GTH Akademie

Highlights 2021

ONLINE

Aktuelle Entwicklungen
in der Hämostaseologie

Tag 1
6. Mai 2021

6.-8. Mai 2021

Vorträge der Referenten

GTH

Inhaltsverzeichnis

Donnerstag 6. Mai 2021

Hämophilie A und B
Christoph Male, Wien

Erworbene Hämostasestörungen
Andreas Tiede, Hannover

Disseminierte intravasale Gerinnung
Florian Langer, Hamburg

Freitag, 7. Mai 2021

Antithrombozytäre Therapie
Daniel Dürschmied, Freiburg

Antikoagulanzien
Jan Beyer-Westendorf, Dresden

Antiphospholipid-Antikörpersyndrom
Ingrid Pabinger, Wien

Samstag, 8. Mai 2021

Angeborene Thrombozytenfunktionsstörungen
Barbara Zieger, Freiburg

Von-Willebrand-Erkrankung
Jan-Dirk Studt, Zürich

Vakzine-induzierte thrombotische Thrombozytopenie
Andreas Greinacher, Greifswald

Vortrag von:

Christoph Male

Hämophilie A und B

Hämophilie A und B: Langzeit-Outcome der Prophylaxe

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Christoph Male
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde
Medizinische Universität Wien
Österreich

Offenlegung möglicher Interessenskonflikte

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Teilnahme an Studien oder Forschungsförderung:
Bayer, Biotest, CSL Behring, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Takeda

Honorare für Vorträge oder Beratung:
Bayer, Biotest, CSL Behring, Grifols, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Takeda, SOBI

Unterstützung für Teilnahme an Kongressen und Fortbildungen:
Bayer, Biotest, CSL Behring, Novo Nordisk, Pfizer

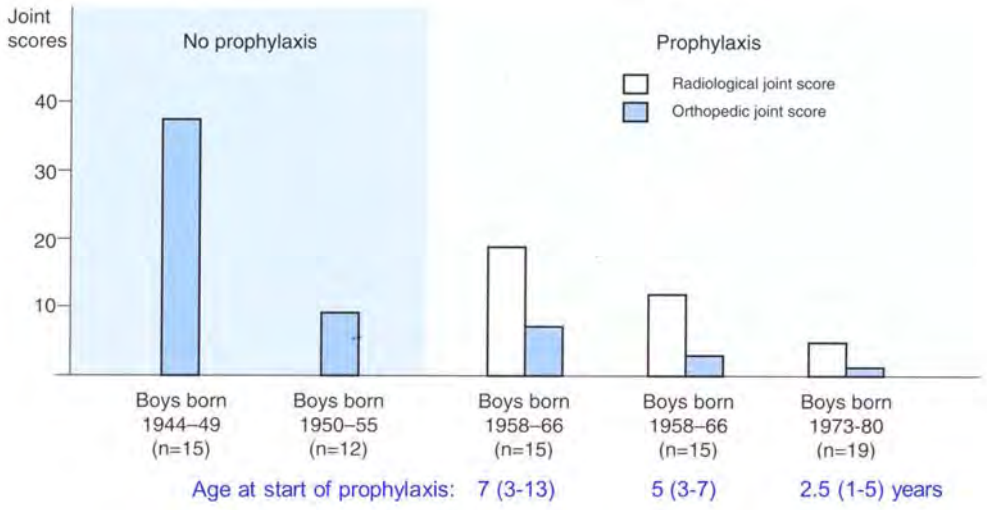
Agenda

- Einleitung: Prophylaxe
- Highlight 1: *Canadian Hemophilia Prophylaxis Study* *
- Highlight 2: *Joint Outcome Continuation Study* **
- Diskussion

* *Feldman et al, Lancet Haematology 2018; 5: e252-60*
** *Warren et al, Blood Advances 2020; 4: 2451-59*

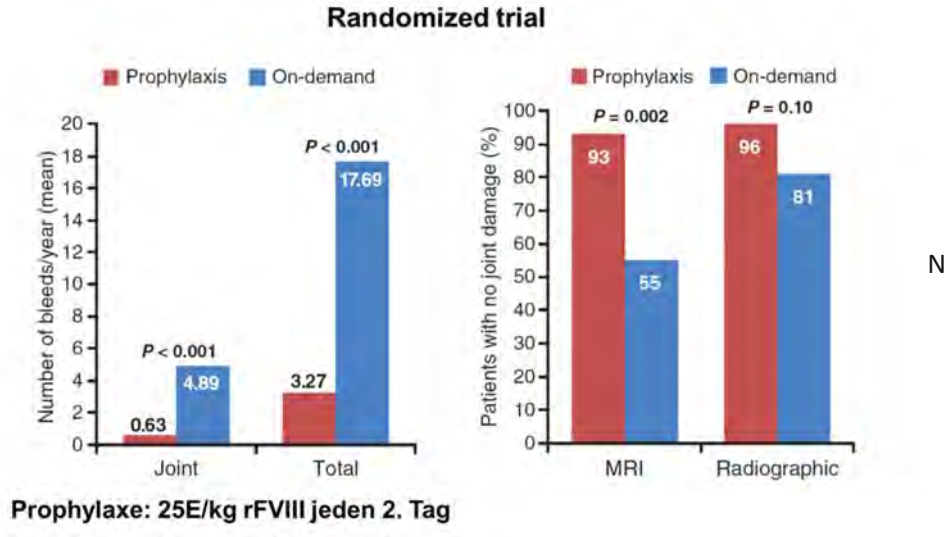
Hämophilie – Langzeit-Outcome

Twenty-five years‘ experience of prophylactic treatment in severe haemophila A and B



Nilssen IM et al, J Intern Med 1992

Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in boys with severe Hemophilia



N=65

Manco-Johnson et al, N Engl J Med 2007; 357. Abbildung modifiziert aus: Berntop, Haemophilia 2009; 15:1219

Hämophilie – Langzeit-Outcome

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Prophylaxe

Vorteile

- Vermeidung lebensbedrohlicher Blutungen
- Vermeidung von Gelenksblutungen
- Vorbeugung der Arthropathie
- Verbesserung der Lebensqualität
- Niedrigeres Inhibitorrisiko

Herausforderungen

- Venenzugang
- Adhärenz
- Kosten

Manco-Johnson et al, N Engl J Med 2007; 357. Abbildung modifiziert aus: Berntop, Haemophilia 2009; 15:1219

WFH Haemophilia Guidelines 2020

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Recommendation 6.1.1:

For patients with hemophilia A or B with a severe phenotype (including patients with moderate hemophilia with a severe phenotype), the WFH strongly recommends that such patients be on prophylaxis sufficient to prevent bleeds at all times, but that prophylaxis should be individualized, taking into consideration patient bleeding phenotype, joint status, individual pharmacokinetics, and patient self-assessment and preference.

REMARK: Individualizing prophylaxis means that if patients continue to experience bleeds, their prophylaxis regimen should be escalated (in dose/frequency or both) to prevent bleeding.

REMARK: In countries with significant healthcare constraints, the WFH still advocates for the use of prophylaxis over episodic therapy but recognizes that less intensive prophylaxis may be used. (consensus based)

Srivastava et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia (3rd ed), Haemophilia 2020;00:1–158

Hämophilie – Langzeit-Outcome

WFH Haemophilia Guidelines 2020

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

TABLE 6-2 Conventional factor prophylaxis with standard half-life clotting factor defined according to its intensity

Prophylaxis intensity	Hemophilia A	Hemophilia B
• High-dose prophylaxis[4]	• 25-40 IU FVIII/kg every 2 days (>4000 IU/kg per year)	• 40-60 IU FIX/kg twice per week (>4000 IU/kg per year)
• Intermediate-dose prophylaxis	• 15-25 IU FVIII/kg 3 days per week (1500-4000 IU/kg per year)	• 20-40 IU FIX/kg twice per week (2000-4000 IU/kg per year)
• Low-dose prophylaxis (with escalation of dose intensity, as needed)[a]	• 10-15 IU FVIII/kg 2-3 days per week (1000-1500 IU/kg per year)	• 10-15 IU FIX/kg 2 days per week (1000-1500 IU/kg per year)

Abbreviations: FIX, factor IX; FVIII, factor VIII; IU, international unit; kg, kilogram.

[a]Should only be taken as the starting point of replacement therapy to be tailored, as possible, to prevent bleeding.

Srivastava et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia (3rd ed), Haemophilia 2020;00:1–158

WFH Haemophilia Guidelines 2020

TABLE 6-1 Conventional factor prophylaxis for hemophilia A and B defined according to when prophylaxis is initiated[1]

Primary prophylaxis	• Regular continuous prophylaxis started in the absence of documented joint disease, determined by physical examination and/or imaging studies, and before the second clinically evident joint bleed and 3 years of age
Secondary prophylaxis	• Regular continuous prophylaxis initiated after 2 or more joint bleeds but before the onset of joint disease; this is usually at 3 or more years of age
Tertiary prophylaxis	• Regular continuous prophylaxis initiated after the onset of documented joint disease. Tertiary prophylaxis typically applies to prophylaxis commenced in adulthood

Recommendation 6.1.2:

For pediatric patients with severe hemophilia A or B, the WFH recommends early initiation of prophylaxis with clotting factor concentrates (SHL or EHL FVIII/FIX) or other hemostatic agent(s) prior to the onset of joint disease and ideally before age 3, in order to prevent spontaneous and breakthrough bleeding including hemarthroses which can lead to joint disease. (consensus based)

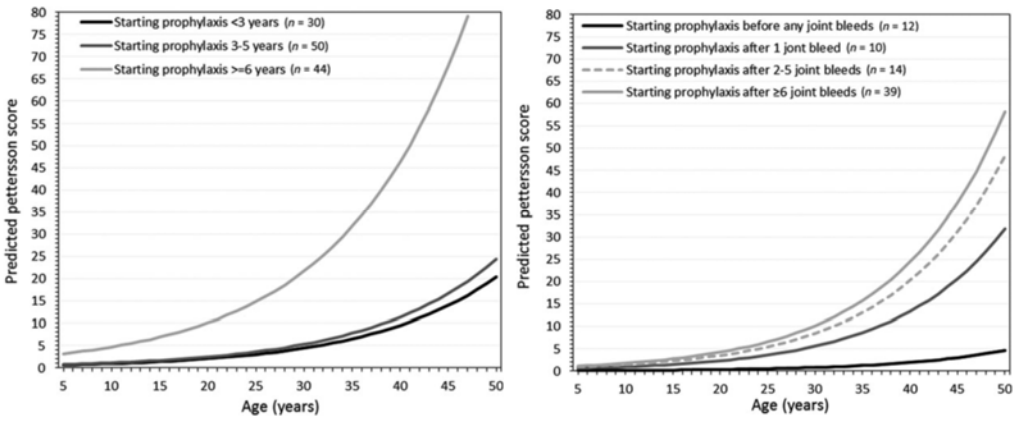
Srivastava et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia (3rd ed), Haemophilia 2020;00:1–158

Hämophilie – Langzeit-Outcome

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Prophylaxestart:
Alter und Anzahl der Gelenksblutungen

N=124, Hämophilie A und B, van Creveld Clinic, Utrecht, NL
Retrospektive Erhebung: Prophylaxestart; radiol. Gelenksscore (Petterson)
Follow-up: Alter median 22 Jahre (IQR 15-30)



Njidam et al., Long-term effects of joint bleeding before starting prophylaxis in severe haemophilia. Haemophilia 2016: 22, 852–858

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Highlight 1:
Individualisiert Frequenz-eskalierte Prophylaxe

Feldman et al.

Tailored frequency-escalated primary prophylaxis for severe haemophilia A: results of the 16-year Canadian Hemophilia Prophylaxis Study longitudinal cohort

Lancet Haematol 2018; 5: e252–60.

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Rationale:

- Wirksamkeit der frühen FVIII-Prophylaxe gut etabliert
- Sehr aufwändig, zumeist zentrale Venenkatheter erforderlich
- Sehr teuer

➢ Individuell nach Blutungshäufigkeit (Blutungstyp!) eskalierte Prophylaxefrequenz

➢ Evaluation in Langzeitstudie

Feldman et al, Lancet Haematology 2018; 5: e252-60

Studienpopulation, Outcome assessment:

- Schwere Hämophilie A (FVIII <2%), Alter 1-2.5 Jahre, normale Gelenke, <3 Gelenksblutungen, kein FVIII Inhibitor
- Start Prophylaxe; Eskalationsregime lt. Tabelle, rekombinantes Standard half-life FVIII-Konzentrat

- Blutungshäufigkeit laut Tagebuch
- Colorado Child Physical Examination Score (CCPES), Hemophilia Joint Health Score
- Konventionelles Röntgen und MRI (6 Gelenke) im Alter 6 und 12 Jahren
- Alltagsaktivität, Lebensqualität

Feldman et al, Lancet Haematology 2018; 5: e252-60

Individualisiert Frequenz-eskalierte Prophylaxe

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Prophylaxeprotokoll: Eskalationskriterien

	Dose of intravenous SHL-rFVIII	Treatment escalation criteria
Step 1	50 IU/kg, once weekly	Any of the following: unacceptable breakthrough bleeding (defined as at least three clinically determined bleeds into any one joint over a consecutive 3-month period); four clinically determined bleeds—either soft tissue bleeds leading to loss of function, or joint bleeds—into any number of joints or muscles over a consecutive 3-month period; or at least five clinically determined bleeds into any one joint while on the same dosage (step) of factor therapy over any period of time
Step 2	30 IU/kg, twice weekly	As above
Step 3	25 IU/kg, alternate days	As above
Further steps	Further increases could occur in dose if criteria were met again	As above

Once a participant was moved up to the next step they continued on this regimen for the rest of the study unless further increases were made. SHL-rFVIII=standard half-life recombinant factor VIII.

Table 1: **The tailored (frequency-escalated) haemophilia primary prophylaxis protocol**

Feldman et al, Lancet Haematology 2018; 5: e252-60

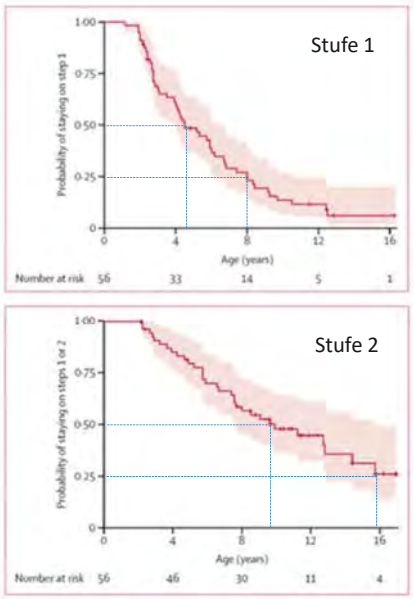
Ergebnisse

N=56

Follow-up: median 10.2 Jahre

(IQR 8.5-13; min-max 0.2-16.1)

Wahrscheinlichkeit,
in Stufe 1
oder Stufe 2
des Prophylaxeregimes zu verbleiben,
nach Alter



Feldman et al, Lancet Haematology 2018; 5: e252-60

Individualisiert Frequenz-eskalierte Prophylaxe

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Jährliche Blutungsraten

	Bleeding rate
Index haemarthroses	0·95 (0·44–1·35; 0·00–13·43)
Other haemarthroses	0·11 (0·00–0·30; 0·00–1·76)
Muscle bleeds	0·29 (0·12–0·59; 0·00–2·34)
Superficial bleeds	2·73 (1·78–4·63; 0·00–18·92)
Mucosal bleeds	0·33 (0·13–0·69; 0·00–7·71)
Life-threatening bleeds	0·00 (0·00–0·00; 0·00–0·13)

Data are median (IQR; range). Rates are calculated as number of bleeds over the study period, per participant, divided by years in the study; the result is the average number of bleeds per participants per year. Index joints are knees, elbows, and ankles.

***Table 3*: Summary of annualised bleeding rates by bleed type**

Feldman et al, Lancet Haematology 2018; 5: e252-60

Jährliche Blutungsraten

- Physikalische Gelenksscores: Sprunggelenke median 1 (0-12), andere median 0
- Radiologische Scores:

	Radiograph*		MRI†					
			Soft tissue		Osteochondral		All	
	Mid-study	Study end	Mid-study	Study end	Mid-study	Study end	Mid-study	Study end
Left ankle	0 (0–0; 0–6)	0 (0–0; 0–8)	1 (0–2; 0–6)	0 (0–2; 0–6)	0 (0–0; 0–4)	0 (0–0; 0–6)	1 (0–2; 0–8)	0 (0–2; 0–11)
Right ankle	0 (0–0; 0–1)	0 (0–0; 0–10)	1 (0–2; 0–6)	0 (0–2; 0–6)	0 (0–0; 0–5)	0 (0–0; 0–6)	1 (0–2; 0–9)	0 (0–2; 0–10)
Left elbow	0 (0–0; 0–4)	0 (0–0; 0–6)	0 (0–1; 0–7)	0 (0–2; 0–7)	0 (0–0; 0–4)	0 (0–0; 0–5)	0 (0–1; 0–11)	0 (0–2; 0–11)
Right elbow	0 (0–0; 0–4)	0 (0–0; 0–9)	0 (0–0; 0–8)	0 (0–2; 0–6)	0 (0–0; 0–5)	0 (0–0; 0–8)	0 (0–0; 0–13)	0 (0–2; 0–14)
Left knee	0 (0–0; 0–0)	0 (0–0; 0–0)	0 (0–0; 0–1)	0 (0–0; 0–2)	0 (0–0; 0–0)	0 (0–0; 0–0)	0 (0–0; 0–1)	0 (0–0; 0–2)
Right knee	0 (0–0; 0–0)	0 (0–0; 0–5)	0 (0–0; 0–4)	0 (0–0; 0–4)	0 (0–0; 0–4)	0 (0–0; 0–1)	0 (0–0; 0–8)	0 (0–0; 0–5)

Data are median (IQR; range). IPSG=International Prophylaxis Study Group. *Mid-study: n=36, median age 7·0 years (2·5; 4·5–9·8); study end: n=37, median age 13·2 years (4·9; 8·1–18·5). †Mid-study: n=43, median age 8·6 years (2·4; 6·2–11·6); study end: n=35, median age 12·4 years (4·8; 8·3–18·5).

Table 4: **Pettersson radiograph scores and IPSG-17 point MRI scores at the mid-study and study end timepoints**

- Alltagsaktivität, Wohlbefinden und Lebensqualität generell gut.

Feldman et al, Lancet Haematology 2018; 5: e252-60

Individualisiert Frequenz-eskalierte Prophylaxe

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Konklusion:

Das kanadische Regime einer (primären) individualisiert Frequenz-eskalierten Prophylaxe konnte laut dieser Langzeitbeobachtung

- eine gute Lebensqualität und Aktivität im Alltag
- wenig Arthropathie
- relativ selten zentrale Venenkatheter (38%)
- substantielle Kostenersparnis

im Vergleich mit anderen Prophylaxestudien erzielen

Feldman et al, Lancet Haematology 2018; 5: e252-60

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Highlight 2:
Frühe versus späte Prophylaxe

Warren et al.

Young adult outcomes of childhood prophylaxis for severe hemophilia A: results of the Joint Outcome Continuation Study

Blood Advances 2020; 4: 2451-59.

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Fragestellung:

- Vergleich von frühem vs spätem (Alter >6 Jahre) Prophylaxestart
- Langzeit-Outcome (→ Alter 18 Jahre)

Studienpopulation, Follow-up:

- **Joint Outcome Study (JOS)**: Schwere Hämophilie A (FVIII <2%), Alter <2.5 J, <3 Gelenksblutungen, gesunde Gelenke, kein Inhibitor
  RCT Prophylaxe vs on-demand Behandlung (n=65)
  Manco-Johnson, NEJM 2007

- **Joint Outcome Continuation Study (JOS-C)**:
  Prophylaxe für alle ab dem Alter von etwa 6 Jahren (n=37)

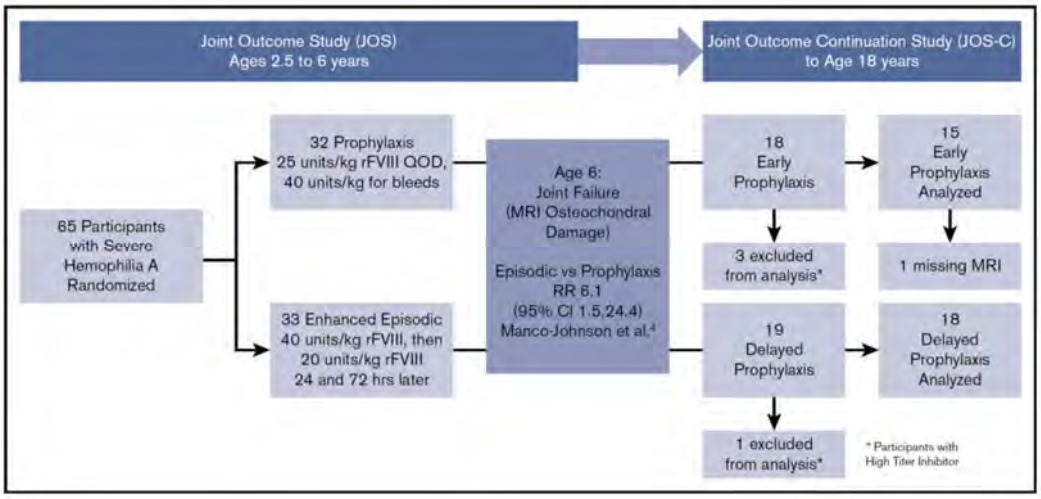
  Retro/prospektive Datenerfassung:
  - Blutungshäufigkeit (laut Tagebüchern, Krankenakten)
  - Colorado Pediatric Joint Assessment Scale (CPJAS)
  - MRI im Alter von 6, 14, und 18 Jahren
  - Sportliche Aktivität; Lebensqualität

Warren et al, Blood Advances 2020; 4: 2451-59

Frühe versus späte Prophylaxe

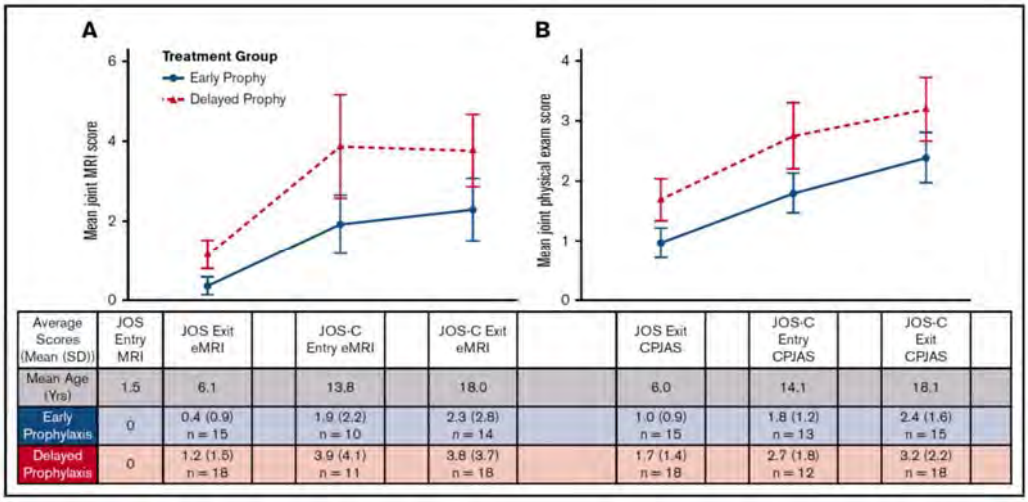
GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Studienabfolge:



Warren et al, Blood Advances 2020; 4: 2451-59

Longitudinales Outcome: Gelenksscore, MRI



Average Scores (Mean (SD))	JOS Entry MRI	JOS Exit eMRI	JOS-C Entry eMRI	JOS-C Exit eMRI	JOS Exit CPJAS	JOS-C Entry CPJAS	JOS-C Exit CPJAS
Mean Age (Yrs)	1.5	6.1	13.8	18.0	6.0	14.1	18.1
Early Prophylaxis	0	0.4 (0.9) n = 15	1.9 (2.2) n = 10	2.3 (2.8) n = 14	1.0 (0.9) n = 15	1.8 (1.2) n = 13	2.4 (1.6) n = 15
Delayed Prophylaxis	0	1.2 (1.5) n = 18	3.9 (4.1) n = 11	3.8 (3.7) n = 18	1.7 (1.4) n = 18	2.7 (1.8) n = 12	3.2 (2.2) n = 18

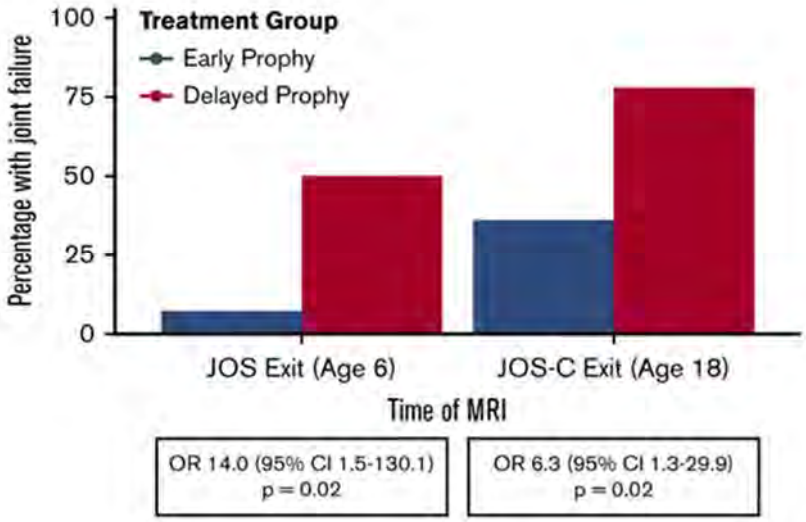
Extended MRI score 0-45 CPAJAS 0-31

Warren et al, Blood Advances 2020; 4: 2451-59

Frühe versus späte Prophylaxe

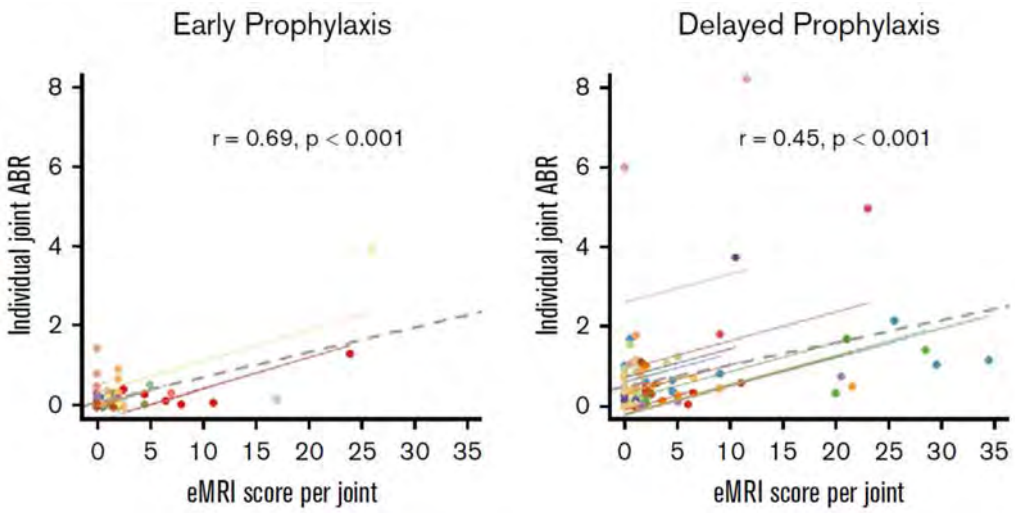
GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Gelenksschäden im Alter 6 vs 18 Jahre:



Warren et al, Blood Advances 2020; 4: 2451-59

Korrelation Gelenksblutungsrate (ABR) vs MRI Score



Warren et al, Blood Advances 2020; 4: 2451-59

Frühe versus späte Prophylaxe

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Konklusion:

- Späte Prophylaxe (Start >6 Jahre) ist langfristig mit höheren Blutungsraten, physikalischen und MRI Gelenksscores verbunden
- Auch frühe Prophylaxe (Start <2.5 Jahre) kann fortschreitende Gelenksschäden nicht gänzlich verhindern
- Trotz relativ geringer ABR zeigen sich Gelenksschäden im MRI

Warren et al, Blood Advances 2020; 4: 2451-59

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Diskussion

- Individualisiert Frequenz-eskalierte Prophylaxe* versus frühe volldosierte Prophylaxe (alle 2 Tage)**:
  - Beide Studien nicht obligat primäre Prophylaxe
  - Unterschiedliche Rationalen: individuelle Optimierung vs Proof-of-concept
  - Nicht-kontrollierte Studie vs (ursprünglich randomisierte) Vergleichsstudie
  - Relativ geringe Fallzahlen; Selektion
  - Unterschiedliche Dauer des Follow-up
  - Unterschiedliche Scores und Kriterien der Gelenksbeurteilung

* *Feldman et al, Lancet Haematology 2018; 5: e252-60*
** *Warren et al, Blood Advances 2020; 4: 2451-59*

Hämophilie – Langzeit-Outcome

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Zusammenfassung

- Auch frühe Standard-Prophylaxe nicht ausreichend, um Gelenksschäden komplett zu verhindern
- Prophylaxestart so früh wie möglich, um idealerweise jegliche Gelenksblutungen davor zu vermeiden
- Individualisierung der Prophylaxe nach Blutungstyp und Aktivität jedenfalls von Vorteil; cave: subklinische Gelenksblutungen
- Reduzierte, individuell eskalierte Prophylaxe für viele Länder ökonomisch machbarer
- Neue Behandlungsoptionen (EHL, NRT) erlauben wahrscheinlich eine wirksamere Prophylaxe, aber Langzeit-Outcomedaten noch nicht verfügbar

Vortrag von:

Andreas Tiede

Erworbene Hämostasestörungen

Erworbene Hämostasestörungen

Prof. Dr. Andreas Tiede

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Offenlegung möglicher Interessenskonflikte

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Teilnahme an Studien oder Forschungsförderung:
Bayer, Biotest, Chugai, CSL Behring, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, SOBI, Takeda

Honorare für Vorträge oder Beratung:
Bayer, Biotest, Chugai, CSL Behring, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, SOBI, Takeda

Sonstiges:
Keine

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Agenda

1. Erworbene thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (aTTP)
2. Hämostase-Management bei extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO)

**Referenz oder Fußnote*

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

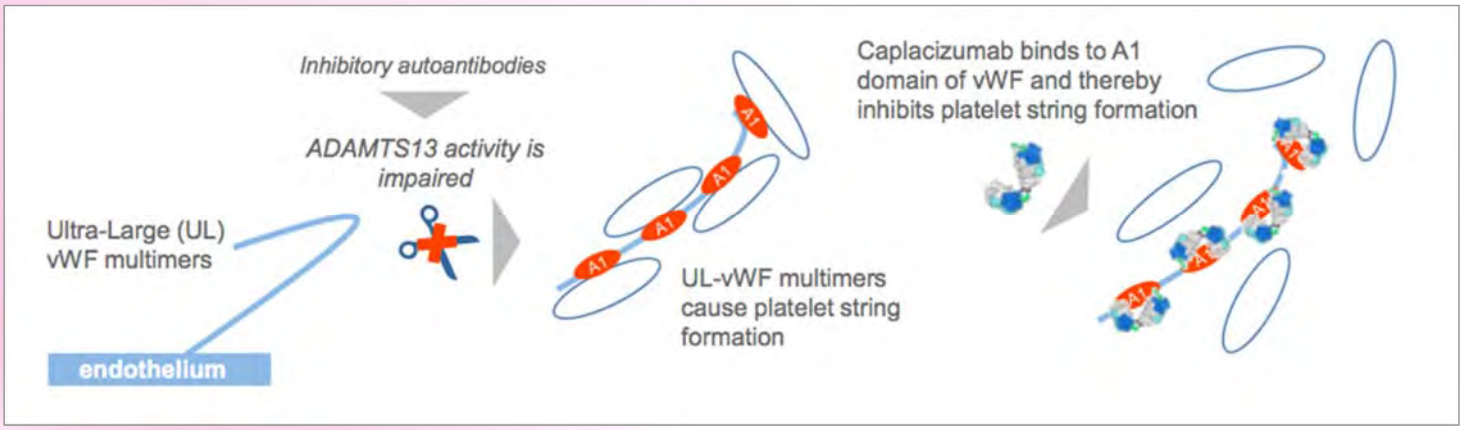
Erworbene TTP

Völker et al.

Treatment of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura without plasma exchange in selected patients under caplacizumab

J Thromb Haemost. 2020 Nov; 18 (11): 3061-3066

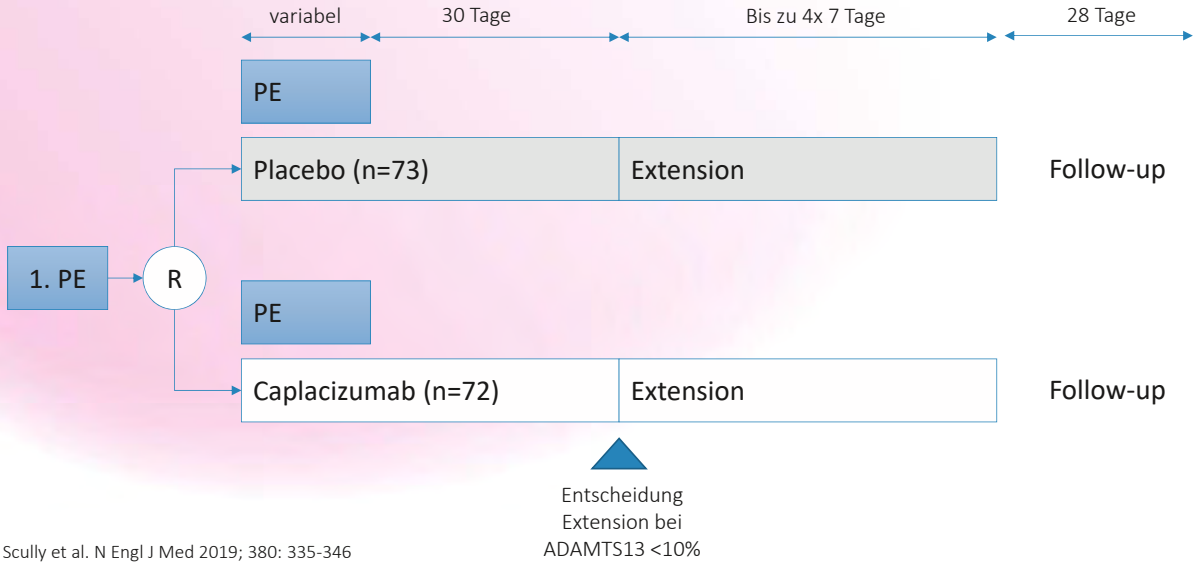
Hintergrund



Mode of action of caplacizumab. 02.10.2017. www.european-biotechnology.com

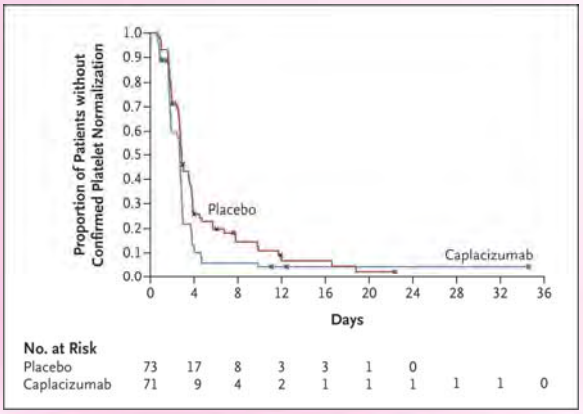
HERCULES Phase-3-Studie

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie



Scully et al. N Engl J Med 2019; 380: 335-346

HERCULES Phase-3-Studie



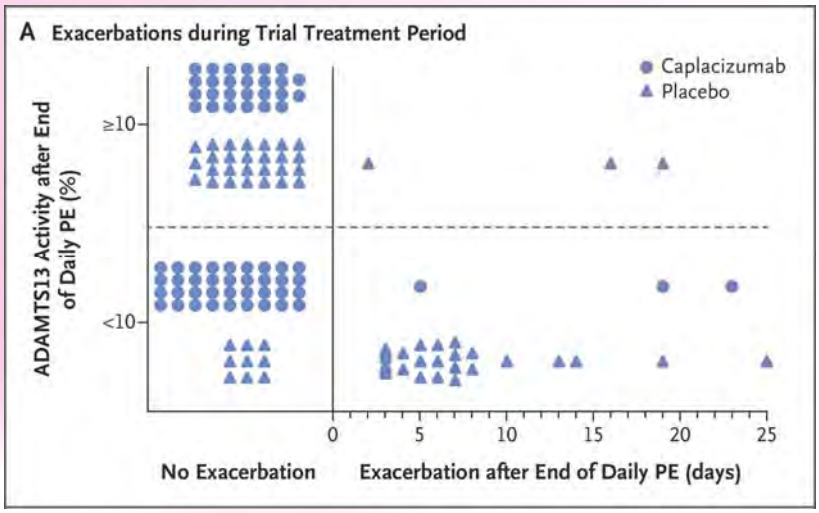
Primärer Endpunkt:
Tage bis Normalisierung der Thrombozyten
50. Perzentile: Caplacizumab 2,69 vs. Placebo 2,88
75. Perzentile: Caplacizumab 2,95 vs. Placebo 4,50 (p=0.01)

Sekundärer Endpunkt:
TTP-bedingter Tod, Rekurrenz oder TE-Event
Caplacizumab 12% vs. Placebo 49% (p<0.001)

Scully et al. N Engl J Med 2019; 380: 335-346

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

HERCULES Phase-3-Studie



Scully et al. N Engl J Med 2019; 380: 335-346

Erworbene TTP

Caplacizumab ohne PE

- Fallserie aus Österreich und Deutschland
- Fälle retrospektiv ausgewählt aus 60+ Fällen in 30+ Kliniken
- Kein geplantes, einheitliches Behandlungsprotokoll

Völker et al. J Thromb Haemost 2020; 18: 3061–3066

Erworbene TTP

Charakteristika der Patientinnen

	Patient 1 (A)	Patient 2, 1st episode (B)	Patient 2, 2nd episode (C)	Patient 3 (D)	Patient 4 (E)	Patient 5 (F)	Patient 6 (G)	Median (IQR)	Percent (%)
Age at diagnosis, years	25	31	31	46	34	62	75	40.0 (31.8-58)	
Sex	Female	Female		Female	Female	Female	Female		6/6 (100%)
Relapse of known TTP	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes		5/7 (71.4%)
BMI, kg/sqm	27.7	37.0	37.0	35.9	25.7	25.0	32.8	30.3 (26.2-35.1)	
Race	Caucasian	Caucasian		Caucasian	Caucasian	Caucasian	Caucasian		6/6 (100%)
Reason for omission of plasma exchange	Patient refused central line	Oligo-symptomatic and patient	Oligo-symptomatic and patient decision	Oligo-symptomatic and patient decision	Poor venous access	Oligo-symptomatic and patient decision	Poor venous access		
Neurologic symptoms	Facial paresthesia, aphasia	None	None	None	Aphasia, cephalgia, large acute infarction, multiple small non-recent infarctions	None	Yes, unspecified		3/7 (42.9%)
Renal involvement	Proteinuria, high creatinine	None	None	Proteinuria, high creatinine	Proteinuria, high creatinine	None	Proteinuria		4/7 (57.1%)
Cardiac involvement	None	None	None	None	High troponin (>5 x ULN)	None	High troponin (>2 x ULN)		2/7 (28.6%)
Initial platelet count, G/L	17	62	63	10	7	76	5	17 (8.5-62.5)	
Initial LDH, U/L	902	298	305	828	632	283	1336	632 (301-865)	
Maximum anti-ADAMTS13 inhibitor, unit as indicated*	73 U/mL	99 U/mL	57 U/mL	99 U/mL	4 BU/mL	45 U/mL	7.27 BU/mL		
No. of caplacizumab doses	13	8	8	109 (ongoing)[b]	11	10	26	11 (9-19.5)	
Additional Treatments	GC, RTX	GC	GC	GC, RTX	GC, RTX	GC	GC, RTX		GC: 100% RTX: 57.1%

Erworbene TTP

Individuelle Patientinnen

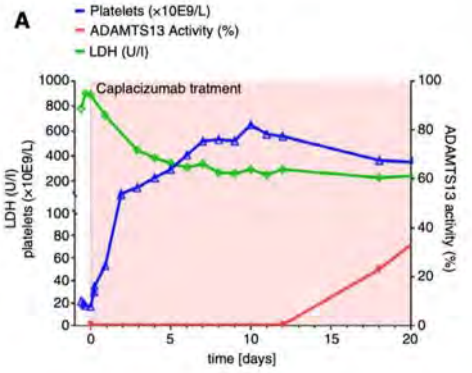
GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

- Fazialis-Parese, Aphasie, Petechien
- MRT: keine Ischämie
- Thrombozyten 17 /nl, Hb 7,5 g/dl, LDH 902 U/l, Fragmentozyten 4,6%

- Patient wünscht nach Aufklärung keine PE

- Caplacizumab Erstdosis 10 mg i.v.
- Glucocorticoide, Rituximab

- Thr.-Anstieg nach **6 h** auf 35 /nl



Völker et al. J Thromb Haemost 2020; 18: 3061–3066

Erworbene TTP

Charakteristika der Patientinnen

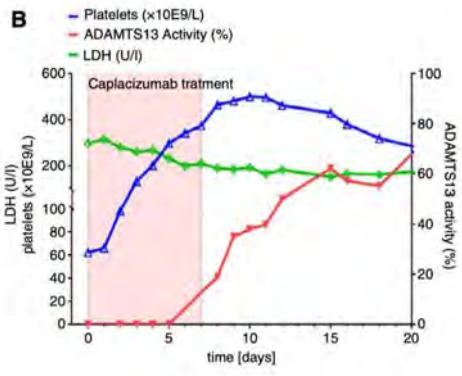
GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

- ED 2011
- Rezidiv 08/2019 mit Hämatomen
- Thrombozyten 62 /nl, LDH 298 U/l, ADAMTS13 Akt. nicht nachweisbar, Inhibitor 99 U/ml

- Wegen milder Klinik und Patientenwunsch keine PE

- Caplacizumab und Glucocorticoide

- Thr.-Anstieg nach **48 h** auf 134 /nl
- Symptome gebessert



Völker et al. J Thromb Haemost 2020; 18: 3061–3066

Erworbene TTP

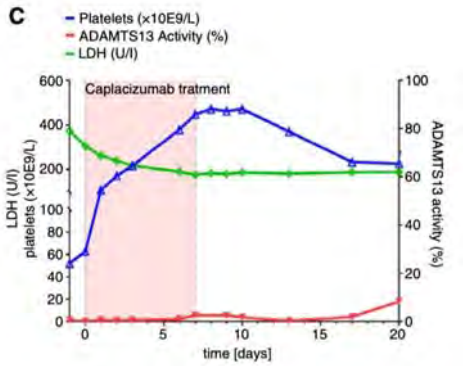
Charakteristika der Patientinnen

- Gleiche Patientin wie in (B)
- Erneutes Rezidiv 02/2020 mit Bauchschmerzen
- Thrombozyten 92 /nl, LDH 250 U/l, ADAMTS13 Akt. nicht nachweisbar, Inhibitor 55 U/ml

- Wegen milder Klinik und Patientenwunsch keine PE

- Caplacizumab und Glucocorticoide

- Thr.-Anstieg nach **48 h** auf 171 /nl
- Symptome gebessert



Völker et al. J Thromb Haemost 2020; 18: 3061–3066

Erworbene TTP

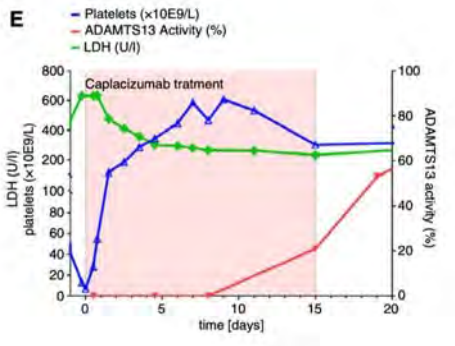
Charakteristika der Patientinnen

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

- Rückenschmerzen 11/2019, kein Labor
- Allgemeine Schwäche und Rückenschmerzen 12/2019
- Thrombozytopenie, LDH-Erhöhung, Kreatinin-Erhöhung
- MRT mit älteren und frischen zerebralen Ischämien 11/2020
- Troponin-Erhöhung und Kreatinin-Anstieg
- Thrombozyten 7 /nl

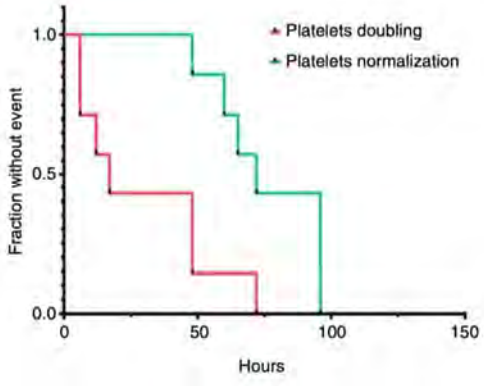
- Caplacizumab, Glucocorticoide, Rituximab

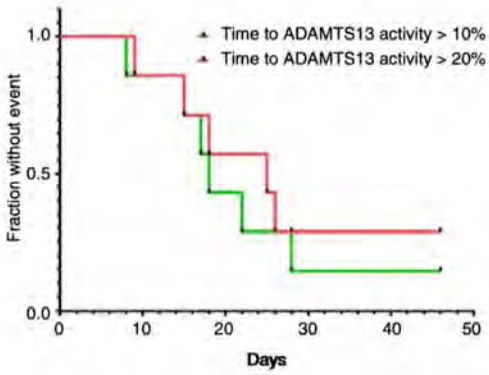
- Thr.-Anstieg nach **12 h** auf 28 /nl
- Geplante PE abgesagt



Völker et al. J Thromb Haemost 2020; 18: 3061–3066

Endpunkte





Völker et al. J Thromb Haemost 2020; 18: 3061–3066

Erworbene TTP

Schlussfolgerungen

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

- In ausgewählten Patient*innen kann eine Behandlung mit Caplacizumab und Steroiden ohne PE erfolgen
  - Mildere Symptomatik
  - Kontraindikationen gegen gefrorenes Frischplasma
  - Probleme bei ausreichend großem IV-Zugang
  - Einwilligung

- Möglichst sofortige Gabe der ersten Dosis Caplacizumab
- Fortführung bis ADAMTS13 >10% (zwei Messungen)

Völker et al. J Thromb Haemost 2020; 18: 3061–3066

Erworbene TTP

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Plasma exchanges remain the mainstay of aTTP treatment in severely symptomatic patients or those that do not rapidly respond to glucocorticoid and caplacizumab treatment.

Völker et al. J Thromb Haemost 2020; 18: 3061–3066

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

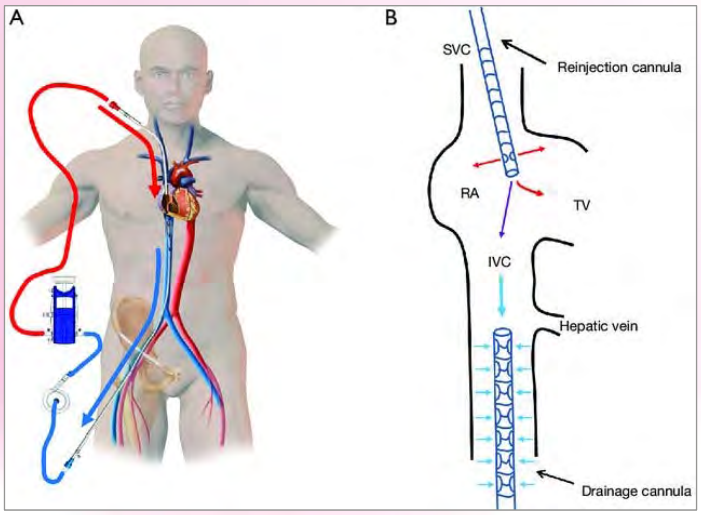
Hämostase-Management bei ECMO

Seeliger et al.

Comparison of anticoagulation strategies for veno-venous ECMO support in acute respiratory failure

Crit Care 2021 Jan; 24(1):701

Hintergrund



Herausforderungen für das Hämostase-Management

- Mechanische Hämolyse
- Device-Thrombose
- Systemische Thromboembolien
- Systemische Blutungsneigung
  - Antikoagulation
  - Erworbenes von-Willebrand-Syndrom
  - Thrombozyten-Funktionsstörungen

Banfi et al. J Thor Dis 2016; 8 (12) :3762-3773

ECMO und Hämostase

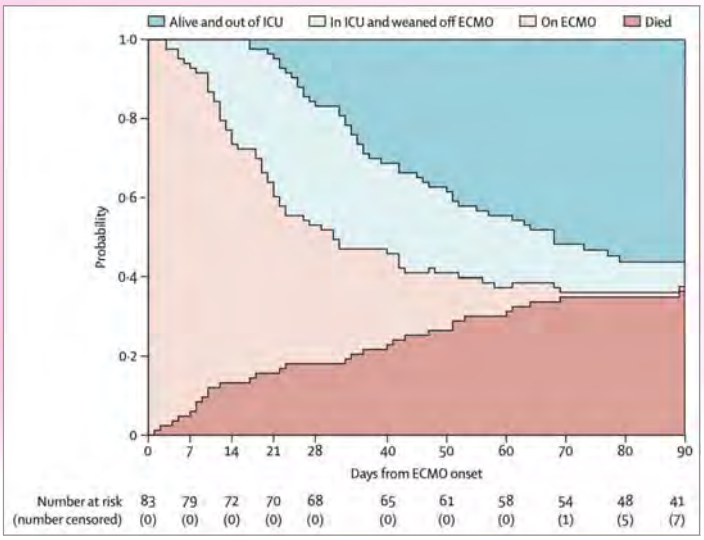
EOLIA Phase-3-Studie

RCT zum Einsatz der ECMO bei ARDS

	ECMO-Gruppe (n=124)	Kontroll-Gruppe (n=125)	Absolute Risikodifferenz (95% CI)
Blutung mit Transfusionsbedarf	57 (46%)	35 (28%)	18% (6 bis 30)
Massive Blutung	3 (2%)	1 (1%)	2% (-2 bis 6)
Ischämischer Stroke	0	6 (5%)	-5% (-10 bis -2)

Combes A et al. N Engl J Med. 2018; 378 (21): 1965-75

COVID-19 ECMO Kohorte



Heparin Ziel APTT 60-75 s oder Anti-Xa 0,3-0,5 U/ml

Massive Blutungen: 35 (42%)
Hämorrh. Stroke: 4 (5%)
Hämatothorax: 7 (8%)

Lungenembolie: 16 (19%)

Schmidt M et al. Lancet Respir Med 2020; 8: 1121-38

ECMO und Hämostase

RCT zur Heparin-Dosis

	High dose (n=16)	Low dose (n=16)	P
Ziel	APTT 50-70 s	<45 s	
Dosis (IU/d)	20.710 (15.343-27.954)	11.742 (8.601-16.031)	0,004
APTT (s)	55,5 (50,4-61,2)	48,1 (43,5-53,2)	0,04
Anti-Xa (IU/ml)	0,27 (0,17-0,42)	0,11 (0,07-0,18)	0,01

Geometrische Mittelwerte und 95% Konfidenzintervalle

Aubron et al. Crit Care Med. 2019;47:e563–71.

Nicht-randomisierter Zentrumsvergleich

	Zentrum 1 („High dose“) (n=117)	Zentrum 2 („Low dose “) (n=101)
Ziel	ACT 140-180 s	APTT 35-40 s

Primärer Endpunkt:
Oxygenator-Wechsel in den ersten 15 Tagen

Sekundäre Endpunkte:
ICU-Mortalität in den ersten 30 Tagen
Massive Blutung
Symptomatische thromboembolische Ereignisse

Statistik:
Cox-Regression unter Einbeziehung relevanter Basischarakteristika

Seeliger et al. Crit Care 2021 Jan; 24(1):701

ECMO und Hämostase

Basischarakteristika

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Table 1 Baseline characteristics

	ALL (n=218)	High-dose group (n=117)	Low-dose group (n=101)	P value
Baseline Characteristics				
Gender, n (%), male	153 (70.2)	85 (72.6)	68 (67.3)	0.392
Age, median (IQR), years	49 (38–60)	46 (29–55)	54 (44–62)	<0.001
BMI, median (IQR), kg/m²	27.7 (24.2–30.9)	26.2 (22.5–29.4)	29.1 (26.0–33.2)	<0.001
SAPS II (IQR)	47 (37–56)	46 (36–57)	47 (37–55)	0.871
SOFA Score (IQR)	9 (8–10)	9 (7–10)	9 (8–10)	0.650
Respiration-sub-score	4	4	4	
Coagulation-sub-score	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–2)	0.573
Liver-sub-score	0 (0–1)	0 (0–2)	0 (0–1)	0.059
Cardiovascular-sub-score	4 (3–4)	4 (3–4)	4 (3–4)	0.151
Renal-sub-score	1 (0–4)	1 (0–4)	1 (0–2)	0.004
RESP-Score (IQR)	1 (-2–3))	1 (-1–3)	0 (-2–3)	0.002
Sepsis, n (%)	184 (84.4)	88 (75.2)	96 (95.1)	<0.001
Primary ARDS, n (%)	173 (79.4)	104 (88.9)	69 (68.3)	<0.001
Immunocompromised, n (%)	68 (31.2)	31 (26.5)	37 (36.6)	0.107
Liver failure*	53 (24.3)	34 (29.1)	19 (18.8)	0.079
Comorbidities, n (%)				
Diabetes mellitus	42 (19.4)	19 (16.4)	23 (22.8)	0.234
Arterial hypertension	76 (35.0)	34 (29.3)	42 (41.6)	0.059
Coronary artery disease	21 (9.6)	7 (6.0)	14 (13.9)	0.049
Malignancy (solid)	8 (3.7)	2 (1.7)	6 (5.9)	0.098
Malignancy (Hematologic)	14 (6.4)	8 (6.8)	6 (5.9)	0.788

Hämostase

	ALL (*n* = 218)	High-dose group (*n* = 117)	Low-dose group (*n* = 101)	*P* value
Baseline fibrinogen, g/L (IQR)	4.7 (3.3–6.2)	6.7 (3.3–6.4)	4.8 (3.4–6.1)	*0.611*
Minimal fibrinogen, g/L (IQR)	2.2 (1.4–3.4)	2.5 (1.6–3.5)	2.0 (1.2–3.4)	*0.030*
Baseline d-dimers, mg/L (IQR)	7.6 (3.6–15.4)	5.4 (2.6–12.7)	8.3 (4.4–16.5)	*0.010*
Maximum d-dimers, mg/L (IQR)	30 (19.3–35)	28.5 (13–30)	35 (33.4–35)	*< 0.001*
Baseline antithrombin III, % (IQR)	67 (53–86)	79 (60–93)	60 (44–75)	*< 0.001*
Minimum antithrombin III, % (IQR)	59 (45–76)	69 (56–84)	48 (37–62)	*< 0.001*
Antithrombin III substitution, n (%)	29 (13.3)	8 (6.8)	21 (21)	*0.002*
Baseline thrombocyte count, thousand / µL (IQR)	174 (101–265)	167 (109–269)	183 (97–263)	*0.878*
Minimum thrombocyte count, thousand / µL (IQR)	62 (36–88)	65 (33–106)	60 (40–81)	*0.868*

Seeliger et al. Crit Care 2021 Jan; 24(1):701

Heparin-Dosierung

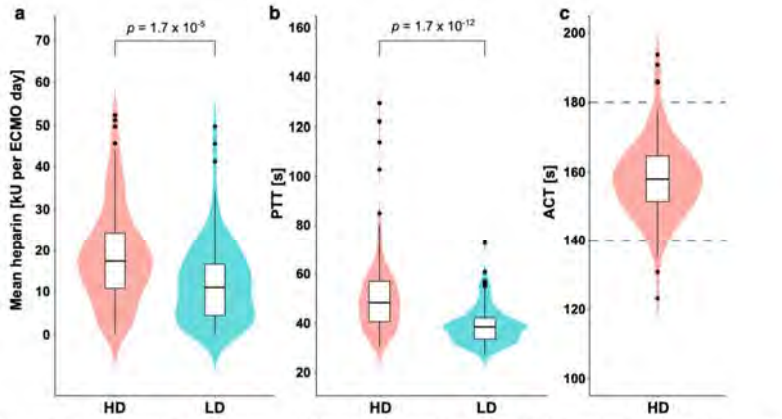


Fig. 4 Mean units of UFH administered per day (**a**); mean partial thromboplastin time (PTT) during ECMO (**b**) and mean activated clotting time (ACT) in the high-dose (HD) UFH group (**c**). *ECMO* extracorporeal membrane oxygenation, *HD* high dose heparin groups, *LD* low dose heparin group, *PTT* partial thromboplastin time, *ACT* activated clotting time, *UFH* unfractionated heparin

Seeliger et al. Crit Care 2021 Jan; 24(1):701

Primärer Endpunkt

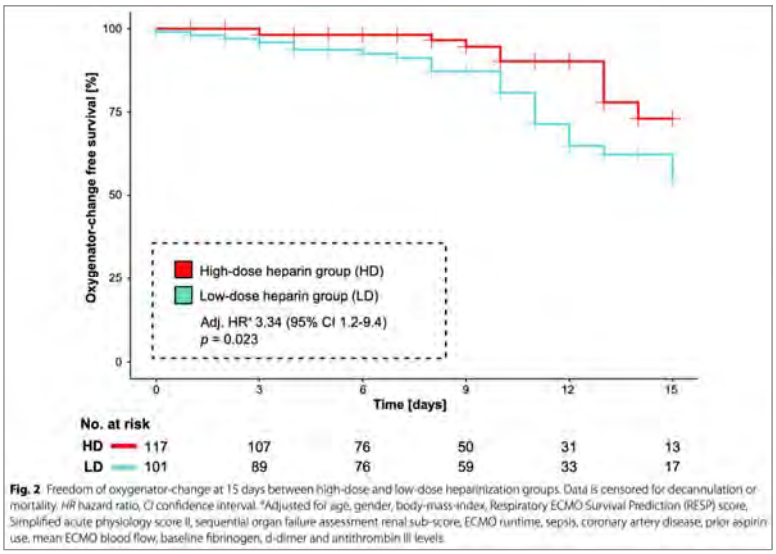


Fig. 2 Freedom of oxygenator-change at 15 days between high-dose and low-dose heparinization groups. Data is censored for decannulation or mortality. *HR* hazard ratio, *CI* confidence interval. *Adjusted for age, gender, body-mass-index, Respiratory ECMO Survival Prediction (RESP) score, Simplified acute physiology score II, sequential organ failure assessment renal sub-score, ECMO runtime, sepsis, coronary artery disease, prior aspirin use, mean ECMO blood flow, baseline fibrinogen, d-dimer and antithrombin III levels

Seeliger et al. Crit Care 2021 Jan; 24(1):701

ECMO und Hämostase

Primärer Endpunkt

Characteristic	Unadj. Risk, No./Total Exposed	Unexposed	Unadj. HR (95% CI)	P	Adj. HR (95% CI)	P
Low dose heparinization	101/218	117/218	2.41 (1.2-5.0)	.019	3.34 (1.2-9.4)	.023
Age, per 10y			0.90 (0.7-1.1)	.341	0.87 (0.7-1.2)	.368
Female	65/218	153/218	1.08 (0.5-2.2)	.828	0.75 (0.3-1.7)	.489
BMI			1.01 (1.0-1.0)	.506	1.03 (1.0-1.1)	.232
RESP-Score			1.04 (1.0-1.1)	.373	1.03 (0.9-1.1)	.577
SAPS-II			0.96 (0.9-1.0)	.004	0.95 (0.9-1.0)	.024
SOFA Renal Subscore			0.75 (0.6-1.0)	.038	0.84 (0.6-1.2)	.322
ECMO runtime			1.01 (1.0-1.0)	.373	1.00 (1.0-1.0)	.893
Sepsis	184/218	34/218	1.28 (0.5-3.6)	.647	1.19 (0.4-3.7)	.766
CAD	21/218	197/218	1.16 (0.4-3.3)	.777	0.46 (0.1-2.6)	.384
ASS	31/218	187/218	1.26 (0.5-3.3)	.629	2.33 (0.5-11)	.295
ECMO flow			1.14 (0.8-1.6)	.492	0.87 (0.5-1.5)	.603
Baseline fibrinogen			1.00 (0.8-1.2)	.966	1.08 (0.9-1.3)	.443
Baseline d-dimers			1.00 (1.0-1.0)	.703	0.99 (0.9-1.0)	.531
Baseline antithrombin III			1.00 (1.0-1.0)	.605	1.00 (1.0-1.0)	.973

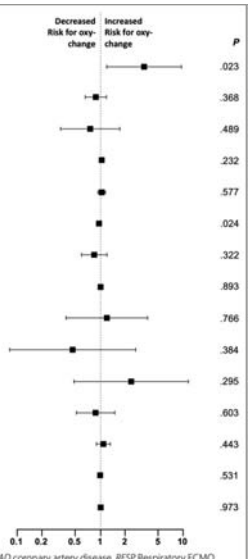


Fig. 3 Multivariable cox regression model for oxygenator change. *BMI* body mass index, *CAD* coronary artery disease, *RESP* Respiratory ECMO Survival Prediction score, *SAPS* simplified acute physiology score, *SOFA* sequential organ failure assessment

Nur LD-Heparin war signifikant mit Notwendigkeit des Oxygenator-Wechsels verknüpft

Seeliger et al. Crit Care 2021 Jan; 24(1):701

Sekundäre Endpunkte

	ALL ($n=218$)	High-dose group ($n=117$)	Low-dose group ($n=101$)	*P* value
Severe bleeding events, n (%)	37 (17.0)	23 (19.7)	14 (13.9)	0.256
Gastrointestinal / intrabdominal	12 (5.5)	5 (4.3)	7 (6.9)	
Intracranial	7 (3.2)	7 (6.0)	0	
Intrathoracic	16 (7.3)	10 (8.5)	6 (5.9)	
Cannula site	2 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.0)	
Ear-nose-throat	1 (0.5)	1 (0.8)	0	
RBC transfusions	7 (3–13)	6 (2–10)	8 (6–19)	< 0.001
Platelet transfusions	1 (0–5)	0 (0–1)	4 (0–10)	< 0.001
Thromboembolic events, n (%)	27 (12.4)	8 (6.8)	19 (19)	0.007
Intraabdominal embolism / thrombosis	5 (2.3)	3 (2.5)	2 (2.0)	
Venous thrombosis	12 (5.5)	4 (3.4)	7 (6.9)	
Pulmonary embolism	3 (1.8)	1 (0.9)	2 (2.0)	
Peripheral arterial embolism	2 (0.9)	0	2 (2.0)	
ECMO filter embolism	3 (1.8)	0	3 (3.0)	
ECMO cannula thrombosis	1 (0.5)	0	1 (1.0)	
Ischemic stroke	2 (0.9)	0	2 (2.0)	
Heparin-induced thrombocytopenia, n (%)	3 (1.4)	1 (0.9)	2 (2.0)	
30-day ICU mortality	70 (32.1)	39 (33.3)	31 (30.7)	0.110
Overall ICU mortality	91 (41.7)	47 (40.2)	44 (43.6)	0.612

ECMO **extracorporeal membrane oxygenation,** ***ICU*** **intensive care unit,** ***RBC*** **red blood cells,** ***UFH*** **unfractionated heparin**

Seeliger et al. Crit Care 2021 Jan; 24(1):701

Schlussfolgerungen

- Der Trend zu immer weniger Antikoagulation stößt an Grenzen
- Niedrigere Heparin-Dosis war verknüpft mit:
  - Häufigerem Oxygenator-Wechsel
  - Mehr thromboembolischen Ereignissen
- Einschränkungen
  - Retrospektives Design
  - Zentrumseffekte

Seeliger et al. Crit Care 2021 Jan; 24(1):701

Prospective randomized validation with standardized bleeding management and ECMO settings is needed to confirm these findings.

Seeliger et al. Crit Care 2021 Jan; 24(1):701

Vortrag von:

Florian Langer

Disseminierte intravasale Gerinnung

Disseminierte intravasale Gerinnung

Prof. Dr. Florian Langer

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Offenlegung möglicher Interessenskonflikte

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Teilnahme an Studien oder Forschungsförderung:

Bayer, Chugai, CSL Behring, Intersero, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, SOBI

Honorare für Vorträge oder Beratung:

Alexion, Aspen, Baxalta, Bayer, Boehringer Ingelheim, BMS, Chugai, CSL Behring, Daiichi Sankyo, Grifols, LEO Pharma, Mitsubishi Tanabe Pharma, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Sanofi, Shire, Siemens, SOBI, Stago, Werfen

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Agenda

1. rhsTM (ART-123) bei Patienten mit septischer Koagulopathie (SCARLET)[1]
2. Antithrombin bei Patienten mit septischer DIC (J-SEPTIC DIC)[2]
3. Marker der Fibringenerierung bei Patienten mit septischem Schock (SepsisCoag)[3]
4. Direkte orale Antikoagulantien (DOAKs) bei DIC[4]

[1] *Vincent et al. JAMA 2019; 321: 1993-2002*
[2] *Hayakawa et al. Clin Appl Thromb Hemost 2018; 24: 874-83*
[3] *Gris et al. Br J Haematol 2018; 183: 636-47*
[4] *Lippi et al. Semin Thromb Hemost 2020; 46: 457-64*

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Disseminierte intravasale Gerinnung

State of the Art

Die **DIC** (*disseminated intravascular coagulation*) ist gekennzeichnet durch

- systemische Aktivierung des Hämostasesystems
- diffuse intravaskuläre Bildung von Thrombin und Fibrin
- Thrombozytenaktivierung
- ggf. Thrombosierung kleinerer/mittlerer Blutgefäße mit Organdysfunktion
- ggf. schwere Blutungskomplikationen
- ursächliche Grunderkrankung (z.B. Sepsis, Trauma, Malignom)

Abhängig von Pathomechanismus und Symptomatik **4 DIC-Typen**

Taylor et al. Thromb Haemost 2001; 86: 1327-30
Wada et al. J Intensive Care 2014; 2: 15

Disseminierte intravasale Gerinnung

Typ 1

DIC mit Blutungsphänotyp oder

DIC mit vorwiegender Hyperfibrinolyse

- z.B. bei akuter Promyelozytenleukämie (APL) oder Aortenaneurysma
- (Reaktive) Hyperfibrinolyse mit gesteigerter Plasmingenerierung
- Diffuse Blutungsneigung

Wada et al. J Intensive Care 2014; 2: 15

Disseminierte intravasale Gerinnung

Typ 2

DIC mit Organversagen oder

DIC mit vorwiegender Hyperkoagulabilität oder

DIC mit Hypofibrinolyse

- z.B. bei Sepsis
- Expression/Freisetzung von TF, PAI-1, DNA, Histonen, Proteasen, NETs
- Diffuse Thrombosierung der Organmikrozirkulation

Wada et al. J Intensive Care 2014; 2: 15

Typ 3

DIC mit massivem Blutungsphänotyp oder

DIC mit Verbrauchskoagulopathie

- z.B. bei perioperativen oder peripartalen Blutungskomplikationen
- Massive Aktivierung fibrinolytischer und prokoagulatorischer Prozesse
- Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten
- Akut lebensbedrohliche Blutungsneigung

Wada et al. J Intensive Care 2014; 2: 15

Disseminierte intravasale Gerinnung

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Typ 4

Nicht symptomatische DIC oder

Vor-DIC

- z.B. bei soliden Tumoren
- Schwache Aktivierung fibrinolytischer und prokoagulatorischer Prozesse
- Wenige oder keine Symptome

Wada et al. J Intensive Care 2014; 2: 15

Diagnostik der DIC

ISTH-Score zur Diagnose einer offenkundigen (*overt*) DIC

Parameter	Result	Score
Platelet count	> 100 x 10^9/L < 100 x 10^9/L < 50 x 10^9/L	0 1 2
Prothrombin time (PT)	< 3 sec prolonged > 3 sec but < 6 sec > 6 sec	0 1 2
Fibrinogen	> 1.0 g/L < 1.0 g/L	0 1
Soluble fibrin monomer (SFM) Fibrin degradation products (FDP, e.g., D-dimer)	No increase Moderate increase Strong increase	0 2 3
Laboratory findings consistent with overt DIC		≥ 5

Taylor et al. Thromb Haemost 2001; 86: 1327-30

Disseminierte intravasale Gerinnung

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Therapie der DIC

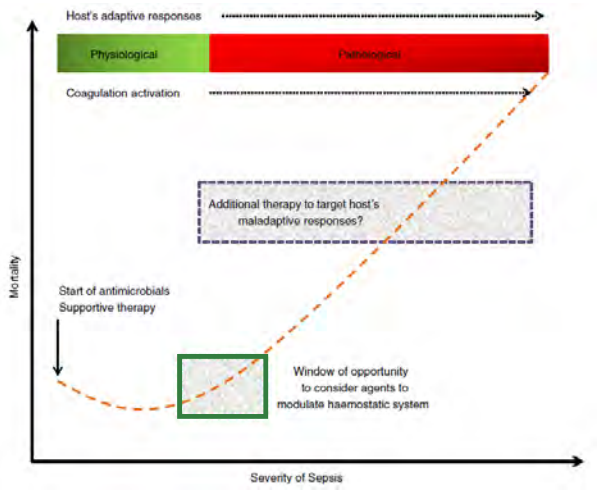
- Typ 1, 2 und 4 → Therapie der Grunderkrankung
- Typ 3 → Transfusion von Blutprodukten
- Bei aktiver Blutung (Typ 1 und 3) oder bei hohem Blutungsrisiko: TKs und/oder FFP
- Transfusionstrigger:
  - Thrombozyten ≤ 50 x 10^9/l bei aktiver Blutung
  - Thrombozyten ≤ 10–20 x 10^9/l bei hohem Blutungsrisiko
  - PT/APTT > 1,5-fach verlängert oder Fibrinogen < 1,5 g/l (FFP 15 ml/kg)
- PPSB (PCC) und Fibrinogen-Konzentrat als Alternative zu FFP
- Antikoagulation mit Heparin (NMH, UFH) bei Typ 2 und 4
- Ggf. Substitution von Antithrombin bei Typ 2
- Ggf. Tranexamsäure bei Typ 1 und 3

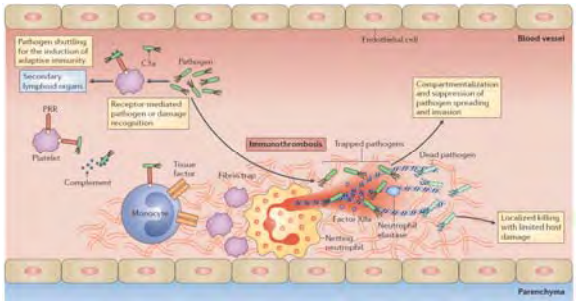
Wada et al. J Intensive Care 2014; 2: 15

TK *Thrombozytenkonzentrat*
FFP *Gefrorenes Frischplasma*
PT *Prothrombinzeit*
PCC *Prothrombinkomplex-Konzentrat*

Therapie der septischen DIC (Typ 2)

Wann ist eine Therapie zur Wiederherstellung des antikoagulatorischen Systems (noch) sinnvoll?





Tachil. J Thromb Haemost 2019; 17: 1586-9
Engelmann & Massberg. Nat Rev Immunol 2013; 13: 34-45

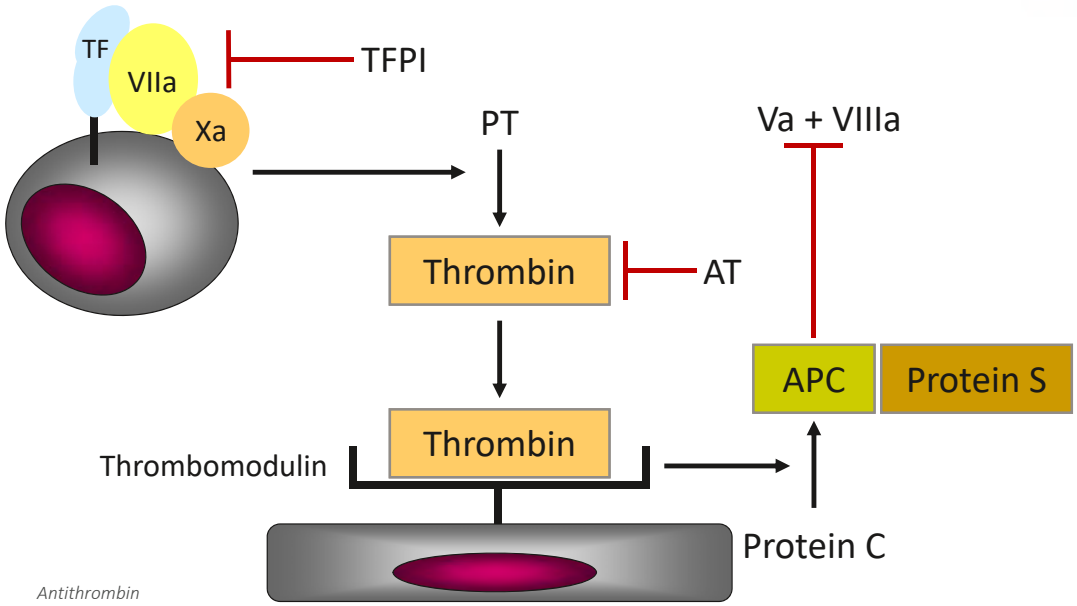
rhsTM (ART-123) bei Patienten mit septischer Koagulopathie (SCARLET)

Vincent JL et al.

Effect of a Recombinant Human Soluble Thrombomodulin on Mortality in Patients With Sepsis-Associated Coagulopathy: The SCARLET Randomized Clinical Trial

JAMA 2019; 321: 1993-2002

Das antikoagulatorische System



AT *Antithrombin*
APC *Aktiviertes Protein C*
PT *Prothrombin*
TFPI *tissue factor pathway inhibitor*

Disseminierte intravasale Gerinnung

rhsTM (ART-123)

Rekombinantes humanes lösliches Protein (498 AS, 64 kDa):

- Antikoagulatorische Wirkung → Bildung von APC
- Antiinflammatorische + organprotektive Wirkung → Hemmung von DAMPs und Histonen

Post-hoc-Analysen früherer Phase 3/2b-Studien:

- Potenzieller Nutzen bei Patienten mit septischer Koagulopathie und kardiovaskulärer oder respiratorischer Dysfunktion

AS *Aminosäuren*
APC *Aktiviertes Protein C*
DAMPs *damage associated molecular patterns*

Septische Koagulopathie vs. DIC

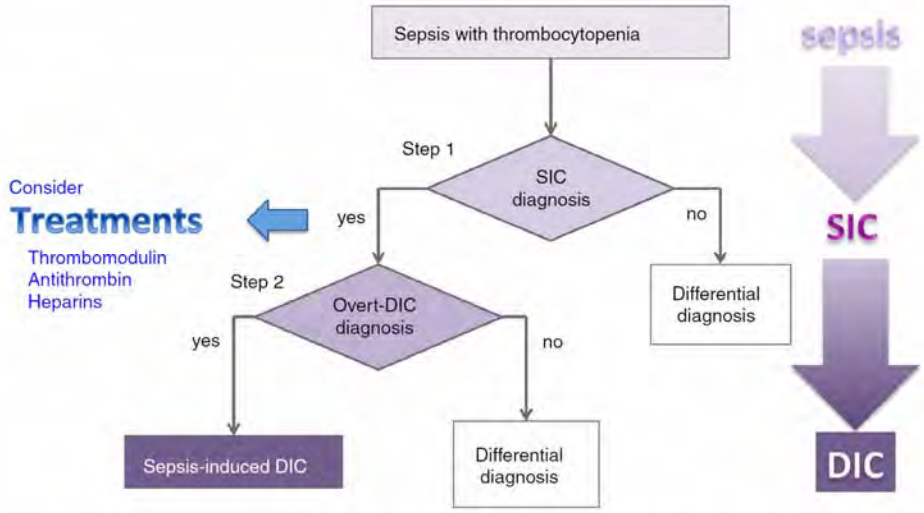
Item	Score	ISTH overt DIC Range	SIC Range
Platelet count (−10^9/L)	2	<50	< 100
	1	≧50, <100	≧100, <150
FDP/D-dimer	3	Strong increase	—
	2	Moderate increase	—
Prothrombin time (PT ratio)	2	≧6 s	(>1.4)
	1	≧3 s, <6 s	(>1.2, ≦1.4)
Fibrinogen (g/mL)	1	<100	—
SOFA score	2	—	≧2
	1	—	1
Total score for DIC or SIC		≧5	≧4

Iba et al. J Thromb Haemost 2019; 17: 1989-94

Disseminierte intravasale Gerinnung

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Septische Koagulopathie vs. DIC



Iba et al. J Thromb Haemost 2019; 17: 1989-94

SCARLET

Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multinationale, multizentrische **Phase 3-Studie**

Patienten

- Bakterielle Infektion
- Septische Koagulopathie (INR > 1,4 und Thrombozyten 30–150 x ^{9}/l oder Thrombozytenabfall > 30 % über 24 Stunden)
- Kardiovaskuläre und/oder respiratorische Dysfunktion

Therapie

- rhsTM (0,06 mg/kg täglich über 6 Tage) oder Placebo

Disseminierte intravasale Gerinnung

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

SCARLET

Wirksamkeitsendpunkt

- 28-Tages-Mortalität

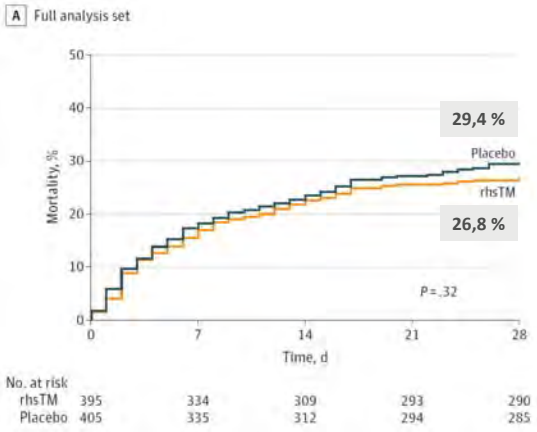
Sicherheitsendpunkt

- Unerwünschte Ereignisse + schwerwiegende Blutungen bis Tag 28

Fallzahlkalkulation

- 28-Tages-Mortalität 24 % Placebo vs. 16 % rhsTM (n=800)

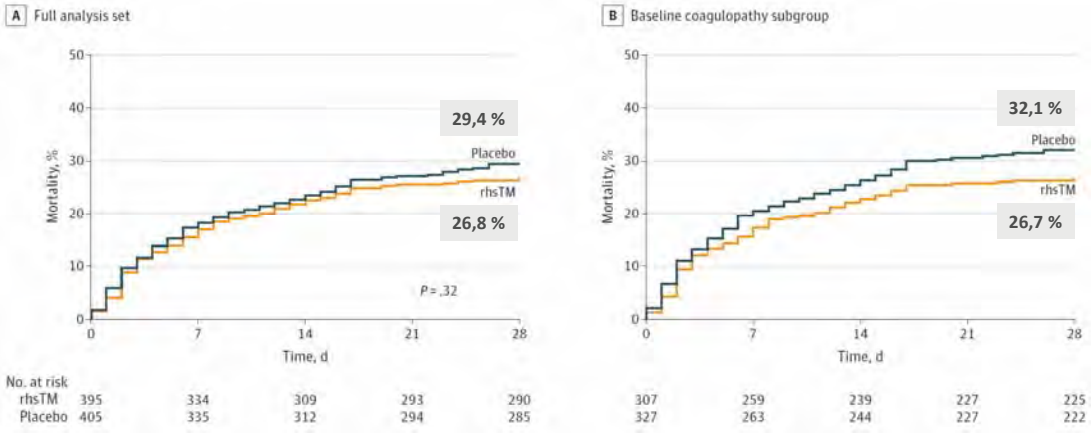
SCARLET



Disseminierte intravasale Gerinnung

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

SCARLET



Schwerwiegende Blutung: 5,8 % rhsTM vs. 4,0 % Placebo

Disseminierte intravasale Gerinnung

SCARLET

Trotz bestmöglicher Selektionskriterien kein Überlebensvorteil durch rhsTM (ART-123) bei septischer Koagulopathie mit Organdysfunktion

rhsTM (Recomodulin™) seit 2008 in Japan zur DIC-Therapie zugelassen

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Antithrombin bei Patienten mit septischer DIC (J-SEPTIC DIC)

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Hayakawa M et al.

Optimal Antithrombin Activity Threshold for Initiating Antithrombin Supplementation in Patients With Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation: A Multicenter Retrospective Observational Study

Clin Appl Thromb Hemost 2018; 24: 874-83

Disseminierte intravasale Gerinnung

Antithrombin bei Sepsis/DIC

- AT-Konzentrate seit 1987 in Japan zur DIC-Therapie zugelassen
- Rolle der AT-Substitution bei Sepsis/septischem Schock umstritten
- KyberSept (n=2314): kein Überlebensvorteil durch hochdosiertes AT (30.000 IE über 4 Tage) bei schwerer Sepsis (28-Tages-Mortalität 38,9 % vs. 38,7 %)[1]
- Subgruppe "DIC ohne Heparin" (n=229): 25,4 % (AT) vs. 40,0 % (Placebo)[2]
- Metaanalyse: 37 % RRR durch AT-Substitution bei Sepsis mit DIC (Blutungsrisiko erhöht)[3]
- AT-Substitution in Japan gängige Praxis bei Sepsis (mit DIC und/oder schwerem Verlauf), z.B. 1.500–3.000 IE täglich über 3 Tage (Ziel > 70 %)[4]

AT *Antithrombin*
RRR *Relative Risikoreduktion*

[1] *Warren et al. JAMA 2001; 286: 1869-78*
[2] *Kienast et al. J Thromb Haemost 2006; 4: 90-7*
[3] *Umemura et al. J Thromb Haemost 2016; 14: 518-30*
[4] *Yamakawa et al. Crit Care 2016; 20: 229*

Disseminierte intravasale Gerinnung

J-SEPTIC DIC

- Retrospektive Beobachtungsstudie an 40 japanischen Zentren mit 42 ICUs
- Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock (01/2013–12/2013)
- AT-Substitution nach ärztlichem Ermessen (meist 1.500 IE/Tag über 3 Tage)
- DIC-Diagnose nach revidiertem JAAM-Score: SIRS-Kriterien, Thrombozytenzahl, Prothrombinzeit, Fibrin-/Fibrinogen-Spaltprodukte (Score ≥ 4)

Patienten

- Septische DIC
- AT-Bestimmung bei ICU-Aufnahme

AT *Antithrombin*
SIRS *systemic inflammatory response syndrome*

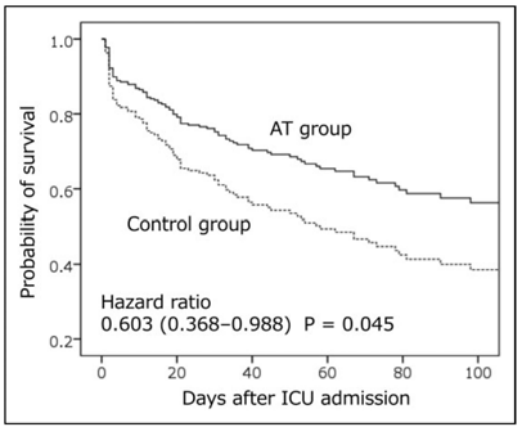
J-SEPTIC DIC

- Gesamte Studienpopulation: n=3.195
- Patienten mit DIC: n=1.784
- DIC-Patienten mit AT-Bestimmung bei ICU-Aufnahme: n=1.033
- AT-Substitution: n=509, keine AT-Substitution: n=524
- Antikoagulation mit Heparin bei < 10 % der Patienten
- AT-Quartile: sehr niedrig (≤ 43 %), niedrig (44–55 %), moderat (56–69 %), normal (≥ 70 %)

AT *Antithrombin*

Disseminierte intravasale Gerinnung

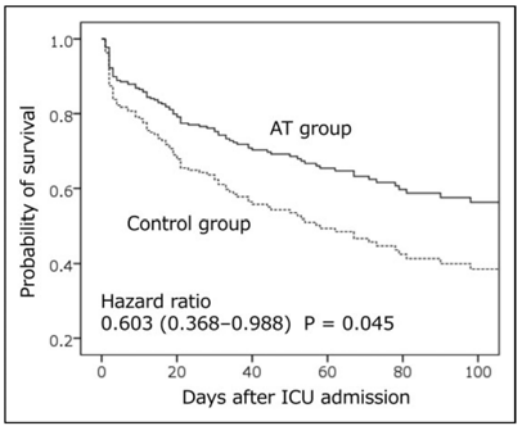
J-SEPTIC DIC

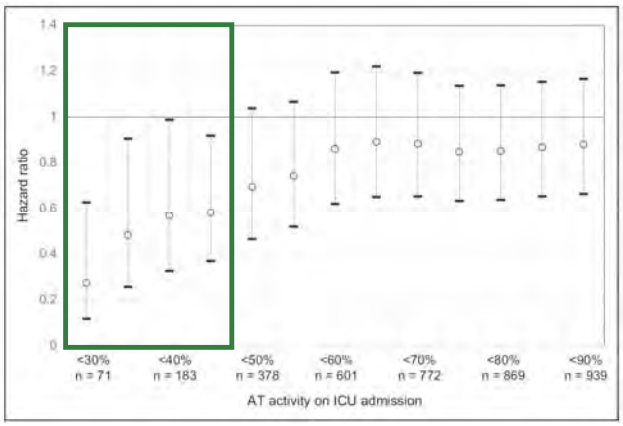


Patienten mit AT ≤ 43 %

AT *Antithrombin*

J-SEPTIC DIC





Patienten mit AT ≤ 43 %

Keine erhöhte Rate transfusionsbedürftiger Blutungen
Keine tödlichen Blutungen

AT *Antithrombin*

Disseminierte intravasale Gerinnung

J-SEPTIC DIC

AT-Substitution bei septischer DIC nur bei sehr niedrigen Werten (potentiell) sinnvoll

Unterschreiten des Referenzbereichs (< 70 %) kein sinnvoller Trigger

Zielbereich der AT-Substitution unklar

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Marker der Fibringenerierung bei Patienten mit septischem Schock

Gris JC et al.

Clinical value of automated fibrin generation markers in patients with septic shock: a SepsiCoag ancillary study.

Br J Haematol 2018; 183: 636-47

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Disseminierte intravasale Gerinnung

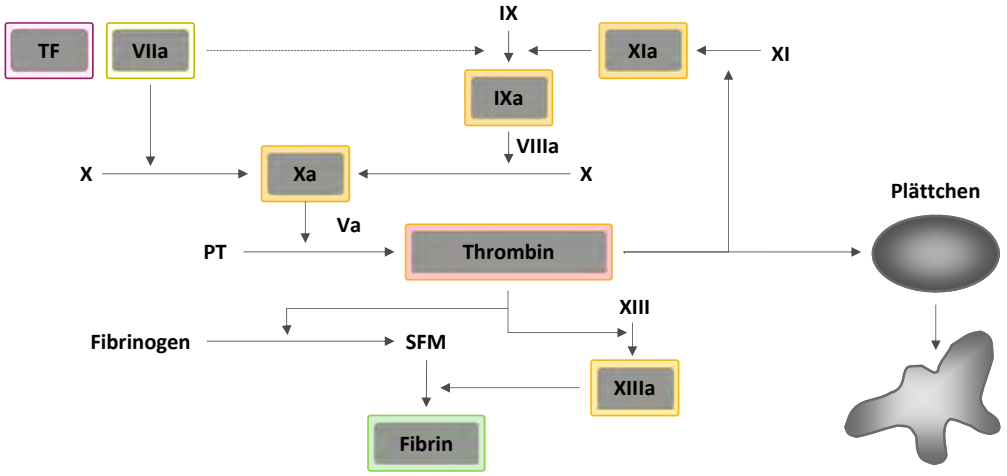
Diagnostik der DIC

ISTH-Score zur Diagnose einer offenkundigen (*overt*) DIC

Parameter	Result	Score
Platelet count	> 100 x 10^9/L < 100 x 10^9/L < 50 x 10^9/L	0 1 2
Prothrombin time (PT)	< 3 sec prolonged > 3 sec but < 6 sec > 6 sec	0 1 2
Fibrinogen	> 1.0 g/L < 1.0 g/L	0 1
Soluble fibrin monomer (SFM) Fibrin degradation products (FDP, e.g., D-dimer)	No increase Moderate increase Strong increase	0 2 3
Laboratory findings consistent with overt DIC		≥ 5

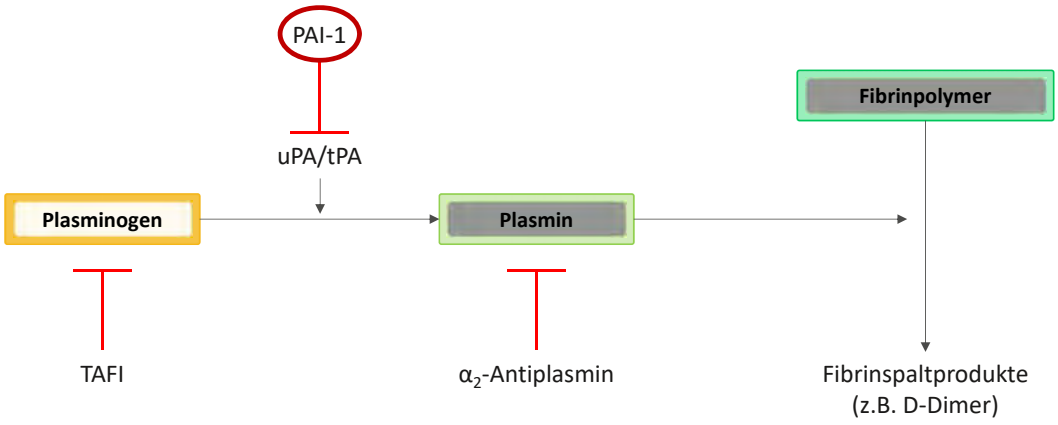
Taylor et al. Thromb Haemost 2001; 86: 1327-30

Das prokoagulatorische System



TF *Tissue-Faktor*
PT *Prothrombin*
SFM *soluble fibrin monomer*

Das fibrinolytische System



uPA *Urokinase*
tPA *tissue-type plasminogen activator*
PAI *Plasminogen-Aktivator-Inhibitor*
TAFI *thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*

SepsisCoag

- Teilprojekt einer prospektiven Beobachtungsstudie (Validierung eines etablierten Scores zur Vorhersage der 30-Tages-Mortalität bei septischem Schock)

Patienten

- Sepsis mit Schocksymptomatik < 24 Stunden
- Keine vorbestehende prophylaktische/therapeutische Antikoagulation

Studienziele

- Vorhersage der 30-Tages-Mortalität durch 3 FGMs
- Vorhersage der 30-Tages-Mortalität durch ISTH-Score

FGM *Fibringenerierungsmarker*
ISTH *International Society on Thrombosis and Haemostasis*

Disseminierte intravasale Gerinnung

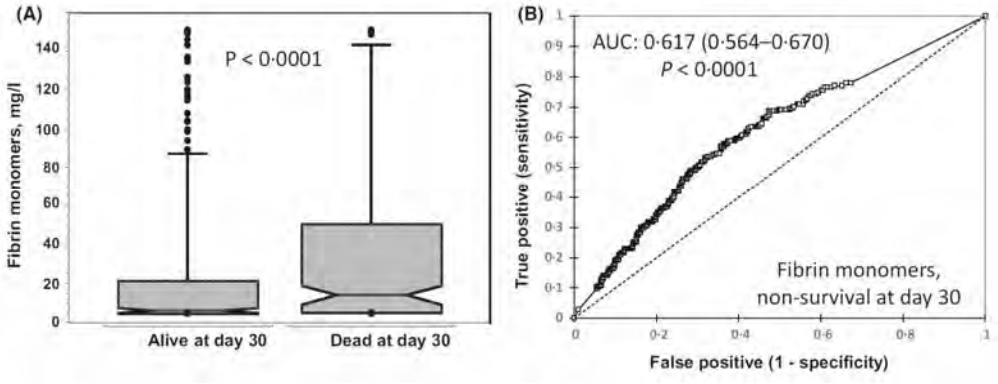
SepsisCoag

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Methodik

- Zentrale Messung der FGMs mit Hilfe von kommerziell verfügbaren automatisierten Immunagglutinationstests:
  - STAR-Liatest® D-Di (D-Dimere)
  - STAR-Liatest® FDP (Fibrin-/Fibrinogen-Spaltprodukte)
  - STAR-Liatest® FM (Fibrinmonomere)
- Aktuelle Auswertung: 737 Patienten (30-Tages-Mortalität 30,7 %)
- Korrelationen der FGMs untereinander
  - D-Di vs. FDP r=0,956 (P<0,0001)
  - FM vs. D-Di r=0,623 (P<0,0001)
  - FM vs. FDP r=0,608 (P<0,0001)

SepsisCoag



FM > 13,1 mg/l → 2,5-fach erhöhtes Risiko, in den ersten 30 Tagen zu versterben

ISTH DIC-Score FM ≥ 5 → 3-fach erhöhtes Risiko, in den ersten 30 Tagen zu versterben

Disseminierte intravasale Gerinnung

SepsisCoag

Bei septischem Schock erlauben Fibrinmonomere als Marker der intravasalen Wirkung von Thrombin auf Fibrinogen eine bessere Vorhersage der 30-Tages-Mortalität als D-Dimere/FDP

Therapeutische Konsequenz unklar

Thema des Highlights

Lippi G et al.

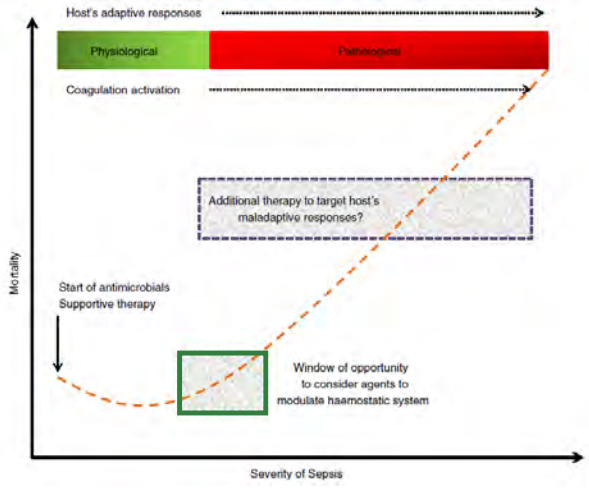
Direct Oral Anticoagulants for Disseminated Intravascular Coagulation: An Alliterative Wordplay or Potentially Valuable Therapeutic Interventions?

Semin Thromb Hemost 2020; 46: 457-64

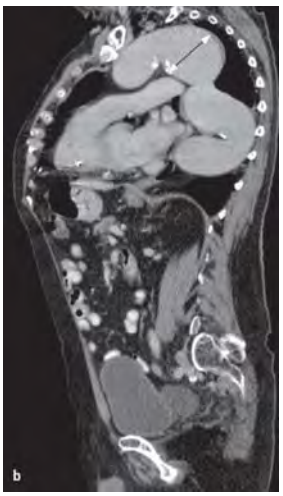
Disseminierte intravasale Gerinnung

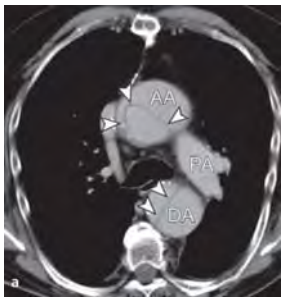
Therapie der DIC

Antikoagulation bei septischer DIC: NMH oder UFH



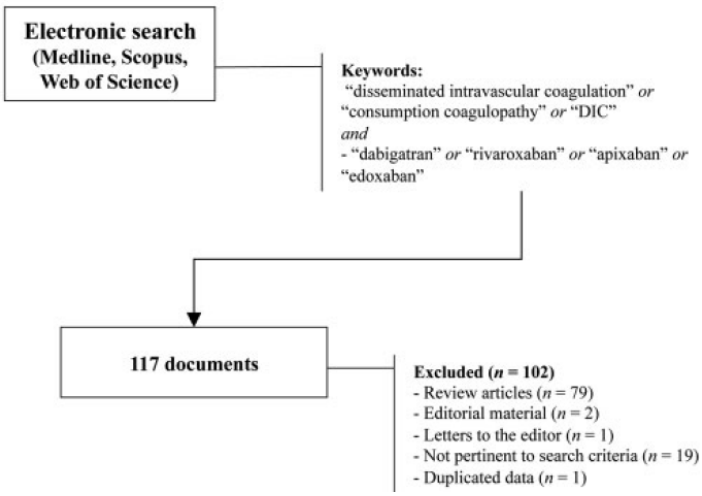
Antikoagulation bei vaskulär bedingter DIC: DOAKs?





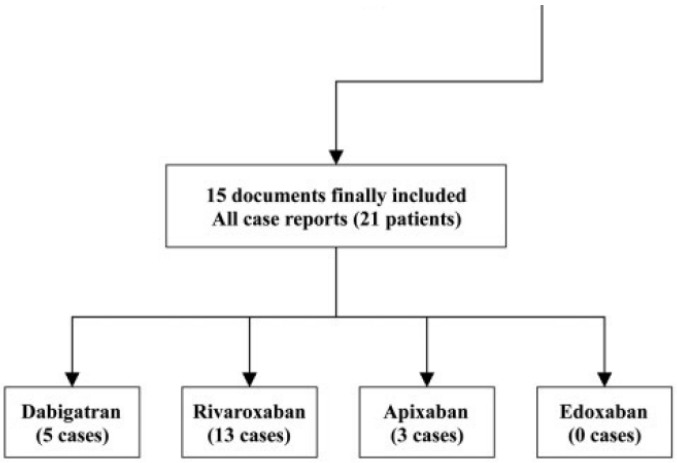
Tachil. J Thromb Haemost 2019; 17: 1586-9
Janning et al. Hämostaseologie 2013; 33: S50-4

Antikoagulation bei DIC



Disseminierte intravasale Gerinnung

Antikoagulation bei DIC



Antikoagulation bei DIC

Bei 16/21 Patienten (76 %) Gefäßerkrankung Ursache der DIC

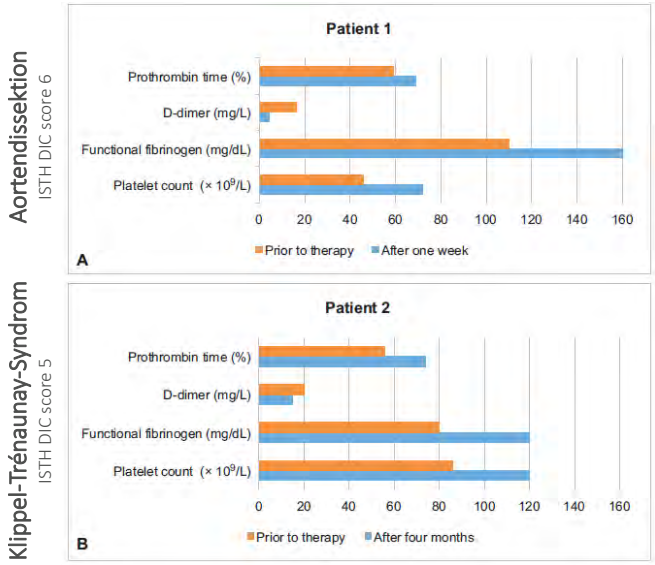
- Venöse Malformation n=7
- Klippel-Trénaunay-Syndrom n=4
- Aortenaneurysma/-dissektion n=4
- Diffuse hepatische Hämangiomatose n=1

Weitere Ursachen:

- Heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) n=2
- Sepsis n=2 (†)
- Malignom n=1 (†)

Disseminierte intravasale Gerinnung

Antikoagulation bei DIC



Janjetovic et al. Hamostaseologie 2019; 39: 294-7

Antikoagulation bei DIC

Bei Patienten mit vaskulär bedingter DIC kann die niedrigdosierte Applikation eines DOAK als wirksame, sichere und vor allem praxistaugliche Therapieoption in Erwägung gezogen werden.

GTH Akademie

Highlights 2021

ONLINE

Aktuelle Entwicklungen
in der Hämostaseologie

Tag 2
7. Mai 2021

6.-8. Mai 2021

Vorträge der Referenten

GTH

Inhaltsverzeichnis

Donnerstag 6. Mai 2021

Hämophilie A und B
Christoph Male, Wien

Erworbene Hämostasestörungen
Andreas Tiede, Hannover

Disseminierte intravasale Gerinnung
Florian Langer, Hamburg

Freitag, 7. Mai 2021

Antithrombozytäre Therapie
Daniel Dürschmied, Freiburg

Antikoagulanzien
Jan Beyer-Westendorf, Dresden

Antiphospholipid-Antikörpersyndrom
Ingrid Pabinger, Wien

Samstag, 8. Mai 2021

Angeborene Thrombozytenfunktionsstörungen
Barbara Zieger, Freiburg

Von-Willebrand-Erkrankung
Jan-Dirk Studt, Zürich

Vakzine-induzierte thrombotische Thrombozytopenie
Andreas Greinacher, Greifswald

Vortrag von:

Daniel Dürschmied

Antithrombozytäre Therapie

Antithrombozytäre Therapie

Prof. Dr. Daniel Dürschmied

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Offenlegung möglicher Interessenskonflikte

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Teilnahme an Studien oder Forschungsförderung:
Bayer Vital, CytoSorbents

Honorare für Vorträge oder Beratung:
AstraZeneca, Bayer Vital, Boston Scientific, Pfizer, Daiichi Sankyo, Novartis

Sonstiges:
Einige Abbildungen wurden von Kollegen aus Klinik, Forschung oder Industrie zur Verfügung gestellt

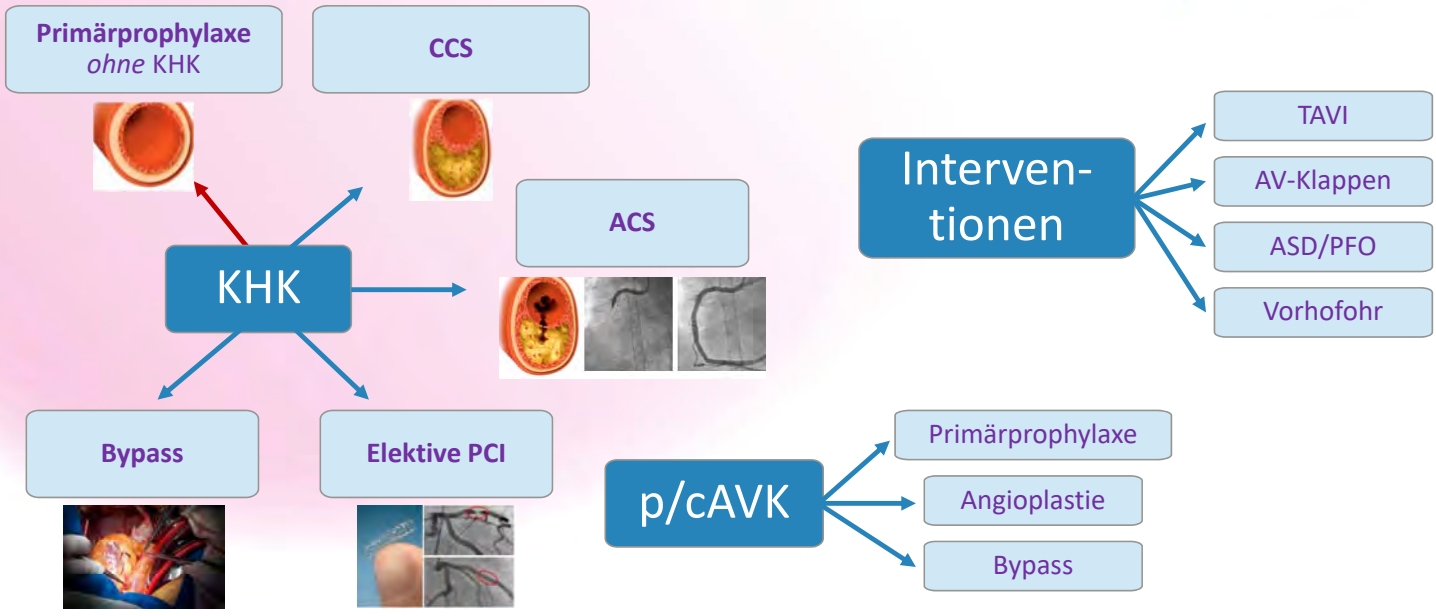
GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Agenda

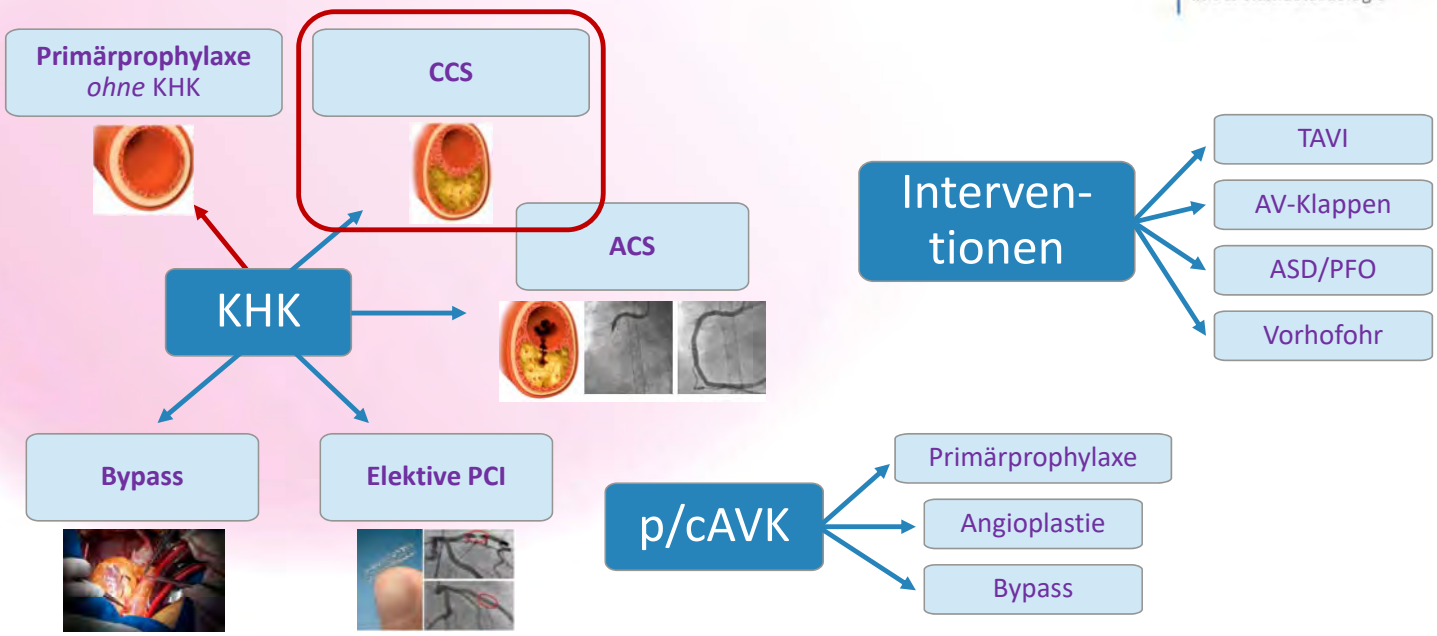
1. Update antithrombozytäre Therapie
2. Prasugrel *versus* Ticagrelor
3. GPVI-Antagonist Revacept (ISAR-PLASTER, Phase 2)

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Update antithrombozytäre Therapie



Update antithrombozytäre Therapie



Update

Chronisches Koronarsyndrom (CCS)

Standardtherapie: ASS

Knuuti et al. Eur Heart J 2019; 00: 1-71

Update

CCS mit besonders hohem Risiko

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Koronare Mehrgefäßerkrankung, pAVK oder cAVK
insbes. deren Kombination
wiederholte Ereignisse (Myokardinfarkt, Schlaganfall)

+ Risikofaktor

1. Diabetes mellitus
2. Herzinsuffizienz (EF ≥30%)
3. Niereninsuffizienz (eGFR 15-59 ml/min)

adaptiert nach Knuuti et al. Eur Heart J 2019; 00: 1-71

Update

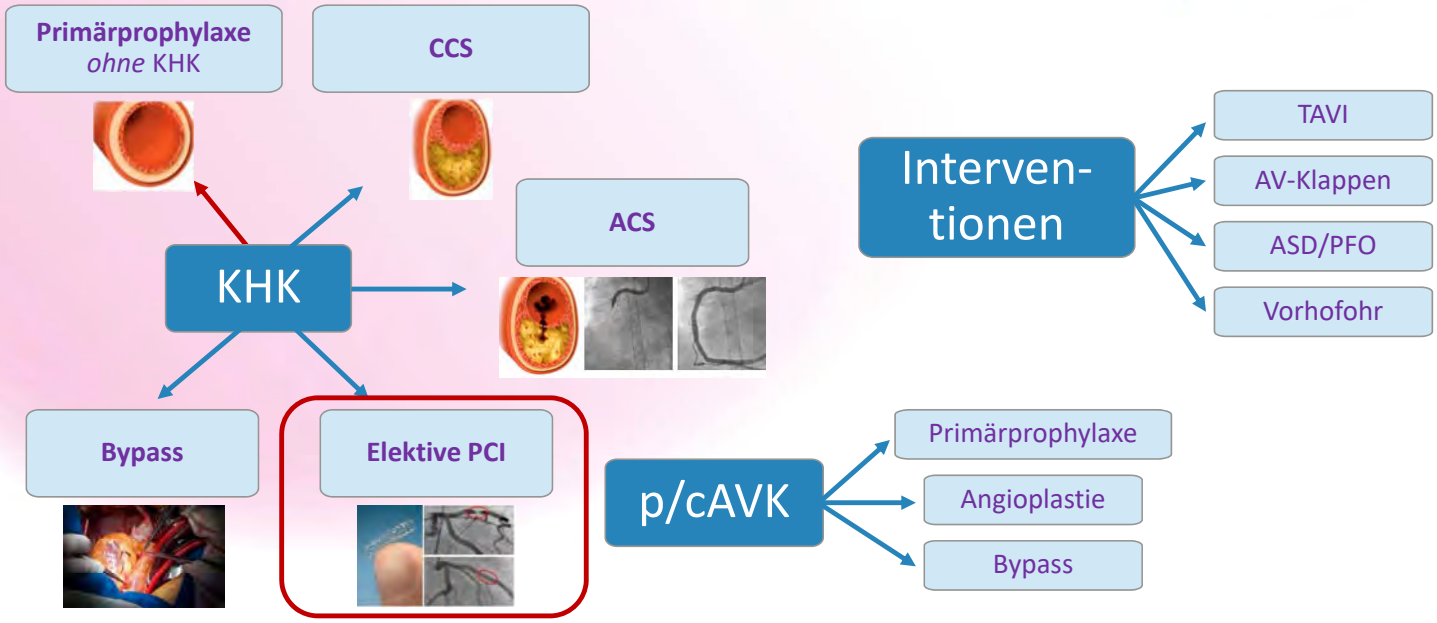
Intensivierte Therapie bei CCS

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

	Substanz	Dosis	Indikation	Vorsicht	Zu berücksichtigen
DAPT	Clopidogrel	1x 75 mg	Nach Myokardinfarkt, wenn DAPT für 1 Jahr toleriert wurde		
DAPT	Prasugrel	1x 10 mg (1x 5 mg bei Gewicht <60 kg oder Alter >75 Jahre)	Nach PCI oder Myokardinfarkt, wenn DAPT für 1 Jahr toleriert wurde	Alter >75 Jahre	Kontraindikation: Schlaganfall / TIA
DAPT	Ticagrelor	2x 60 mg	Nach Myokardinfarkt, wenn DAPT für 1 Jahr toleriert wurde		
DAT	Rivaroxaban	2x 2,5 mg	Nach Myokardinfarkt nach Abschluss DAPT oder bei Mehrgefäß-KHK	Kreatinin-Clearance 15-29 ml/min	Einziges Regime mit Reduktion der Gesamtmortalität

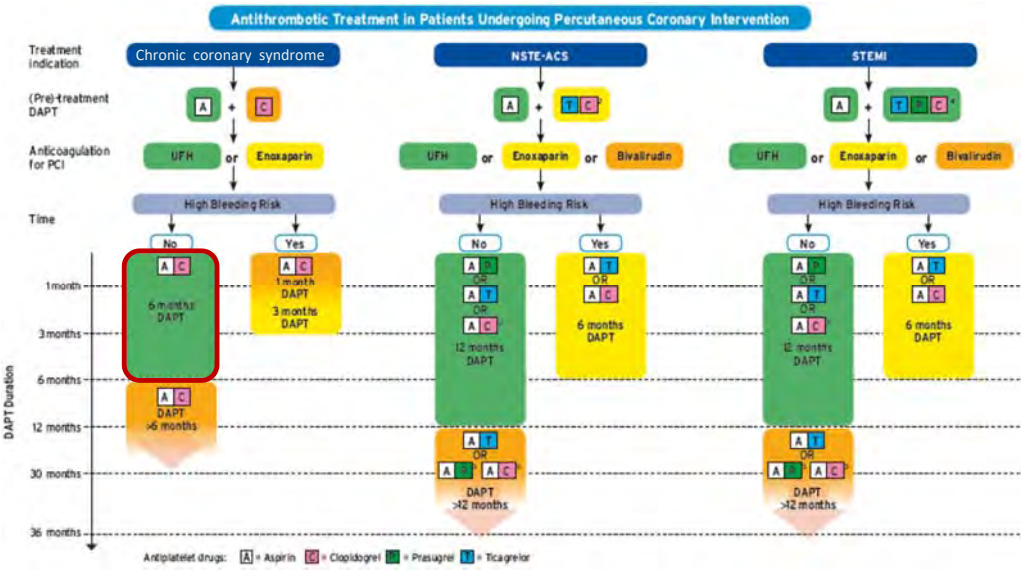
daptiert nach Knuuti et al. Eur Heart J 2019; 00: 1-71

Update antithrombozytäre Therapie



GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

PCI bei CCS



adaptiert nach Neumann et al. Eur Heart J 2018; 00: 1-96

Anpassung der DAPT-Dauer

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

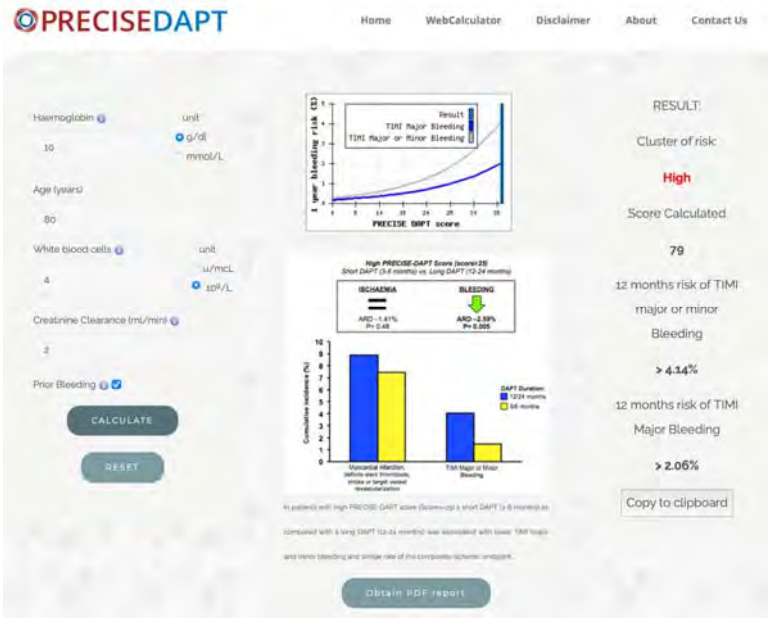
	PRECISE-DAPT score[18]	DAPT score[15]	
Time of use	At the time of coronary stenting	After 12 months of uneventful DAPT	
DAPT duration strategies assessed	Short DAPT (3–6 months) vs. Standard/long DAPT (12–24 months)	Standard DAPT (12 months) vs. Long DAPT (30 months)	
Score calculation[a]	HB ≥12 11-5 11 10-5 ≤10 WBC ≤5 8 10 12 14 16 18 ≥20 Age ≤50 60 70 80 ≥90 CrCl ≥100 80 60 40 20 0 Prior Bleeding No Yes Score Points 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30	Age ≥75 65 to <75 <65 Cigarette smoking Diabetes mellitus MI at presentation Prior PCI or prior MI Paclitaxel-eluting stent Stent diameter <3 mm CHF or LVEF <30% Vein graft stent	 –2 pt –1 pt 0 pt +1 pt +1 pt +1 pt +1 pt +1 pt +1 pt +2 pt +2 pt
Score range	0 to 100 points	–2 to 10 points	
Decision making cut-off suggested	Score ≥25 → Short DAPT Score <25 → Standard/long DAPT	Score ≥2 → Long DAPT Score <2 → Standard DAPT	
Calculator	www.precisedaptscore.com	www.daptstudy.org	

©ESC 2017

Valgimigli et al. Eur Heart J 2017; 00: 1-48

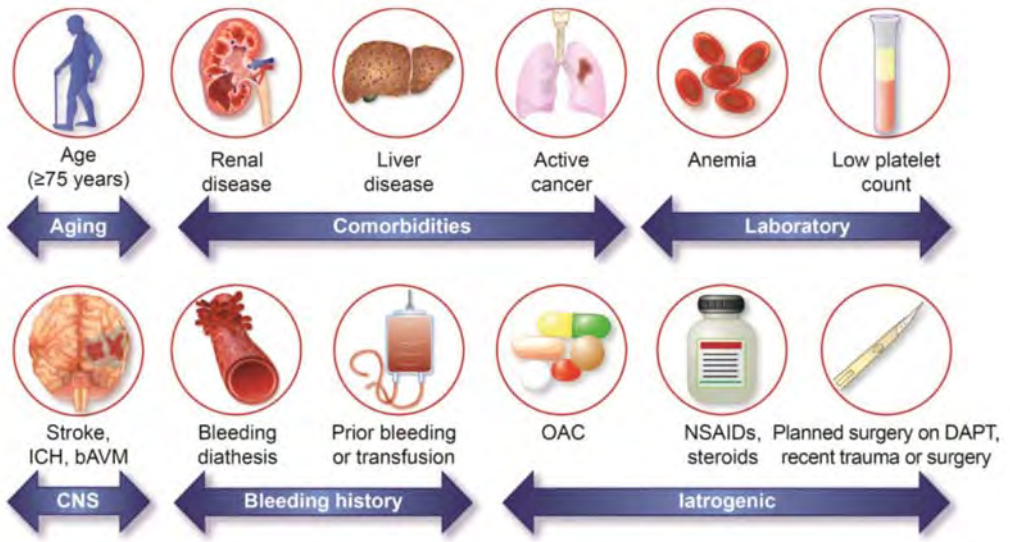
Abschätzung des Blutungsrisikos

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie



www.precisedatpscore.com

Abschätzung des Blutungsrisikos

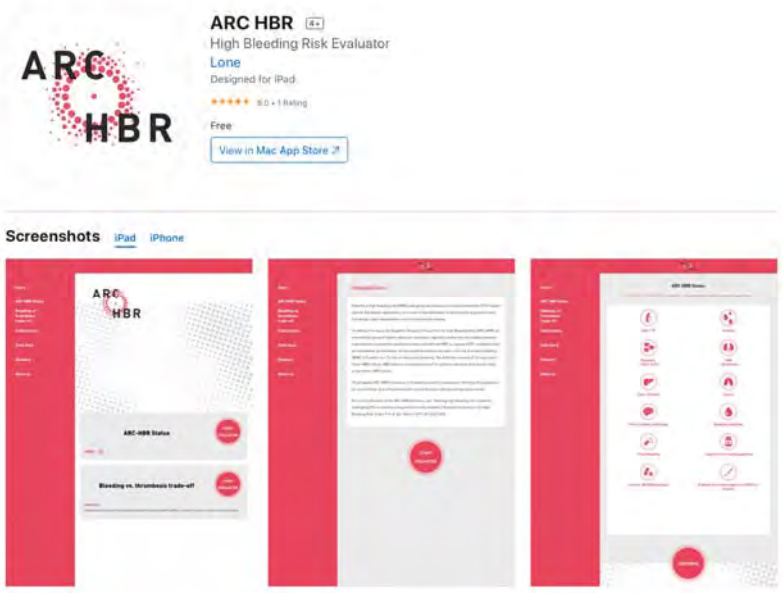


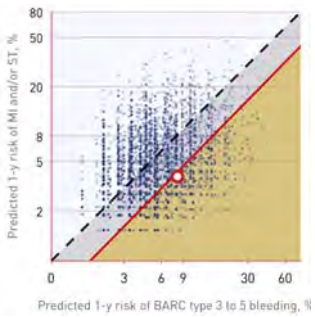
Urban et al. Eur Heart J 2019; 40: 2632

Update

Abschätzung des Blutungsrisikos

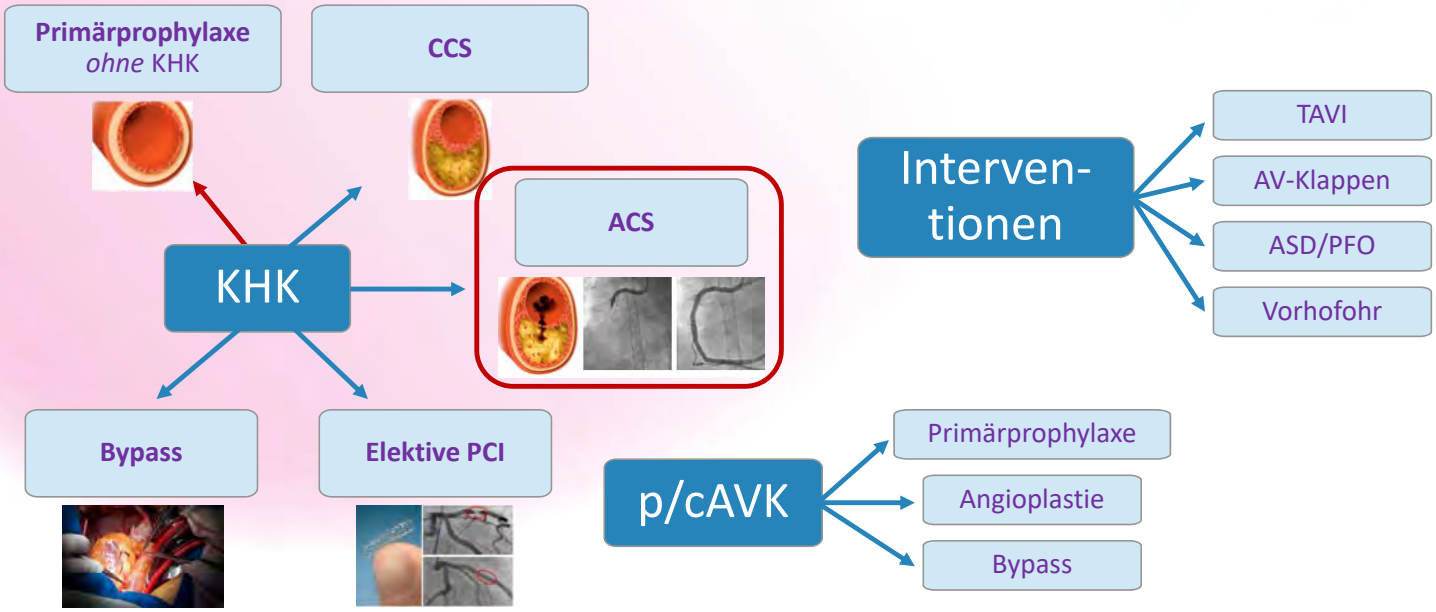
GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie





Academic Research Consortium for High Bleeding Risk

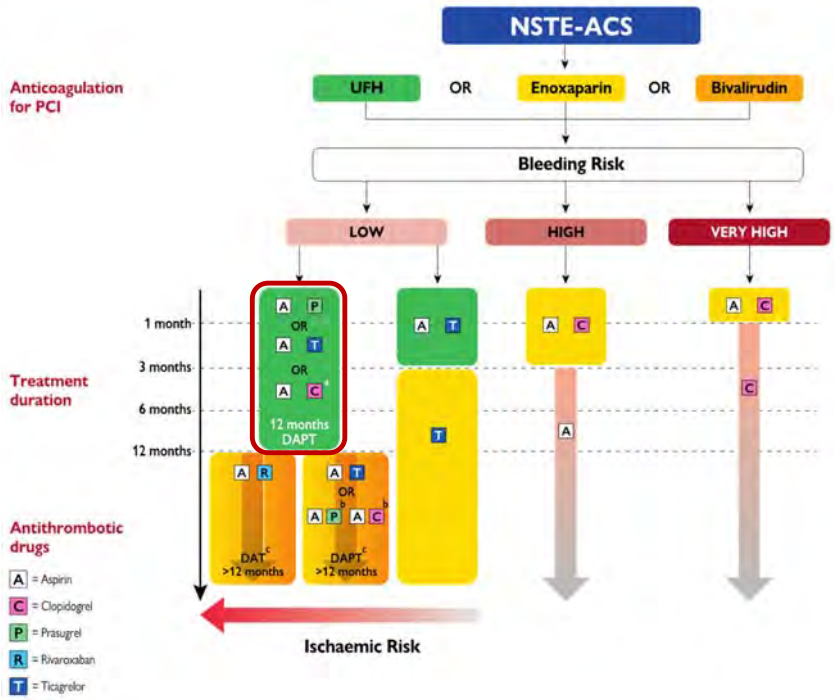
Update antithrombozytäre Therapie



GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

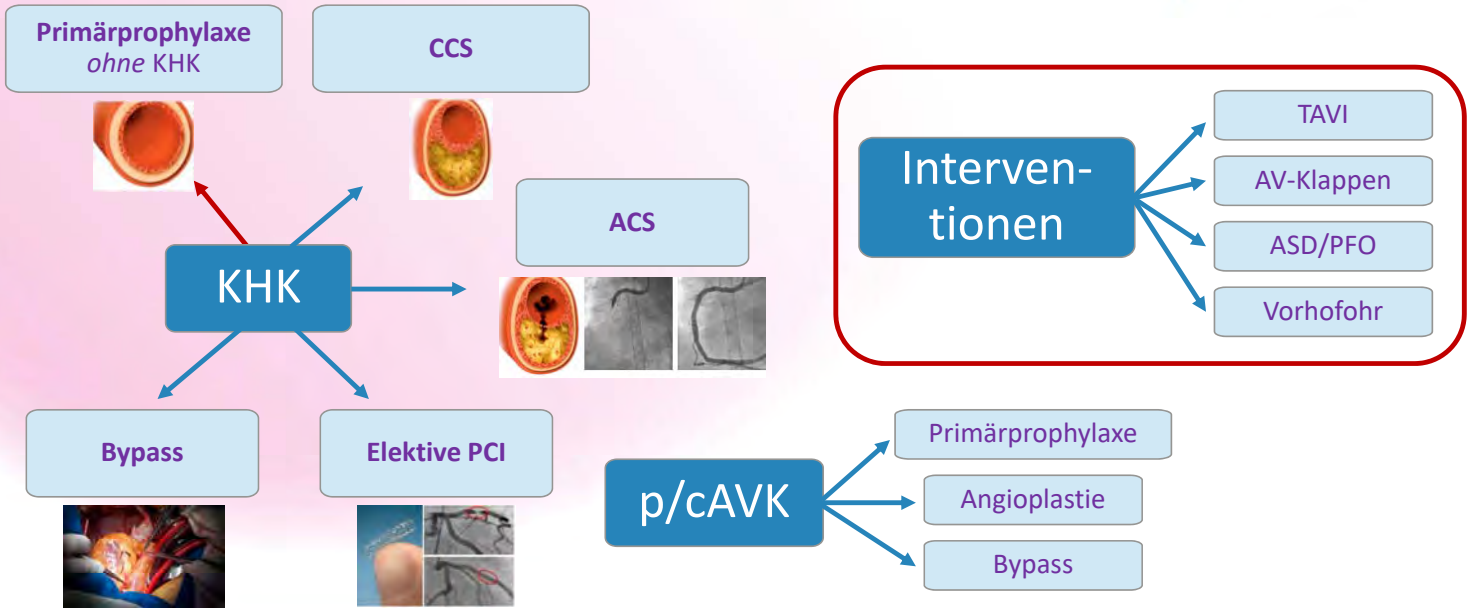
Update

ACS



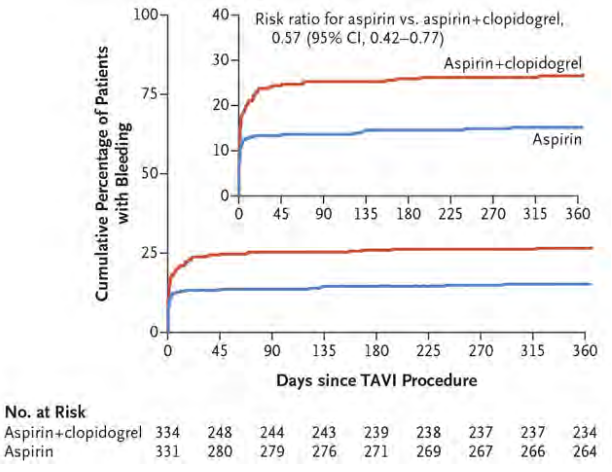
Collet et al. Eur Heart J 2020; 00: 1-79

Update antithrombozytäre Therapie



TAVI: ASS (POPULAR-TAVI)

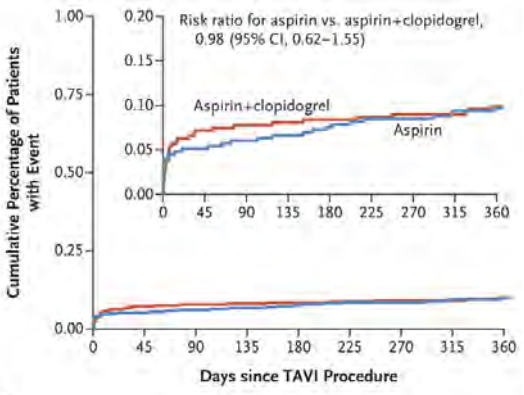
Blutungen



No. at Risk

Aspirin+clopidogrel	334	248	244	243	239	238	237	237	234
Aspirin	331	280	279	276	271	269	267	266	264

CV Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt

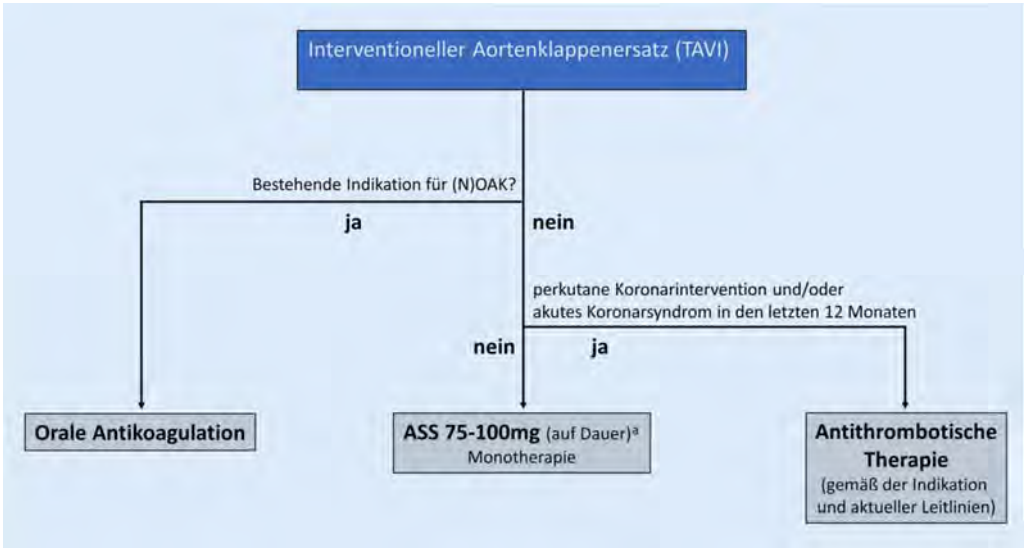


No. at Risk

Aspirin+clopidogrel	334	310	307	306	303	302	300	300	296
Aspirin	331	313	310	308	302	299	298	295	293

Brouwer *et al. NEJM* 2020; 383: 1447

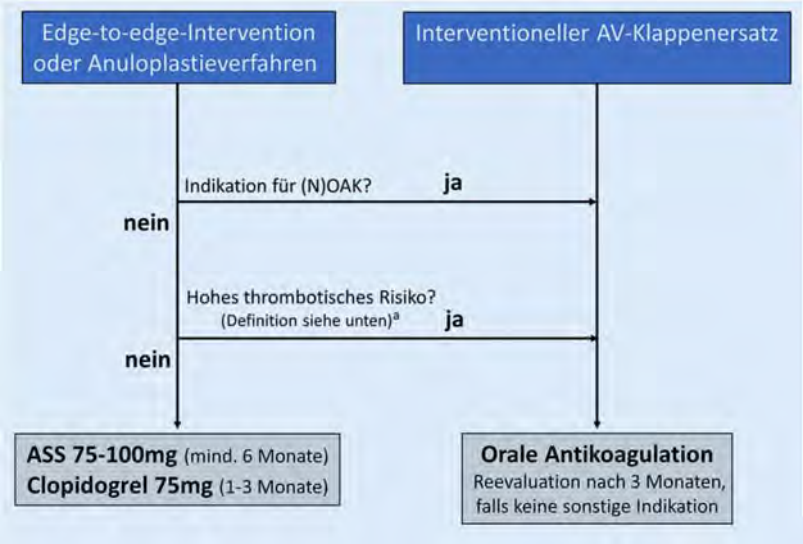
TAVI: ASS



Hochholzer (...) Dürschmied *et al. Der Kardiologe* 2021; 15: 57

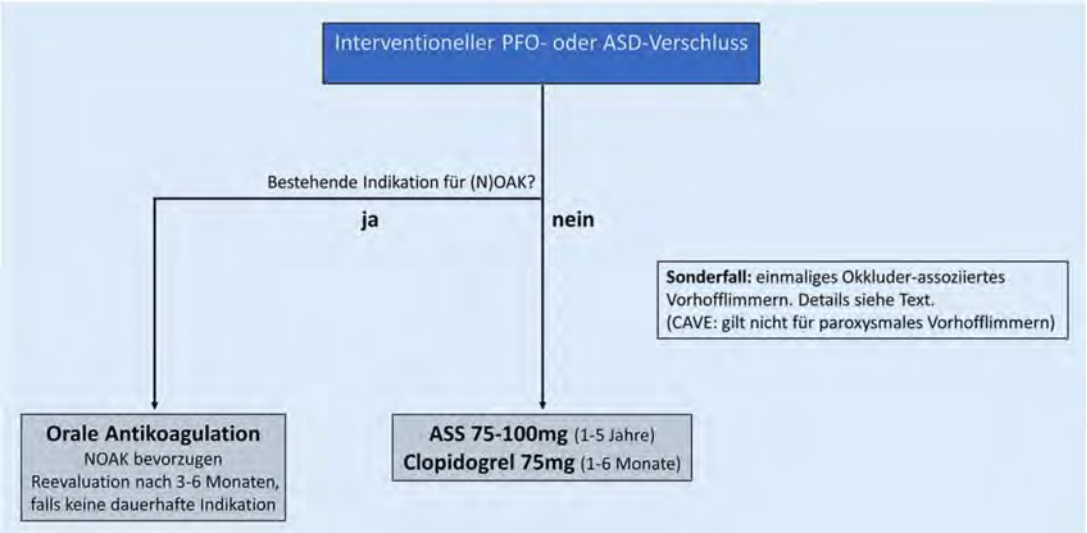
Update

Mitral-Clipping: 1-3 Mon DAPT, dann ASS



Hochholzer (...) Dürschmied *et al. Der Kardiologe* 2021; 15: 57

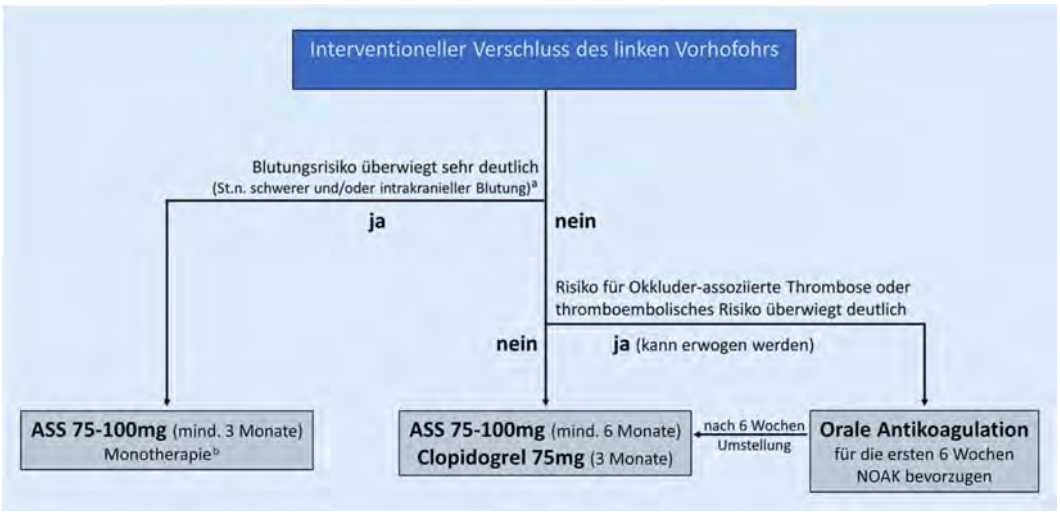
PFO/ASD: 1-6 Mon DAPT, dann ASS



Hochholzer (...) Dürschmied *et al. Der Kardiologe* 2021; 15: 57

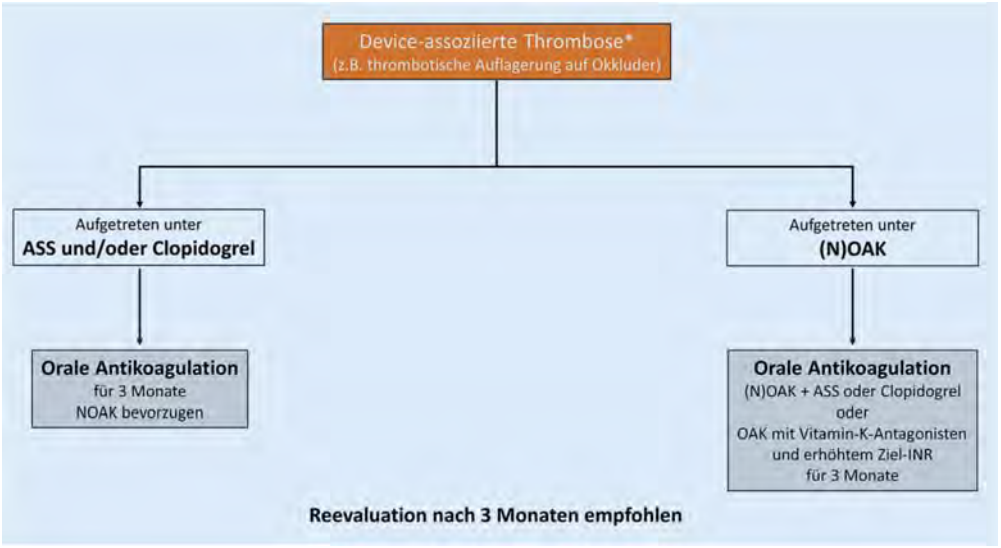
Update

Vorhofohr: 3 Mon DAPT, dann ASS



Hochholzer (...) Dürschmied *et al. Der Kardiologe* 2021; 15: 57

Devicethrombose: Intensivieren



Hochholzer (...) Dürschmied *et al. Der Kardiologe* 2021; 15: 57

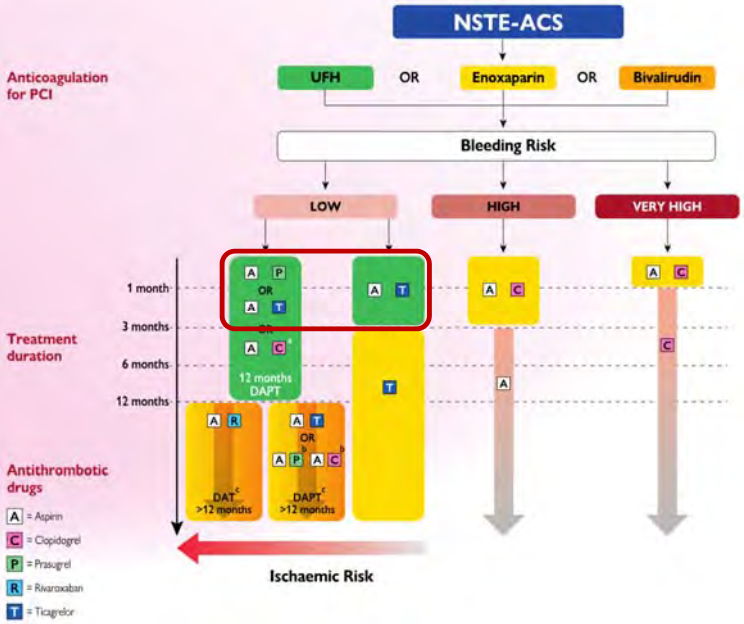
Update

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Aktuelle Standardregime:

- **Hochrisiko-CCS:**
  - **a) ASS + 2x 2,5mg Rivaroxaban**
  - **b) langfristige DAPT**
- **PCI bei CCS: 6 Mon ASS + Clopidogrel, dann ASS**
- **ACS: 12 Mon DAPT**
- **TAVI: ASS**
- **MitraClip: 1-3 Mon ASS + Clopidogrel, dann ASS**

Prasugrel *versus* Ticagrelor



Collet et al. Eur Heart J 2020; 00: 1-79

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

ISAR-REACT 5

STEMI

Randomization

Ticagrelor	Prasugrel
180 mg loading	60 mg loading

Angiography + PCI

Ticagrelor	Prasugrel
90 mg 1-0-1	10 mg 1-0-0*

Duration of ADP receptor therapy: 12 months
Concomitant ASA: 75-150 mg/d
In patients with known coronary anatomy
* Prasugrel 5 mg in patients ≥ 75 years of age or weight < 60 kg

Unstable Angina, NSTEMI

Randomization

Ticagrelor	Prasugrel#
180 mg loading	60 mg loading

Angiography

Prasugrel
60 mg loading

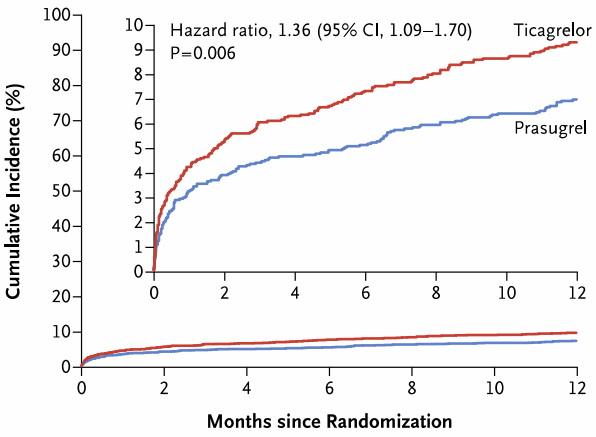
PCI

Ticagrelor	Prasugrel
90 mg 1-0-1	10 mg 1-0-0*

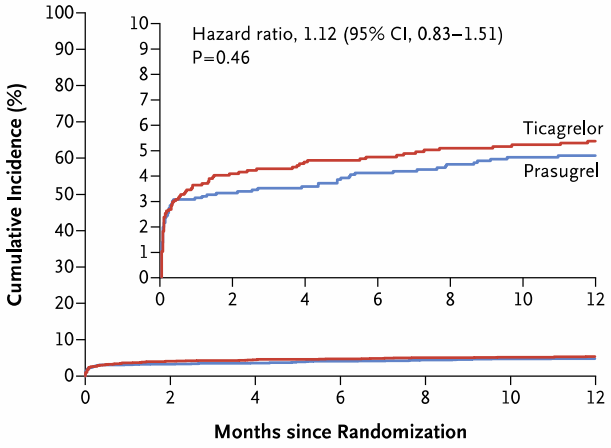
Schulz et al. J Cardiovasc Transl Res 2014; 7: 91-100

ISAR-REACT 5

CV death, MI, stroke



Major bleeding



Schüpke et al. NEJM 2019; 381: 1524-34

Prasugrel *versus* Ticagrelor

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Leitlinie tendiert zu Prasugrel

Prasugrel should be considered in preference to ticagrelor for NSTE-ACS patients who proceed to PCI.

Collet et al. Eur Heart J 2020; 00: 1-79

Prasugrel war dem Ticagrelor in ISAR-REACT 5 überlegen.

Es wird deshalb in den aktuellen Leitlinien zum NSTE-ACS mit einer „soll-Empfehlung“ gegenüber dem Ticagrelor präferiert.

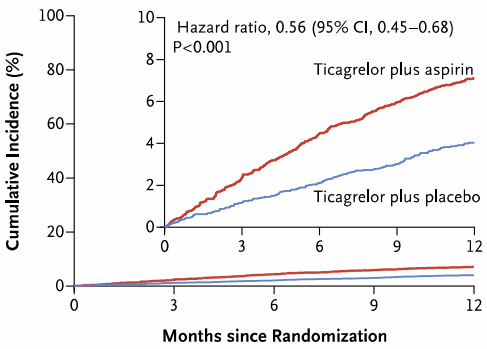
Prasugrel *versus* Ticagrelor

TWILIGHT

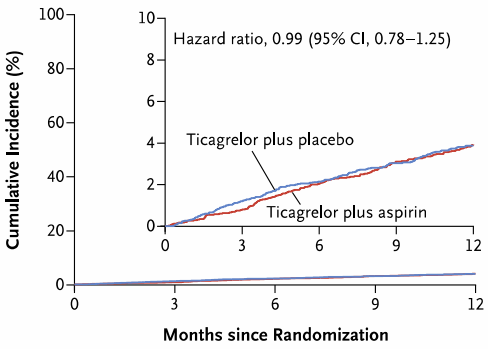
GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Deeskalation von ASS + Ticagrelor auf **Ticagrelor mono nach 3 Monaten** → weniger Blutungen

Blutungen



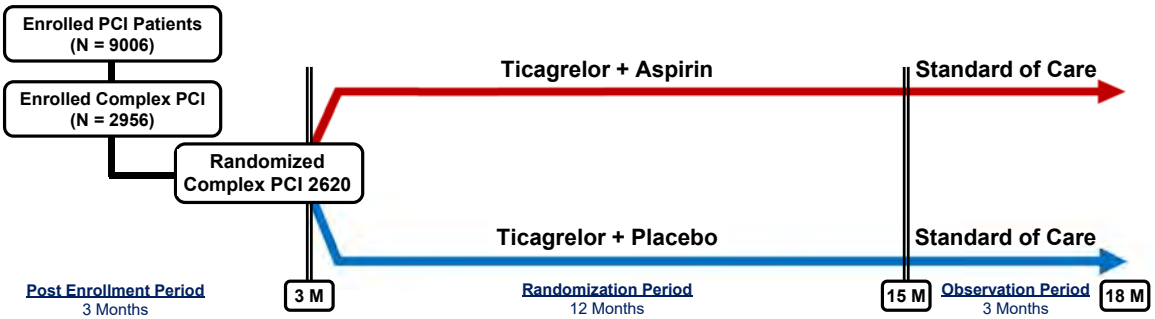
Any death, MI, stroke



Mehran et al. NEJM 2019; 381: 2032-42

Prasugrel *versus* Ticagrelor

TWILIGHT-COMPLEX

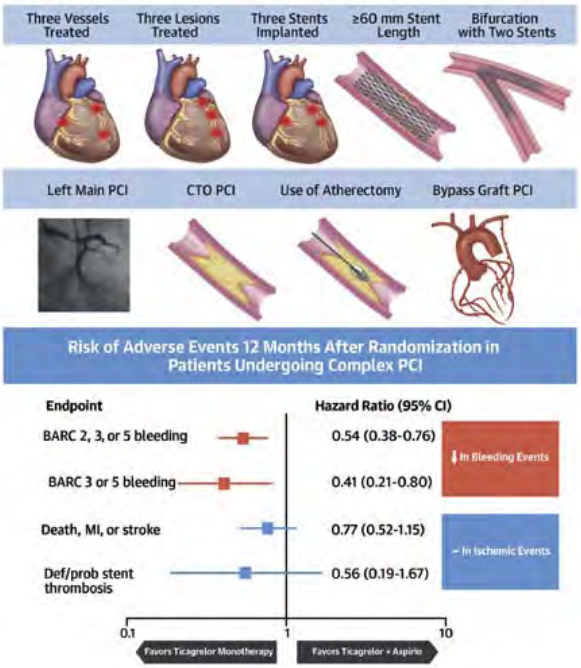


ESC 2020
Dangas et al. JACC 2020; 75: 2412

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Prasugrel *versus* Ticagrelor

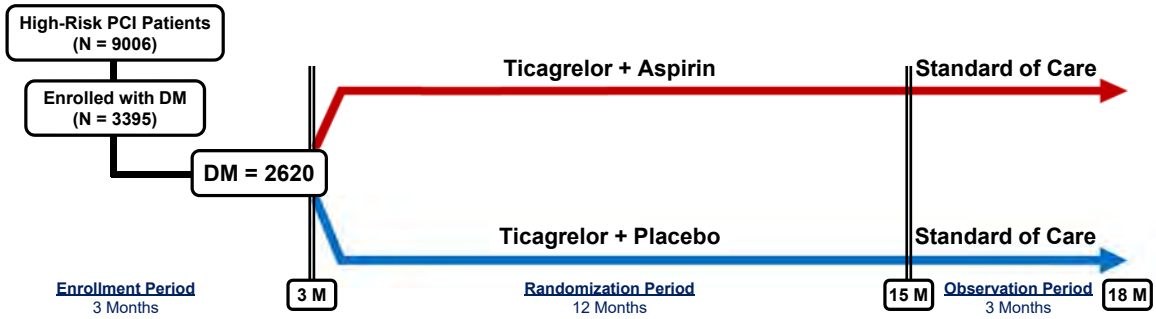
TWILIGHT-COMPLEX



Dangas et al. JACC 2020; 75: 2412

Prasugrel *versus* Ticagrelor

TWILIGHT-DM

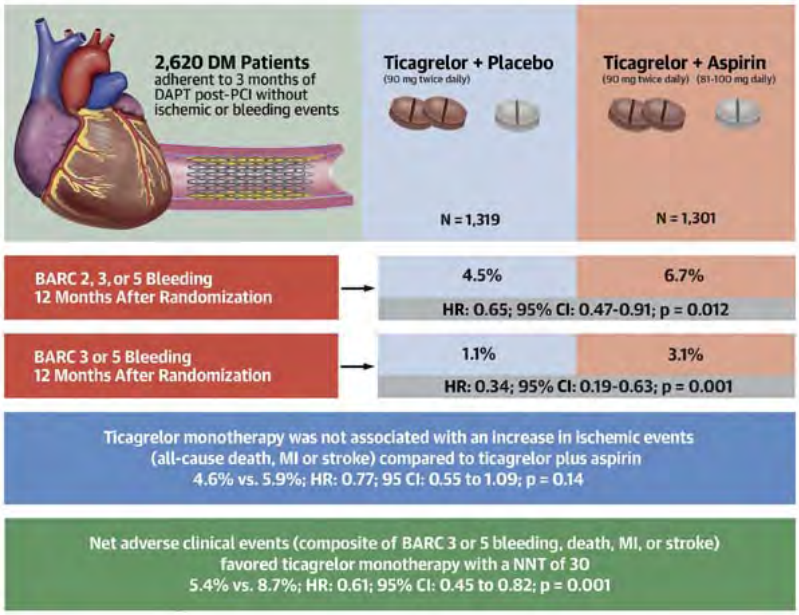


ESC 2020
Angiolillo et al. JACC 2020; 75: 2403

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Prasugrel *versus* Ticagrelor

TWILIGHT-DM



Angiolillo et al. JACC 2020; 75: 2403

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Ticagrelor mono (im Anschluss an 3 Mon DAPT) war mit deutlich weniger Blutungen assoziiert als längere DAPT.

Auch nach komplexer PCI und bei Diabetes mellitus war dieses TWILIGHT-Regime sicherer – und führte nicht zu mehr ischämischen Ereignissen.

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

GPVI-Antagonist Revacept (ISAR-PLASTER, Phase 2)

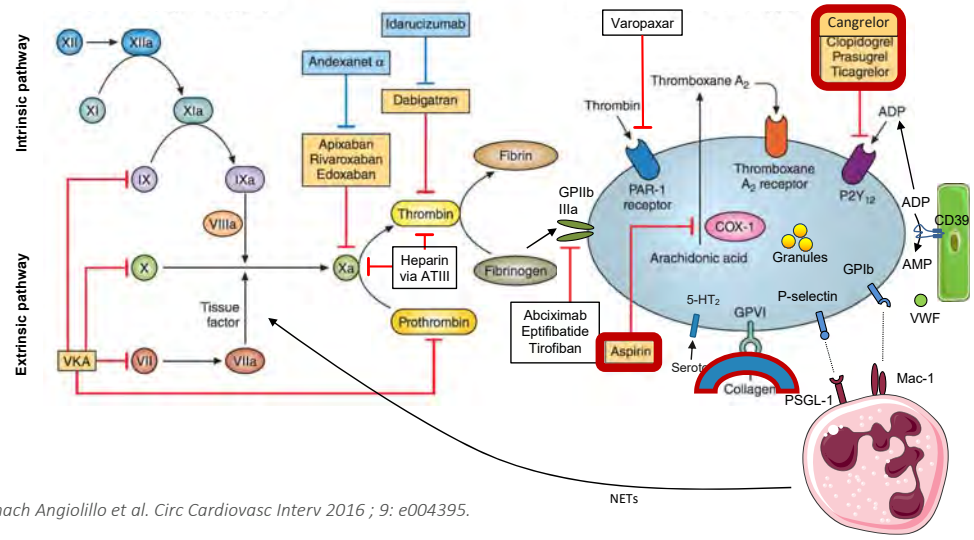
Mayer et al.

Efficacy and Safety of Revacept, a Novel Lesion-Directed Competitive Antagonist to Platelet Glycoprotein VI, in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention for Stable Ischemic Heart Disease

JAMA Cardiology, 2021, online March 31

GPVI-Antagonist Revacept

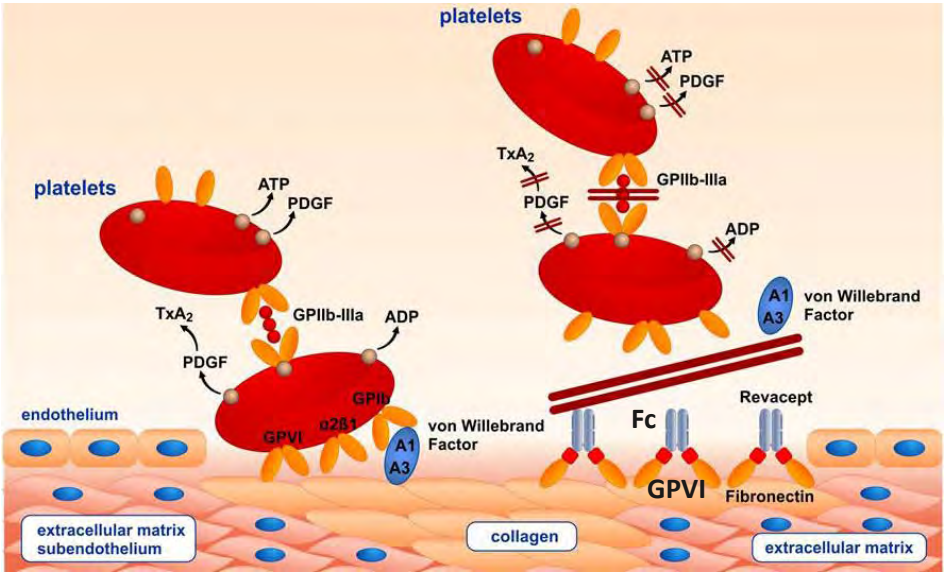
Hoffnung: Antithrombotikum ohne Blutungskomplikationen



adaptiert nach Angiolillo et al. Circ Cardiovasc Interv 2016 ; 9: e004395.

GPVI-Antagonist Revacept

Hoffnung: Antithrombotikum ohne Blutungskomplikationen

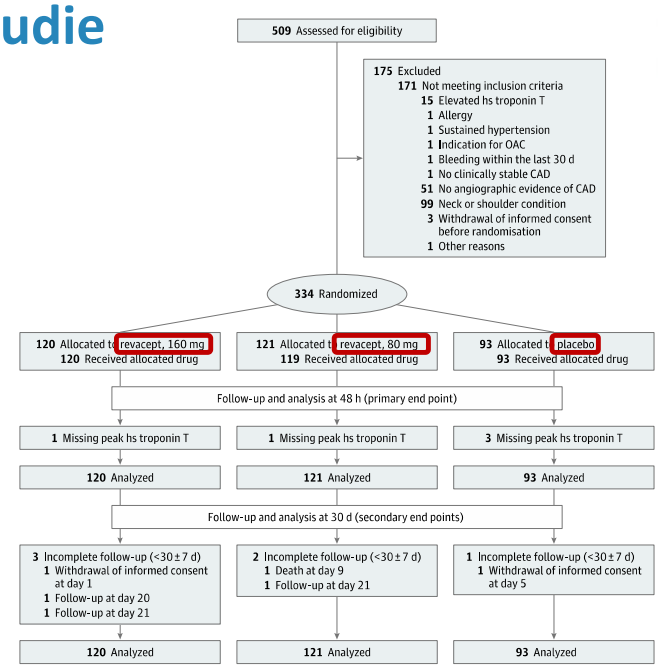


advancecor.de

GPVI-Antagonist Revacept

ISAR-PLASTER Studie

Elektive PCI bei CCS

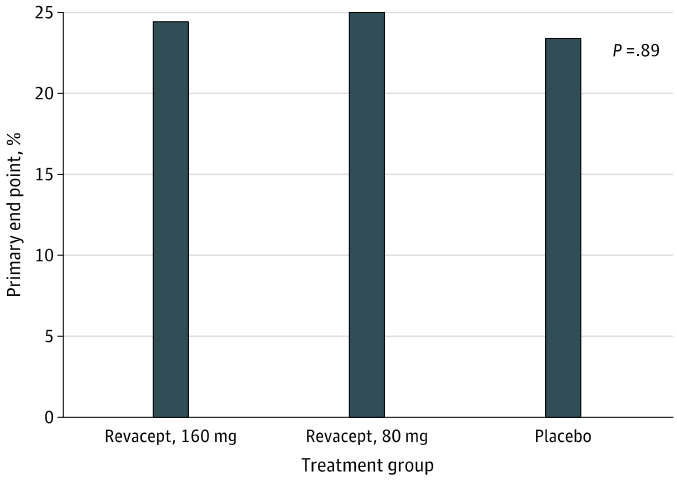


Mayer et al. JAMA Cardiol. 2021 Mar 31 online

GPVI-Antagonist Revacept

ISAR-PLASTER Studie

Primärer Endpunkt:
Tod oder Myokardschaden
(TropT >5ULN in 48h)



Mayer et al. JAMA Cardiol. 2021 Mar 31 online

ISAR-PLASTER Studie

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Sicherheitsendpunkt:
30d Blutungen gemäß Bleeding Academic Research Consortium

Characteristic	No. (%) Revacept 160 mg (n = 120)	Revacept 80 mg (n = 119)	Placebo (n = 93)	*P* value
BARC type 2-5	6 (5.0)	7 (5.9)	8 (8.6)	.36
Type 2	5	5	7	NA
Type 3a	1	1	1	NA
Type 3b	0	1	0	NA
Type 3c	0	0	0	NA
Type 4	0	0	0	NA
Type 5	0	0	0	NA

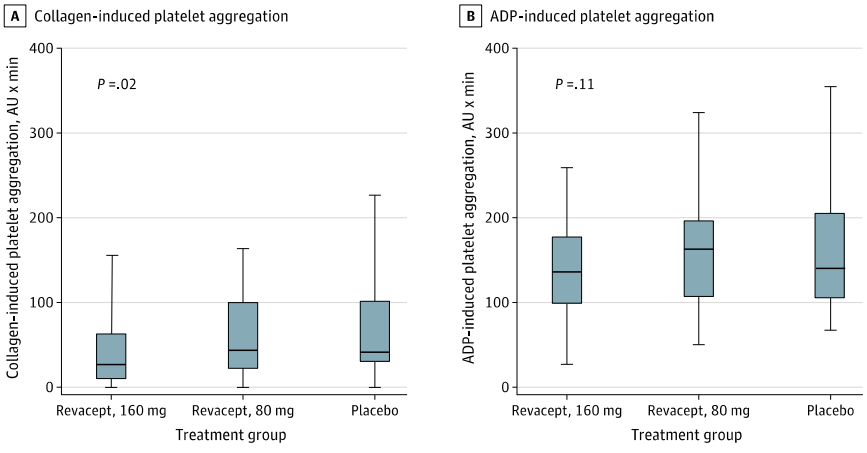
Mayer et al. JAMA Cardiol. 2021 Mar 31 online

GPVI-Antagonist Revacept

ISAR-PLASTER Studie

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Plättchenfunktion:
Multiple electrode impedance aggregometry



Mayer et al. JAMA Cardiol. 2021 Mar 31 online

GPVI-Antagonist Revacept

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Das Fusionsprotein Revacept bindet Kollagen (an rupturierten Plaques) und verhindert dadurch Plättchenadhäsion.

Mit der Phase-2-Studie ISAR-PLASTER traten mit Revacept keine relevanten Blutungen auf.

Phase 3 (und ACS) wird interessant…

Antithrombozytäre Therapie - ZUSAMMENFASSUNG

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Der langjährige Standard mit ASS beim CCS wurde für Hochrisikopatienten erweitert.

Nach TAVI wurde der Standard auf ASS reduziert.

Nach ACS sprechen aktuelle Daten für Prasugrel – aber auch für Ticagrelor mono (nach 3 Mon DAPT).

Ausblick: neue Antithrombotika kommen, z.B. Revacept.

Vortrag von:

Jan Beyer-Westendorf

Antikoagulanzien

Antithrombotische Differentialtherapie

„Antikoagulation“

Prof. Dr. med. Jan Beyer-Westendorf

Medizinische Klinik 1, Bereich Hämatologie und Hämostaseologie

Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus“, Technische Universität Dresden

E-Mail: jan.beyer@uniklinikum-dresden.de

Einleitung

Patienten mit plasmatischen Gerinnungsstörungen, arteriellen oder venösen Thromboembolien, Gefäßrekonstruktionen, mechanischem Herzklappenersatz oder Vorhofflimmern benötigen in aller Regel eine Hemmung der plasmatischen Gerinnung und damit eine temporäre oder dauerhafte Antikoagulation. Diese kann in niedriger Dosierung zur Primärprophylaxe von arteriellen oder venösen Gerinnseln eingesetzt werden oder in therapeutischer Dosierung zur Behandlung oder Sekundärprophylaxe solcher Thromboembolien

Neben den klassischen parenteralen Blutverdünnern und den Viitamin-K-Antagonisten stehen seit mehr als 10 Jahren direkt wirkende orale Antikoagulantien zur Verfügung, welche zunehmend breitere Verbreitung in immer mehr Indikationen finden. Eine genaue Kenntnis der jeweiligen substanzspezifischen Besonderheiten, Zulassungen und Studiendaten ist essentiell, um Hochrisikopatienten nach sorgfältigen differentialtherapeutischen Überlegungen die für die jeweilige Situation optimale Therapiealternative auszuwählen.

Doch längst nicht alle Studien auf diesem Gebiet waren erfolgreich und so müssen auch nicht-bestätigte Therapiekonzepte im Detail besprochen werden. Darüber hinaus werden immer öfter nicht-interventionelle Beobachtungsstudien publiziert zu Antikoagulationsaspekten, für die gute randomisierte Studien nicht verfügbar sind. Die im Rahmen dieser Übersichtsarbeit vorgestellten Publikationen aus dem Jahr 2020 sollen helfen, die neuesten Entwicklungen auf dem Gebiet der Antikoagulation kurz und prägnant zusammenzufassen. Angesichts der Fülle neuer Daten kann diese Darstellung aber keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben.

Differentialtherapie Antikoagulation- Highlight 1:

Oral Anticoagulation for Patients With Atrial Fibrillation on Long-Term Dialysis

Kuno et al.; J Am Coll Cardiol 2020;75:273–85

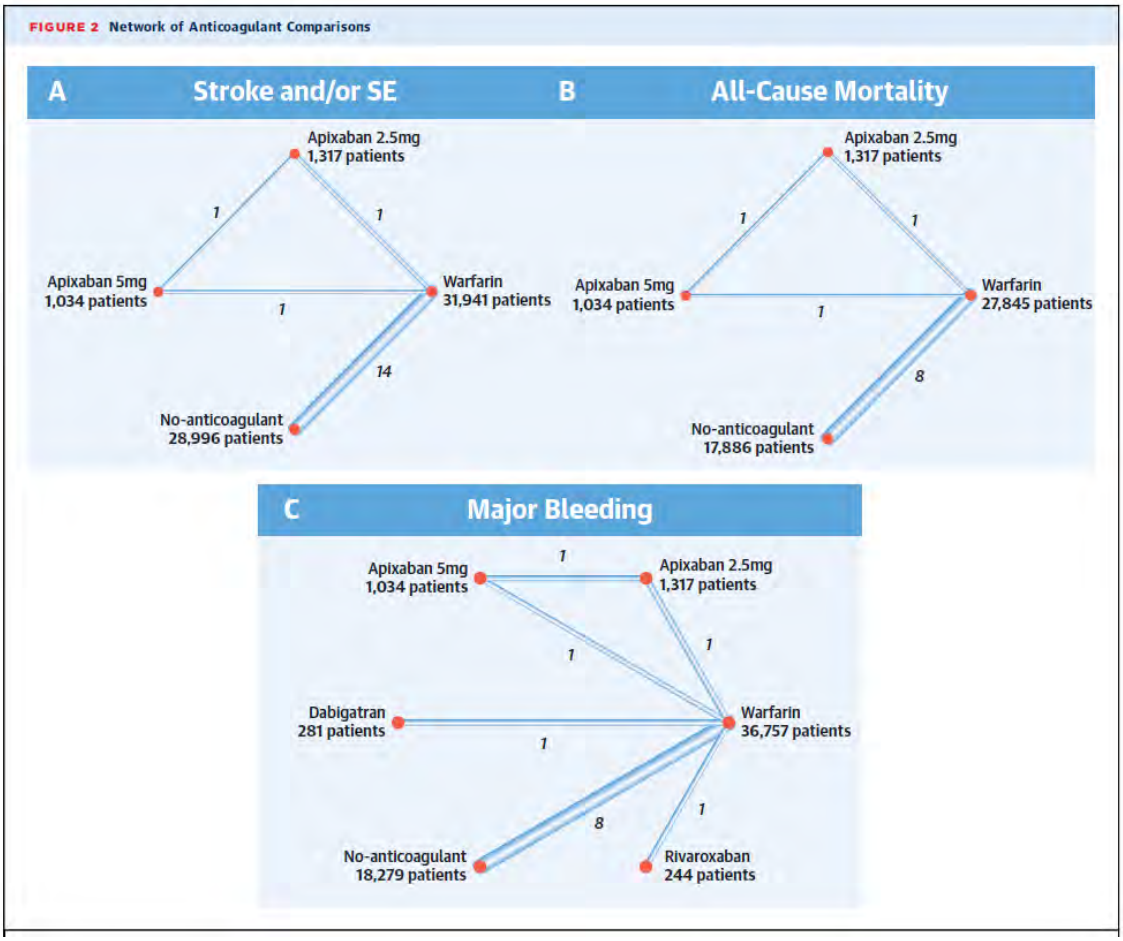
Hintergrund

Patienten mit Langzeitdialyse haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Obwohl orale Antikoagulanzien (OACs) für Vorhofflimmern (VHF) empfohlen werden, um das Schlaganfallrisiko zu reduzieren, haben die Zulassungsstudien Patienten mit CKD 5 und 6 grundsätzlich ausgeschlossen. Daher ist der klinische Nutzen von OACs bei Dialysepatienten unbekannt. In einer Meta-Analyse wurden die Daten aus nichtinterventionellen Beobachtungsstudien unter Alltagsbedingungen zusammengestellt und die Wirksamkeit und Sicherheit der DOACs, Vitamin-K-Antagonisten (VKA) bei Patienten mit AF und Langzeitdialyse im Vergleich zu keiner Antikoagulation analysiert.

Methodik:

- Metaanalyse von nichtinterventionellen Beobachtungsstudien unter Alltagsbedingungen auf Basis einer MEDLINE- und EMBASE-Literatursuche (bis zum 10. Juni 2019)

Studienaufbau (Originalabbildung aus Kuno et al.; J Am Coll Cardiol 2020;75:273–85)



- Eingeschlossen wurden Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener OAC-Strategien bei Patienten mit VHF bei Langzeitdialyse untersuchten. Die Wirksamkeitsendpunkte waren ischämischer Schlaganfall und/oder systemische Thromboembolie sowie Sterblichkeit jedweder Ursache. Sicherheitsendpunkt war eine schwere Blutung.

Ergebnisse

- 16 Beobachtungsstudien an Patienten mit Langzeitdialyse und AF wurden identifiziert (N = 71.877); mittleres FU 18-52 Monate
- nur in 2 von 16 Studien wurden direkte OACs untersucht
- die Ergebnisse für Dabigatran und Rivaroxaban beschränkten sich auf schwere Blutungsereignisse (keine Wirksamkeitsdaten)

Wesentliche Patientencharakteristika in den eingeschlossenen Studien (Originalabbildung aus Kuno et al.; J Am Coll Cardiol 2020;75:273–85)

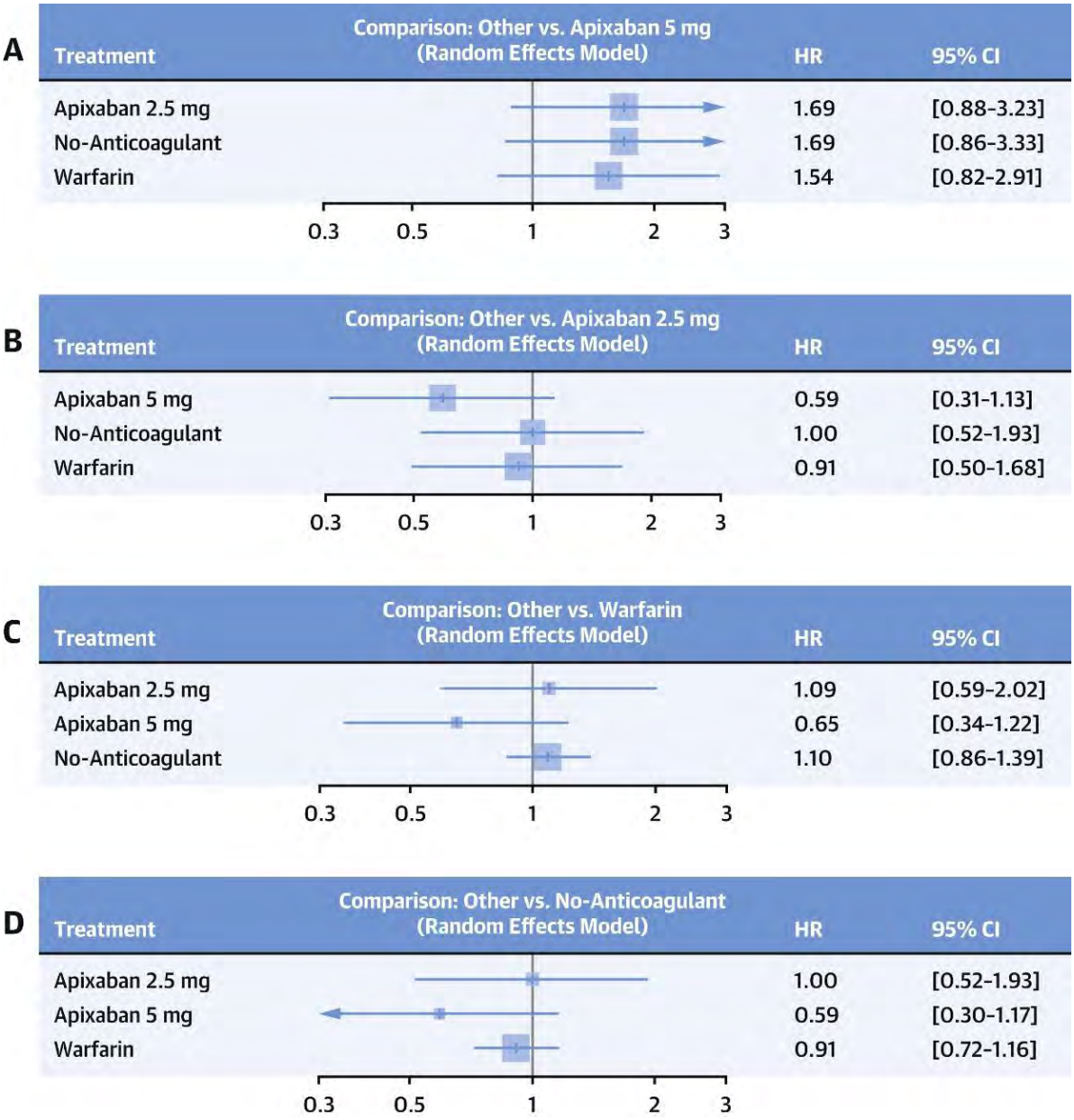
TABLE 1 Baseline Characteristics

First Author (Ref. #)	Follow-Up (Months)	No. of Patients			Age (yrs)			Male (%)			Hypertension (%)		
		DOAC	Warfarin	No AC	DOAC	Warfarin	No AC	DOAC	Warfarin	No AC	DOAC	Warfarin	No AC
Chan et al. (17)	19.2		508	480		72.6	71.3		57.8	54.4		79.7	79.8
Chan et al. (18)	24.0	Dabi: 281 Riva: 244	8,064		Dabi: 68.4 ± 12 Riva: 66.9 ± 12	70.6 ± 11.0		Dabi: 59.2 Riva: 60.5	61.2		Dabi: 86.9 Riva: 84.9	88.5	
Chan et al. (19)	18.0		67	118		69.5 ± 9.5	69.4 ± 12.7		58.2	61.9		62.7	63.6
Chen et al. (20)	50.1		294	2,983		NA	NA		41.5	46.6		81.0	83.1
Garg et al. (21)	25.2		119	183		75.0 ± 7.0	78.0 ± 7.0		55.4	51.3		84.8	88.0
Genovesi et al. (22)	48.0		134	156		76.0	76.0		64.2	54.6		76.1	85.3
Phan et al. (23)	24.0		115	361		67.3 ± 10.8	62.9 ± 13.3		58.3	57.6		100	100
Shah et al. (24)	NA		756	870		75.3 ± 8.1	75.1 ± 8.1		61.0	61.0		77.0	75.0
Shen et al. (25)	NA		1,838	10,446		61.2 ± 12.4	62.1 ± 13.6		49.7	48.7		97.2	98.6
Siontis et al. (10)	NA	Api: 2,351	23,172		Api: 68.9 ± 11.5	68.2 ± 11.9		Api: 54.4	54.3		Api: 99.6	99.6	
Tan et al. (26)	NA		1,651	4,114		73.9	75.1		43.6	43.0		98.1	98.8
Wakasugi et al. (27)	NA		28	32		67.8 ± 9.4	68.4 ± 8.5		57.0	72.0		NA	NA
Wang et al. (28)	52.8		59	82		59.8 ± 10.5	62.1 ± 11.8		77.0	69.0		98.3	89
Winkelmayer et al. (29)	18.0–24.0		249	2,064		68.6 ± 12.1	70.1 ± 11.9		42.6	42.5		82.7	80.7
Yodogawa et al. (30)	47.0		30	54		69.5 ± 10.7	70.4 ± 10.2		80.0	65.0		57.0	48.0
Yoon et al. (31)	15.9		2,921	7,053		67.8 ± 11.0	66.1 ± 12.6		59.9	57.5		89.4	79.2

Values are n, mean ± SD, mean, or %, unless otherwise indicated.
AC = anticoagulant; Api = apixaban; Dabi = dabigatran; DOAC = direct oral anticoagulant; NA = not available; Riva = rivaroxaban.

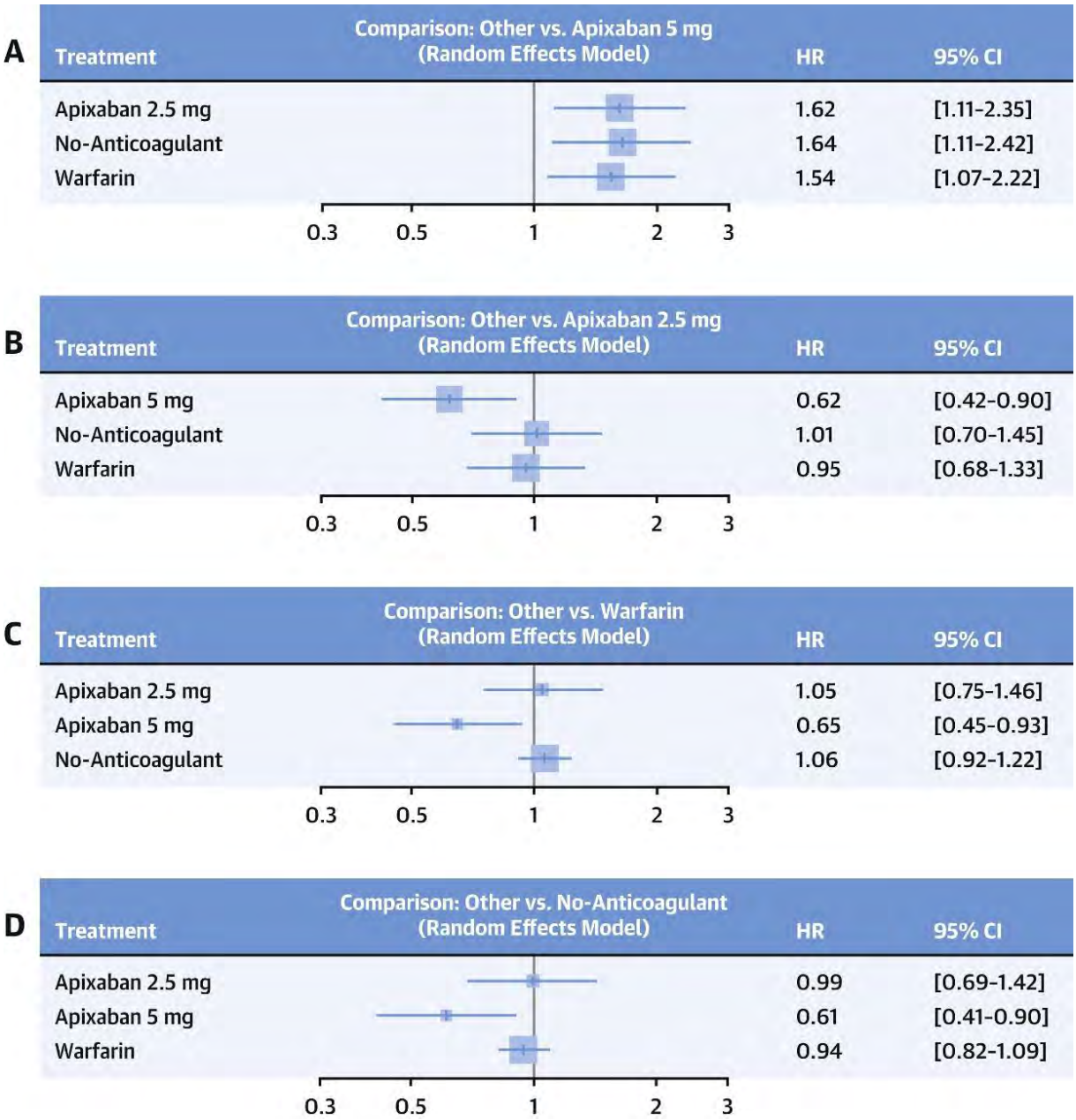
- Im Vergleich zu keiner Antikoagulation zeigten Apixaban und Warfarin keine signifikante Risikoabnahme für Schlaganfall und/oder systemische Thromboembolie (Apixaban 5 mg, Hazard Ratio [HR]: 0,59; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,30 bis 1,17; Apixaban 2,5 mg, HR: 1,00; 95% CI: 0,52 bis 1,93; Warfarin, HR: 0,91; 95% KI: 0,72 bis 1,16).

Relative Wirksamkeit von Apixaban, VKA oder keiner Antikoagulation in der Verhinderung ischämischer Schlaganfälle und systemischer Embolien bei Dialysepatienten mit VHF (Originalabbildung aus Kuno et al.; J Am Coll Cardiol 2020;75:273–85)



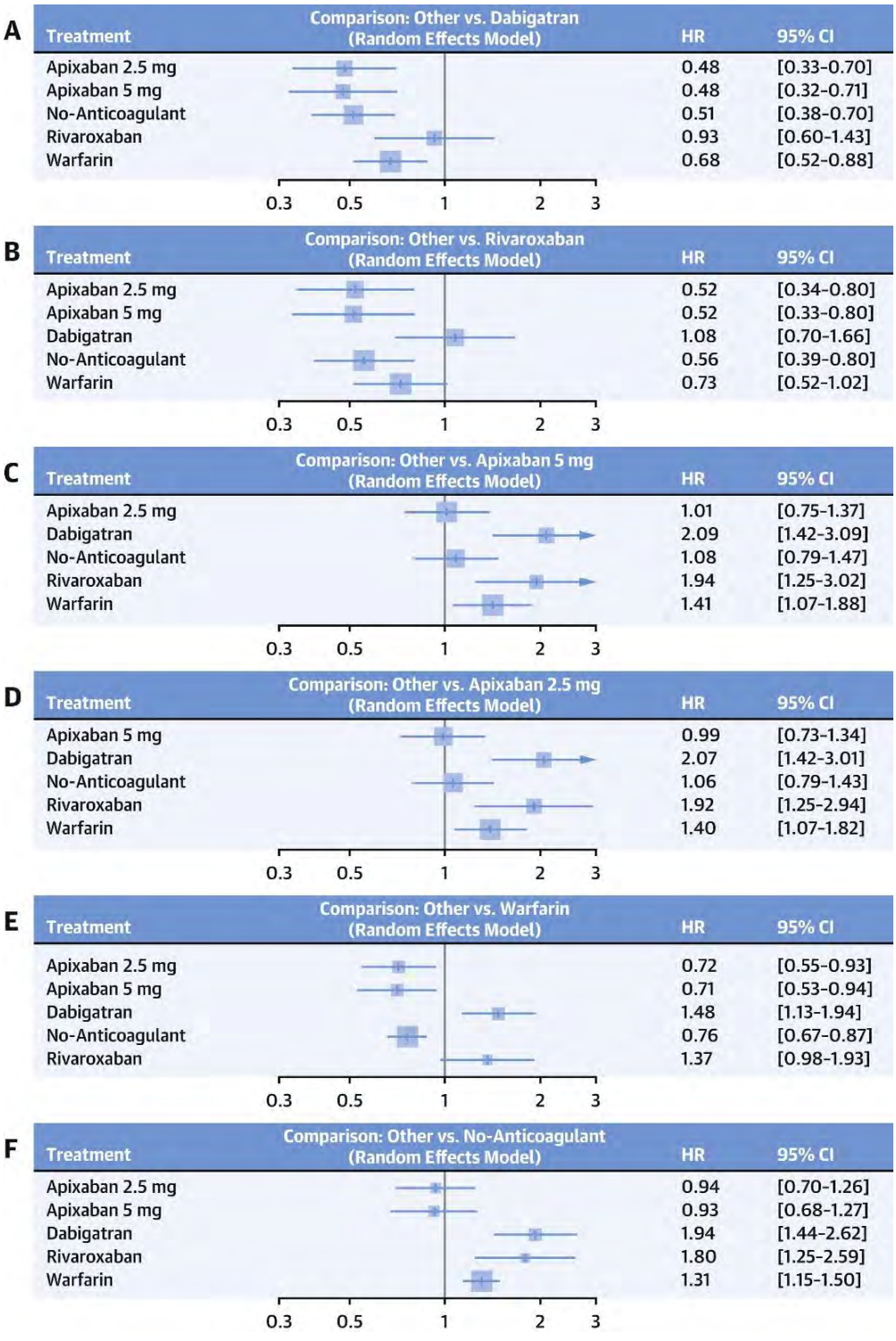
- Apixaban 5 mg zeigte ein deutlich geringeres Mortalitätsrisiko (vs. Warfarin, HR: 0,65; 95% CI: 0,45 bis 0,93; vs. Apixaban 2,5 mg, HR: 0,62; 95% KI: 0,42 bis 0,90; vs. kein Antikoagulans, HR: 0,61; 95% CI: 0,41 bis 0,90).

Relativer Einfluss von Apixaban, VKA oder keiner Antikoagulation auf die Gesamtmortalität bei Dialysepatienten mit VHF (Originalabbildung aus Kuno et al.; J Am Coll Cardiol 2020;75:273–85)



- Warfarin wies ein signifikant höheren Risiko für schwere Blutungen als Apixaban 5 mg/2,5 mg und keine Antikoagulation auf (vs. Apixaban 5 mg, HR: 1,41; 95% CI: 1,07 bis 1,88; vs. Apixaban 2,5 mg, HR: 1,40; 95% CI: 1,07 bis 1,82; vs. kein Antikoagulans, HR: 1,31; 95% CI: 1,15 bis 1,50).
- Dabigatran und Rivaroxaban waren mit einem signifikant höheren Risiko für schwere Blutungen als Apixaban oder keine Antikoagulation verbunden.

Relativer Einfluss von Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban, VKA oder keiner Antikoagulation auf das Risiko schwerer Blutungen bei Dialysepatienten mit VHF (Originalabbildung aus Kuno et al.; J Am Coll Cardiol 2020;75:273–85)



Bedeutung für die klinische Praxis

Diese Meta-Analyse unterstützt die These, dass eine orale Antikoagulation das Thromboembolie-Risiko bei Dialysepatienten mit VHF nicht reduzierten. Warfarin, Dabigatran und Rivaroxaban zeigten ein signifikant höheren Blutungsrisiko im Vergleich zu Apixaban und keine Antikoagulation. Während die Analysen für die Patienten mit VKA, Apixaban oder keiner Antikoagulation zumindest auf ausreichend großen Fallzahlen basieren, sind die Ergebnisse für Dabigatran und Rivaroxaban sehr kritisch zu hinterfragen. Auch die methodischen Limitierungen dieser Meta-Analyse sind nicht unerheblich. So waren die Originalstudien z.T. problematisch, da sie stark variierende Populationsgrößen (absolut und je Studienarm) beinhalteten, nur in einigen Studien Adjustierungen für baseline-Unterschiede erfolgten und da nicht immer Wirksamkeits- UND Sicherheitsdaten berichtetet wurden. Auch erfolgte keine Patient-level-Metaanalyse, sondern Auswertungen erfolgten nur über die Endergebnisse der Originalstudien hinweg. Da nicht-interventionelle Beobachtungsstudien einem starken Risiko von Verzerrungen und statistischen Fehlern unterliegen, kann auch eine Meta-Analyse solcher Daten keine definitive Klärung der Studienhypothese erbringen. Die Daten dieser Analyse deuten aber darauf hin, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von oralen Antkoagulantien bei Patienten mit VHF und Langzeitdialyse in randomisierten klinischen Studien evaluiert werden sollte

Differentialtherapie Antikoagulation- Highlight 2:

Multicenter Randomized Controlled Trial of Vitamin K Antagonist Replacement by Rivaroxaban with or without Vitamin K2 in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: the Valkyrie Study

De Vriese, et al.; JASN 2020, 31 (1) 186-196; DOI: https://doi.org/10.1681/ASN.2019060579

Hintergrund

Obwohl Vitamin-K-Antagonisten (VKAs) häufig zur Verringerung des thromboembolischen Risikos bei Vorhofflimmern (VHF) verwendet werden, werden sie als wahrscheinliche Ursache für eine beschleunigte Gefäßverkalkung bei Patienten mit Hämodialyse gesehen, da ein funktioneller Vitamin-K-Mangel die Arterioskleroseentstehung durch Hemmung des Matrix-gla-Proteins (MGP) begünstigen kann. In der vorliegenden Studie wurde die Wirkung des Vitamin-K-Status auf die Progression der Gefäßverkalkungen bei 132 Patienten mit Hämodialyse und Vorhofflimmern untersucht und dabei der Einsatz von VKA mit Rivaroxaban (mit oder ohne Vitamin-K2-Supplementation) verglichen.

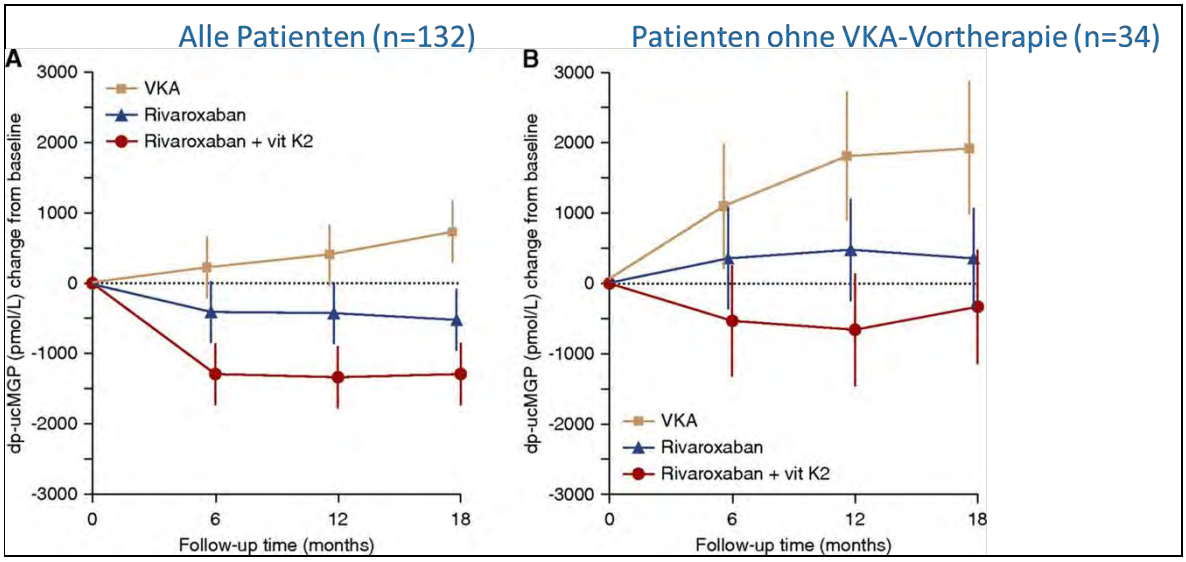
Methodik:

- randomisierte Multicenterstudie an 3 Zentren in Belgien
- Patienten wurden randomisiert zu VKA mit Ziel INR 2-3, Rivaroxaban 10 mg täglich, oder Rivaroxaban 10 mg täglich plus Vitamin K2 2000 g dreimal wöchentlich
- Nachbeobachtung über 18 Monate
- Messung des systemischen Vitamin-K-Status anhand des uncarboxylierten (inaktivem) MGP-Vorläufers dp-ucMGP und Quantifizierung der Arterioskleroseprogressionanhand von Koronar- und Aortenkalzifizierungs-scores (CAC score) sowie Pulswellengeschwindigkeit (PWV)

Ergebnisse

- Baseline dp-ucMGP war in allen Gruppen stark erhöht
- Die Einleitung oder Fortsetzung einer VKA-Therapie erhöhte dp-ucMGP weiter, während die Werte in der Rivaroxaban-Gruppe und in größerem Umfang in der Rivaroxaban+Vitamin K2-Gruppe zurückgingen

Verlauf der dp-ucMGP-Plasmaspiegel unter einer neu begonnen oder fortgeführten VKA-Therapie oder nach Umstellung auf Rivaroxaban ± Vit.K-Supplementation (Originalabbildung aus De Vriese, et al.; JASN 2020, 31 (1) 186-196)



- arteriosklerotische Veränderungen in den Herzkranzgefäßen und der thorakalen Aorta sowie Herzklappenkalziumwerte und Pulswellengeschwindigkeit nahmen während des follow-up zu. Diese Zunahme unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsarmen
- die Rate an Schlaganfällen, kardiovaskuläre Ereignissen und der Gesamtsterblichkeit waren zwischen den Gruppen ähnlich
- Insgesamt war die Rate an Blutungsergebnissen nicht signifikant unterschiedlich, allerdings traten weniger lebensbedrohliche und schwere Blutungen in den Rivaroxaban-Armen auf im Vergleich zum VKA-Arm.

Bedeutung für die klinische Praxis

- Das Beenden von VKAs und die Gabe von hochdosiertem Vitamin K2 verbessern den Vitamin-K-Status bei Patienten mit Hämodialyse, haben aber über 18 Monate hinweg keine signifikante positive Wirkung auf die Arteriosklerose progression
- Die Umstellung von VKA auf Rivaroxaban zeigte vergleichbare Wirksamkeit und eine Reduktion von Blutungskomplikationen

Differentialtherapie Antikoagulation- Highlight 3:

Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation and a Bioprosthetic Mitral Valve

Guimarães, et al.; N Engl J Med. 2020;383(22):2117-2126

Hintergrund

Rivaroxaban ist zugelassen zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit nichtvalvulärem Vorhofflimmern und in dieser Indikation einer Therapie mit VKA nicht unterlegen. Patienten mit VHF und Z.n. biologischem Mitralklappenersatz waren allerdings aus der Zulassungsstudie ROCKET-AF ausgeschlossen und so ist der Effekt von Rivaroxaban bei diesen Patienten ungewiss.

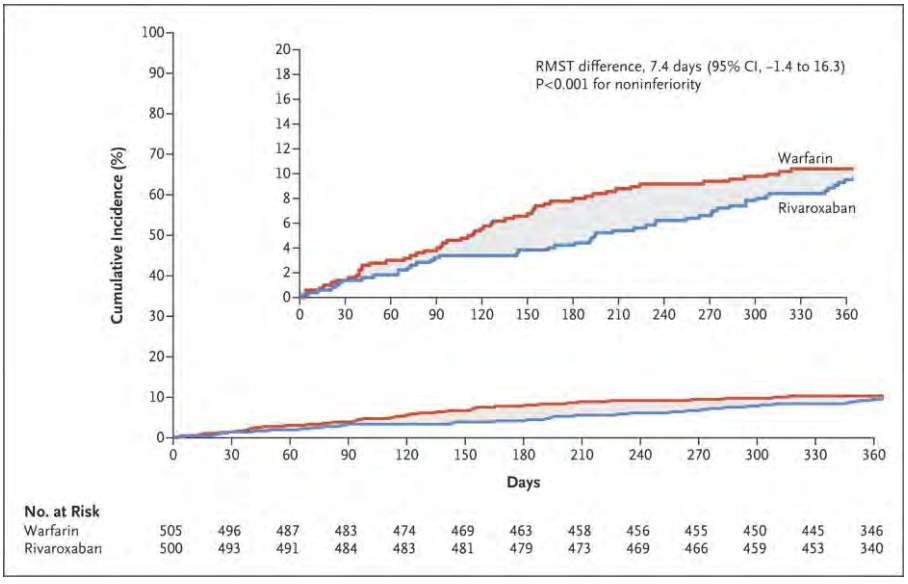
Methoden

- randomisierte Studie zum Vergleoich Rivaroxaban 20 mg einmal täglich vs. dosisangepasstem Warfarin (Ziel INR 2,0 bis 3,0) bei Patienten mit Vorhofflimmern und einer bioprothetischen Mitralklappe
- multizentrische Studie an 49 Standorten in Brasilien
- primärer Endpunkt: Kombination aus Tod, schweren kardiovaskulären Ereignissen (Schlaganfall, transienter ischämischer Angriff, systemische Embolie, Klappenthrombose oder Krankenhausaufenthalt bei Herzinsuffizienz) oder schweren Blutungen nach 12 Monaten.

Ergebnisse

- Einschluss von 1005 Patienten
- Mittlere Zeit bis zum Eintritt eines Studienendpunktes 347,5 Tage in der Rivaroxaban-Gruppe und 340,1 Tage in der Warfarin-Gruppe auf (Differenz 7,4 Tage; 95% Konfidenzintervall [CI], 1,4 bis 16,3; P<0.001 für Nichtunterlegenheit).

Kaplan-Meier-Analyse des primären Studienendpunktes (Kombination aus Tod, schweren kardiovaskulären Ereignissen oder schweren Blutungen) während der 12 monatigen Therapiephase (Originalabbildung aus Guimarães, et al.; N Engl J Med. 2020;383(22):2117-2126)



- Tod durch kardiovaskuläre Ursachen oder thromboembolische Ereignisse bei 17 (3,4%) Patienten in der Rivaroxaban-Gruppe und bei 26 (5,1%) in der Warfarin-Gruppe (Hazard Ratio, 0,65; 95% CI, 0,35 bis 1,20)
- Inzidenz von Schlaganfällen 0,6% in der Rivaroxaban-Gruppe und 2,4% in der Warfarin-Gruppe (Hazard Ratio, 0,25; 95% CI, 0,07 bis 0,88)
- Schwere Blutungen bei 7 Patienten (1,4%) in der Rivaroxaban-Gruppe und bei 13 (2,6%) in der Warfarin-Gruppe auf (Hazard Ratio, 0,54; 95% CI, 0,21 bis 1,35)
- Die Häufigkeit anderer schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen ähnlich.

Ereignisraten für den primären Endpunkt und dessen Komponenten (Originalabbildung aus Guimarães, et al.; N Engl J Med. 2020;383(22):2117-2126)

Table 2. Secondary Efficacy Outcomes.*

Secondary Outcome	Rivaroxaban (N=500)		Warfarin (N=505)		Hazard Ratio (95% CI)†
	no. (%)	*rate per 100 patient-yr*	*no. (%)*	*rate per 100 patient-yr*	
Death from cardiovascular causes or thromboembolic events — no. (%)‡	17 (3.4)	3.53	26 (5.1)	5.44	0.65 (0.35–1.20)
Stroke					
Any	3 (0.6)	0.62	12 (2.4)	2.50	0.25 (0.07–0.88)
Nonfatal	2 (0.4)	0.41	10 (2.0)	2.09	0.20 (0.04–0.91)
Fatal	1 (0.2)	0.20	2 (0.4)	0.39	0.50 (0.05–5.50)
Hemorrhagic	0	0	5 (1.0)	1.03	NA
Ischemic	3 (0.6)	0.62	7 (1.4)	1.45	0.43 (0.11–1.66)
Transient ischemic attack	0	0	1 (0.2)	0.21	NA
Death					
Any	20 (4.0)	4.12	20 (4.0)	4.11	1.01 (0.54–1.87)
From cardiovascular causes	11 (2.2)	2.27	13 (2.6)	2.67	0.85 (0.38–1.90)
Valve thrombosis	5 (1.0)	1.04	3 (0.6)	0.62	1.68 (0.40–7.01)
Non-CNS systemic embolism	0	0	1 (0.2)	0.21	NA
Hospitalization for heart failure	22 (4.4)	4.43	19 (3.8)	3.78	1.15 (0.62–2.13)

* CI denotes confidence interval, CNS central nervous system, and NA not applicable.
† The hazard ratios were calculated by a Cox proportional-hazards model.
‡ This outcome was a composite of death from cardiovascular causes, stroke, transient ischemic attack, valve thrombosis, venous thromboembolism, or non-CNS systemic embolism.

Bedeutung für die klinische Praxis

Bei Patienten mit VHF und einer bioprothetischen Mitralklappe war Rivaroxaban in Bezug auf die mittlere Zeit bis zum primären Ausgang des Todes, größeren kardiovaskulären Ereignissen oder schweren Blutungen nach 12 Monaten der Behandlung mit Warfarin nicht unterlegen. Die Gesamtzahl aus Schlaganfällen (ischämisch und hämorrhagisch) war unter Rivaroxaban signifikant reduziert. Insofern sollte das Vorhandensein eines biologischen Mitralklappenersatzes bei Patienten mit VHF den Einsatz von Rivaroxaban nicht einschränken.

Differentialtherapie Antikoagulation- Highlight 4:

Effect of Osocimab in Preventing Venous Thromboembolism Among Patients Undergoing Knee ArthroplastyThe FOXTROT Randomized Clinical Trial

Jeffrey I. Weitz, et al.; JAMA. 2020;323(2):130-139. doi:10.1001/jama.2019.20687

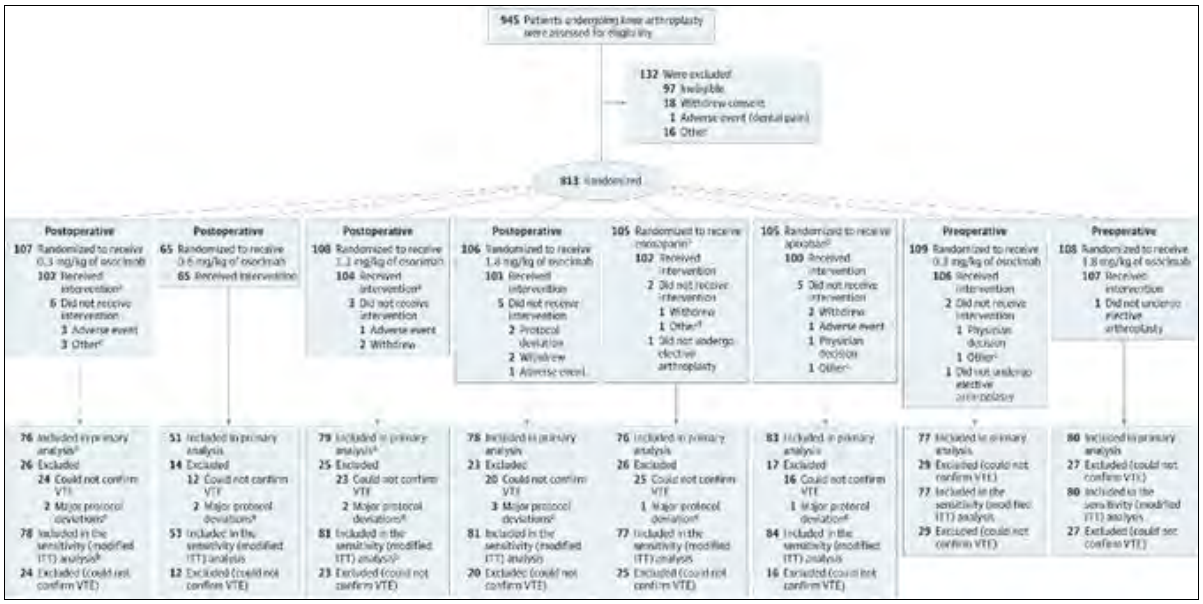
Hintergrund

Venöse Thromboembolien (VTE) sind häufige Komplikationen nach Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen. Klassische Antikoagulantien hemmen die Bildung oder Wirkung von Thrombin und reduzieren so das VTE-Risiko. Gleichzeitig erhöht dieser Wirkmechanismus das Risiko von Blutungskomplikationen. Eine Faktor-XIa-Hemmung könnte dieses Problem lösen, indem die eigentliche Gerinnungskaskade bis hin zur Thrombingeneration ungestört bleibt, aber der über FXI laufende Amplifikationsweg, welcher zu überschießender Gerinnselbildung beitragen könnte, gehemmt wird. Bisher ist die Wirksamkeit und Sicherheit einer solchen anti-FXI-basierten Thromboseprophylaxe weitestgehend unbekannt. Osocimab ist ein lang wirkender, vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der den Faktor XIa hemmt. Ziel der vorliegenden Studie war ein Vergleich verschiedener Dosen von Osocimab mit Enoxaparin und Apixaban zur Thromboseprophylaxe bei Patienten, die sich einer Kniearthroplastie unterzogen haben.

Methodik:

- Randomisierte, offene, Adjudizierer-verblindete Phase-2-Nicht-Unterlegenheitsstudie zur VTE-Prophylaxe bei erwachsenen Patienten mit einseitiger Knieendoprothese, durchgeführt in 54 Krankenhäusern in 13 Ländern.
- Thromboseprophylaxe mit verschiedenen intravenösen präoperativen Osocimab-Dosierungen (0,3 mg/kg [n = 109] oder 1,8 mg/kg [n = 108]; ausschließlich postoperativen Dosierungen (0,3 mg/kg [n = 107], 0,6 mg/kg [n = 65], 1,2 mg/kg [n = 108] oder 1,8 mg/kg [n = 106] oder 40 mg subkutanes Enoxaparin einmal täglich (n = 105) oder 2,5 mg orales Apixaban zweimal täglich (n = 105) für mindestens 10 Tage oder bis zur Venographie.
- primärer Wirksamkeitsendpunkt: VTE-Inzidenz zwischen Tag 10 und 13 postoperativ (bewertet durch obligatorische bilaterale Venographie 10 bis 13 Tage nach der Operation oder bestätigte symptomatische tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie)
- primärer Sicherheitsendpunkt: Rate schwerer oder klinisch relevanter nicht-schwerer Blutungen bis 13 Tage postoperativ

Studienaufbau (Originalabbildung aus Weitz et al.; JAMA. 2020;323(2):130-139. doi:10.1001/jama.2019.20687)



Ergebnisse

- Einschluss von 813 randomisierten Teilnehmern (mittleres Alter 66,5 Jahre; Body-Mass-Index, 32,7 kg/m^2; 74,2% Frauen); Auswertung von 600 in der per Protokoll-Population für die primäre
- trat bei 18 (23,7%) Patienten mit einer postoperativen Osocimab Dosierung von 0,3 mg/kg auf, bei 8 (15,7%) mit 0,6 mg/kg, bei 13 (16,5%) mit 1,2 mg/kg und bei 14 (17,9%) mit 1,8 mg/kg; bei 23 (29.9%) mit einer präoperativen Osocimab Dosierung von 0,3 mg/kg und bei 9 (11,3%) mit 1,8 mg/kg;
- im Vergleich dazu trat der primärer Endpunkt bei 20 (26.3%) der Patienten, die Enoxaparin erhielten und bei 12 (14,5%) Patienten mit Apixabanprophylaxe auf
- Osocimab zeigte gegenüber Enoxaparin eine postoperativ gegeben, erfüllte die Kriterien für Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Enoxaparin mit Risikounterschieden (1-seitige 95% CIs) von 10,6% (95% CI, -1,2% bis ∞) bei der Dosis von 0,6 mg/kg; 9,9 % (95 % CI, -0,9 % bis ∞) bei der Dosis von 1,2 mg/kg und 8,4 % (95 % CI, -2,6 bis ∞) bei der Dosis von 1,8 mg/kg.
- Die präoperative Dosis von 1,8 mg/kg Osocimab erfüllte die Überlegenheitskriterien gegenüber Enoxaparin mit einem Risikounterschied von 15,1 % (2-seitiges 90% CI, 4,9% bis 25,2%)
- Die postoperativen und präoperativen Dosen von 0,3 mg/kg Osocimab erfüllten nicht die vorab festgelegten Kriterien für Nichtunterlegenheit
- Schwere oder klinisch relevante nicht-schwere Blutungen wurden bei bis zu 4,7 % der Patienten mit Osocimab, 5,9 % mit Enoxaparin und 2 % bei Apixaban beobachtet.

Wirksamkeit (Originalabbildung aus Weitz et al.; JAMA. 2020;323(2):130-139. doi:10.1001/jama.2019.20687)

Table 2. Rates of Venous Thromboembolism (Per-Protocol Analysis)[a]

	Postoperative Osocimab, mg/kg				Preoperative Osocimab, mg/kg			
	0.3 (n = 76)	0.6 (n = 51)	1.2 (n = 79)	1.8 (n = 78)	0.3 (n = 77)	1.8 (n = 80)	Enoxaparin (n = 76)	Apixaban (n = 83)
Primary VTE Outcome, No. (%) [90% CI][b]								
	18 (23.7) [15.9 to 33.1]	8 (15.7) [8.1 to 26.5]	13 (16.5) [10.0 to 24.9]	14 (17.9) [11.2 to 26.6]	23 (29.9) [21.4 to 39.6]	9 (11.3) [6.0 to 18.9]	20 (26.3) [18.2 to 35.9]	12 (14.5) [8.6 to 22.4]
Noninferiority of Osocimab vs Enoxaparin, % (1-Sided 95% CI)								
Risk difference	3.6 (-8.9 to ∞)	10.6 (-1.2 to ∞)	9.9 (-0.9 to ∞)	8.4 (-2.6 to ∞)	-3.6 (-15.5 to ∞)	15.1 (4.9 to ∞)		
P value	.14	.01	.01	.07	.42	<.001		
Superiority of Osocimab vs Enoxaparin, % (2-Sided 90% CI)[c]								
Risk difference		10.6 (-1.2 to 22.4)	9.9 (-0.9 to 20.6)	8.4 (-2.6 to 19.3)		15.1 (4.9 to 25.2)		
P value		.07	.07	.10		.007		
Exploratory Comparison of Osocimab vs Apixaban, % (90% CI)[d]								
Risk difference	-9.2 (-19.5 to 1.0)	-1.2 (-11.7 to 9.3)	-2.0 (-11.3 to 7.4)	-3.5 (-13.1 to 6.1)	-15.4 (-26.1 to -4.7)	3.2 (-5.4 to 11.8)		
DVT Components of the Primary Outcome, No. (%)[e]								
Asymptomatic	16 (21.1)	7 (13.7)	13 (16.5)	14 (17.9)	22 (28.6)	9 (11.3)	20 (26.3)	11 (13.3)
Symptomatic	1 (1.3)	1 (2.0)	1 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	0	1 (1.3)	1 (1.2)
Proximal[f]	2 (2.6)	3 (5.9)	3 (3.8)	3 (3.8)	5 (6.5)	2 (2.5)	3 (3.9)	2 (2.4)
Distal[f]	18 (23.7)	8 (15.7)	13 (16.5)	13 (16.7)	24 (31.2)	9 (11.3)	19 (25.0)	12 (14.5)

Abbreviations: DVT, deep vein thrombosis; VTE, venous thromboembolism.

[a] The primary outcome was assessed in the per-protocol population, which comprised all patients who received at least 1 dose of study medication who could be evaluated for the primary efficacy outcome and did not have an important deviation from the protocol with an impact on the primary efficacy variable.

[b] The primary outcome was the incidence of a composite of asymptomatic and symptomatic VTE up to 10 to 13 days postoperatively, which corresponded to study days 12 to 15. None of the patients had pulmonary embolism, and there were no deaths.

[c] A hierarchical scheme was used in which testing for superiority of osocimab vs enoxaparin was permitted if noninferiority was achieved.

[d] No statistical hypothesis was defined for the exploratory comparison with apixaban; only confidence intervals were calculated.

[e] Proximal and distal DVT that occurred between randomization and up to 10 to 13 days postoperatively, which corresponded to study days 12 to 15. A patient may have been included in both categories if they had both proximal and distal DVT.

Sicherheit (Originalabbildung aus Weitz et al.; JAMA. 2020;323(2):130-139. doi:10.1001/jama.2019.20687)

Table 3. Bleeding and Adverse Events[a]

	No. (%) of Patients							
	Postoperative Osocimab, mg/kg				Preoperative Osocimab, mg/kg			
Outcome	0.3 (n = 102)	0.6 (n = 65)	1.2 (n = 104)	1.8 (n = 101)	0.3 (n = 106)	1.8 (n = 107)	Enoxaparin (n = 102)	Apixaban (n = 100)
Major or nonmajor bleeding, No. (%) [90% CI][b]	2 (2.0) [0.3 to 6]	0 [0.0 to 4.5]	1 (1.0) [0.0 to 4.5]	3 (3.0) [0.8 to 7.5]	2 (1.9) [0.3 to 5.8]	5 (4.7) [1.8 to 9.5]	6 (5.9) [2.6 to 11.3]	2 (2.0) [0.4 to 6.2]
Risk difference								
vs Enoxaparin, % (90% CI)	3.9 (-0.5 to 8.4)	5.9 (2.1 to 9.7)	4.9 (0.8 to 9.1)	2.9 (-1.8 to 7.6)	4.0 (-0.4 to 8.4)	1.3 (-3.8 to 6.3)		
vs Apixaban, % (90% CI)	0.0 (-3.2 to 3.3)	2.0 (-0.3 to 4.3)	1.0 (-1.8 to 3.8)	-1.0 (-4.6 to 2.6)	0.1 (-3.1 to 3.3)	-2.6 (-6.7 to 1.4)		
Bleeding								
Major	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
Clinically relevant nonmajor	2 (2.0)	0	1 (1.0)	3 (3.0)	2 (1.9)	4 (3.7)	6 (5.9)	2 (2.0)
Intraoperative blood loss, median (IQR), mL[c]	200 (100 to 300)	200 (100 to 300)	150 (70 to 250)	200 (100 to 300)	120 (50 to 260)	130 (50 to 300)	150 (75 to 300)	150 (80 to 300)
Receipt of blood transfusion[d]	16 (15.7)	12 (18.5)	12 (11.5)	7 (6.9)	15 (14.2)	17 (15.9)	24 (23.5)	19 (19.0)
Adverse events[e]								
Any	71 (69.6)	46 (70.8)	72 (69.2)	65 (64.4)	74 (69.8)	86 (80.4)	75 (73.5)	63 (63.0)
Serious	3 (2.9)	1 (1.5)	3 (2.9)	2 (2.0)	3 (2.8)	6 (5.6)	6 (5.9)	1 (1.0)
Any resulting in permanent discontinuation of study drug	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	0
Platelets <lower limit of normal	2 (2.0)	6 (9.2)	4 (3.8)	6 (5.9)	8 (7.5)	10 (9.3)	6 (5.9)	2 (2.0)
Hypersensitivity and infusion-related reactions[f]	7 (6.9)	3 (4.6)	7 (6.7)	3 (3.0)	3 (2.8)	5 (4.7)	2 (2.0)	3 (3.0)

Abbreviations: IQR, interquartile range.

[a] Major or clinically relevant nonmajor bleeding and adverse events were assessed in all patients who received at least 1 dose of study medication.

[b] Major or clinically relevant nonmajor bleeding up to 10 to 13 days postoperatively, which corresponded to study days 12 to 15. No statistical hypothesis testing was defined; only confidence intervals were calculated. Major and clinically relevant nonmajor bleeding occurred before administration of study drug in 1 patient in the postoperative 0.3-mg/kg osocimab group, 1 patient in the postoperative 1.2-mg/kg osocimab group, and in 2 patients in the enoxaparin group (post hoc analysis).

[c] Intraoperative blood loss as reported by the investigator.

[d] Intraoperative blood loss and blood transfusions occurring after the first administration of study drug for patients receiving preoperative osocimab only.

[e] From randomization until 10 to 13 days postoperatively, which corresponded to study days 12 to 15.

[f] Clinical descriptions of infusion-related reactions are provided in Supplement 2.

Bedeutung für die klinische Praxis

Bei Patienten, die sich einer Kniearthroplastik unterziehen, könnten prä- oder postoperative Osocimab-Gaben zur VTE-Prophylaxe zukünftig eine wirksame und sichere Alternative zu den bisherigen Standardantikoagulantien darstellen. Weitere Studien sind erforderlich, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Osocimab im Vergleich zur Standardthromboseprophylaxe breiter zu untersuchen.

Vortrag von:

Ingrid Pabinger

Antiphospholipid-Antikörpersyndrom

Antiphospholipid-Antikörper Syndrom

Ingrid Pabinger

Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie,
Medizinische Klinik I, Medizinische Universität Wien

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA

Offenlegung möglicher Interessenskonflikte

Forschungsförderung:
CSL Behing, NovoNordisk, Takeda, Biotest

Honorare für Vorträge oder Beratung:
Bayer, CSL Behing, NovoNordisk, Pfizer, Takeda

Antiphospholipid-Antikörper Syndrom Agenda

1. **Devreese et al.** Guidance from the SSC for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society of Thrombosis and Hemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. JTH 2020
2. **Ferrari et al.** High prevalence of acquired thrombophilia without prognosis value in patients with coronavirus disease. J Am Heart Assoc. 2020
3. **Pengo et al.** Trial of Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS): Two-year outcomes after the study closure. JTH 2021

Thema des Highlights 1

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Devreese et al

Guidance from the SSC for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society of Thrombosis and Hemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation.

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2020, 18: 2828-2839

DOI: 10.1111/jth.15047

RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES

jth

Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis

Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation

Katrien M. J. Devreese[1,2] | Philip G. de Groot[3] | Bas de Laat[3] | Doruk Erkan[4] | Emmanuel J. Favaloro[5] | Ian Mackie[6] | Marta Martinuzzo[7] | Thomas L. Ortel[8,9] | Vittorio Pengo[10] | Jacob H. Rand[11] | Armando Tripodi[12,13] | Denis Wahl[14,15] | Hannah Cohen[16,17]

Fokus auf Aspekten der Testung und Interpretation des Lupus antikoagulans

Vergleich zu den Empfehlungen Pengo et al, JTH 2009*. Nur die „neuen“ oder „geänderten“Aspekte werden behandelt

- Patientenselektion
- Präanalytische Aspekte
- Interpretation
- Bestätigung in zeitlichem Abstand

*Pengo V et al, JTH 2009, 7, 1737

Patientenselektion

Die Testung auf Lupus Antikoagulans (LA) soll zusammen mit der Testung auf Kardiolipin- und beta2-GP1-Antikörper erfolgen

Testung empfohlen:

- Bei jüngeren Patienten (<50.Lj) mit nicht-provozierter venöser Thromboembolie (VTE)
- Bei VTE an untypischer Lokalisation
- Bei jüngeren Patienten (<50.Lj) mit ischämischem Schlaganfall, transitorischer ischämischer Attacke oder anderem Hinweis auf Ischämie des Gehirns
- Mikrovaskulären Läsionen
- Rezidiv einer VTE, das nicht durch eine subtherapeutische Antikoagulation oder eine Tumorerkrankung erklärt werden kann

Patientenselektion – *mit Kommentaren*

Die Testung auf Lupus Antikoagulans (LA) soll zusammen mit der Testung auf Kardiolipin- und beta2-GP1-Antikörper erfolgen

Testung empfohlen:

- Bei jüngeren Patienten (<50.Lj) mit nicht-provozierter venöser Thromboembolie (VTE)
  - *Viele Patienten zur Untersuchung, hat Einfluss auf die Therapie. Evidenz für den Alters-cut-off?*
- Bei VTE an untypischer Lokalisation
  - *Evidenz?*

Patientenselektion – *mit Kommentaren*

Die Testung auf Lupus Antikoagulans (LA) soll zusammen mit der Testung auf Kardiolipin- und beta2-GP1-Antikörper erfolgen

Testung empfohlen:

- Bei jüngeren Patienten (<50.Lj) mit ischämischem Schlaganfall, transitorischer ischämischer Attacke oder anderem Hinweis auf Ischämie des Gehirns
  - *Viele Patienten zur Untersuchung. Hat Einfluss auf Therapie.*
- Mikrovaskulären Läsionen
  - *Viele Patienten zur Untersuchung. Einfluss auf Therapie?*
- Rezidiv einer VTE, das nicht durch eine subtherapeutische Antikoagulation oder eine Tumorerkrankung erklärt werden kann
  - *Unpräzise: Nur bei nicht-provozierten oder auch bei provozierten Thrombosen? Was ist mit Patienten, die nach Absetzen der Antikoagulation früh rezidivieren?*

Patientenselektion

Testung empfohlen – Fortsetzung

Schwangerschaftskomplikationen

- Schwangerschaftsverlust nach der 10. SSW
- Rezidivierende Frühaborte
- Frühgeburtlichkeit, die mit Präeklampsie, HELLP-Syndrom, Wachstumsverzögerung oder Plazentainsuffizienz einhergeht
- Totgeburt

Systemischer Lupus erythematodes: LA Testung ist Teil der diagnostischen Kriterien und trägt zur Risiko-Einschätzung bei

Patientenselektion

Testung in Erwägung zu ziehen

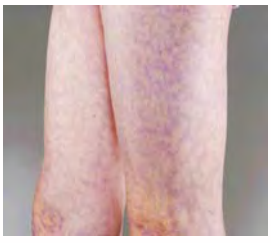
- Bei Patienten mit Immunthrombozytopenie (ITP), inbesonders wenn Gelenksschmerzen, Arthritis, Thromboembolie oder Ulcerationen im Mund vorhanden sind
- Livedo reticularis
- Jüngere Patienten (<50. Lj) , wenn „non-criteria“ Manifestationen vorhanden sind (z.B. Erkrankungen der Herzklappen, systemische Autoimmunerkrankungen)
- Jüngere Patienten (<50. Lj) mit provozierter VTE, wenn das auslösende Ereignis „dysproportional mild“ ist.
- Bei unklarer Verlängerung der aPTT

Patientenselektion – *mit Kommentaren*

Testung in Erwägung zu ziehen

- Bei Patienten mit Immunthrombozytopenie (ITP), inbesonders wenn Gelenksschmerzen, Arthritis, Thromboembolie oder Ulcerationen im Mund vorhanden sind
  - *Bei ITP und LA erhöhtes Risiko für Thrombembolien bei Thrombopoetin Rezeptor Agonisten* (und nach Splenektomie?)*
- Livedo reticularis
  - *Wenn mit zerebralen Durchblutungsstörungen: Sneddon Syndrom*

*Guitton et al,
Rheumatology 2018, 57, 1432



https://www.mayoclinic.org/livedo-reticularis/img-20006069

Patientenselektion – *mit Kommentaren*

Testung in Erwägung zu ziehen

- Jüngere Patienten (<50. Lj) , wenn „non-criteria“ Manifestationen vorhanden sind (z.B. Erkrankungen der Herzklappen, systemische Autoimmunerkrankungen)
  - *Einzelne Manifestationen sind auch in den APS Kohorten selten*
- Jüngere Patienten (<50. Lj) mit provozierter VTE, wenn das auslösende Ereignis „dysproportional mild“ ist.
  - Was ist „dysproportional mild“?
- Bei unklarer Verlängerung der aPTT
  - *Klinische Konsequenz?*

Präanalytische Aspekte

- In der Akutphase können „falsch“ positive/negative Resultate erhoben werden
- Idealerweise: LA Testung ohne Antikoagulation

  - Vitamin K Antagonisten: Möglichst 2 Wochen Pause (ev. mit Niedermolekularem Heparin (NMH) Überbrückung)
  - Direkte orale Antikoagulantien: möglichst 48 Stunden Pause, länger bei Niereninsuffizienz
  - NMH: 12 Stunden Pause

Analytik

- Prothrombinzeit/INR, APTT und Fibrinogen sollten zur Erhebung der Hintergrundinformation (Antikoagulation oder Koagulopathie vorhanden?) bestimmt werden
- Bestimmung von Anti Xa bei Patienten unter Heparin oder NMH
- Tauschversuchs („mixing test“) ist „verdächtig auf LA“, wenn die Zeit länger ist als der lokale „cut off“ Wert
- Ein Bestätigungstest sollte dann gemacht werden, wenn der screening (DRVVT oder APTT) Test positiv ist (ein positiver Tauschversuch ist dafür nicht mehr nötig)

Interpretation und Befundbericht

Interpretation

- Verwende keine „cut off“ Werte, die woanders erstellt wurden.
- Interpretation der Resultate nach lokalen „cutt off“ Werten – soll anhand von minimal 120 gesunden Personen (99ste Perzentile) erstellt werden

Befundbericht

- LA wird im Befund mit positiv oder negativ angegeben
- „Verdacht auf“ oder „zweifelhafter“ LA Test Ergebnis sind im Befund zu vermeiden

Bestätigung (keine Änderung)

- Bestätigung nach 12 Wochen

Leitlinien für Diagnostik und Interpretation des Lupus Antikoagulans

Es wird empfohlen, die Diagnostik auf LA und Antiphospholipid-AK ziemlich breit einzusetzen

Die Erstellung der Referenzbereiche ist aufwändig und kann wohl nicht durch jedes Labor geleistet werden.

** Dies ist eine Fußnote zum Ersten Abschnitt des Blindtextes*

GTH Akademie
Highlights 2021
ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Thema des Highlights 2

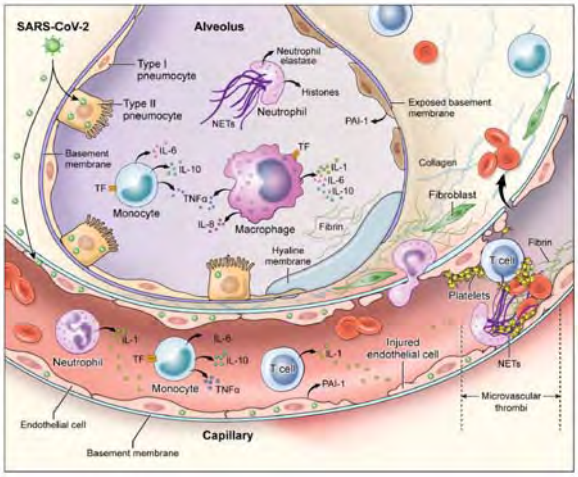
Ferrari et al.

High prevalence of acquired thrombophilia without prognosis value in patients with coronavirus disease

J Am Heart Assoc. 2020, 9:e 017773.

Hintergrund

- Patienten mit COVID-19 haben ein hohes Risiko für venöse Thromboembolie
- Massives inflammatorisches Geschehen

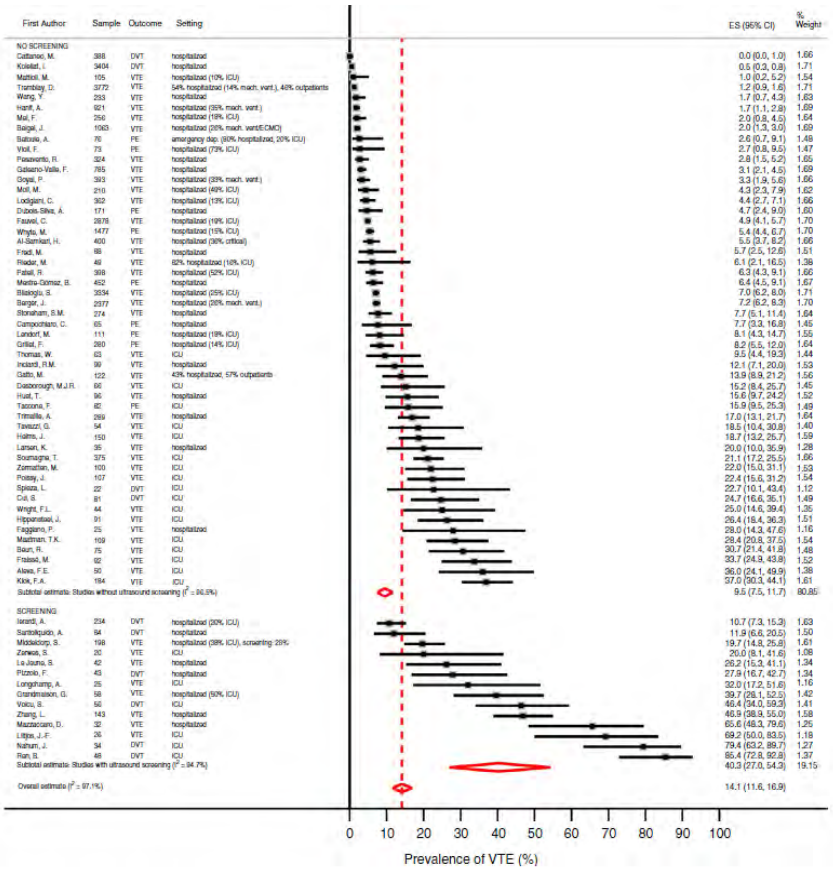


Colling and Kanthi
Vasc Med 2020

Risk of venous t
systematic revie

Stephan Nopp MD[1]
Ingrid Pabinger MD[1] |

RPTH 2020;
4:1178–1191.



APA bei kritisch kranken COVID-19 Patienten

- Gesamt nur 19 Patienten
- 10/19 Patienten hatten APAs (nur 1 Patient LA)
- 4/10 APA Patienten hatten einen ischämischen Schlaganfall

Zhang et al, J Thromb Thrombolysis 2020, Jul 9 : 1–7

Häufigkeit von Antiphospholipid-Antikörpern bei COVID-19

- 89 Patienten
  - 31 (35%) schwerer Verlauf
  - 14 (16%) VTE
  - 10 (11%) verstorben

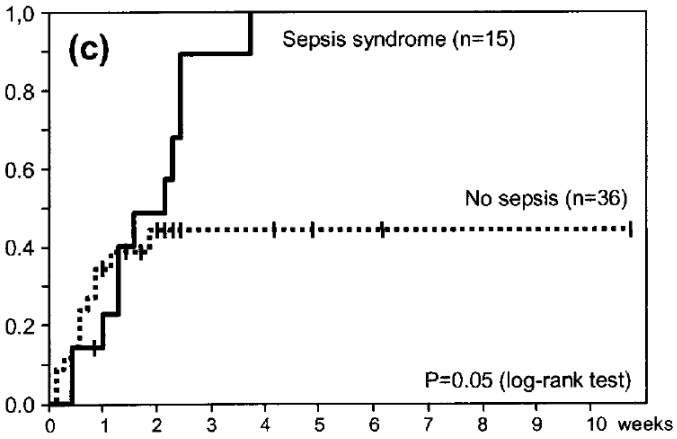
APA	Alle (n=89)	Schwere Erkrankung (n=31)	Nicht-schwer (n=58)	p
Gesamt	72%	71%	72%	ns
LA	66%	61%	69%	ns
ACA	8%	7%	9%	ns
Beta2GP1	7%	3%	9%	ns

Kein Zusammenhang zwischen APAs und VTE oder Mortalität

Ferrari et al, J Am Heart Ass 2020

LA bei Patienten auf der Intensivstation

- Beobachtet bei 53% der Patienten
- Assoziiert mit Sepsis und Katecholaminen
- Keine Assoziation mit Thrombosen oder Mortalität



Wenzel et al, Crit Care Medicine 2002

Antiphospholipd Antikörper (APA) bei COVID-19

APAs, insbesonders LA sind sehr häufig

Da APAs bei diesen Patienten nicht mit klinischen Konsequenzen assoziiert sind, sollen LA/APAs gar nicht untersucht werden.

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Thema des Highlights 3

Pengo et al

Trial of Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS): Two-year outcomes after the study closure

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2021, 19:531–535.

Warfarin versus Rivaroxaban bei Patienten mit triple positiven Antiphospholipid-Antikörpern - TRAPS

DESIGN & AIM

- Randomised (1:1), Phase III, open-label non-inferiority study, blinded outcome evaluation
- Hypothesis: Rivaroxaban is non-inferior to Warfarin in patients with thrombotic APS and "high-risk" aPL profile

POPULATION

- APS Patients during OAK with stable INR and "triple positivity"
- **Projected n=536**

INTERVENTIONEN

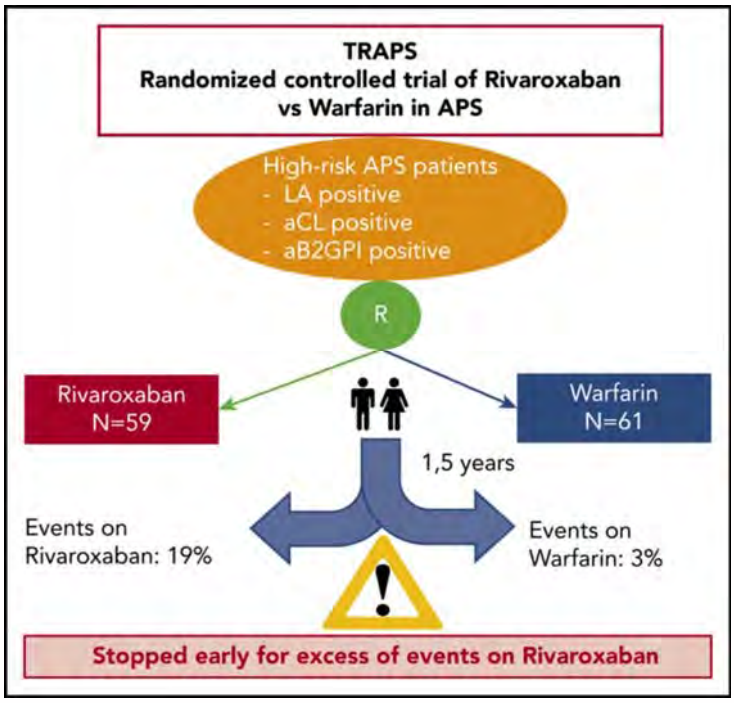
- Rivaroxaban 20mg versus continuation of Warfarin (INR: 2.5)

OUTCOMES

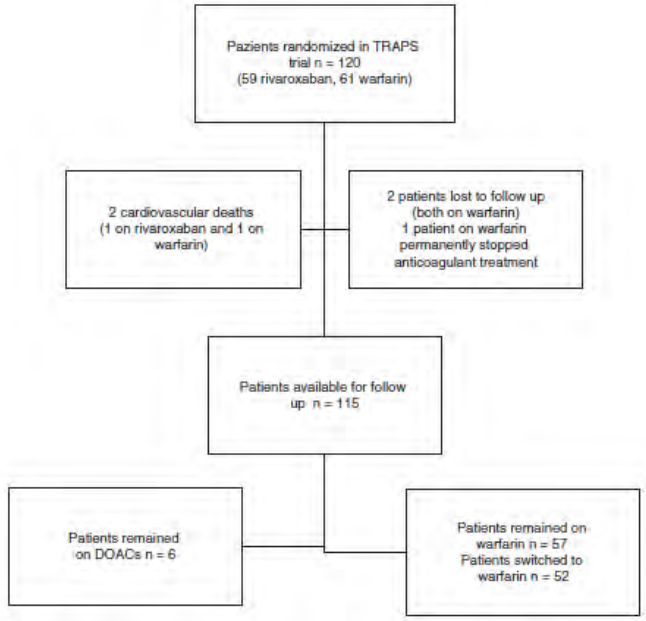
- 1° : Composite of thrombosis, major bleeding & death (NI-Margin: HR 1.7)
- 2° : Individual evaluation of the components of the composite outcome

Pengo et al, Blood 2018

TRAPS-trial



TRAPS – Nachbeobachtung für 2 Jahre



TRAPS – Nachbeobachtung für 2 Jahre

Pt	Sex	Age (y)	BMI (kg/m^2)	Drug	History of Events	Event	Description	Months Follow-up	TF
1	F	59	23.5	D-150	VTE/ATE	VTE	Lower extremity popliteal DVT	20	-
2	F	25	33.5	W	ATE	ATE	TIA: slurring speech and hemisoma paresthesias	7	-
3	F	42	21.5	W	VTE	ATE	Thrombotic closure of stent in right iliac artery	7	Stent
4	F	32	23.4	W	VTE	VTE	Lower extremity distal DVT	1	Bedridden with the flu
5	M	51	27.5	R-20	ATE	ATE	Stroke: transient global amnesia MRI+	5	-
6	F	43	27.3	W	ATE	Bleeding	Metrorrhagia	10	Uterine fibroma
7	F	44	25.2	W	VTE	Bleeding	Metrorrhagia	16	Uterine fibroma
8	F	59	24.8	W	VTE/ATE	Vascular death	Surgery for acute abdomen: sudden death	22	Major surgery

TRAPS – Nachbeobachtung für 2 Jahre

- Wahrscheinlichkeit von thrombotischen Ereignissen war höher bei den Patienten unter DOAKS
- HR 13.3; 95% CI 2.2-79.9, *P* = .005

Rivaroxaban versus Warfarin bei Triple positiven APS Patienten – Nachbeobachtung

SEHR kleine Fallzahl unter DOAKS

„Trend“ setzte sich fort

** Dies ist eine Fußnote zum Ersten Abschnitt des Blindtextes*

Sekundärprophylaxe (Deutschland)

Schweregrad des Antiphospholipid-Syndroms	DOAK-Therapie (nur therapeutische Dosierungen)	VKA-Therapie	VKA-Therapie mit ASS-Therapie
APS mit arteriellen Thrombosen	Kein Einsatz von DOAK	Goldstandard VKA	Bei vaskulären Risikofaktoren zusätzlich ASS erwägen
Schweres APS mit Positivität von allen 3 APS-Tests (d.h. pathologischen Werten für LA, ACA und β2GPI-AK) und venösen Thrombosen	Kein Einsatz von DOAK	Goldstandard VKA	Nicht erforderlich
Moderates APS mit Positivität in den beiden APS-Testsystemen für ACA und β2GPI-AK (aber ohne Nachweis von LA)*	Einsatz von DOAK möglich	Alternativ VKA	Nicht erforderlich
Mildes APS mit Patienten mit Positivität in einem APS-Test (bezogen auf ACA und β2GPI-AK, (aber ohne Nachweis von LA)*	Einsatz von DOAK möglich	Alternativ VKA	Nicht erforderlich
Kein APS (z.B. falsch positive LA)	Einsatz von DOAK	Alternativ VKA	Nicht erforderlich

*Regelmäßige Verlaufskontrollen (klinisch und Antikörpertestung) z.B. jährlich sinnvoll, da sich Grunderkrankungen wie z.B. SLE im Verlauf entwickeln können.

Bauersachs et al, Hämostaseologie 2019; 39(03): 298-300

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

GTH Akademie Highlights 2019
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

GTH Akademie
Highlights 2021
ONLINE

Aktuelle Entwicklungen
in der Hämostaseologie

Tag 3
8. Mai 2021

6.-8. Mai 2021

Vorträge der Referenten

GTH

Inhaltsverzeichnis

Donnerstag 6. Mai 2021

Hämophilie A und B
Christoph Male, Wien

Erworbene Hämostasestörungen
Andreas Tiede, Hannover

Disseminierte intravasale Gerinnung
Florian Langer, Hamburg

Freitag, 7. Mai 2021

Antithrombozytäre Therapie
Daniel Dürschmied, Freiburg

Antikoagulanzien
Jan Beyer-Westendorf, Dresden

Antiphospholipid-Antikörpersyndrom
Ingrid Pabinger, Wien

Samstag, 8. Mai 2021

Angeborene Thrombozytenfunktionsstörungen
Barbara Zieger, Freiburg

Von-Willebrand-Erkrankung
Jan-Dirk Studt, Zürich

Vakzine-induzierte thrombotische Thrombozytopenie
Andreas Greinacher, Greifswald

Vortrag von:

Barbara Zieger

Angeborene Thrombozytenfunktionsstörungen

Angeborene Thrombozytopenien/-pathien

Prof. Dr. Barbara Zieger, MME

Leiterin der Sektion Pädiatrische Hämostaseologie

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin,
Universitätsklinikum Freiburg

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Offenlegung möglicher Interessenskonflikte

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Teilnahme an Studien oder Forschungsförderung:
CSL Behring, Takeda, Biotest

Honorare für Vorträge oder Beratung:
CSL Behring, Grifols, Takeda

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Agenda

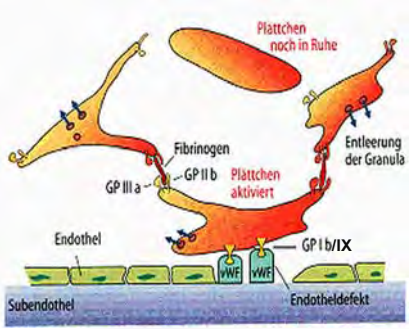
1. Einführung
2. **Highlight 1:** Angeborene Thrombozytopathien mit normaler Thrombozytenzahl: Phänotyp, Genotyp und diagnostische Strategie
3. Fallbeispiele von Patienten mit angeborenen Thrombozytopenien/-pathien
4. **Highlight 2:** Phänotypen-/Vererbungsvariabilität am Beispiel des Integrinrezeptors αIIbβ3
5. Fallbeispiele von Patienten mit angeborenen Thrombozytopenien/-pathien
6. **Highlight 3:** Phänotypenvariabilität am Beispiel des Hermansky Pudlak Syndroms
7. Fallbeispiele von Patienten mit angeborenen Thrombozytopenien/-pathien
8. Fazit

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Primäre Hämostase

Hemostasis and Thrombosis,
Colman RW, 1994

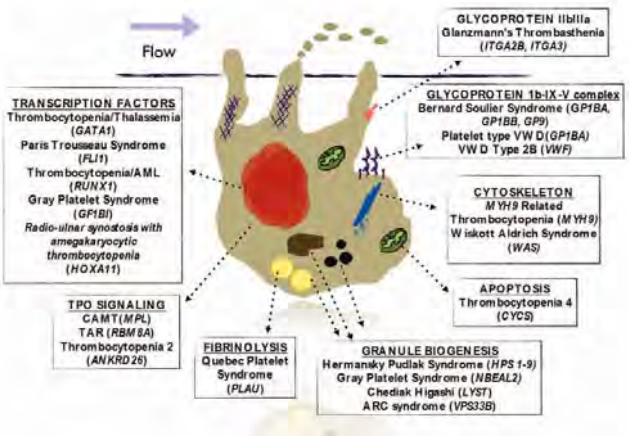
Elektronenmikroskopie: aktivierter Thrombozyt



Schneppenheim R. Hämophilie
und VWS 2004

Schematische Darstellung: Aktivierung, Adhäsion u. Sekretion von aktivierten Thrombozyten nach Endothelverletzung

Angeborenen Thrombozytopenien/pathien
Inherited platelet disorders (IPD)



Hinckley et al., Hematol. 2014; 337-342

- Blutungsneigung unterschiedlichen Schweregrades
- Verursacht durch genetische Varianten in Genen, die mit Funktion und/oder der Formation von Thrombozyten aus Megakaryozyten assoziiert sind
- Über 60 Gene sind in der kuratierten Liste der ISTH aufgeführt (Megy et al, 2019)

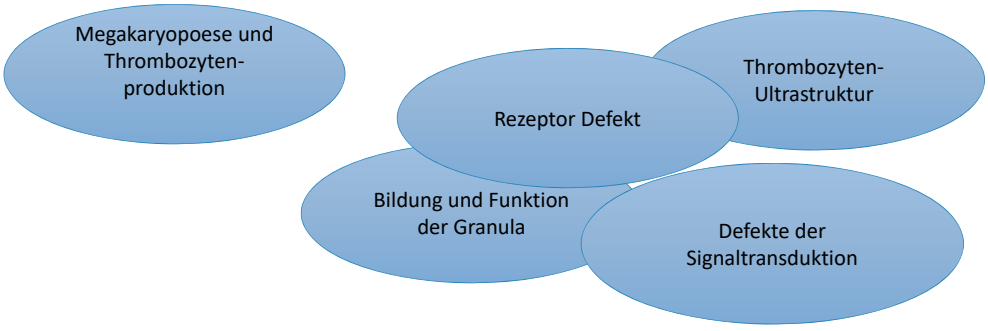
Megy et al., *J Thromb Haemost.* 2019;17:1253–1260

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Angeborene Thrombozytopathien/-penien

- Heterogene Gruppe seltener angeborener hämorrhagischer Erkrankungen
- Bei normaler oder abnormaler Thrombozytenzahl
- Mit oder ohne veränderte Thrombozytenfunktion

Angeborene Thrombozytopenien oder/und Angeborene Thrombozytopathien



GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Highlight 1

Nurden et al.

Inherited platelet diseases with normal platelet count: phenotypes, genotypes and diagnostic strategy

Hematologica, 2021, 106(2), 337-350

Nurden and Nurden
Inherited thrombocytopenias: history, advances and perspectives
Hematologica, 2020, 105(8), 2004-2019

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

I. Rezeptordefekte

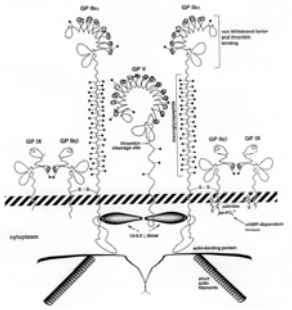
Erkrankung	Strukturdefekt	Gen / Vererbungsmodus
1. Bernard Soulier Syndrom (BSS)	**GPIb/V/IX**	***GP1BA, GP1BB, GP9* / AR, AD**
2. Plättchentyp von Willebrand -Erkrankung (PTvWD)	GPIb/V/IX (genauer: $GPIb_{\alpha}$ vWF-Bindungsstelle)	*GP1BA* / AD („Gain of function“)
3.1. Glanzmann Thrombasthenie (GT) **3.2. Autosomal dominante Makrothrombozytopenie**	**$\alpha_{IIb}\beta_3$ (GPIIa/IIIb)**	***ITGA2B, ITGB3* / AR** ***ITGA2B, ITGB3* / AD**
4. Defekte der Kollagenrezeptoren: $\alpha_2\beta_1$ GPVI	 $\alpha_2\beta_1$ (GPIa/IIa) GPVI	 *ITGA2* / AD *GP6* / AR
5. Defekte des Thrombin-Rezeptors	PAR1, PAR4	*F2R*
6. ADP-Rezeptor-Defekte	**$P2Y_{12}$-Rezeptor**	***P2RY12* / AR, AD**

AR: autosomal rezessiv; AD: autosomal dominant

Bernard-Soulier-Syndrom (BSS)

Definition: quantitativer oder qualitativer Defekt des Glykoprotein Ib/V/IX (GPIb/V/IX) Rezeptors

GPIb/V/IX-Komplex: Rezeptor für VWF



Kandidatengene: *GP1BA, GP1BB, GP9*
Vererbung: meist autosomal rezessiv, autosomal dominant

Symptome: Petechien, mukokutane Blutung, Blutungskomplikationen nach Trauma/Operation

Blutbild: Riesenthrombozyten, Thrombozytopenie

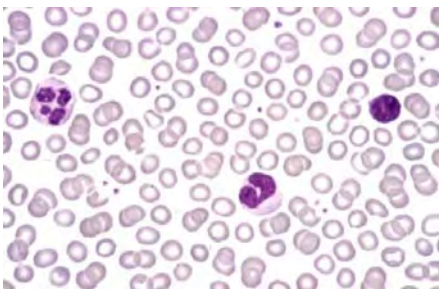
Thrombozytenfunktion:
LTA: keine Agglutination mit Ristocetin !
Durchflusszytometrie: Erniedrigte Expression des GPIb/V/IX- Rezeptors (CD42a und CD42b), reduzierte vWF-Anbindung (nach Stimulation mit Ristocetin)

Fallbeispiel: Bernard-Soulier-Syndrom (BSS)

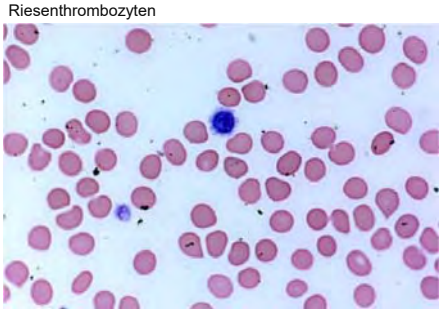
19 J alte Frau:

- Thrombozytopenie (25x10^9/L) während Harnwegsinfekt
- Keine vermehrte Blutungssymptomatik
- Familie: keine vermehrte Blutungsneigung
- ITP vermutet → Steroidtherapie erfolglos → Splenektomie als Therapie empfohlen
- Präoperative Analyse: Blutungszeit ↑, Blutausstrich: Riesenthrombozyten

Normal



Riesenthrombozyten



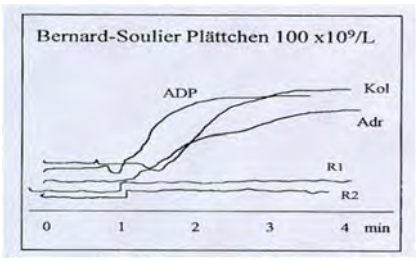
Gengenbacher et al., *Schweiz Med Wochenschr 1996; 126:1834-1841*

Fallbeispiel: Bernard-Soulier-Syndrom (BSS)

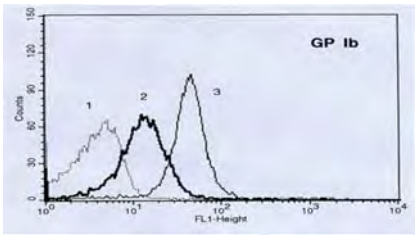
GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Biochemische Analysen

Thrombozytenagglutination



Durchflusszytometrie



Molekulargenetik

- ***GP9:* Homozygote Missense-Mutation**
  c.182A>G → p.Asn61Ser (p.N45S)
  - rs5030764 (dbSNP)
  - Sehr seltene Variante (MAF<0,007) in Exom-Datenbanken (ESP/ExAC)
  - *In silico* Krankheitsvorhersage: pathogen (SIFT, MutTaster, PolyPhen2)
- Expressionsstudie*: reduzierte GPIb/IX/V Expression
- Europäische Founder Mutation

Gengenbacher et al., *Schweiz Med Wochenschr 1996; *Sae-Tung et al., Blood 1996, Savoia et al., Human Mutation 2014; Boeckelmann et al., Blood Cells Mol Dis. 2017*

Europäische Founder Mutation (BSS)

GP9:c.182A>G → p.Asn61Ser (p.N45S)

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Fam-ID	Pat- ID (Gesch.)	Alter	Epistaxis	Vermehrt Hämatome	Menorrhagie	Vermehrte Blutung nach	Ohne vermehrte Blutung nach	Auffällig wegen	Fehldiagnose: ITP
1	1 (w)	66	ja	ja	ja	Zahnextraktion, Knie-OP		Thrombozytopenie	
1	2 (w)	55	ja	ja	nein	Sectio, Appendektomie		Thrombozytopenie	ja 1990, Therapie abgelehnt
1	3 (w)	74	nein	nein	ja	Sectio (nach 7 normalen Geburten)	Knie-OP	Familiendiagnostik	
1	4 (m)	38	nein	nein	-	-	Herzklappen-OP, Armfraktur	Familiendiagnostik	
3	1 (w)	32	ja	nein	nein	Interruptio		Thrombozytopenie	ja
5	1 (w)	46	nein	ja	nein	-	Zahnextraktion, Haut-OP	Thrombozytopenie	
5	2 (w)	48	nein	ja	nein	-	Zahnextraktion	Thrombozytopenie	ja, Therapie mit Prednison erfolglos
6	1 (w)	14	nein	nein	nein	-	-	Thrombozytopenie	

- 8 homozygote Mutationsträger aus 4 Familien
- Meist milder Phänotyp, Cave: Blutungsereignisse nach Operationen möglich
- Fehldiagnose: ITP

Boeckelmann et al., *Blood Cells Mol Dis. 2017;67*

Fallbeispiel: Glanzmann-Thrombasthenie (GT)

Quantitativer od. qualitativer Defekt des Integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$- Rezeptors (GPIIb/IIIa, Fibrinogenrezeptor)
Kandidatengene: *ITGA2B, ITGB3*
Vererbung: autosomal rezessiv

3 Monate alter Säugling (34 SSW.):
Petechien
Eltern: konsanguin

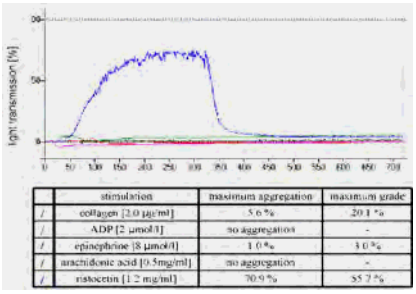
Labor:
Thrombozytenzahl/-größe normal
Blutungszeit ↑ (>10 min)
Thrombozytenfunktion pathologisch

Vannier et al., *Klin Padiatr 2010; 222:150-153*

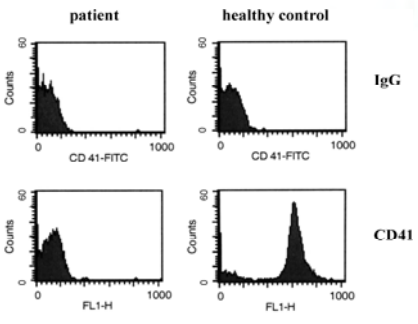
Fallbeispiel: Glanzmann-Thrombasthenie (GT)

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

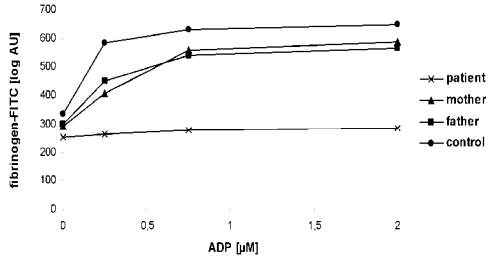
Thrombozytenaggregation



Durchflusszytometrie



Durchflusszytometrie



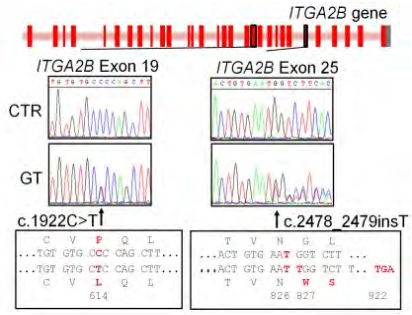
Vannier et al., *Klin Padiatr 2010; 222:150-153*

Genetik:

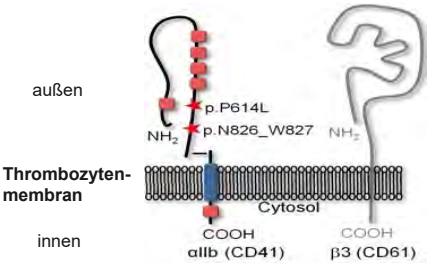
Homozygote 1 Basenpaar Deletion (c.175delG) in *ITGA2B*
→ p.Asp59Thrfs*52 (Frameshift und vorzeitige Termination)

Fallbeispiel 2: Glanzmann-Thrombasthenie (GT)

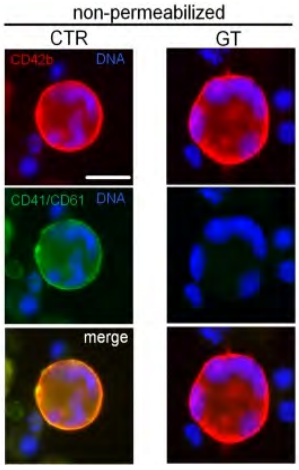
Compound heterozygot
Mutationen im *ITGA2B*-Gen



Verkürztes αIIb-Protein (CD41)



Immunfluoreszenzfärbungen von CD42b (rot) und CD41/CD61 (grün)



Megakaryozyten (GT) und Kontrollzellen (CTR) in nicht-permeabilisiertem Zellen
(human induced pluripotent stem cells, hiPSCs)

Orban et al., *PLoS One 2015; 10:e0115978*

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Highlight 2: Phänotyp und Vererbungsmodus abhängig von Lokalisation der pathogenen Varianten in Integrin αIIbβ3

Akuta et al.

Knock-in mice bearing constitutively active αIIb(R990W) mutation develop macrothrombocytopenia with severe platelet dysfunction

J Thromb Haemost.,2020, Feb;18(2), 497-509

Favier et al.

Mutations of the integrin αIIbβ3 intracytoplasmic salt bridge cause macrothrombocytopenia and enlarged platelet α-granules

Am J Hematol., 2018, 93:195–204

AR oder AD? → GT oder Makrothrombozytopenie?

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

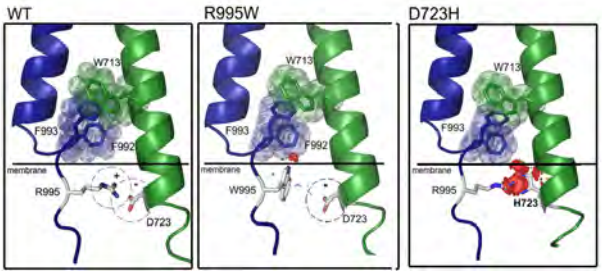
Mutations of the integrin αIIb/β3 intracytoplasmic salt bridge cause macrothrombocytopenia and enlarged platelet α-granules (Favier et al. 2018)

3 Familien mit autosomal dominanter Makrothrombozytopenie und milder bis moderater Blutungsneigung:

- Moderate bis milde Thrombozytopenie
- Aggregometrie → pathologisch nach Aktivierung mit ADP, TRAP, Ara, Kollagen u. Ristocetin
- Durchflusszytometrie → **verminderte $\alpha_{IIb}\beta_3$ Oberflächenexpression**

Molekulargenetik:

- Heterozygote Varianten → bei zwei Familien zum Aminosäureaustausch in **α_{IIb}** (**p.R995W**) und bei einer Familie in **β_3 (p.D723H)**
- Veränderungen betreffen Salzbrücke zwischen den beiden Untereinheiten in der zytoplasmatischen Region und die sterische Interferenz



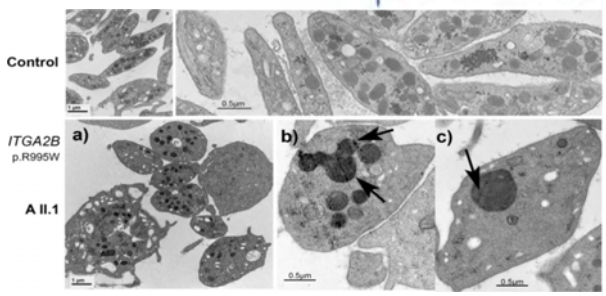
Varianten R995W und D723H beeinflussen Wechselwirkungen zwischen den Transmembran- und Zytoplasmatischen Domänen (In Silico PyMOL-Modellierung blau α_{IIb}, grün β_3)

Favier et al.. *Am J Hematol.* 2018;93:195–204.

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

- **Elektronenmikroskopie der Thrombozyten:** bei allen IP **Makrothrombozyten**, erhöhte Anzahl von Vakuolen
- Vor allem IP aus Familien mit ***ITGA2B*** **(p.R995W)** Variante → **vergrößerte α-Granula**
- Bei IP mit ITGB3 (p.D723H) Variante → weniger oft vergrößerte α-Granula

Vermuteter Mechanismus:
Beeinträchtigter Zytoskelettumbau durch konstitutiv aktiviertes αIIbβ3 (Bury et al., Haematologica 2016)



Transmissionselektronenmikroskopie von Thrombozyten des Indexpatienten (IP) aus Familie A im Vgl. zur Kontrolle.
IP AII.1 (*ITGA2B*: R995W): vergrößerte Thrombozyten mit Heterogenität in der Granulaverteilung und gelegentlich vorhandenen riesigen α-Granula (b, c) → manchmal Fusion zu zeigen scheinen (s. Pfeile in b).

Favier et al.. *Am J Hematol.* 2018;93:195–204

Bestätigung der Makrothrombozytopenie im Mausmodell

Sowohl eine homo- als auch eine heterozygote R990W-Mutation führt im Mausmodell zu einer Makrothrombozytopenie → **Level 3 Evidenz für kuratierte Gene durch den Expertenrat der ISTH**

Die Thrombozyten sind im Vergleich zur Kontrolle vergrößert und die Thrombozytenanzahl deutlich reduziert

Akuta et al. *J Thromb Haemost. 2020 Feb;18(2):497-509*

Bedeutung für die klinische Praxis

- Autosomal dominante Varianten in den GT-Kandidatengenen können zu Makrothrombozytopenie und Thrombozytopathie führen
- Jede kongenitale Thrombozytopenie sollte korrekt charakterisiert werden, um Falschdiagnosen (z.B. Immunthrombozytopenie) und unnötige Therapien (z.B. Kortikosteroid-Therapie) zu vermeiden

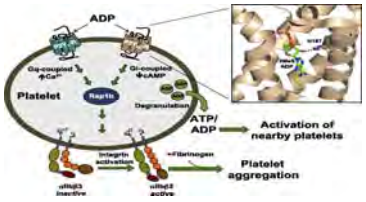
GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Thrombozyten $P2Y_{12}$ ADP Rezeptor ($P2Y_{12}R$)-Defekt

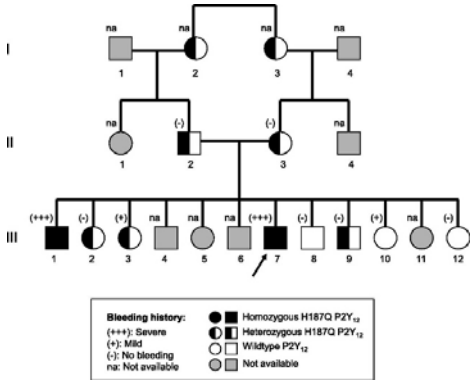
Anamnese

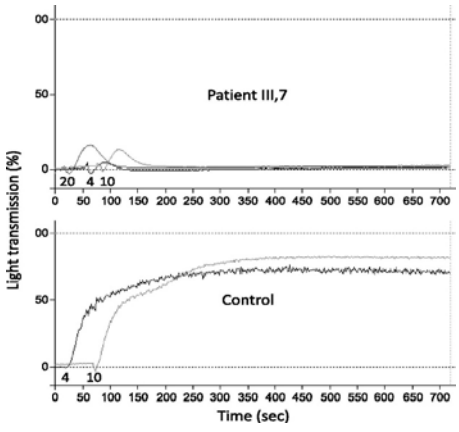
45 J alter türk. Mann:
Rez. Epistaxis, postoperative Blutg. nach Zahnextraktion

57 J alter Bruder:
Ausgeprägte Blutungsneigung



Stammbaum





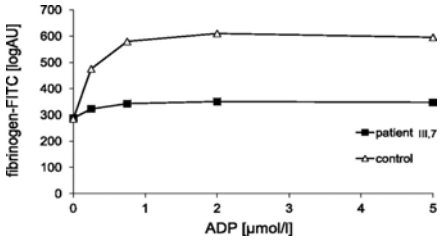
Aggregation nach Stimulation mit 4-20 µM ADP

Aggregation nach Stimulation mit anderen Agonisten

Lecchi et al., *Blood 2015; 125:1006-1013*

Thrombozyten P2Y$_{12}$ ADP Rezeptor (P2Y$_{12}$R)-Defekt

Fibrinogenanbindung ist erniedrigt



Thrombozytäre ATP Sekretion nach Stimulation mit ADP ist reduziert

Agonist	Released ATP (nmol/10^8 platelets) Patient III-7, experiment 1	Patient III-7, experiment 2	Normal range*
ADP (4 µM)	Undetectable	Undetectable	0.02-0.98 (n = 96)
ADP (20 µM)	Undetectable	Undetectable	0.04-0.61 (n = 59)
Collagen (2 µg/mL)	0.46	0.47	0.17-0.93 (n = 62)
U46619 (0.5 µM)	0.02	0.03	0.02-1.03 (n = 72)
TRAP-6 (10 µM)	Not done	0.17	0.01-1.08 (n = 41)

Anzahl der Bindungsstellen (Bmax) pro Thrombozyt

Table 3. Binding studies of [^{3}H]PSB-0413 on intact platelets from the propositus (III-7) and his brother (III-1) and 10 healthy controls

	Patient III-7, experiment 1	Patient III-7, experiment 2	Patient III-1	Healthy controls* (n = 10)
Bmax (sites per platelet)	285	436	693	425 ± 50
K_D (nM)	8.4	33.0	19.0	3.3 ± 0.6

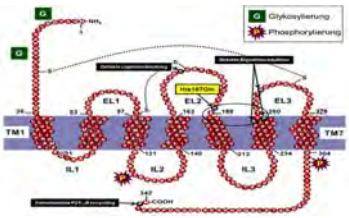
*Means ± SD.

Bmax (binding sites per platelet) normal, jedoch Wert der Dissoziationskonstante (K_D) in Patiententhrombozyten höher als im Normalkollektiv, d.h. Affinität ist erniedrigt

Normale Expression des Rezeptors, jedoch erniedrigte Affinität für seine Liganden

Molekulargenetik

Homozygote Mutation *P2RY12* c.847T>A → p.His187Gln (in TM5-Region des Rezeptors);
His187: wichtig für Agonisten- und Antagonistenbindg



Lecchi et al., *Blood 2015; 125:1006-1013*

Zusammenfassung Rezeptordefekte

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Bedeutung für die klinische Praxis

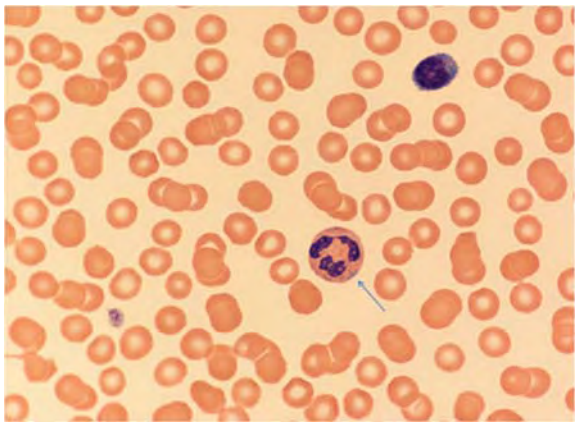
- Thrombozytenaggregometrie nach Born → gute Erkennung von best. Thrombozytenrezeptordefekten (z.B. BSS, GT, ADP-Rezeptordefekt)
- Durchflusszytometrie → bessere Diagnosestellung dieser Thrombozytenrezeptordefekte; jedoch etwa 30 % der Patienten mit GT-Phänotyp (mittels Durchflusszytometrie) haben keine GT
- Molekulargenetische Untersuchung → endgültige Diagnosestellung
- Medikamentenanamnese → sehr wichtig
- Ausschluss anderer Erkrankungen → essentiell

II. Zytoskelettdefekte

Erkrankung	Strukturdefekt	Gen / Vererbungsmodus	Assoziationen
1. MYH9-assoziierter Thrombozytendefekt	**Nicht-Muskel-Myosins Typ IIA (NMMHC-IIA)**	***MYH9* / AD**	**Leukozyteninklusionen (Döhle Körperchen)** **Hörverlust (FTS, EPS),** **Katarakt (FTS),** **Hereditäre Nephritis (FTS, EPS)**
2. Filamin A-Defekt	Filamin A Protein-Kinase A	*FLNA* / XL *PRKACG*	
3. α-Actinin 1-Defekt	α-Actinin 1	*ACTN1* / AD	
4. β1-Tubulin-Defekt	β1-Tubulin	*TUBB1* / AD	
5. Wiskott-Aldrich-Syndrom	**WASP**	***WAS* / X**	**Ekzem, Immundefekt,** **↑ Risiko für Auto-Immunerkrankungen**
6. ADAP-Defekt (s. auch Kapitel IV.6)	Adhesion and degranulation-promoting adaptor protein (ADAP)	*FYB* / AR	

AD: autosomal dominant; AR, autosomal rezessiv; XL: X-linked

Fallbeispiel: MYH9-assoziierter Thrombozytendefekt



Leukozyteninklusionskörperchen (Pfeil)

Symptome:

Milde Blutungssymptomatik

Labor:

- Thrombozytopenie, Riesenthrombozyten, Leukozyteninklusionskörperchen
- Kann mit Hörminderung, Nephritis, Katarakt assoziiert sein
- Vererbung: autosomal dominant

Molekulargenetik: *MYH9* heterozygote Deletion c.3142_3162del (p.Lys1048_Glu1054) in Exon 24

Pecci et al., *Hum Mutat 2014; 35:236-247*

Wiskott-Aldrich Syndrom (WAS)

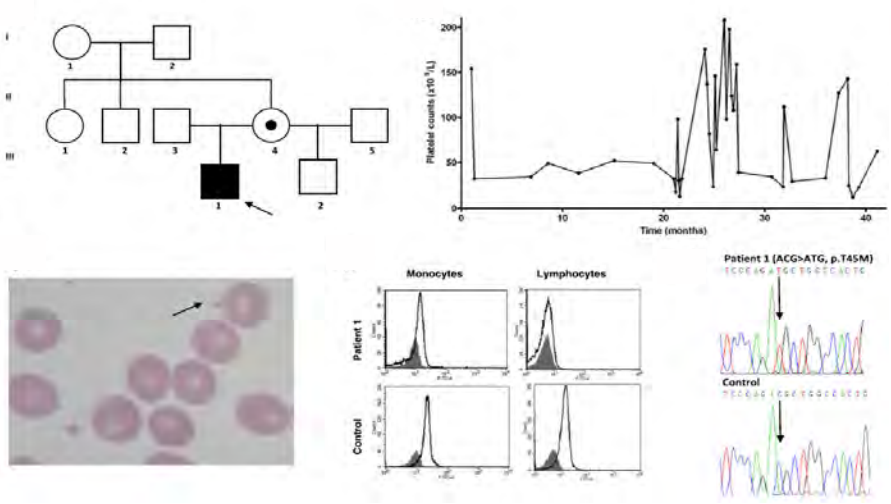
Ursache: Mutation im *WAS*-Gen

Symptome: Ekzeme, Immunerkrankung, Mikrothrombozytopenie

WAS-Protein (WASP): reguliert Aktinfilamentorganisation im Zytoskelett

a) Störungen bei Bildung und Aufbau des Zytoskeletts
b) Erhöhte Abbaurate der Thrombozyten → Thrombozytopenie
c) δ-Granulasekretion vermindert

Wiskott-Aldrich Syndrom (WAS)



- Patient mit intermittierenden Muster von Thrombozytopenie und niedrigem MPV
- geringe Expression des WASP in Leukozyten
- Mutation im *WAS*-Gen (→p.Thr45Met)

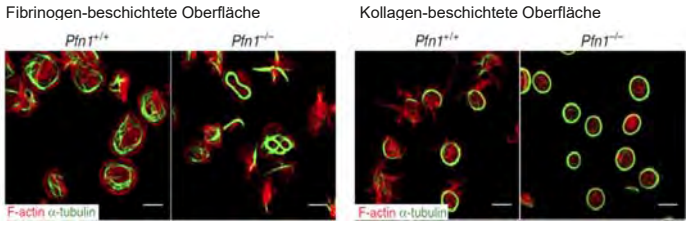
Medina et al., *BMC Pediatr. 2017;17*

Wiskott-Aldrich Syndrom (WAS)-like platelet defect bei Mutationen im *WIPF1*- oder *Profilin*-Gen

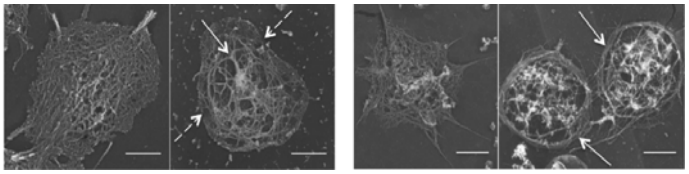
GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

***WIPF1*-Gen kodiert für WASP-interagierendes Protein (WIP):**
WIP bildet Komplex mit WASP
Mutation im *WIPF1*-Gen → WASP-Mangel
WIP/WASP-Komplex interagiert mit Profilin (Pfn1) → reguliert Aktinzytoskelett

Immunfluoreszenzfärbung von F-Aktin (rot) und α-Tubulin (grün)

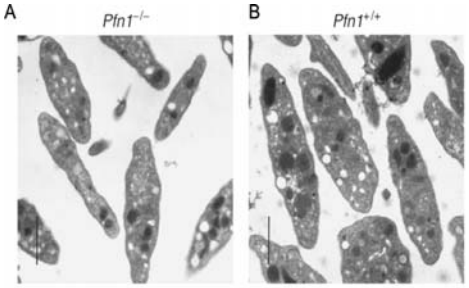


Elektronenmikroskopie



Veränderte Organisation der Mikrotubuli

Transmissionselektonenmikroskopie



A) Mikrothrombozytopenie in Pfn1$^{-/-}$-Mäusen;
B) Normalkollektiv

Bender et al., *Nat Commun 2014; 5:4746*

III. Thrombozytäre Sekretionsdefekte

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

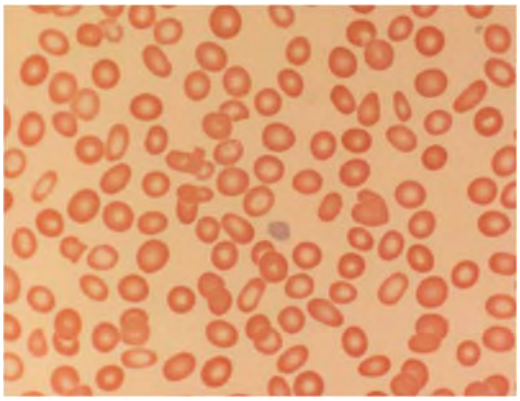
Erkrankung	Strukturdefekt	Gen / Vererbungsmodus
1. α-Granula-Defekte		
1.1. Gray-platelet-Syndrom (GPS)	**Neurobeachin-like 2**	***NBEAL2* / AR**
1.2. Arthrogryposis-renale tubuläre Dysfunktion-Cholestase-Syndrom (ARC-Syndrom)	VPS33B VPS33B-interacting protein	*VPS33B* / AR *VIPAS39* / AR
1.3. Paris-Trousseau-Syndrom und Jacobsen-Syndrom	Friend leukemia integration 1 transcription factor	*FLI1* / AD Del11q23 *(FLI1)* / AD
1.4. Quebec Thrombozytendefekt (isoliert)	Urokinase-Plasminaktivator	*PLAU* (Duplikation) / AD
2. δ-Granula-Defekte		
2.1. Hermansky-Pudlak-Syndrom (HPS)	**Proteine der Vesikel-Bildung und Trafficking**	***HPS1, AP32B1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, DTNBP1, BLOC1S3, PLDN, HPS10, BLOC1S5* / alle AR**
2.2. Chediak-Higashi-Syndrom (CHS)	Lysosomal-Trafficking-Regulator	*LYST* / AR
2.3. Griselli-Syndrom	Melanosome	Typ1 *MYO5A* / AR Typ2 *RAB27A* / AR Typ3 *MLPH* / AR
2.4. SLFN14-assoziierte Thrombozytopenie (isoliert)	Schlafen (SLFN14)	*SLFN14* / AD
3. Kombinierte α/δ-Granula-Sekretionsstörung		
3.1. Familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose	Perforin (FHL-2) Munc13-4 (FHL-3) Syntaxin11 (FHL-4) Munc18-2 (FHL-5)	*PRF1* / AR *UNC13D* / AR *STX11* / AR *STXBP2* / AR

AD: autosomal dominant; AR, autosomal rezessiv

Gray platelet-Syndrom

(autosomal rezessiv vererbt)

Indexpatient 13 J alter Junge:
Mukokutane Blutung (Hämatome), vermehrte postoperative Blutungen (AT, Ureterop.)
16 J alte Schwester: gleiche Symptomatik
Eltern: keine Symptome



Labor: Thrombozytopenie (55 G/l)
Blutausstrich: **graue Thrombozyten**
Blutungszeit: verlängert (>15 min, normal: < 6min)
Durchflusszytometrie: **α-storage pool Erkrankung**

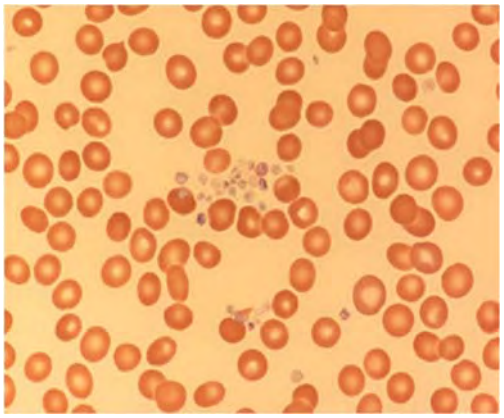
Molekulargenetik:
NBEAL2 (Neurobeach-like 2)-Gen: homozygote Nonsense-Mutation
(Exon 8,c. 881C>G, p.Ser294Stop)
Schwester: gleiche Mutation

Protein: - Neurobeachin-like protein 2 (enthält eine sog. BEACH Domäne) → involviert in vesikuläres Trafficking
- Essentiell für Entwicklung der thrombozytären α-Granula

Gray platelet-Syndrom-like Thrombozytendefekt

(autosomal dominant vererbt)

24 J alte Mutter:
Mukokutane Blutung (Hämatome), vermehrte
Blutung nach Entbindung, Menorrhagie
1.5 J alter Sohn: Hämatome



Labor:
Thrombozytenzahl: grenzwertig niedrig (169 G/l)
Blutausstrich: graue Thrombozyten, veränderte Struktur der Thrombozyten
Blutungszeit: leicht verlängert (7 min, normal <6 min)
Durchflusszytometrie: α- und δ-storage pool Erkrankung

Molekulargenetik:
Am ehesten: GFI1B (growth factor independent 1B)-Defekt
GFI1B-Gen: kodiert für transkriptionalen Repressor → wichtig für Megakaryopoese

Hermansky Pudlak Syndrom (HPS)

- **11 Gene/Proteine** → 4 Komplexe mit verschiedenen Untereinheiten
  - BLOC-1, BLOC-2, BLOC-3 (biogenesis of lysosome-related organelles complex)
  - AP-3 (adaptor protein-3)

- **In Biogenese der folgenden Organellen (Protein-transport) involviert:**

  - Melanosomen (Okulokutaner Albinismus, OCA)

  - dense (δ)-Granula der Thrombozyten (Blutungsneigung)

  - zytotoxische T-cell-Granula (Immundefekt): bei HPS2- und HPS10- (AP-3 Defekte)

- Einige Patienten: Lungenfibrose oder eine granulomatöse Kolitis

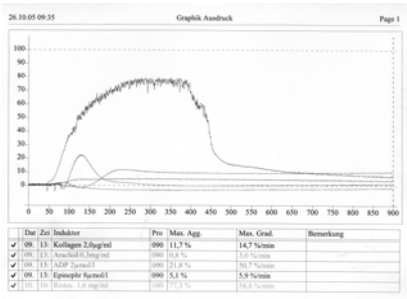
Komplex	BLOC-1 (8 subunits)	BLOC-2 (3 subunits)	BLOC-3 (2 subunits)	AP-3 (4 subunits)
Gene	*DNTBP1 (HPS7), BLOC1S3 (HPS8), BLOC1S6 (HPS9) BLOC1S5 (HPS11)*	*HPS3 HPS5 HPS6*	*HPS1 HPS4*	*AP3B1 (HPS2) AP3D1 (HPS10)*

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

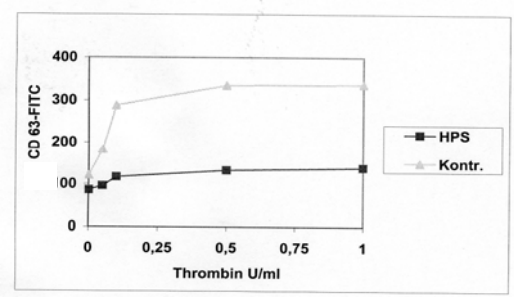
Fallbeispiel 1: Hermansky-Pudlak-Syndrom (HPS) Typ1

Anamnese:
- 4 Jahre altes Mädchen mit Albinismus und Nystagmus
- Zunächst anamnestisch: keine Blutungsneigung, bisher keine OP
- Manchmal mukokutane Blutung → Zähneputzen

Labor:
- Blutungszeit nach Ivy > 15 min (normal < 6 min)
- Thrombozytenaggregation deutlich pathologisch
- Durchflusszytometrie → verminderte Sekretion der δ-Granula



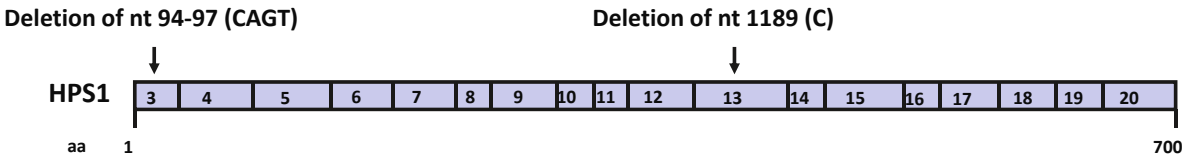
Thrombozytenaggregation nach Stimulation mit Risto, Coll, ADP, EPI, ARA)



FACS-Analyse nach Stimulation mit Thrombin: ↓ Expression von CD 63

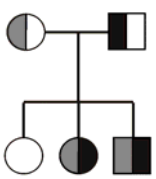
Molekulargenetik: *HPS1*-Defekt

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie



Compound heterozygous deletions: in exon 3 (c.94_97delCAGT) and exon 13 (c.1189delC) → premature stop codon

Stammbaum

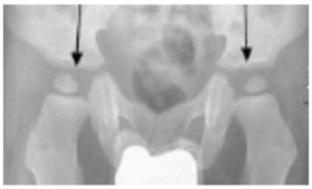


Cave: HPS Typ1: Deutlich erhöhtes Risiko im Erwachsenenalter → pulmonale Fibrose zu entwickeln

Sandrock et al, Klin Padiatr 2010; 222: 168 – 174

Fallbeispiel 2: HPS Typ2

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie



2 J alter Junge:

- Okulokutaner Albinismus
- Rezidiv. Infektionen (Otitis x10, Pneumonie x3, orale Candidiasis)
- Hepatosplenomegalie
- Milde statomotorische Retardierung
- Milde faziale Dysplasie

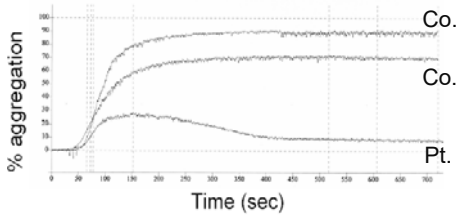
- Röntgen der Hüften: dysplastische Azetabula

Bisher keine vermehrten Blutungssymptome → bisher kein op. Eingriff

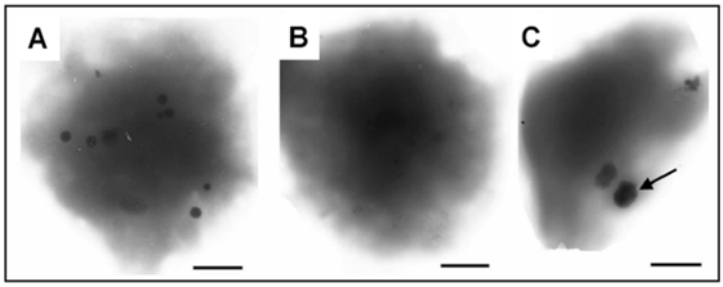
- Jetzt: schwere Blutung nach Zahnextraktion

Enders et al., *Blood 2006; 108:81-87*

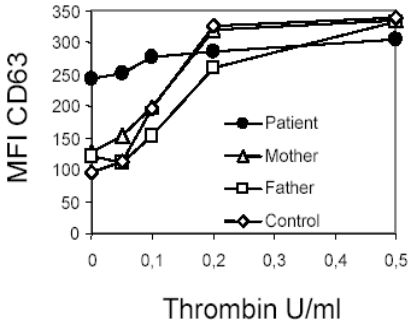
Fallbeispiel 2: HPS Typ2



Reduzierte Thrombozytenfunktion nach
Stimulation mit ADP, Koll, Epi und Ristocetin)



Elektronenmikroskopische Untersuchung von Thrombozyten:
weniger und vergrößerte δ-Granula
A) Kontrolle, B-C) Patient

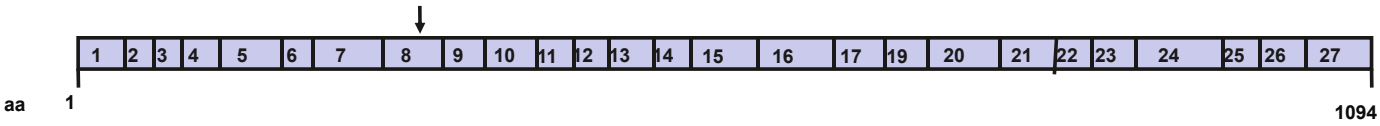


↑ Expression von CD63 zu Beginn: lysosomales Missorting

Enders et al., *Blood 2006; 108:81-87*

Fallbeispiel 2: HPS Typ2

Punktmutation des Nukleotids c.904A>T



Patient:

- homozygote N-terminale Mutation in Exon 8 in HPS2 → Stoppkodon an Position 302 aa
- Konsanguine Eltern haben gleiche Mutation heterozygot
- Verstarb im Alter von 3 Jahren an HLH (hämophagozytischer Lymphohistiozytose)

Enders et al., *Blood 2006; 108:81-87*

Highlight 3: Milderer Albinismus-Phänotyp bei Patienten mit HPS3-, HPS5-, oder HPS6-Defekt (BLOC2-Defekt)

Lecchi et al.

Novel variant in HPS3 gene in a patient with Hermansky Pudlak syndrome (HPS) type 3

Platelets, 2020, 31(7),960-963

Fallbeispiel aus Highlight 3:

Lecchi et al. *Platelets* 31:960-963, 2020

- 4 jähr. Junge
- Starke Blutung nach HNO-Intervention
- Milden okulokutaner Albinismus **ohne offensichtliche Hypopigmentierung:** etwas hellerer Haut als die der Eltern, hellbraunes Haar, Nystagmus und reduzierte Sehschärfe

Lumi-LTA results

	Proband	Mother	Father	Normal values
Platelet δ- granules content				
5-HT (nmol/10^8 plts)	**0.09**	0.38	0.62	0.23–0.58
ADP (nmol/10^8 plts)	**0.23**	1.34	2.73	1.23–2.88
ATP (nmol/10^8 plts)	4.36	3.21	4.24	3.86–7.82
ATP/ADP	**18.9**	2.39	1.55	1.43–3.26

Genetik:
Homozygote Nonsense Mutation in HPS3:c.7C>T, p.Gln3*

Bedeutung für die klinische Praxis

- HPS Symptome können sehr stark variieren
- Die Diagnose von HPS3 und anderer BLOC2-Defekte kann bei einigen Patienten aufgrund der Milde ihrer Symptome, vor allem des milden Albinismus, schwierig zu diagnostizieren zu sein
- Ohne Thrombozytenfunktionsuntersuchungen und molekulargenetische Analyse aller HPS-Gene können sie unerkannt bleiben

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

IV. Defekte der Signaltransduktion

Erkrankung	Strukturdefekt	Gen / Vererbungsmodus
1. Src-Defekt	Tyrosine kinase Src	*SRC*
2. Leukozyten-Adhäsionsdefekt-III (LAD-III)	**Kindlin-3**	***FERMT3 / AR***
3. CalDAG-GEFI-Defekt	Guanine Exchange Factor-1 (CalDAG-GEFI)	*RASGRP2 / AR*

AR: autosomal rezessiv; AD: autosomal dominant; XL: X-linked

Leukozytenadhäsionsdefekt III (LAD III)

- Ausgeprägte Leukozytose, invasive bakterielle Infektionen und Blutungsneigung → Defekt der Leukozyten- und Thrombozytenfunktion
- Leukozytenintegrine (CD11a-d/CD18) und Integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ Thrombozytenrezeptor (GPIIb/IIIa) normal exprimiert, aber nicht aktivierbar → Funktionsstörung der Integrine
- Mutation im FERMT3-Gen (kodiert Kindlin-3)

6 ½ J alter Junge:

Erstgeborenes Kind konsanguiner Eltern

Rezidivierend ausgeprägte Epistaxis seit Kleinkindesalter → multiple Transfusionen seit 2. LJ. (Thrombozyten 1x/Wo, Erythrozyten alle 4-6 Wo), Splenomegalie

Labor:

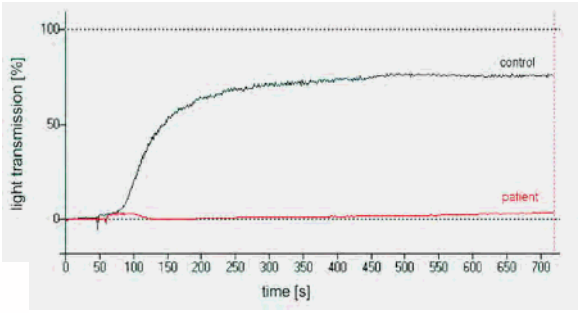
Leukozytose (23.9 G/l), hypochrome Anämie, Blutungszeit >15 min

Jurk et al., *Thromb Haemost 2010; 103:1053-1064*

Leukozytenadhäsionsdefekt III (LAD III)

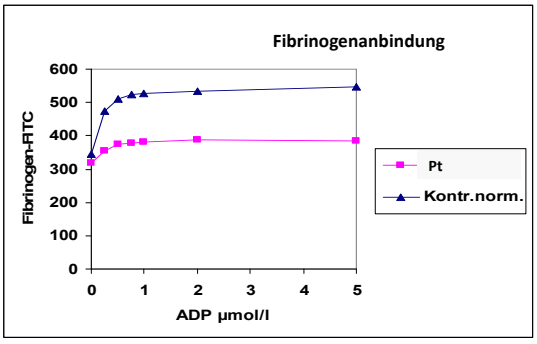
- ↓ **Integrin-abhängige Thrombozyten- und Leukozytenfunktion**

Thrombozytenaggregation



Nach Stimulation mit Kollagen (2 µg/ml,10 µg/ml)

Durchflusszytometrie



- Homozygote Mutation in FERMT3 (c.1717C>T) → vorzeitiges Stoppkodon
- **Stammzelltransplantation:** Normalisierg. der Thrombozyten- und Leukozytenfunktion

Jurk et al., *Thromb Haemost 2010; 103:1053-1064*

V. Defekte der Megakaryopoese

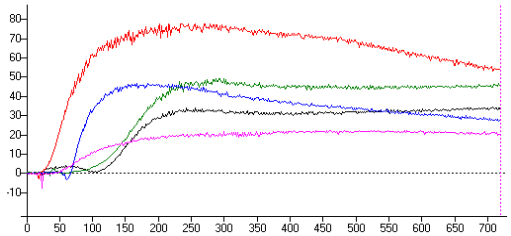
Erkrankung	Strukturdefekt	Gen / Vererbungsmodus
1. Kongenitale amegakaryozytäre Thrombozytopenie (CAMT)		
CAMT ohne Synostose	Thrombopoietin (TPO)-Rezeptor	*MPL* / AR
CAMT mit radioulnärer Synostose	Homeobox A11 Onkoprotein EVI1	*MECOM* / AD *HOXA11* / AD
2. Thrombozytopenie mit Radiusaplasie (TAR-Syndrom)		*RBM8A / AR*
3. Defekte der Transkriptionsfaktoren:		
Familiäre Thrombozytopenie mit Prädisposition für akuter myeloischer Leukämie (FPD / AML)	**RUNX1**	***RUNX1* / AD**
Paris-Trousseau Thrombozytopenie / Jacobsen Syndrom	FLI1	*FLI1*
GATA1-assoziierte Thrombozytopenie	GATA1	*GATA1*/ X
ETV6-assoziierte Thrombozytopenie	ETV6	*ETV6* / AD
4. ANKRD26-assoziierte Thrombozytopenie 2	ANKRD26	*ANKRD26* / AD
5. ADAP-Defekt	ADAP	*FYB* / AR
6. Defekt des Transkriptionsfaktor-Repressors GFI1B	GFI1B	*GFI1B* / AD
7. SLFN14-assoziierte Thrombozytopenie (siehe II.2.4.)	SLFN14	*SLFN14*

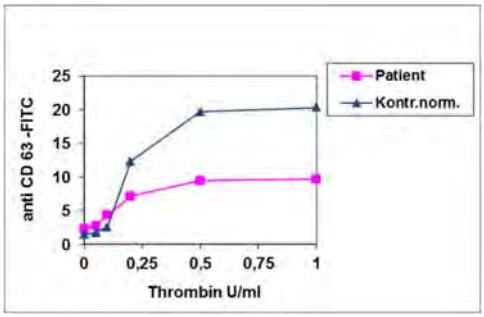
AR: autosomal rezessiv; AD: autosomal dominant; XL: X-linked

Fallbeispiel: RUNX1-Gendefekt

50 J alte Mutter:
Rez. Hämatome, mukokutane Blutungen, postop. vermehrte Blutg. (Zahnextraktion)

27 J alte Tochter:
Ähnliche Blutungsymptome, Thrombozytopenie (70-90 G/l), Leukozytopenie (2.1 G/l)
Blutungszeit > 15 min (normal < 6 min), **Thrombozytenaggregation:** pathologisch
Durchflusszytometrie → reduzierte δ-Granulasekretion





Myeloid-NGS Panel and Sanger Analyse:
Mutation im *RUNX-1(Runt-related transcription factor 1)*-Gen: c.521G>A; p.Arg174Gln

Fallbeispiel: RUNX1-Gendefekt

RUNX1:

- Heterozygote RUNX1-Mutation → assoziiert mit autosomal dominant vererbtem Defekt: familiäre Thrombozytopathie mit Predisposition für AML (MDS/AML)
- Patholog. Megakaryopoese, Thrombozytendysfunktion, 40% Risiko: Entwicklung myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder eine AML
- Beeinflusst multiple Gene, die in MK-Differenzierung involviert sind

Cousine der Mutter:

- AML
- Molekulargenetik: Mutation im *RUNX1*-Gen

Mutter jetzt MDS:

- Molekulargenetik: Mutation im *RUNX1*-Gen

Tochter: Lehnt derzeit bei sich molekulargenet. Untersuchung von RUNX1 ab

Bedeutung für die klinische Praxis:

Angeborene Thrombozytopenien

- Ursachen für angeborene Thrombozytopenien sind vielfältig
- Können assoziiert sein mit Defekten des Zytoskeletts (MYH9, WAS) oder mit Sekretionsstörungen (*RUNX1*-Defekt)
- Unterscheidung zwischen: Makro- (z.B. BSS, GPS, GATA1-Defekt) oder Mikrothrombozytopenie (WAS)
- Äußerst selten:
  - Thrombozytopenie mit Radiusaplasie (TAR): homozygote RBM8A-Mutation oder heterozygote RBM8A-Mutation mit Deletion von Chromosom 1q21.1
  - Amegakaryozytäre Thrombozytopenie (CAMT): Mutation im *MPL*-Gen

Fazit für Klinik und Praxis

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

- **Umfassende Diagnostik wichtig:** Blutbild, Thrombozytenaggregometrie, Durchflusszytometrie, Immunfluoreszenzmikroskopie, Molekulargenetik
- **Cave:** Medikamente → können Thrombozytenfunktion beeinträchtigen
- **Adäquate Therapie essentiell:** Tranexamsäure, aFVII, ggfs. Erythrozyten- und/oder Thrombozytenkonzentrat
- **In Einzelfällen:** Stammzelltransplantation

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

Vortrag von:

Jan-Dirk Studt

Von-Willebrand-Erkrankung

Von-Willebrand-Erkrankung

PD Dr. Jan-Dirk Studt

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Offenlegung möglicher Interessenskonflikte

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Honorare für Vorträge oder Beratung:

Takeda (Schweiz), Bayer (Schweiz), Sanofi (Schweiz), Siemens Diagnostics (Schweiz)

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Agenda

1. Blutungssymptome beim von-Willebrand-Syndrom Typ 3
2. Rekombinanter von-Willebrand-Faktor: Real-World-Daten
3. Altersabhängiger Anstieg des von-Willebrand-Faktor- und Faktor VIII-Spiegels bei Patienten mit von-Willebrand-Syndrom

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Blutungssymptome beim von-Willebrand-Syndrom Typ 3

Tosetto A. et al.

Bleeding symptoms in patients diagnosed as type 3 von Willebrand disease: Results from 3WINTERS-IPS, an international and collaborative cross-sectional study.

J Thromb Haemost 2020; 18: 2145-54.

Einleitung

Steckbrief von-Willebrand-Syndrom (VWS)

- Weltweit häufigstes angeborenes Blutungsleiden mit Prävalenz ca. 1:1000 (0.01-1%)
- Hereditär oder erworben, betrifft beide Geschlechter
- Ursächliche quantitative oder qualitative Defekte des von-Willebrand-Faktors (VWF)
- Diagnose und Klassifikation basieren auf Klinik und Labortests

Blutungssymptome beim von-Willebrand-Syndrom Typ 3

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Einleitung

Klassifikation des VWS

Quantitativer Mangel

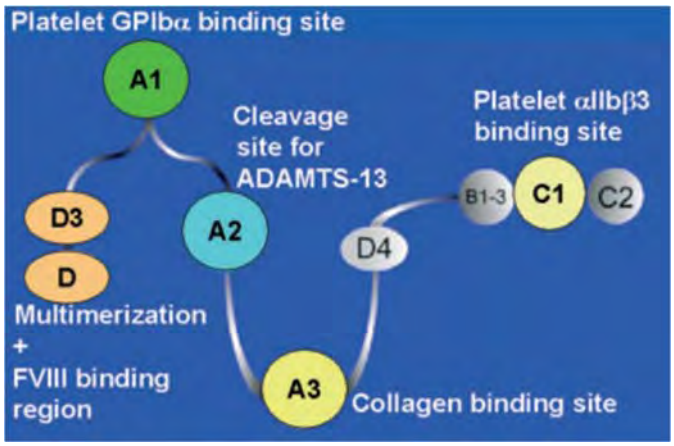
- VWS Typ 1 (vs. tiefer VWF)
- VWS Typ 3 (schweres VWS)

Qualitative Defekte

- VWS Typ 2A, 2B, 2M, 2N

Sadler JE. Thromb Haemost 2000; 84: 160; Sadler JE. Thromb Haemost 2006; 4: 2103.

Einleitung

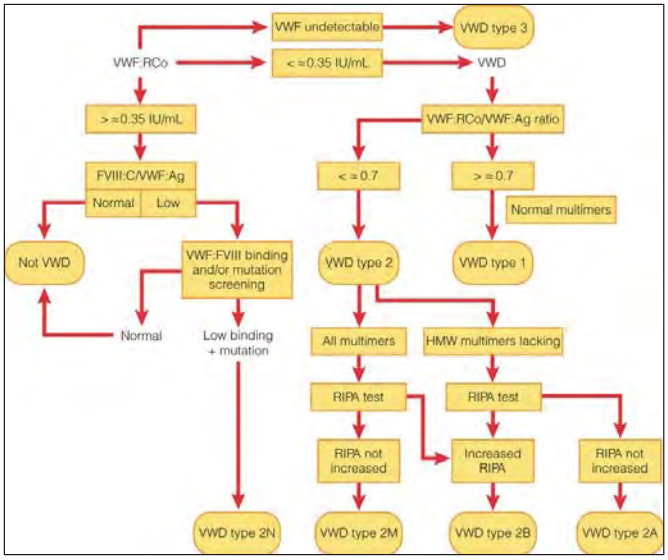


- VWF als grosses multimeres Adhäsivprotein
- Synthese in Endothelzellen, Megakaryozyten
- Konstitutive und stimulierte Freisetzung
- Reife Untereinheit mit Bindungsstellen für Plättchenrezeptoren, Collagen, Faktor VIII
  → multiple Funktionen

Reininger AJ. Haemophilia 2008; 14 (Suppl.): 11

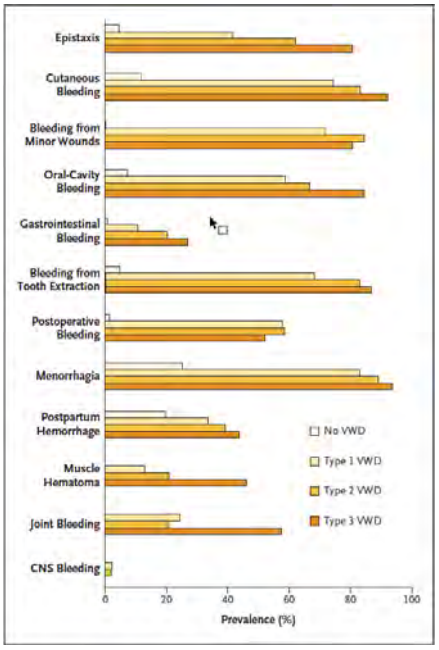
Blutungssymptome beim von-Willebrand-Syndrom Typ 3

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie



Diagnose und Klassifikation des VWS beruhen wesentlich auf Labortests

Berntorp E. Haemophilia 2012; 18 (Suppl. 6); 1



Blutungsneigung je nach (Sub-) Typ

- Primäre Hämostase (VWS 1, 2A, 2B, 2M)
- Plasmatische Gerinnung (VWS 2N)
- Kombiniert (VWS 3)
- Hauptmanifestationsorte Haut und Schleimhäute

Federici AB. Haemophilia 2002; 8: 607; Lak M. Br J Haematol 2000; 111: 1236 ;

Silwer J. Acta Paediatr Scand 1973; 238: 1;

Leebeek FWG & Eikenboom JCJ. N Engl J Med 2016; 375: 2067

Blutungssymptome beim von-Willebrand-Syndrom Typ 3

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Einleitung

- Quantifizierung der Blutungsneigung mit validiertem Fragebogen: ISTH Bleeding Assessment Tool (ISTH-BAT)
- 14 Fragen zu spontanen und provozierten Blutungsmanifestationen (je Frage 0-4 P., max. 56)
- Normalbereich Männer ≤ 3 P., Frauen ≤ 5 P., Kinder ≤ 2 P.
- Bessere Korrelation mit Behandlungsbedarf als Laborparameter
- Screening-Tools für Menometrorrhagien (z. B. Philipp-Score)

Rodeghiero F. J Thromb Haemost 2010; 8: 2063; Elbatarny M. Haemophilia 2014; 20: 831;

Philipp CS. Am J Obstet Gynecol 2008; 198: 163

Studienaufbau

- VWS 3 mit stark vermindertem VWF; sehr selten (ca. 1:1 Mio.); Blutungssymptomatik unzureichend charakterisiert
- 3WINTERS-IPS * untersucht 223 Pat. mit VWS 3 aus 22 Zentren in 9 Ländern vgl. mit VWS 1 (MCMDM-1VWD **)
- Einschluss VWF <3 IU/dL, rezessiver Erbgang, dok. Blutungsneigung
- Retrospektive Erfassung des Blutungsphänotyps mittels MCMDM-1VWD-Fragebogen; spontane Blutungen von Geburt bis Einschluss und provozierte bis Diagnosestellung

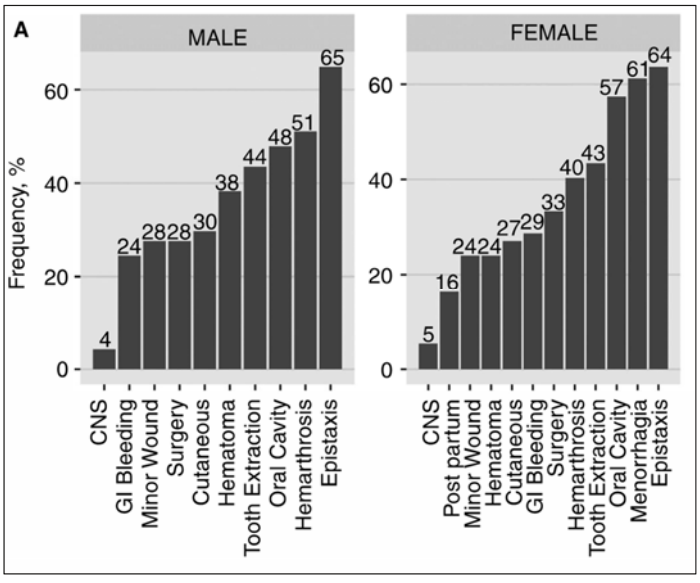
** 3WINTERS-IPS = type 3 von Willebrand International Registries Inhibitor Prospective Study*

*** MCMDM-1VWS = Molecular and Clinical Markers for the Diagnosis and Management of type 1 von Willebrand disease*

Blutungssymptome beim von-Willebrand-Syndrom Typ 3

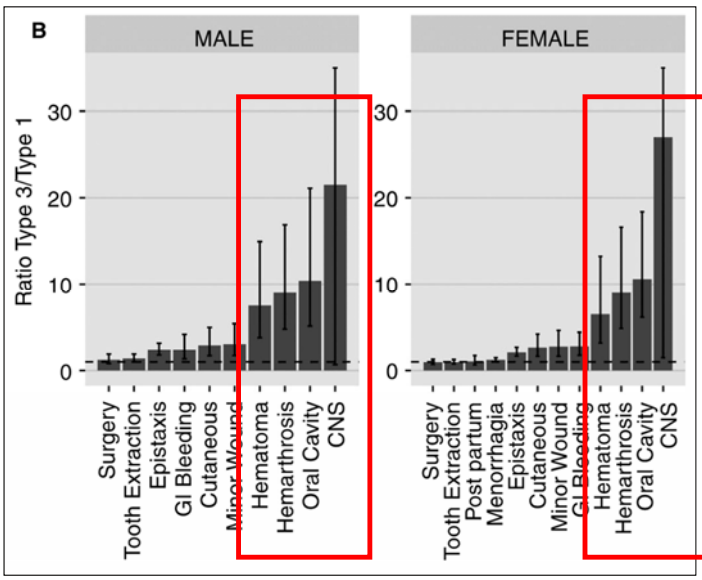
GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Ergebnisse



Häufigste Blutungsmanifestationen
Epistaxis, Menorrhagien (f),
Hämarthros (m)

Ergebnisse

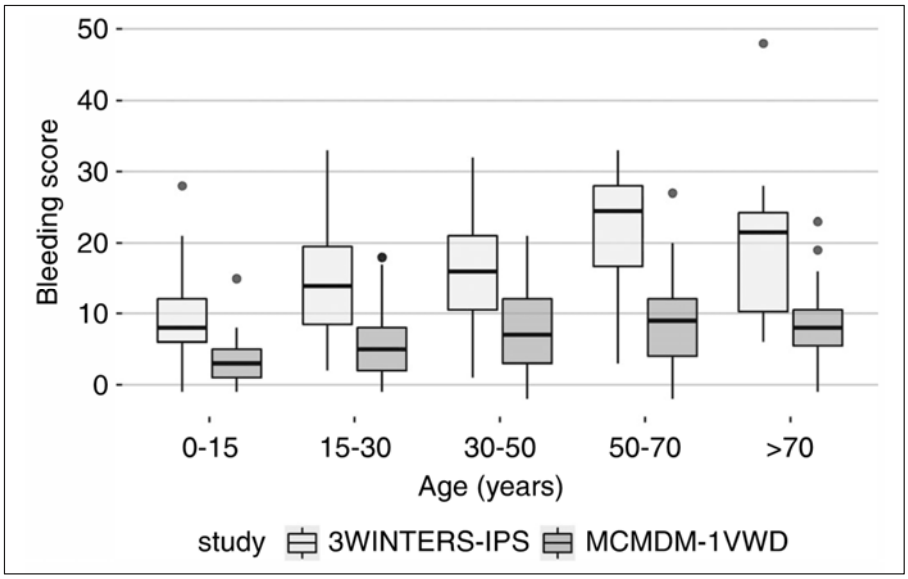


Bestimmte Blutungsmanifestationen deutlich häufiger beim VWS 3 als VWS 1 (v. a. ZNS-Blutungen, enorale Blutungen, Hämarthros, tiefe Hämatome)

Blutungssymptome beim von-Willebrand-Syndrom Typ 3

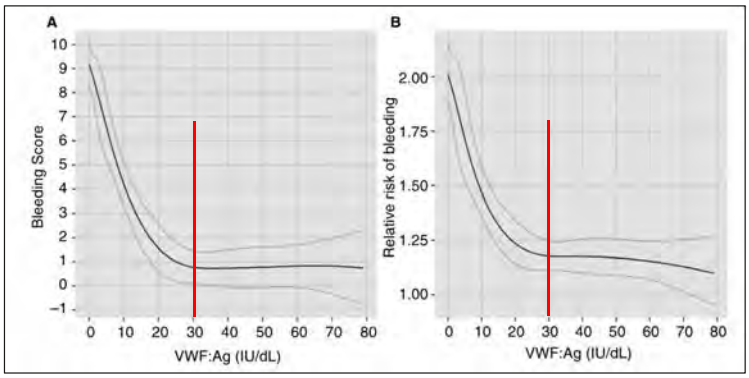
GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Ergebnisse



Höhere Blutungsscores in allen Altersgruppen beim VWS 3

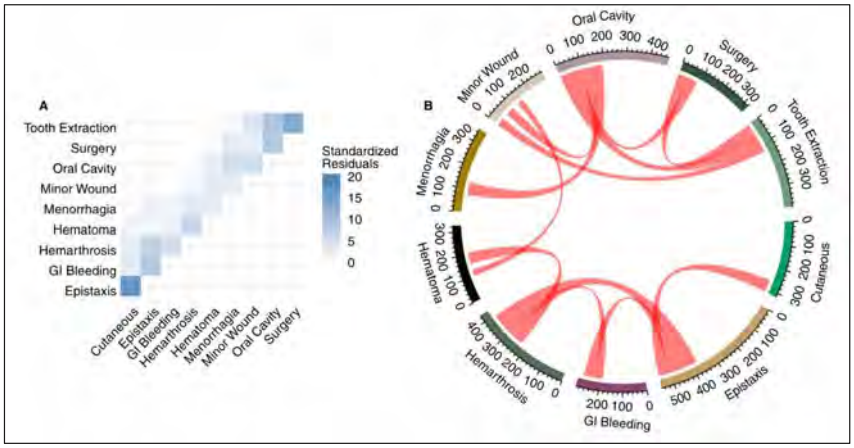
Ergebnisse



VWF:Ag bei Diagnose und Blutungs-phänotyp: Auswertung VWS 3 + VWS 1 (3WINTERS-IPS + MCMDM-1VWD; n=178) → Zunahme Blutungsneigung bei VWF:Ag <30 IU/dL

Blutungssymptome beim von-Willebrand-Syndrom Typ 3

Ergebnisse



VWS 3: Cluster von Blutungsmani-festationen; starke Assoziation für

- Hämarthros, GI-Blutung, Epistaxis
- enorale Blutung, Blutung nach Eingriff und nach Zahnextraktion

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Fazit

- Die umfangreiche multizentrische Studie belegt quantitative und qualitative Unterschiede des Blutungsphänotyps beim VWS 3 vgl. mit VWS 1
- Best. Blutungsmanifestationen sind beim VWS 3 deutlich häufiger (ZNS-, enorale Blutungen, Hämarthros, tiefe Hämatome); Cluster
- Datenpooling 3WINTERS-IPS + MCMDM-1VWD zeigt Assoziation von Blutungsschwere und VWF-Spiegel mit Zunahme <30 IU/dL
- Kritikpunkte: milderer vs. schwerer Phänotyp; Mutationen nicht bekannt (>40% aus Iran); MCMDM-1VWD-Scoring evtl. nicht ideal

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Rekombinanter von-Willebrand-Faktor: Real-World-Daten

Desprez D. et al.

Efficacy and safety of a recombinant von Willebrand factor treatment in patients with inherited von Willebrand disease.

Haemophilia 2021; 27: 270-6.

Einleitung

Optionen zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen

VWS-Typ	Therapeutikum	Alternative
1	TXA, DDAVP	VWF/FVIII-Konzentrat
2A	VWF/FVIII-Konzentrat	(DDAVP)
2B	VWF/FVIII-Konzentrat	
2M	VWF/FVIII-Konzentrat	(DDAVP)
2N	VWF/FVIII-Konzentrat	(DDAVP)
3	VWF/FVIII-Konzentrat	Thrombozyten

Sharma R & Flood VH. Blood 2017; 130: 2386; Berntorp E. Haemophilia 2012; 18 (Suppl. 6): 1

Rekombinanter von-Willebrand-Faktor

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Einleitung

pd-VWF-Konzentrate

- Meist VWF + FVIII in variablem Verhältnis → potentiell thrombogen
- Verminderung grösster Multimere durch ADAMTS13-Wirkung
- Theoretische Risiken Pathogen-Transmission, Spenderverfügbarkeit
- rVWF seit 2018 in Frankreich verfügbar
- FVIII-frei, nicht ADAMTS13-exponiert
- Phase I/III-Studien → längere Halbwertszeit vgl. mit pd-VWF; Wirksamkeit und Sicherheit anhand kleiner Pat.-Zahl untersucht

Mannucci PM. N Engl J Med 2004; 351: 683; Mannucci PM. Blood 2013; 122: 648; Gill JC. Blood 2015; 126: 2038; Peyvandi F. J Thromb Haemost 2019; 17: 52

Studienaufbau

- Retrospektive Auswertung des rVWF-Einsatzes bei 63 Eingriffen an 55 Pat. mit angeborenem VWS aus 7 französischen Zentren
- Rekrutierung 2018-20; Einschluss bei Vorhandensein ausreichender Daten und geeigneter Indikation
- rVWF-Verabreichung nicht standardisiert; Beurteilung hämostatischer Wirkung gemäss ISTH-Kriterien (excellent, good, moderate, poor)
- Lokales Monitoring (VWF:Ag, VWF Akt., FVIII)

Srivastava A. Haemophilia 2013; 19: e1.

Rekombinanter von-Willebrand-Faktor

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

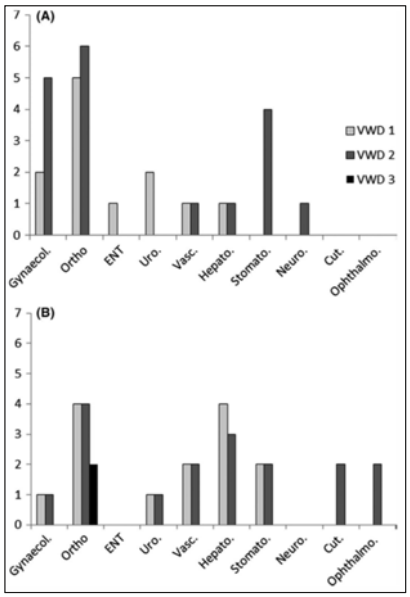
	Patients
Age (year) Median (range)	44 (18–77)
Weight (kg) Median (range)	78 (50–125)
BMI (kg/m^2) Median (range)	27 (18–52)
Male / Female n (%)	25 (45) / 30 (55)
ISTH BAT Median (range)	5 (1–12)
VWD Type *n* (%)	
Type 1	22 (40)
Type 2A	16 (29)
Type 2 M	13 (24)
Type 2B	2 (3.5)
Type 3	2 (3.5)
Blood Group *n* (%)	
O	22 (40)
A	29 (52)
B	3 (5)
AB	1 (2)
Co-morbidity *n* (%)	
Cancer	7 (13)
Cardiovascular	27 (49)

Pat.-Charakteristika

Mediane VWF-Aktivität
- VWS 1 = 0.29 IU/mL (<0.10-0.44)
- VWS 2 = 0.10 IU/mL (0.05-0.38)
- VWS 3 = <0.01 IU/mL

Medianer FVIII (Baseline)
- VWS 1 = 0.60 IU/mL (0.36-1.13)
- VWS 2 = 0.52 IU/mL (0.25-2.32)
- VWS 3 = 0.02 IU/mL (0.01-0.04)
- 13 Pat. mit FVIII <40 IU/dL (1-39)

Ergebnisse



30 major- und 33 minor-Eingriffe
- 26 bei VWS 1 (12 major, 14 minor)
- 35 bei VWS 2 (18 major, 17 minor)
- 2 minor bei VWS 3

Rekombinanter von-Willebrand-Faktor

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

	Major surgery *n* = 30	Minor surgery *n* = 33	Total *n* = 63
Total dose rVWF IU/kg	108 (22–340)	37 (12–288)	63 (12–340)
Preoperative loading dose rVWF IU/kg	36 (12–62)	35 (19–56)	36 (12–62)
Maintenance dose rVWF IU/kg	26 (14–36)	34 (16–68)	30 (14–68)
ED According VWD types	3 (1–14) Type1: 3 (1–14) Type 2: 4 (2–11)	1 (1–8) Type 1: 1 (1–2) Type 2: 2 (1–4) Type 3: 4 (1–8)	2 (1–14)

- Ladedosis 36 (12-62) IU/kg (minor 32 [12-44] bei VWS 1, 37 [22-45] bei VWS 2, 40 [36-44] bei VWS 3; major 35 [19-43] bei VWS 1, 43 [27-62] bei VWS 2)
- Gesamtdosis 63 (12-340) IU/kg (minor 33 [12-68] bei VWS 1, 45 [21-140] bei VWS 2, 166 [44-288] bei VWS 3; major 80 [35-185] bei VWS 1, 124 [22-340] bei VWS 2)

Ergebnisse

	Dose on day of surgery	Dose on postoperative				
		Day 1	Day 2	Day 3	Days 4 to 6	Day 7 until the end of treatment
Minor surgery	35 (12–70)	35 (16–68)	34 (24–36)	25 (22–36)	36	38 (36–40)
Major surgery	45 (19–85)	27 (12–42)	24 (12–42)	22 (12–32)	22 (10–64)	30 (12–128)

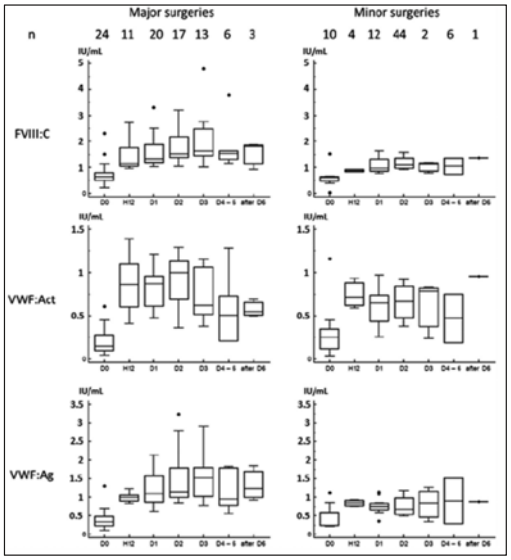
Dosierverlauf rVWF (IU/kg)

- 9 präoperative FVIII-Gaben (3 bei basalem FVIII >40 IU/dL)
- 2 rVWF-Gaben 12 h präoperativ
- TXA-Einsatz nur bei 18 Eingriffen
- Thromboembolieprophylaxe nach 12 Eingriffen

Rekombinanter von-Willebrand-Faktor

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Ergebnisse



- FVIII- und VWF-Plasmaspiegel über die Substitutionsdauer bei 25 major- und 13 minor-Eingriffen
- rVWF-Recovery 2.43 IU/mL/IU/kg und VWF-Talspiegel 0.54 (0.21-1) IU/mL (major)
- Keine Kumulation von VWF oder FVIII

Ergebnisse

Hämostatische Wirksamkeit gemäss ISTH-Kriterien
- 52 (83%) excellent
- 9 (14%) good
- je 1 (1.5%) moderate bzw. poor (schwieriger Eingriff mit generell hohem Blutungsrisiko)

Keine peri- oder postoperativen Adverse Events, insbes. keine venösen oder arteriellen Thromboembolien

Fazit

GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

- Die Studie bestätigt anhand retrospektiver Real-World-Daten die Wirksamkeit und Sicherheit von rVWF für Eingriffe bei Pat. mit VWS verschiedener (Sub-) Typen
- Möglicherweise kann rVWF dabei aufgrund günstiger PK und hoher Multimerisierung niedriger dosiert und weniger häufig verabreicht werden
- Kritikpunkt: nicht standardisierter Einsatz von rVWF und TXA

Altersabhängiger Anstieg des VWF- und FVIII-Spiegels bei Patienten mit VWS

Biguzzi E. et al.

Increasing levels of von Willebrand factor and factor VIII with age in patients affected by von Willebrand disease.

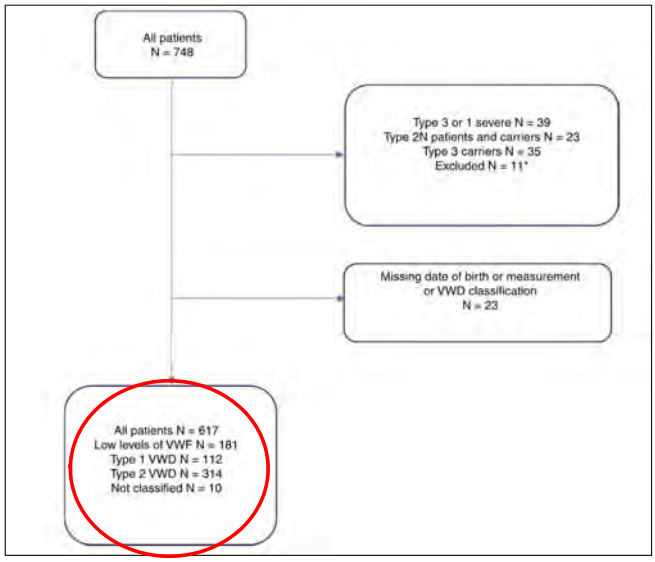
J Thromb Haemost 2021; 19: 96-106.

Einleitung

- VWF- und FVIII-Spiegel von verschiedenen Faktoren beeinflusst, u.a. AB0-Blutgruppe, Schwangerschaft oder Inflammation
- Einfluss des Alters bei Gesunden und Pat. mit VWS aus mehreren Studien bekannt
- Einfluss auf den Blutungsphänotyp nur in einer Studie untersucht → mehr Blutungen bei Comorbiditäten

Conlan MG. Thromb Haemost 1993; 70: 380; Lowe GD. Br J Haematol 1997; 97: 775; Sanders YV. J Thromb Haemost 2014; 12: 1066; Rydz N. Haemophilia 2015; 21: 636; Konkle BA. Semin Thromb Hemost 2014; 40: 640; Albánez S et al. J Thromb Haemost.2016;14:953; Davies JA et al. Haemophilia 2012; 18: e79; Abou-Ismail M. Am J Hematol 2018; 93: 232; Borghi M. Haematologica 2017; 102: e431

Studienaufbau



- Retrospektive Evaluation von VWF und FVIII an ital. Zentrum 1970-2018
- 617 Pat. mit VWS oder tiefem VWF (VWF 30-50%)
- Erfassung von Comorbiditäten
- Ausschluss bei Schwangerschaft, Eingriff, Blutung, Substitution usw.

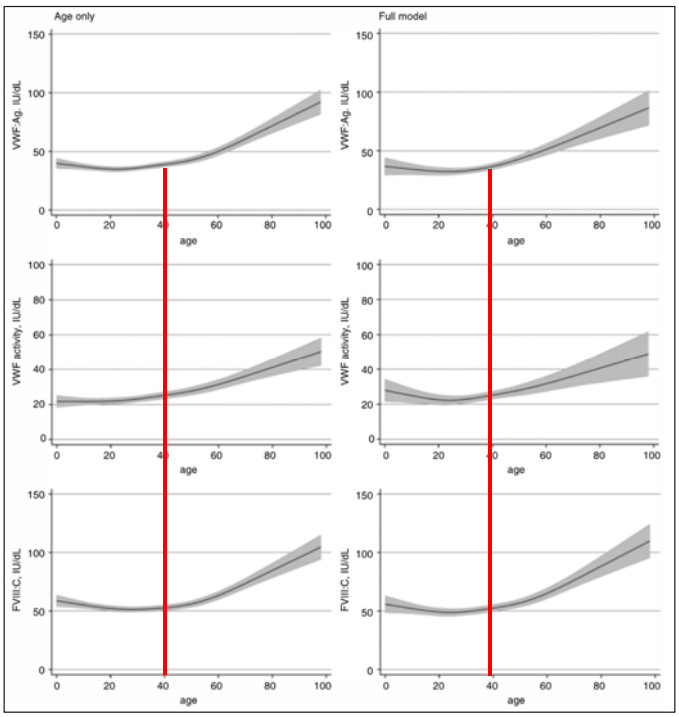
Altersabhängiger Anstieg von VWF und FVIII

Resultate

	All (n = 617)	Low Levels VWF (n = 181)	Type 1 VWD (n = 81)	Type 1 Vicenza (n = 31)	Type 2 VWD (n = 314)
Sex female, no. (%)	354 (57)	117 (65)	51 (63)	17 (55)	163 (52)
Blood group 0, no. (%)	265 (63)	106 (77)	37 (70)	10 (48)	109 (53)
Age at first measurement, y, median (interquartile range)	28 (14-42)	27 (18-40)	26 (14-37)	26 (12-41)	30 (11-46)
VWF antigen at first measurement, IU/dL, mean (SD)	39 (23)	47 (13)	27 (13)	15 (16)	40 (26)
VWF activity at first measurement, IU/dL, mean (SD)	23 (18)	42 (8)	20 (11)	8 (5)	15 (16)
FVIII:C at first measurement, IU/dL, mean (SD)	55 (24)	68 (21)	47 (26)	30 (22)	52 (21)
Time between first and last measurement, y, mean (SD)	16 (11)	15 (9)	15 (10)	15 (11)	17 (12)
No. of repeated measurements, median (IQ range)	3 (1-6)	2 (1-5)	2 (1-5)	4 (1-6)	3 (1-7)
Comorbidities (cancer, diabetes, high blood pressure), no. (%)	82 (22)	17 (9)	9 (11)	8 (26)	48 (23)

- Im Mittel Follow-up 16 J. und 3 Messungen
- Medianes Alter bei erster Messung 28 J. (14-42)
- Initiale VWF-Aktivität 23 IU/dL (alle Pat.)

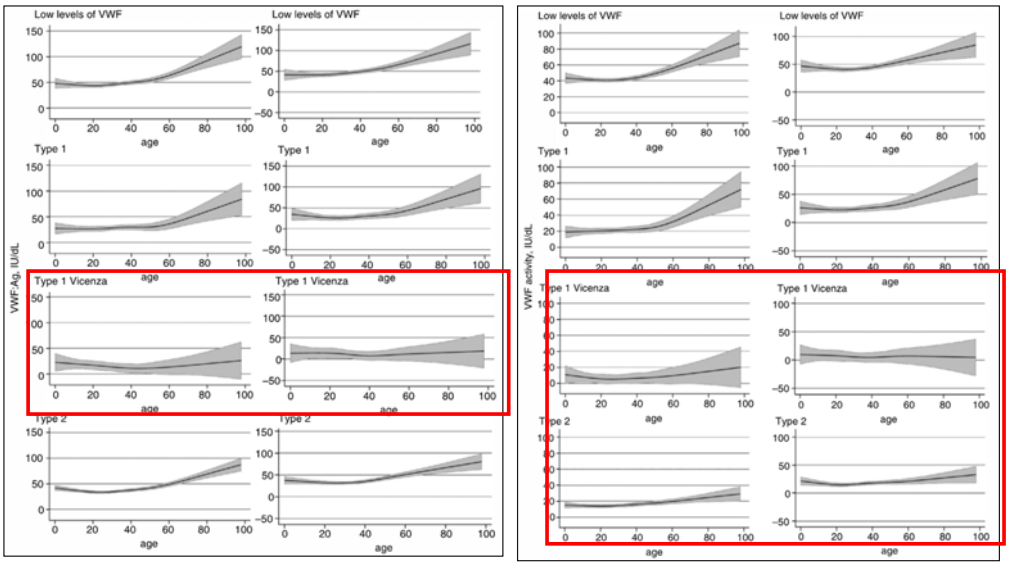
Altersabhängiger Anstieg von VWF und FVIII



VWF:Ag, VWF Akt., FVIII (alle Pat.):
- Milder Anstieg ab 20. LJ
- Linearer Anstieg ab 40. LJ

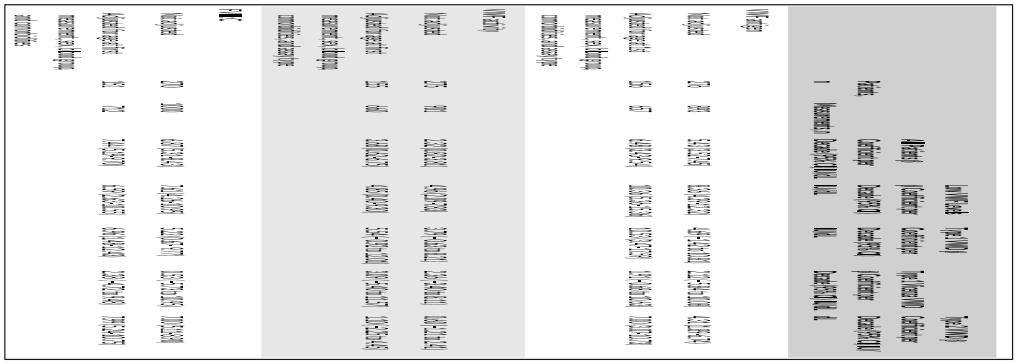
GTH Akademie Highlights 2021 ONLINE
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Altersabhängiger Anstieg von VWF und FVIII



Kein Anstieg beim VWS Vicenza (VWF:Ag + VWF Akt. + FVIII) und VWS 2 (VWF Akt.)

Resultate



Anstieg von VWF:Ag, VWF Aktivität und FVIII pro Dekade
bei Pat. mit tiefem VWF, VWS 1, VWS Vicenza und VWS 2

Fazit

- Die Studie bestätigt den Anstieg von VWF und FVIII mit dem Alter
- Sichtbar ab 20. LJ, linear ab 40. LJ; unterschiedlich in den (Sub-) Typen des VWS
  - tiefer VWF und VWS 1 → Anstieg VWF:Ag, VWF Akt. und FVIII
  - VWS Vicenza → kein Anstieg
  - VWS 2 → Anstieg VWF:Ag und FVIII, nicht aber VWF Akt.
- Comorbiditäten hier nicht als Ursache des Anstiegs identifiziert
- Relevant für hämostyptische Interventionen (VWF-Konz. +/- FVIII?)
- Kritikpunkte: Einfluss auf Blutungsphänotyp mangels Informationen offen; keine genetischen Informationen; Wechsel der Assays im Verlauf; wenige Pat. mit Alter <20 J.

Vortrag von:

Andreas Greinacher

Vakzine-induzierte thrombotische Thrombozytopenie

Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia

Andreas Greinacher

Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin
Universitätsmedizin Greifswald, Germany

Clinical Observation

- since February 2021, several cases of unusual thrombotic events in combination with thrombocytopenia were observed in patients after vaccination with ChAdOx1 nCov-19.

- Patients developed thrombocytopenia, cerebral vein thrombosis / splanchnicus vein thrombosis 4-20 days after vaccination

Table 2. Clinical and Laboratory Summary of 11 Patients with Available Clinical Information.*

Variable	Patient Number										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Platelet nadir (per mm^3)	13,000	107,000	60,000	9,000	23,000	75,000	29,000	16,000	13,000	8,000	NA because of death
CVT	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Pending†
Splanchnic-vein thrombosis‡	Yes	No	No	No	Yes	No	No	No	No	Yes	No
Pulmonary embolism	Yes	Yes	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No
Other thrombosis	Aortoiliac	No	No	No	Right intraventricular, iliofemoral vein, IVC	No	No	Widespread microvascular (brain, lungs, kidneys)¶	Multiple organ thrombi§	No	Cerebral hemorrhage†
Symptom onset (no. of days after vaccination)	5	6	9	7	13	7	8	8	16	11	12¶
INR peak	1.40	1.12	NA	1.66	1.25	1.05	1.34	NA	1.70	NA	NA
PTT peak (sec)	41.6	29.0	NA	46.6	64.8	23.0	45.0	NA	46.1	NA	NA
D-dimer peak (mg/liter)	142.0	1.8	13.0	NA	NA	2.6	>33.0	NA	21.0	>35.0	NA
Fibrinogen nadir (mg/dl)	78	568	NA	NA	173	NA	210	NA	40	80	NA
PF4–heparin ELISA (optical density)	3.16	3.08	3.50	3.40	1.20	NA	NA	2.02	3.51	2.35	2.16
PF4-dependent platelet-activation assay	Pos	Pos‖	Pos	Pos	Pos	NA	NA	Pos	Pos	Pos	Pos
Heparin treatment	Yes	LMWH**	Unknown	Yes	Yes	Unknown	Yes	No	No	No	No
Other medical condition	No	No	No	CND	VWD-I; FVL ACL-Abs	No	No	No	No	No	Unknown
Outcome	Fatal	Recovering	Unknown	Fatal	Recovering	Recovering	Recovering	Fatal	Fatal	Fatal	Fatal

einacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S.N Engl J Med. 2021

Question: Is this pattern similar to HIT ?

Autoimmune HIT

- 31 year old female admitted with severe head ache, sinus vein thrombosis.
- Upper respiratory tract infection that began 10 days earlier.
- Platelets 31,000/µL, no bleeding, no signs of infection
- Anti-PF4/heparin IgG ELISA strongly positive OD >2.5
- HIPA test strongly positive without addition of heparin.

Greinacher A BLOOD 2014

SARS-CoV2 vaccinated case

- 49 year old female admitted with severe abdominal pain, portal vein thrombosis, renal vein thrombosis, pulmonary embolism
- SARS-CoV-2 vaccination (AstraZeneca) 10 days earlier.
- Platelets 31,000/µL, no bleeding, no signs of infection
- Anti-PF4/heparin IgG ELISA strongly positive OD >2.0
- Strongly positive with PF4

Greinacher A et al NEJM 2021

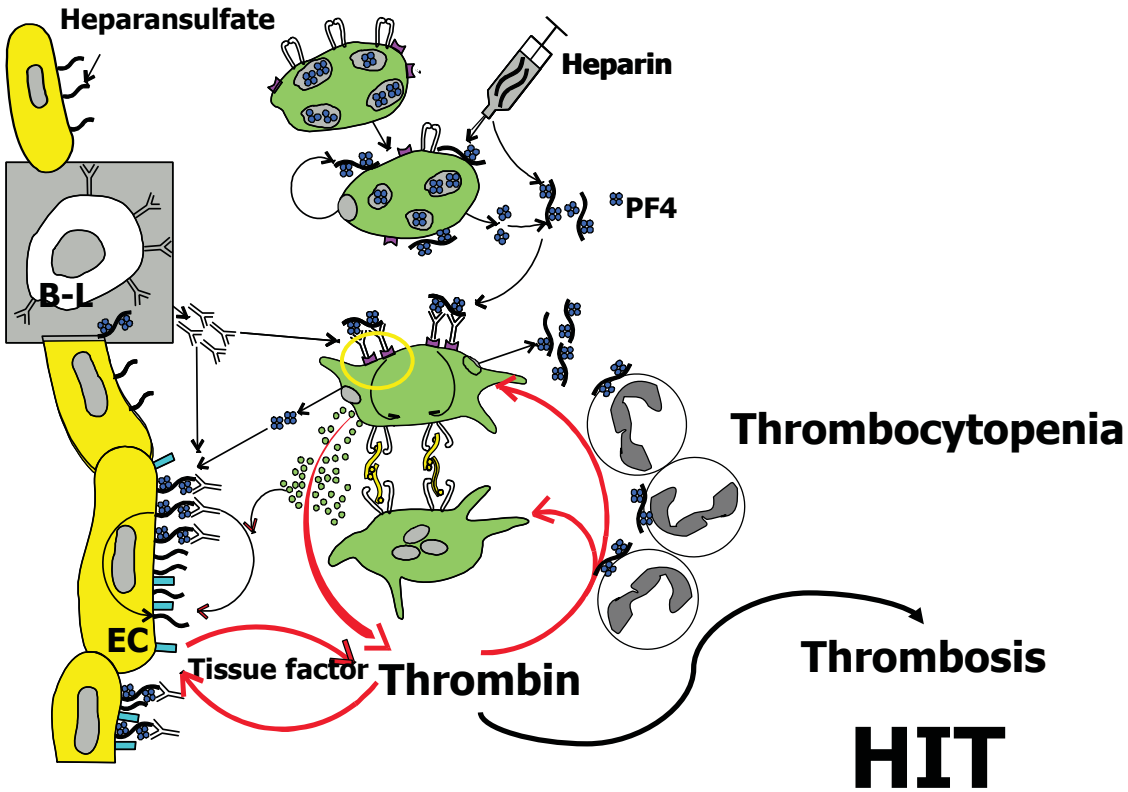
Structure

- **The Known**
  - HIT and Autoimmune HIT
- **The New:** Mechanism of VITT
  - Antigen formation
  - Inflammation
  - Prothrombotic state
- **The HYPOTHESIS**

Structure

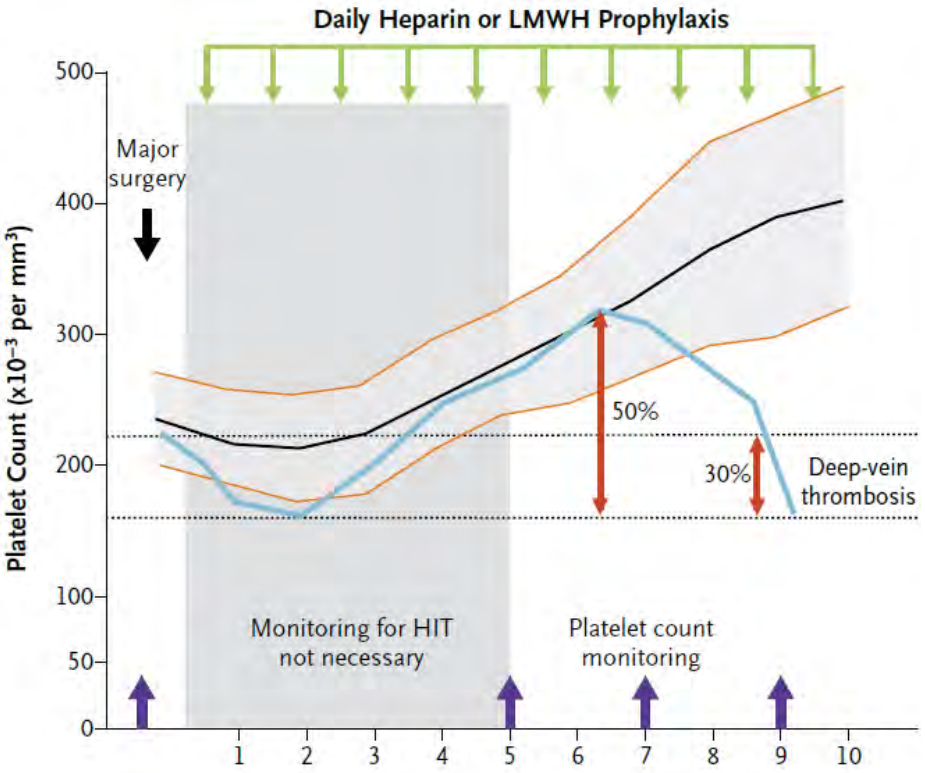
- **The Known**
  - HIT and Autoimmune HIT
- **The New:** Mechanism of VITT
  - Antigen formation
  - Inflammation
  - Prothrombotic state

- **The HYPOTHESIS**



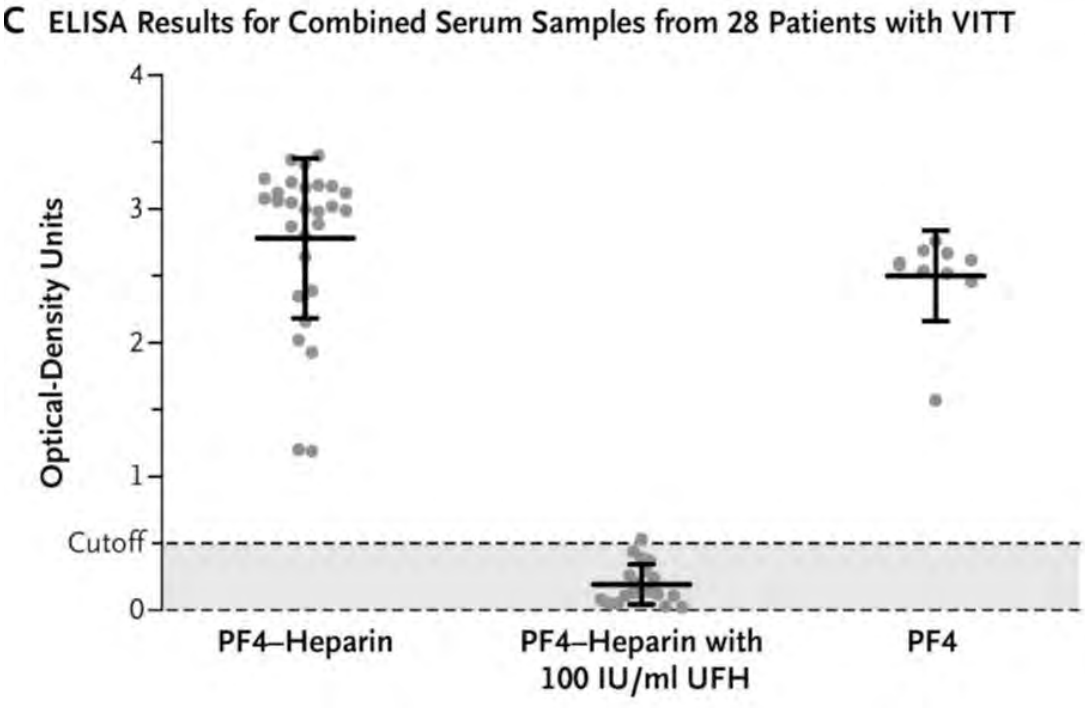
Greinacher A, Chong BH, Warkentin TE; in Michelson A; Platelets 4th ed; 2019

The HIT pattern:



Greinacher A. NEJM. 2015 Nov 5;373(19):188

Heparin/PF4-Antikörpertest bei VITT -Patienten

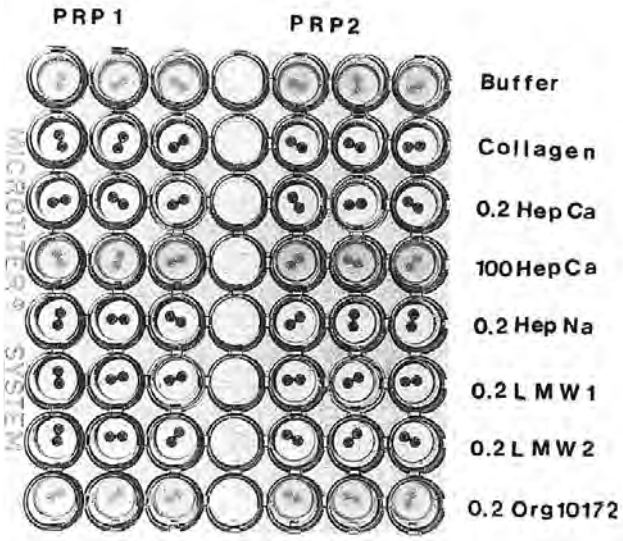


einacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. N Engl J Med. 2021

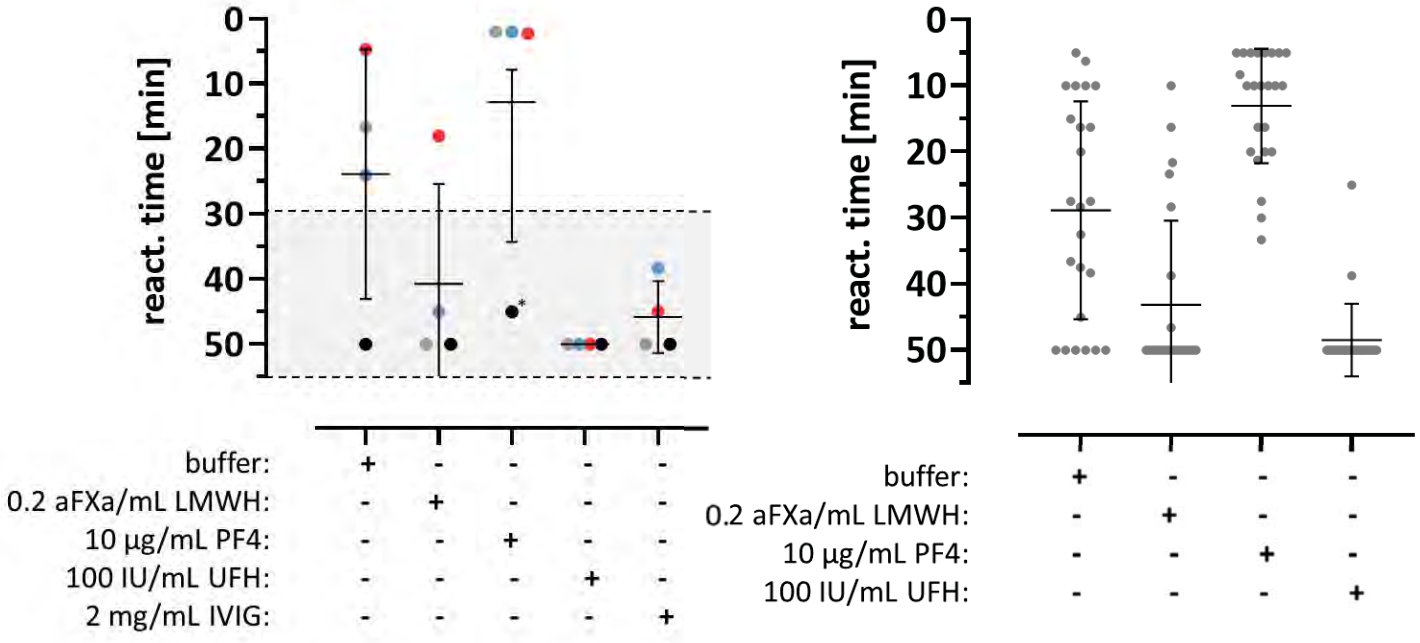
A Rapid and Sensitive Test for Diagnosing Heparin-Associated Thrombocytopenia

A. Greinacher, I. Michels, V. Kiefel, and C. Mueller-Eckhardt

From the Institute for Clinical Immunology and Transfusion Medicine, University of Gießen, FR



Greinacher et al. Thromb&Hemost 1



Greinacher A et al NEJM 2021

he VITT – pattern:

- Thrombocytopenia + Thrombosis 4-20days after vaccination against with Adenoviral Vector Based SARS-Cov2 Vaccines
- Strongly positive PF4/heparin IgG ELISA
- Fc-gamma receptor mediated platelet activation in presence of PF4

einacher et al. NEJM 2021, Schulz et al. NEJM 2021, Scully et al. NEJM 2021, Muir et al. NEJM 2021

VITT has parallels with autoimmune HIT (aHIT)

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 15: 2099–2114 DOI: 10.1111/jth.13813

REVIEW ARTICLE

Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia

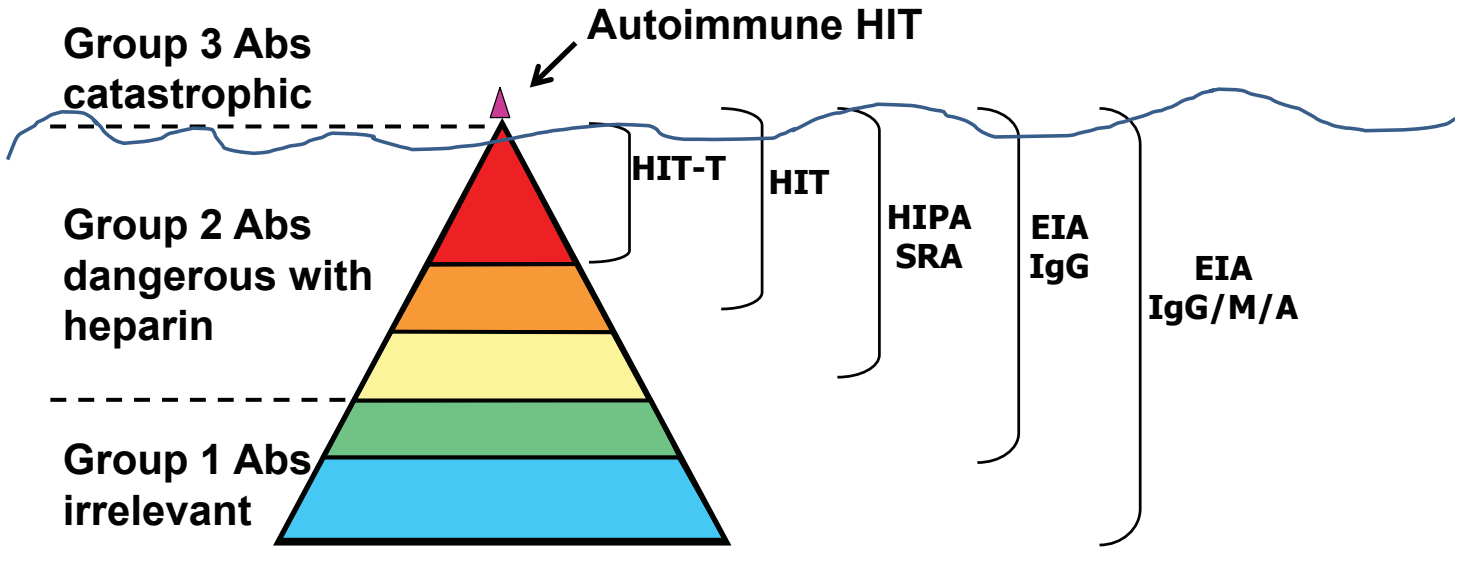
A. GREINACHER,* K. SELLENG* and T. E. WARKENTIN†
*Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Germany; and †Department of Pathology and Molecular Medicine, Department of Medicine, and McMaster Centre for Transfusion Research, Michael G. DeGroote School of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

- Autoimmune HIT (heparin and non-heparin triggers)
  - ~1/5000 after heparin exposure; rarely non-heparin triggers
  - Severe thrombocytopenia, disseminated intravascular coag'n (DIC)
  - Thrombosis (unusually severe, atypical locations)
  - Heparin-independent platelet-activating Abs, anti-PF4/polyanion

Triggers of Autoimmune HIT

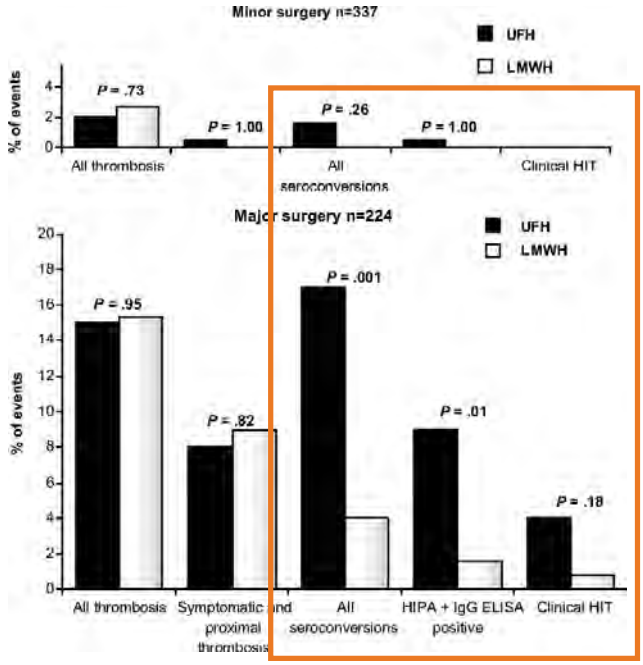
- Heparin, low-molecular-weight heparin [Warkentin & Kelton, 2001; others]
- Certain polyanionic drugs, e.g., pentosan polysulfate
  - High frequency of CVST
- Knee replacement surgery [Jay & Warkentin 2008; Warkentin 2014, 2015; others]
  - High frequency of splanchnic vein thrombosis (esp. adrenal vein)
- Post-infection (bacterial, viral) [Warkentin et al. 2008; Greinacher 2014; others]
  - High frequency of CVST (4/10 patients had CVST)
- AZ COVID-19 Vaccine

Warkentin TE, Greinacher A 2021 under review



Modified from Heparin-induced Thombocytopenia, Warkentin and Greinacher eds 2009

The severity of trauma/inflammation triggers PF4/heparin IgG

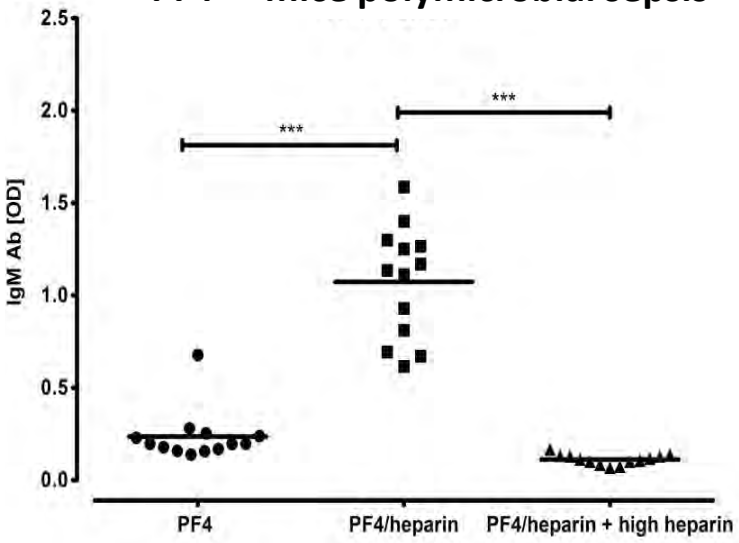


B-cells producing HIT antibodies require cosignalling DANGER SIGNAL

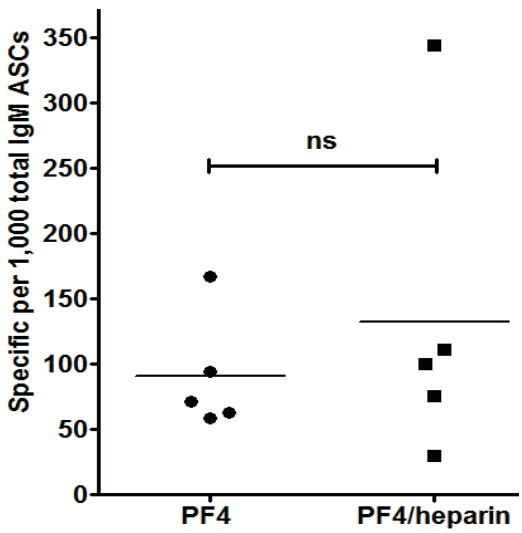
Lubenow N et al. Blood (2010) 115 (9): 1797–1803

Anti-PF4/Heparin IgM are natural antibodies

PF4 $^{-/-}$ mice polymicrobial sepsis



B-cells human cord blood stimulated ex-vivo

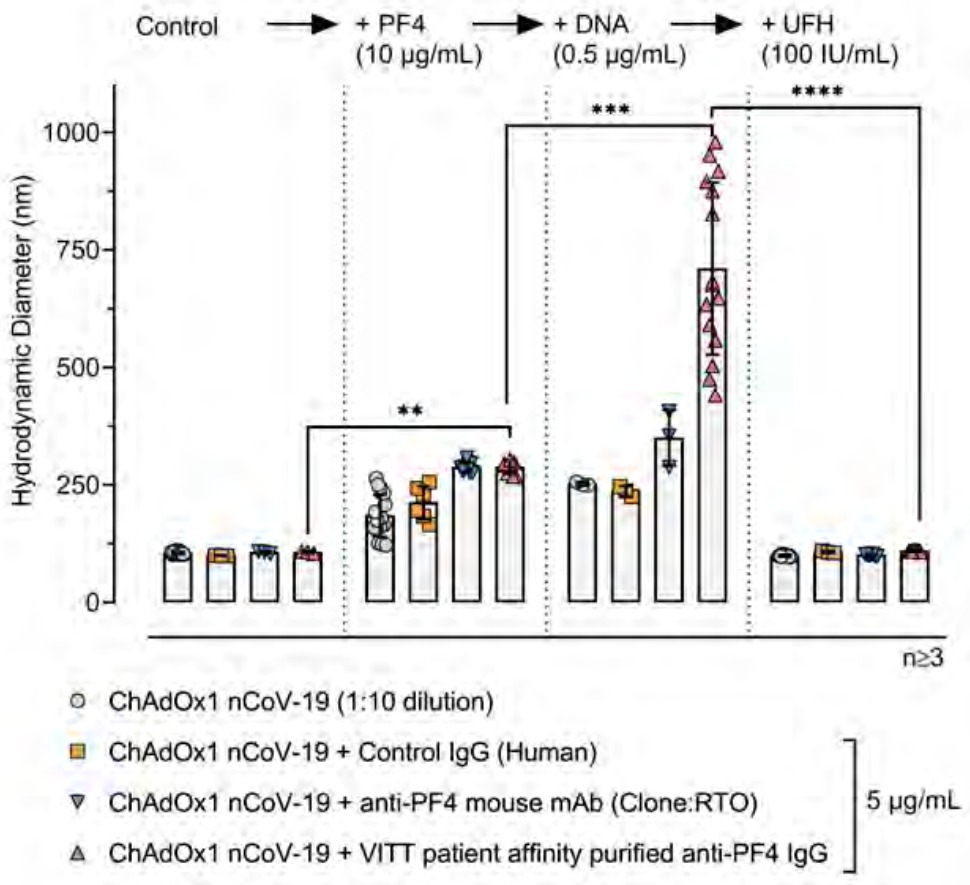


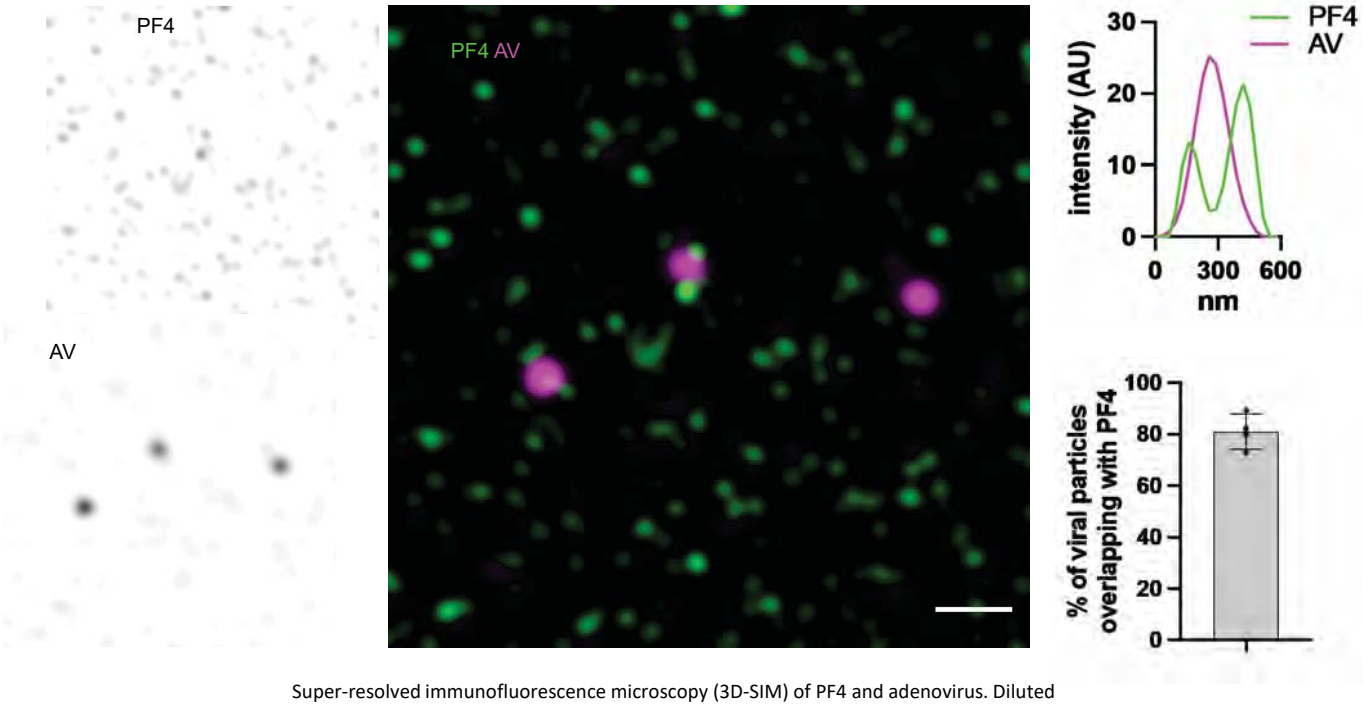
Krauel K et al T&H, 2016

Structure

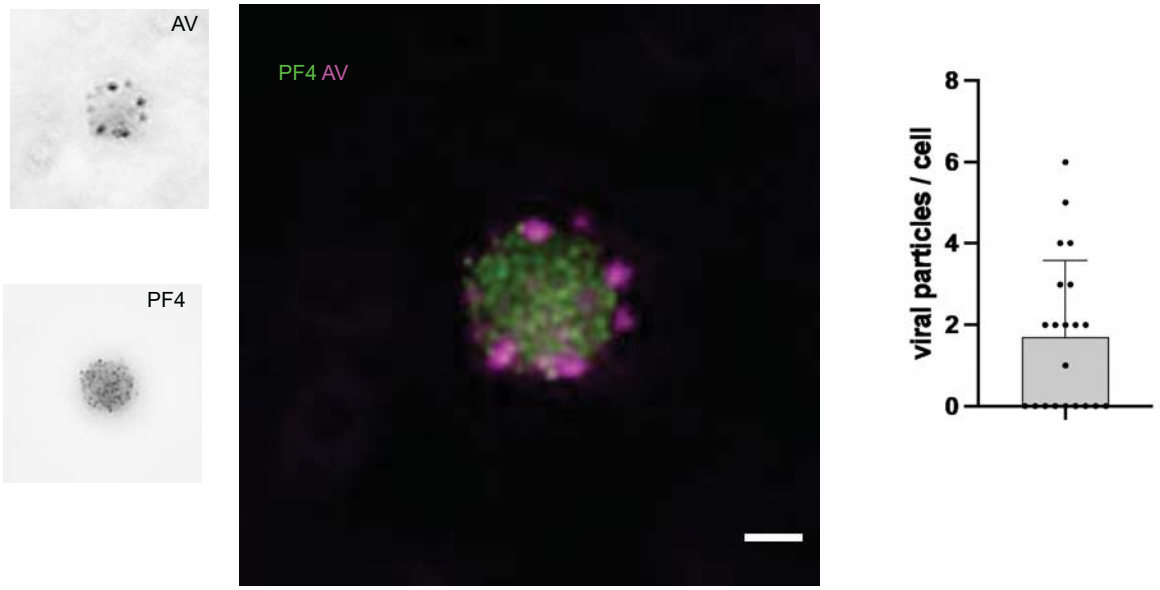
- **The Known**
  - Autoimmune HIT
- **The New:** Mechanism of VITT
  - Antigen formation
  - Inflammation
  - Prothrombotic state

- **The HYPOTHESIS**

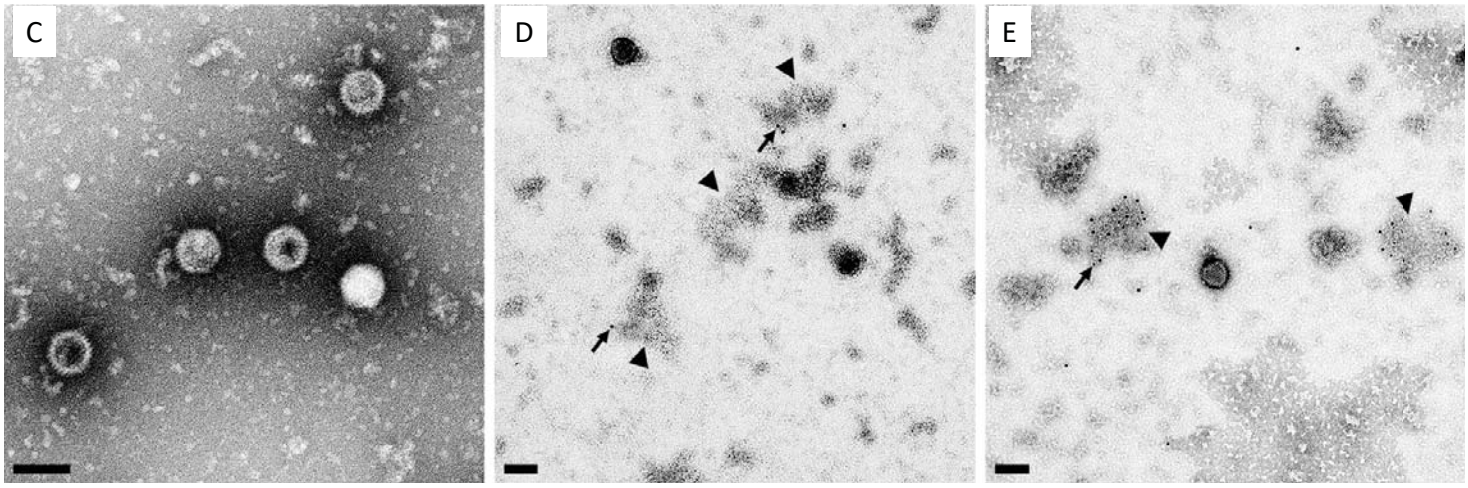




Super-resolved immunofluorescence microscopy (3D-SIM) of PF4 and adenovirus. Diluted ChAdOx1 was incubated with PF4, immobilized on glass and both labeled with immunofluorescence. The scale bar indicates 500 nm. Viral particles show a clear association with PF4 as shown by the profile plot (intensity profile of the white line shown in the merge image). Virus-PF4 interaction was quantified in n=8005 viral particles of 4 individual images. 80.6% of segmented viral particles were directly associated with PF4.



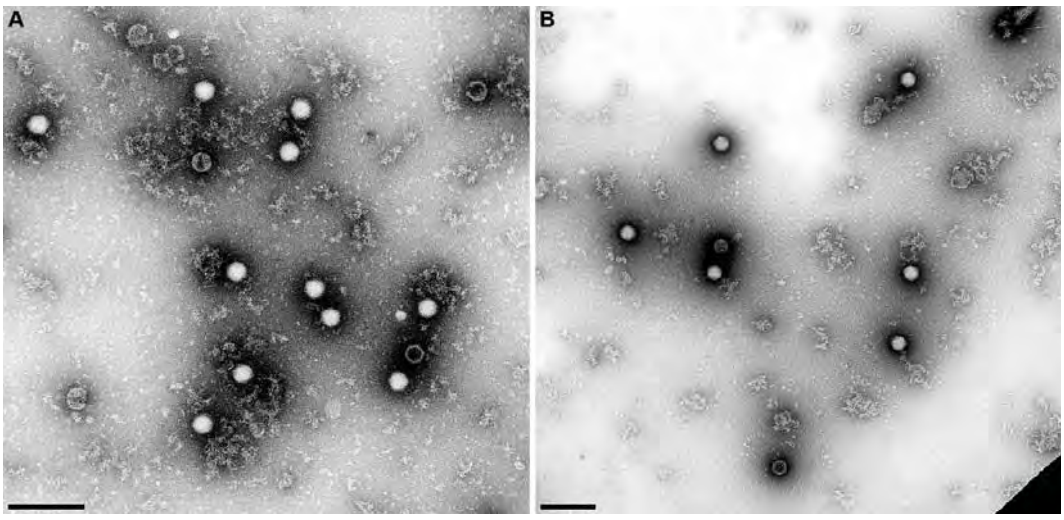
D-SIM imaging of adenoviral binding to platelet surface. Platelets from platelet rich plasma were incubated with 10 µg/ml PF4 and 1:10 diluted ChAdOx1. Super-resolved fluorescence microscopy shows adherence of viral particles in the platelet periphery. The scale bar indicates 1 µm. As shown in the boxplot, a mean viral density of 1.7 viral particles per platelet was found.



Vaccine

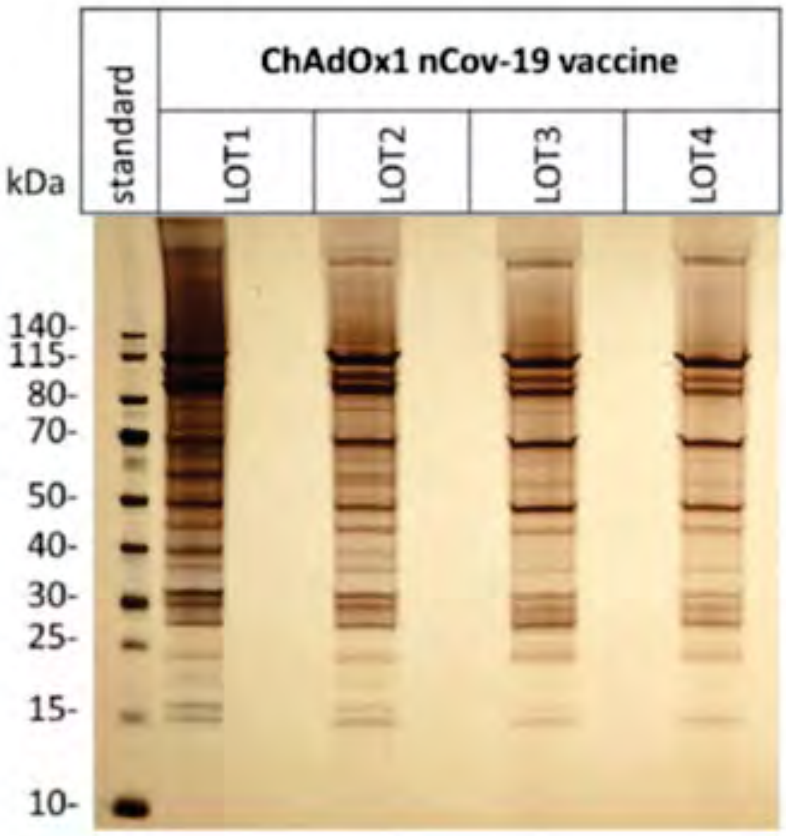
Vaccine + PF4
stained for adenovirus proteins

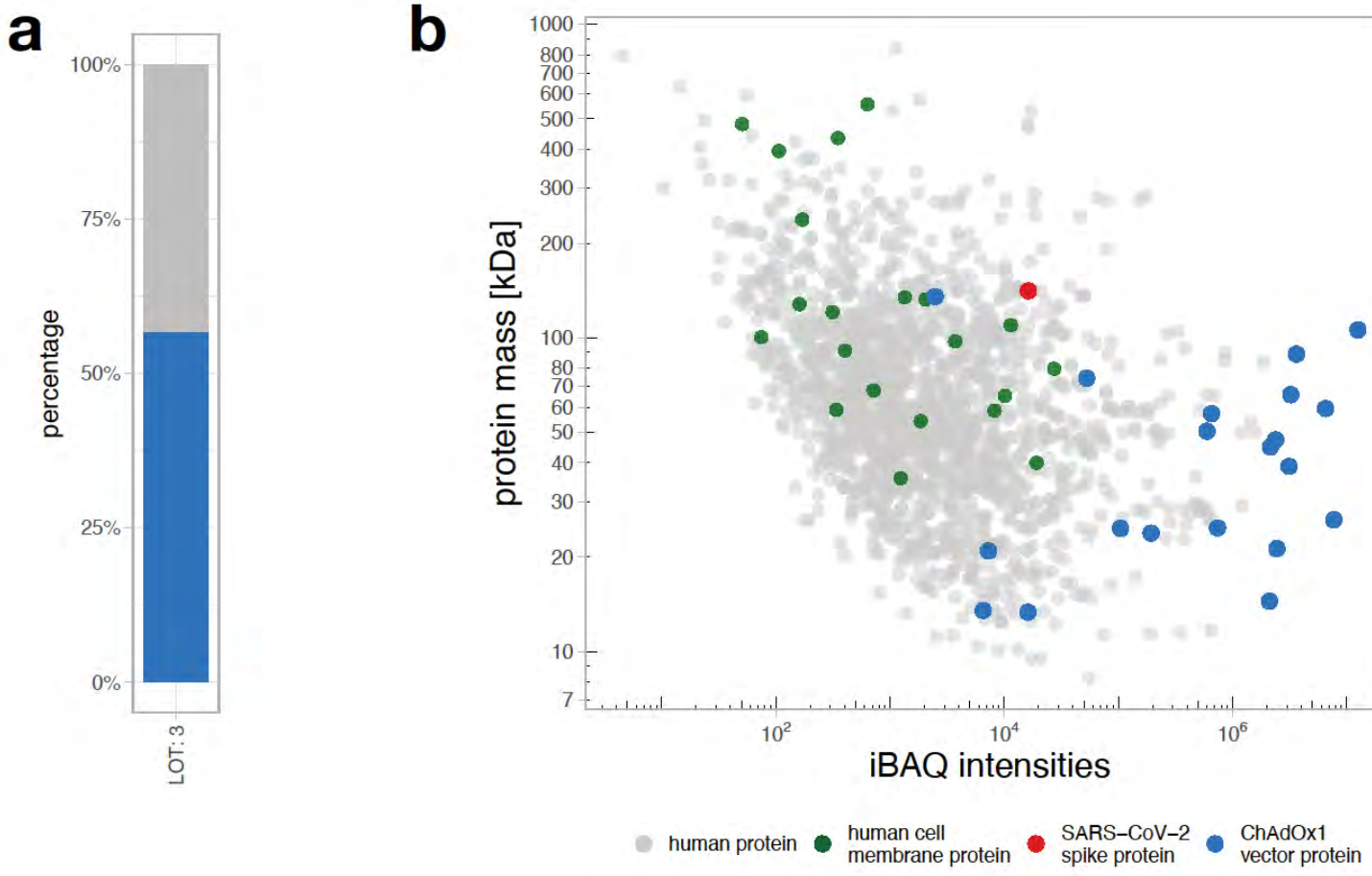
Vaccine + PF4
stained for PF4



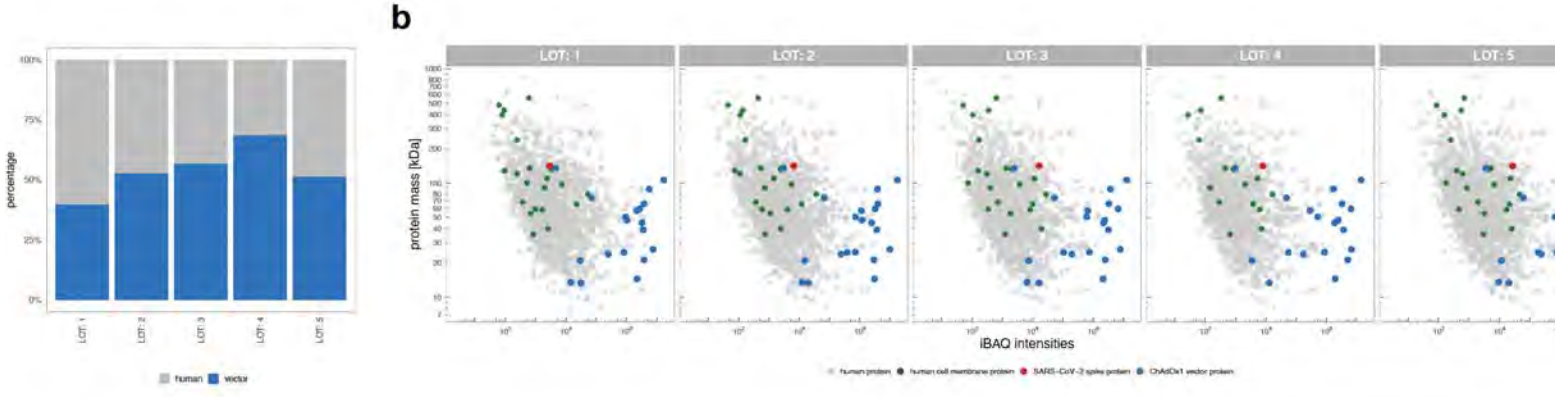
STEP 2:
Co-inflammatory signal

Day 1-2





Proteins



ppl. Figure X

stacked marplot displays iBAQ protein intensity proportion by membership of proteins (5 vaccine LOT). The iBAQ protein intensities were summed per protein membership and resulting percentages were calculated and plotted in the stacked barplot (grey = human proteins, blue = ChAdOx1 proteins & SARS-CoV-2 spike protein).

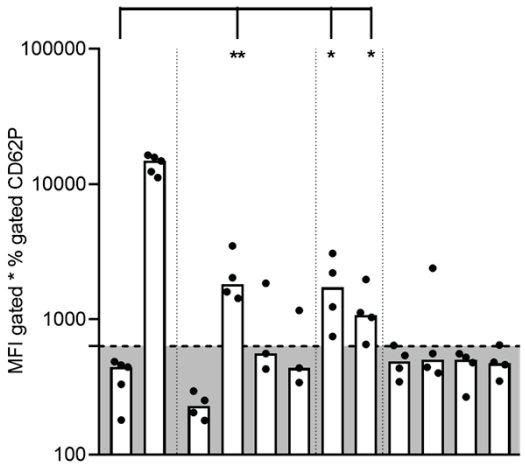
iBAQ protein intensities vs. theoretical molecular mass (5 vaccine LOT). Protein intensities were calculated using the iBAQ algorithm (min. 3 unique peptides per protein) and plotted against theoretical molecular weight. The points were colored according to their membership. Blue dots indicate ChAdOx1 proteins, gray proteins are human proteins, green dots are human proteins which are localized in the cell membrane (unirot annotation) and a red dot indicates the SARS-CoV-2 spike protein.

5 lots

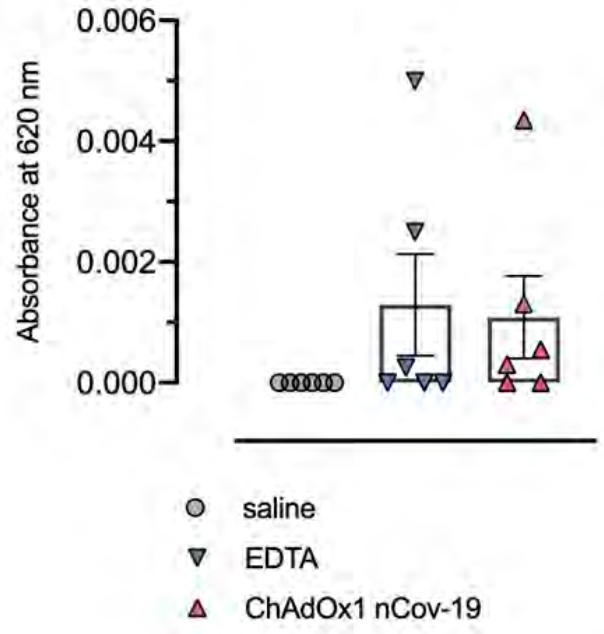
Methods of protein determination:

micro BCA
Bradford
mass spectrometry
silver stein gel in dilutions

All consistently show 70-80 µg/mL protein in the vaccine
45-55% human proteins



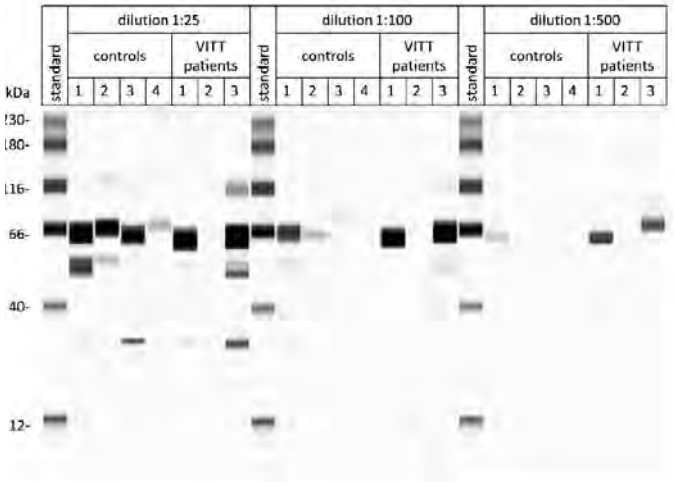
TRAP-6 SFLLRN (μM)	-	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
EDTA (μM)	-	-	20	2	0.2	0.02	-	-	-	-	-	-
Polyphosphate (70 μg/mL)	-	-	-	-	-	-	2	0.2	-	-	-	-
DNA 21-mer (μg/mL)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.1	-	-
DNA 10-mer (μg/mL)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0.1

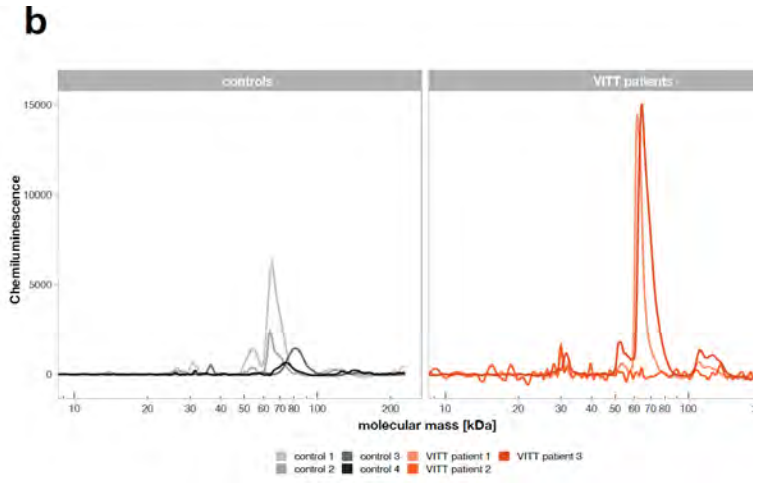


Day 2 (6th March 2021 22:53)

Day 14 (18th March 2021 20:07)

Day 0, March 2021 at 4 p.m.	first dose Covid AstraZeneca vaccination
Day 1	First clear symptoms of burning my legs and they started to swell
Day 2	My legs hurt me a lot, were big, hard like a cast. It was difficult to walk. My skin fractured. Received loratadine and steroids i.v and fexofenadin (antihistaminic drug). These did not help.
Day 3	75 mg acetylsalicylic acid no changes
Day 4	D-dimer = 4 816 ng/ml (reference 0-500 ng/ml); LMWH Fraxiparine 0.6 ml at about 6 p.m.
Day 5	My legs became better, Fraxiparine 0,6 ml.
Day 6	legs improved, but I felt badly. D-dimer = 1115 ng/ml (0-500 ng/ml), platelet count 292 x 10^9/L; Fraxiparine 0.6 ml.
Day 7	legs were almost without swelling, the red/maroon color was weaker.
Day 14	D-dimer = 223 ng/ml (reference 0-500 ng/ml)

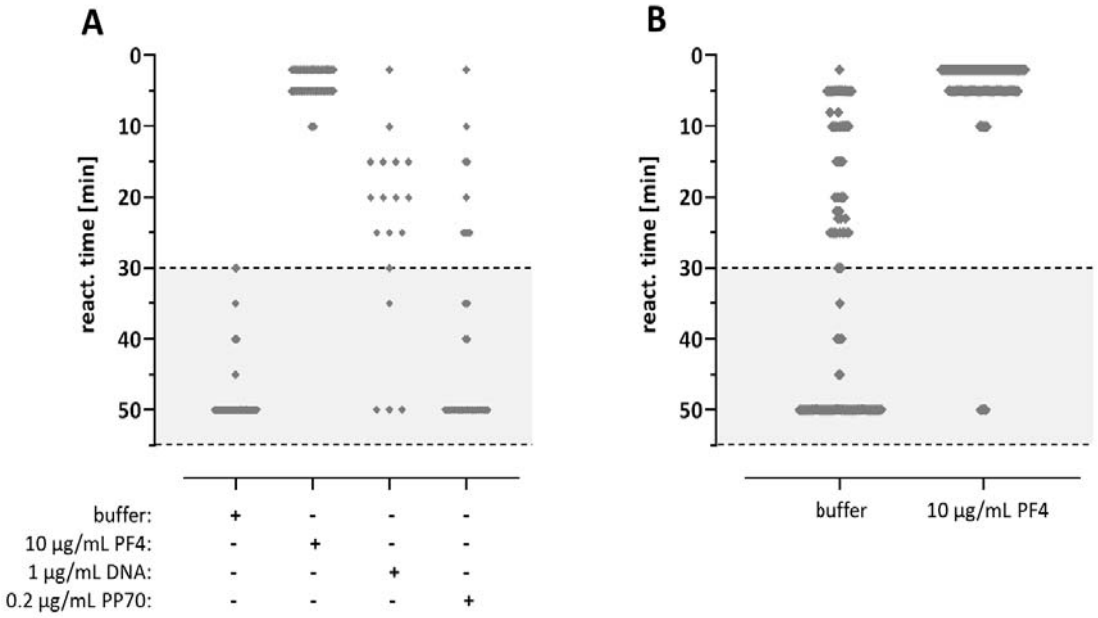




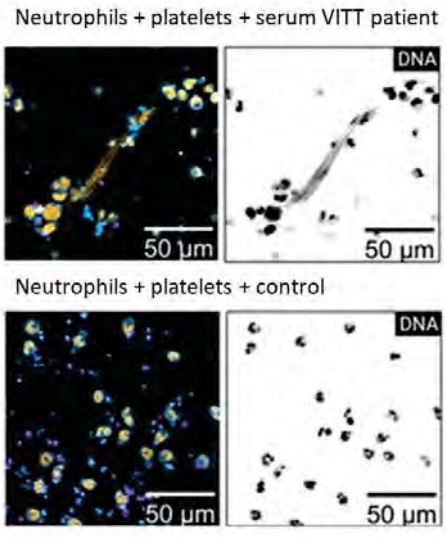
STEP 3:
prothrombotic state

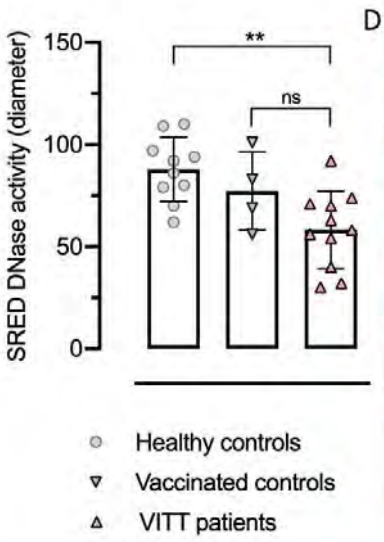
Day 5-14

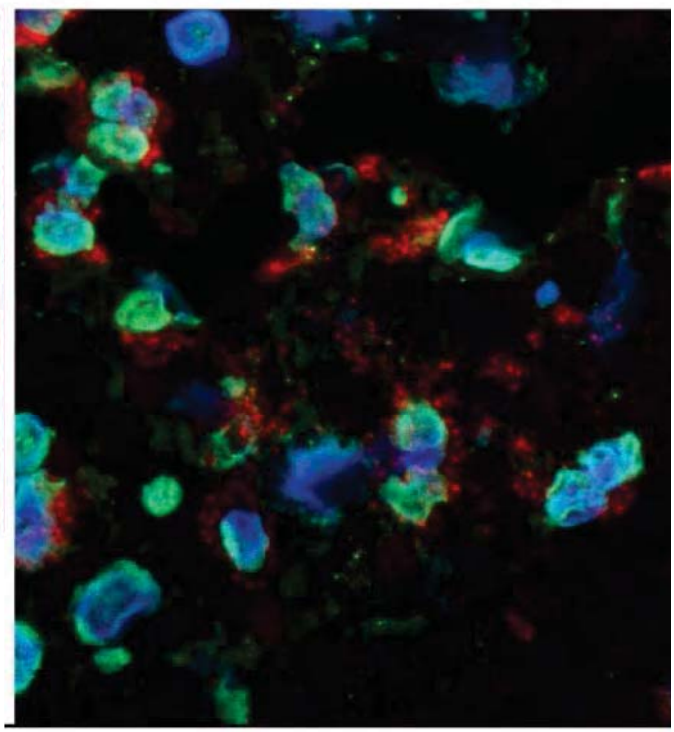
Figure 4

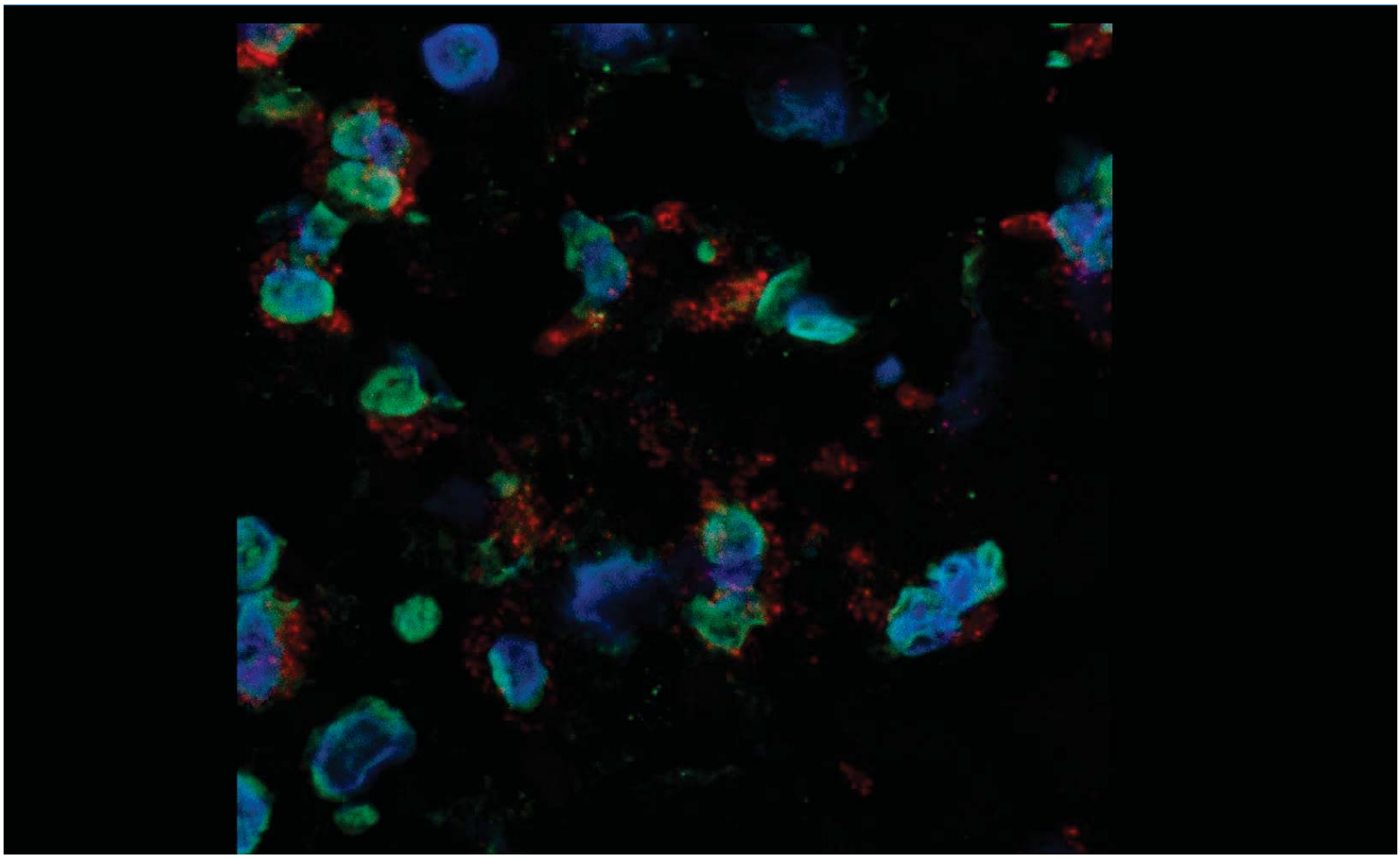


NETosis, Amplification, Loss of control

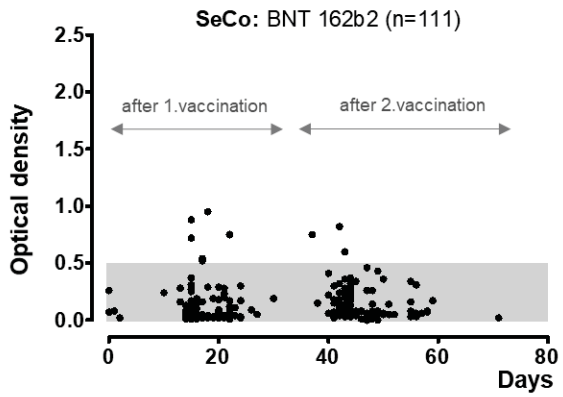


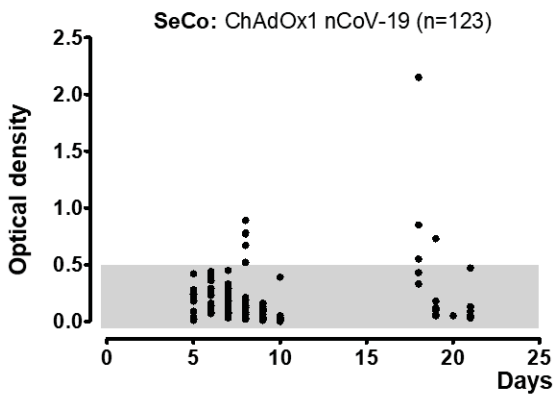






Vaccine	BNT162b2	ChAdOx1 nCoV-19	Total
Total (n)	143	138	281
PF4/polyanion EIA positive n (%)	8 (5.5)	11 (8.0)	19 (6.8)
PF4 – platelet activation assay	0	0	0



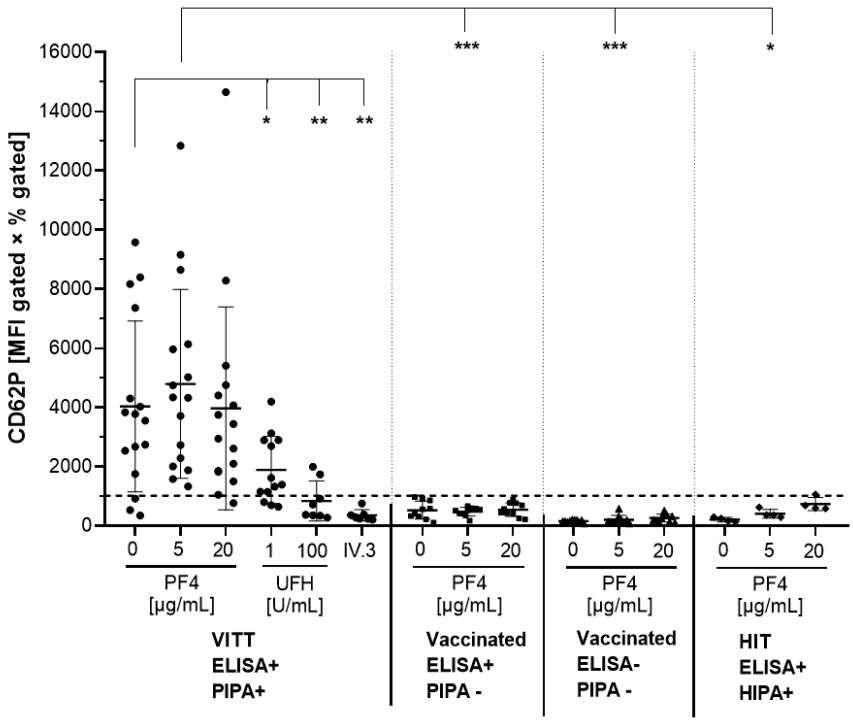


Thiele T et al, BLOOD 2021 in press

Pathogenic platelet-activating antibodies that cause VITT do not occur commonly following vaccination.
Positive PF4/polyanion EIA results should be interpreted with caution when screening asymptomatic individuals after vaccination against Covid-19.

Thiele T et al, BLOOD 2021 in press

Flow cytometry assay to detect VITT abs



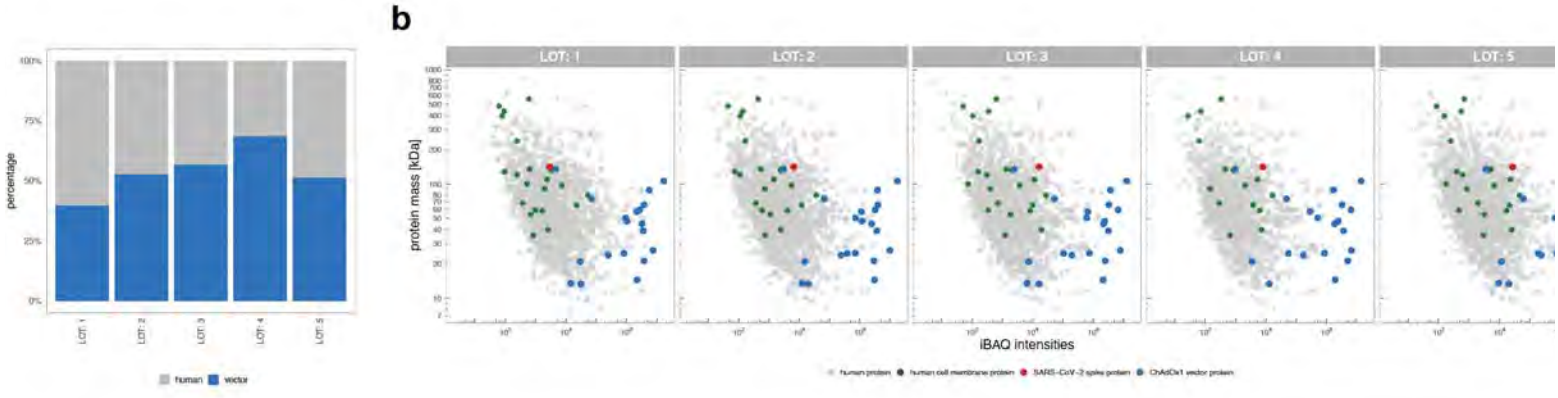
Handtke S, Wolff M, et al Blood. 2021 Ma
4:blood.2021012064. doi:
10.1182/blood.2021012064.

Structure

- **The Known**
  - Autoimmune HIT
- **The New:** Mechanism of VITT
  - Antigen formation
  - Inflammation
  - Prothrombotic state

- **The HYPOTHESIS**

Proteins



ppl. Figure X

stacked marplot displays iBAQ protein intensity proportion by membership of proteins (5 vaccine LOT). The iBAQ protein intensities were summed per protein membership and resulting percentages were calculated and plotted in the stacked barplot (grey = human proteins, blue = ChAdOx1 proteins & SARS-CoV-2 spike protein).

iBAQ protein intensities vs. theoretical molecular mass (5 vaccine LOT). Protein intensities were calculated using the iBAQ algorithm (min. 3 unique peptides per protein) and plotted against theoretical molecular weight. The points were colored according to their membership. Blue dots indicate ChAdOx1 proteins, gray proteins are human proteins, green dots are human proteins which are localized in the cell membrane (unirot annotation) and a red dot indicates the SARS-CoV-2 spike protein.

5 lots

Methods of protein determination:

micro BCA
Bradford
mass spectrometry
silver stein gel in dilutions

All consistently show 70-80 µg/mL protein in the vaccine
45-55% human proteins

Vaccine 29 (2011) 5267–5275

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Bovine Neonatal Pancytopenia: Is this alloimmune syndrome caused by vaccine-induced alloreactive antibodies?

Max Bastian[a,*,1], Mark Holsteg[b,1], Heidrun Hanke-Robinson[a], Karin Duchow[a], Klaus Cussler[a]

[a] Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Strasse 51-59, D-63225 Langen, Germany
[b] Landwirtschaftskammer Nordrhein-Westfalen, Referat 34 Tiergesundheit, Siebengebirgs Strasse 200, D-53229 Bonn, Germany

PregSurg BVD: BovineVirus Diarrhoea

Protein contaminants in the vaccine induced alloantibodies in cows resulting in fetomaternal incompatibility: severe thrombocytopenia

Summary and Conclusion

- VITT is caused by anti-PF4 antibodies
- Human proteins and EDTA in the vaccine likely contribute to trigger the immune response to PF4
- Anti-PF4 autoantibodes activate platelets and activated platelets recruit granulocytes
- NETosis amplifies the reaction and causes a thrombin burst

Unclear:

does the vaccine induce immune responses against other proteins?

Kathleen Selleng
Jan Wesche
Stefan Handtke
Raghavendra Palankar
Konstanze Aurich
Michael Lalk
Karen Methling
Uwe Völker
Christian Hentschker
Stephan Michalik
Leif Steil
Linda Schönborn
Martin Beer
Kati Franzke
Chandini Rangaswamy
Reiner K. Mailer
Thomas Thiele
Stefan Kochanek
Lea Krutzke
Florian Siegerist
Nicole Endlich
Theodore E. Warkentin
Thomas Renne
Karin Weisser
Paul A. Kyrle
Sabine Eichinger
Martina Wolff
Carlo Zaninetti
Lena Ulm
Nils-Olaf Hübner
Karsten Becker
Julia Mayerle
Sven Reiche
Andrea Aebischer
Maximilian Muenchhoff
Johannes C. Hellmuth
Oliver T. Keppler
Daniel Duerschmied
Achim Lother
Siegbert Rieg
Meinrad Paul Gawaz
Karin Anne Lydia Mueller
Christian S. Scheer
Matthias Napp
Klaus Hahnenkamp
Guglielmo Lucchese
Antje Vogelgesang
Agnes Flöel
Piero Lovreglio
Angela Stufano
Rolf Marschalek

for the Anti-Platelet Factor 4 Immune Response in Covid-19 investigator group

Impressum

Veranstalter und Herausgeber
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V
Geschäftsstelle
Gertrudenstr. 9
50667 Köln

Telefon +49-221-42334626
mail@gth-online.org
www.gth-online.org

Wissenschaftliche Leitung / Steering Committee
Prof. Dr. Andreas Tiede, Hannover
PD Dr. Jan Beyer-Westendorf, Dresden
Prof. Dr. Andreas Greinacher, Greifswald
Prof. Dr. Ingrid Pabinger, Wien
Prof. Dr. Barbara Zieger, Freiburg

© Diese Dokument ist urheberrechtlich geschützt. Die Weitergabe der Inhalte - im Gesamten oder in Teilen - ist grundsätzlich untersagt. Es dürfen keinerlei Kopien oder Abschriften - auch in digitaler Form - gefertigt werden. Ausnahmen bedürfen der schriftlichen Genehmigung der GTH.

Produkthaftung
Die Informationen der einzelnen Beiträge sind von den Autoren mit der berufsüblichen Sorgfalt erbracht und auf Grundlage des jeweils neuesten Standes der Wissenschaft entstanden. Die Autoren und der Veranstalter übernehmen keinerlei Haftung für etwaige Personen- oder Sachschäden, die durch den Rückgriff auf die wissenschaftlichen Beiträge entstanden sind.

GTH