

**GTH** Akademie  
**Highlights 2021**

ONLINE

Aktuelle Entwicklungen  
in der Hämostaseologie

Tag 2  
7. Mai 2021

6.-8. Mai 2021  
Vorträge der Referenten



# 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

---

### **Antikoagulanzen**

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

---



## **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 berufüblichen 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.



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

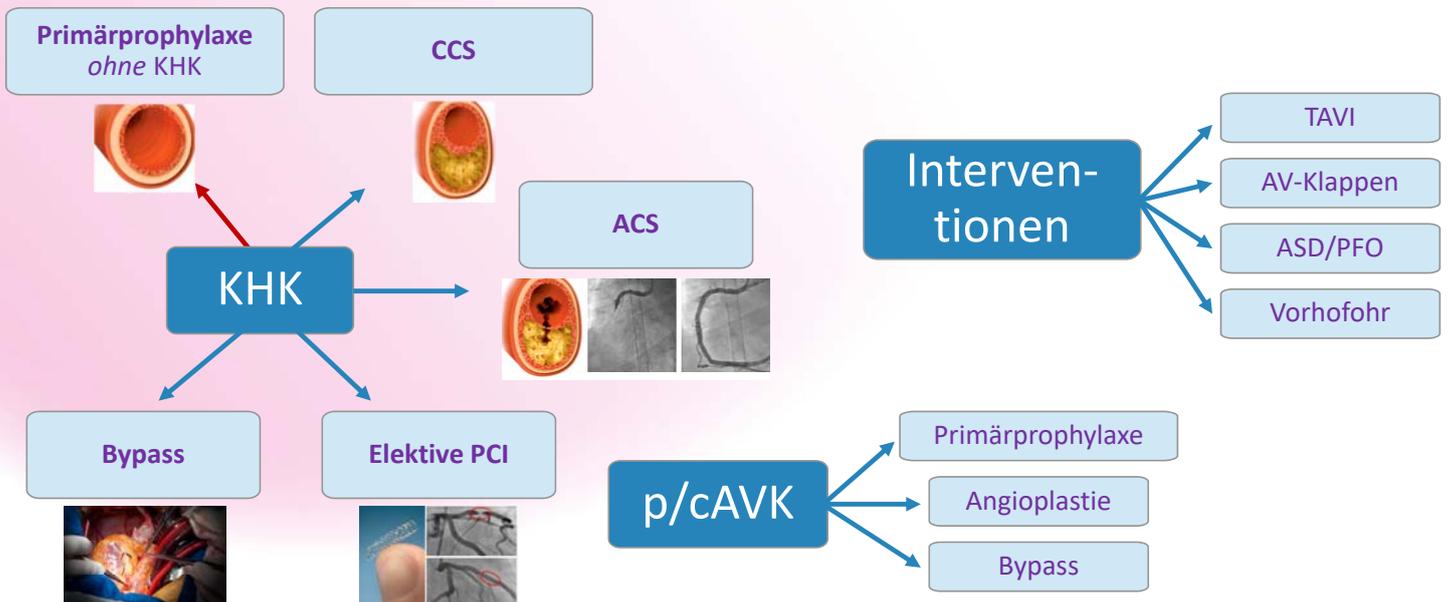
Sonstiges:

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

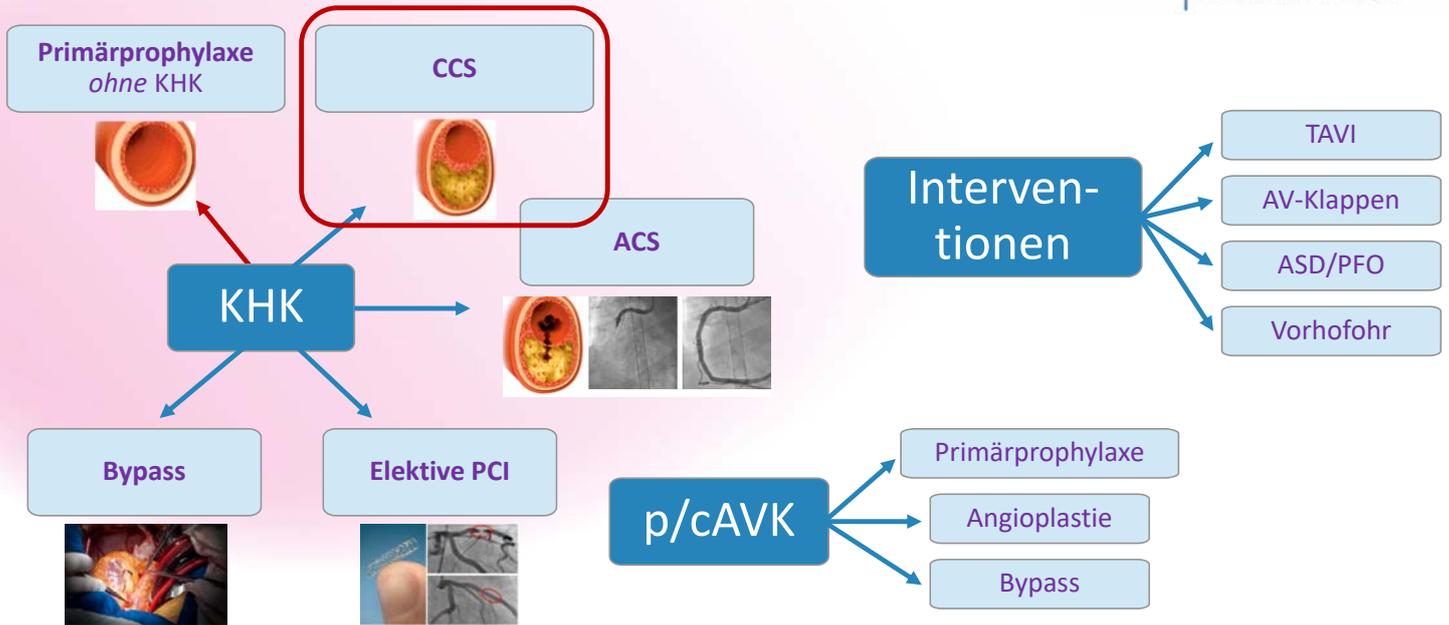
# Agenda

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

# Update antithrombozytäre Therapie



# Update antithrombozytäre Therapie



Update

## Chronisches Koronarsyndrom (CCS)

Standardtherapie: ASS

## CCS mit besonders hohem Risiko

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

### + Risikofaktor

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

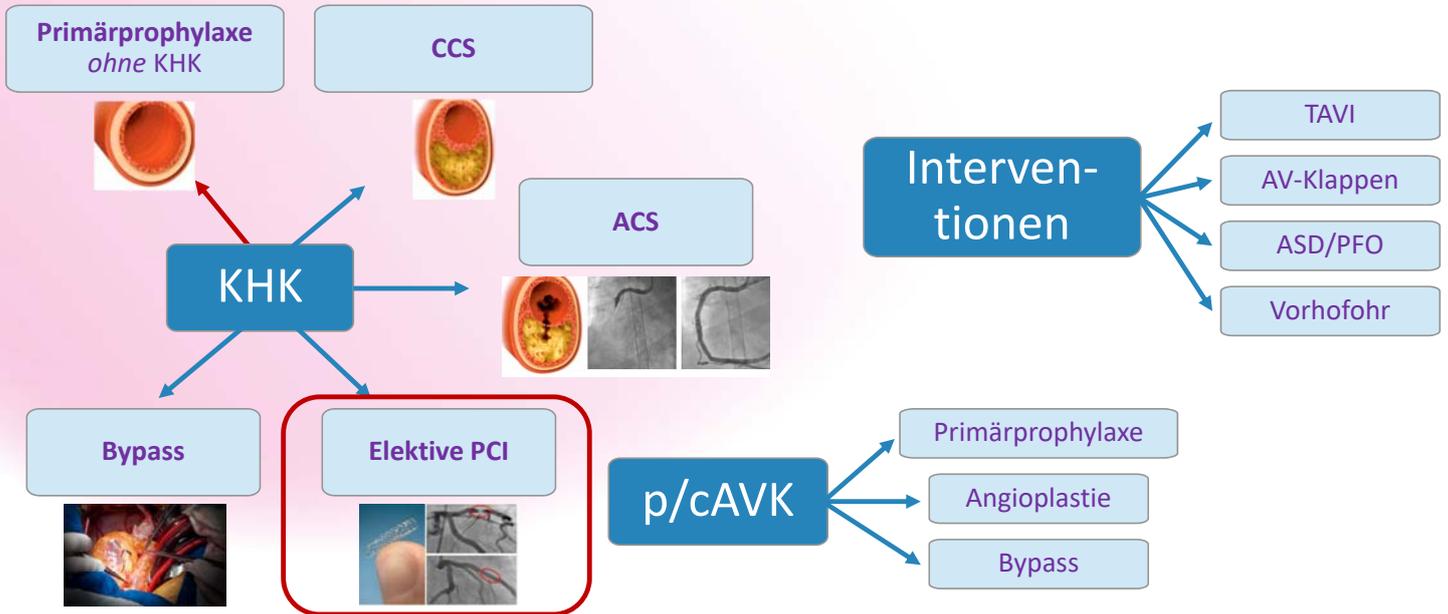
adaptiert nach Knuuti et al. Eur Heart J 2019; 00: 1-71

## Intensivierte Therapie bei CCS

	Substanz	Dosis	Indikation	Vorsicht	Zu berücksichtigen
DAPT	Clopidogrel	1x 75 mg	Nach Myokardinfarkt, wenn DAPT für 1 Jahr toleriert wurde		
	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
	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

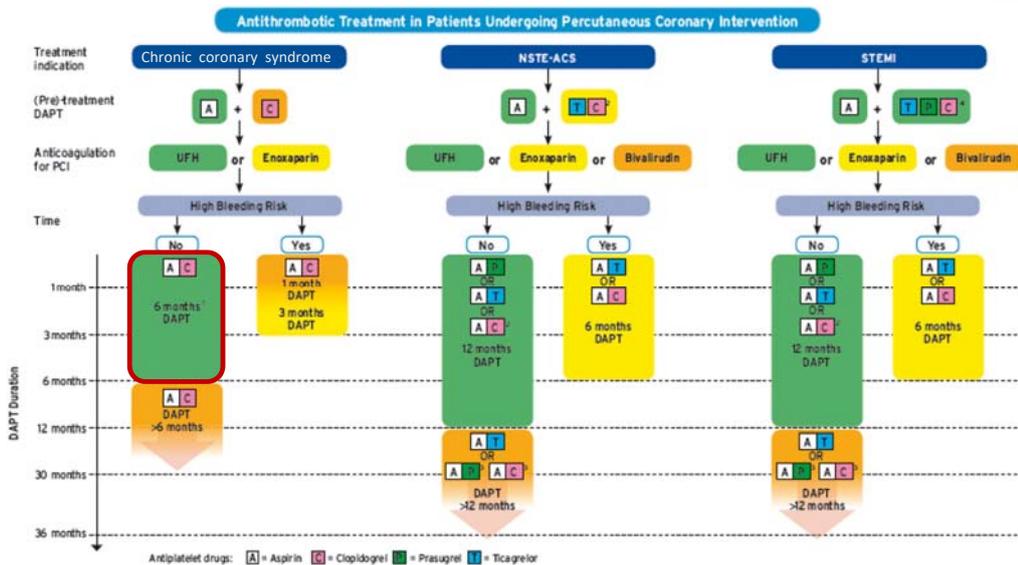
adaptiert nach Knuuti et al. Eur Heart J 2019; 00: 1-71

# Update antithrombozytäre Therapie



Update

## PCI bei CCS



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

# Anpassung der DAPT-Dauer

	PRECISE-DAPT score <sup>18</sup>	DAPT score <sup>15</sup>
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 <sup>1</sup>	HB $\geq 12$ 11.5 11 10.5 $\leq 10$ WBC $\leq 5$ 8 10 12 14 16 18 $\geq 20$ Age $\leq 50$ 60 70 80 $\geq 90$ CrCl $\geq 100$ 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 $\geq 75$ -2 pt 65 to <75 -1 pt <65 0 pt Cigarette smoking +1 pt Diabetes mellitus +1 pt MI at presentation +1 pt Prior PCI or prior MI +1 pt Paclitaxel-eluting stent +1 pt Stent diameter <3 mm +1 pt CHF or LVEF <30% +2 pt Vein graft stent +2 pt
Score range	0 to 100 points	-2 to 10 points
Decision making cut-off suggested	Score $\geq 25$ → Short DAPT Score <25 → Standard/long DAPT	Score $\geq 2$ → Long DAPT Score <2 → Standard DAPT
Calculator	<a href="http://www.precisedaptscore.com">www.precisedaptscore.com</a>	<a href="http://www.daptstudy.org">www.daptstudy.org</a>

©ESC 2017

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

# Abschätzung des Blutungsrisikos

**PRECISEDAPT** Home WebCalculator Disclaimer About Contact Us

Haemoglobin unit  
 10  g/dl  mmol/L

Age (years)  
 80

White blood cells unit  
 4   $\times 10^9/L$    $\times 10^3/L$

Creatinine Clearance (mL/min)  
 2

Prior Bleeding

**CALCULATE**

**RESET**

Result: TIMI Major Bleeding, TIMI Major or Minor Bleeding

High PRECISE-DAPT Score (score  $\geq 25$ )  
 Short DAPT (3-6 months) vs. Long DAPT (12-24 months)

ISCHEMIA: 8.5% (Pr 0.48)  
 BLEEDING: 4.1% (Pr 0.85)

In patients with high PRECISE-DAPT score (score  $\geq 25$ ) a short DAPT (3-6 months) as compared with a long DAPT (12-24 months) was associated with lower TIMI major and minor bleeding and similar rate of the composite ischemic endpoint.

**Obtain PDF report**

**RESULT:**

Cluster of risk: **High**

Score Calculated: **79**

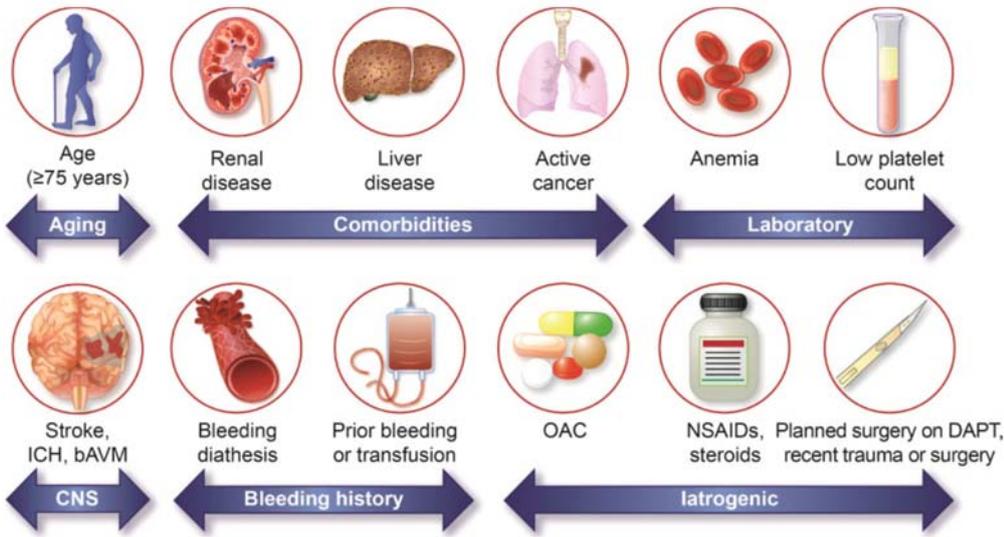
12 months risk of TIMI major or minor Bleeding: **> 4.14%**

12 months risk of TIMI Major Bleeding: **> 2.06%**

**Copy to clipboard**

[www.precisedaptscore.com](http://www.precisedaptscore.com)

# Abschätzung des Blutungsrisikos

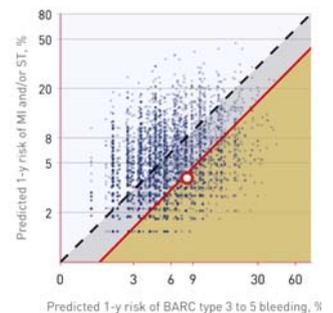


Urban et al. Eur Heart J 2019; 40: 2632

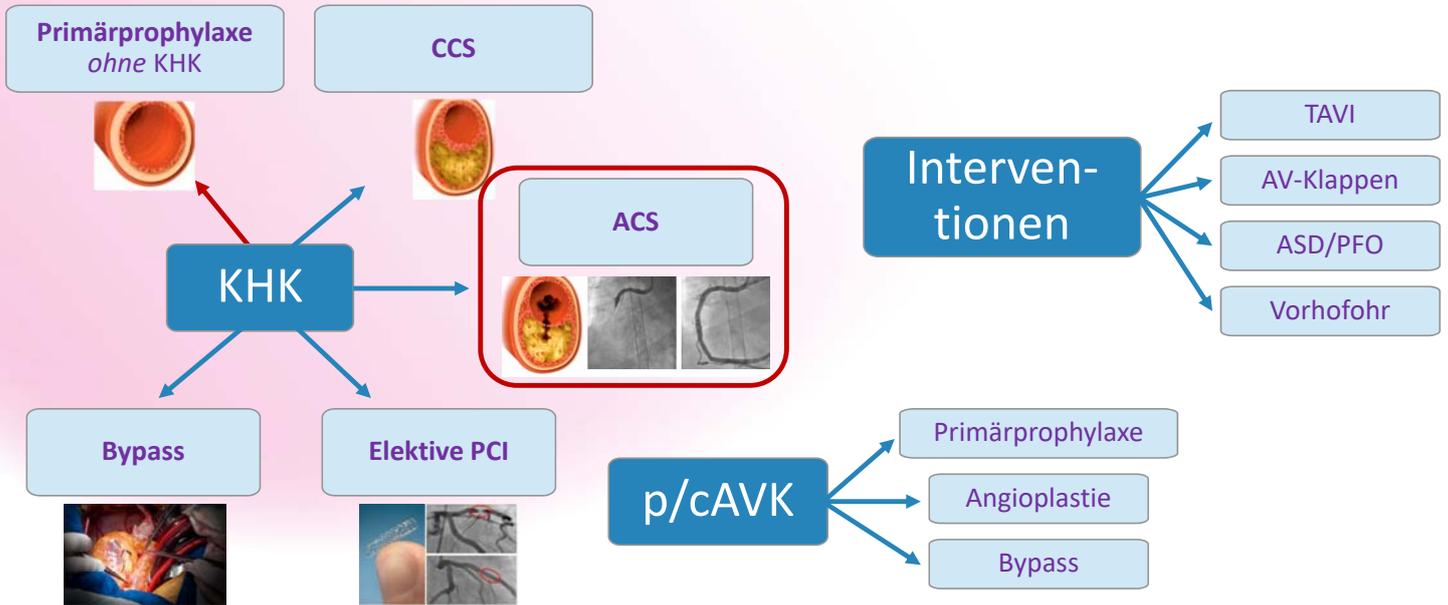
# Abschätzung des Blutungsrisikos



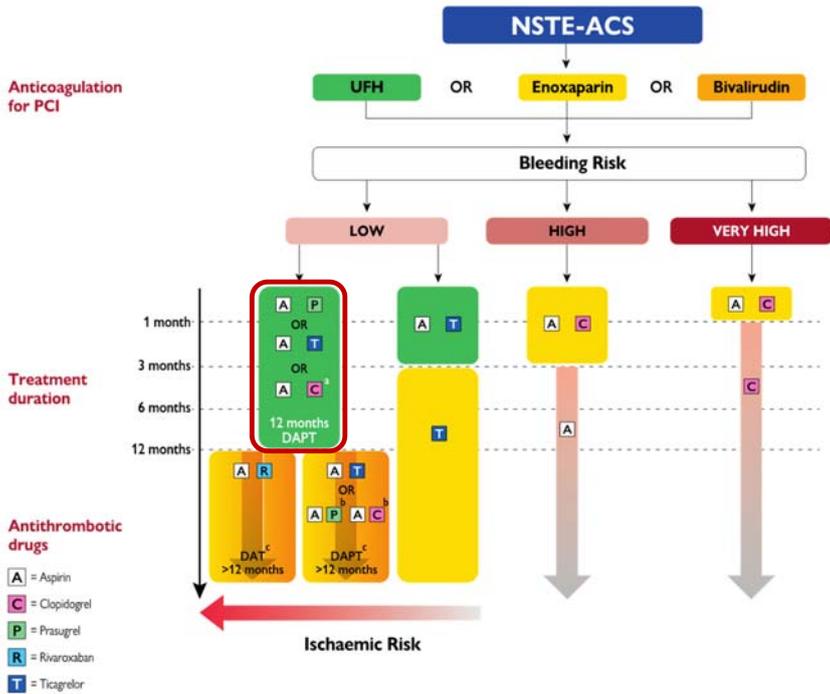
Screenshots iPad iPhone



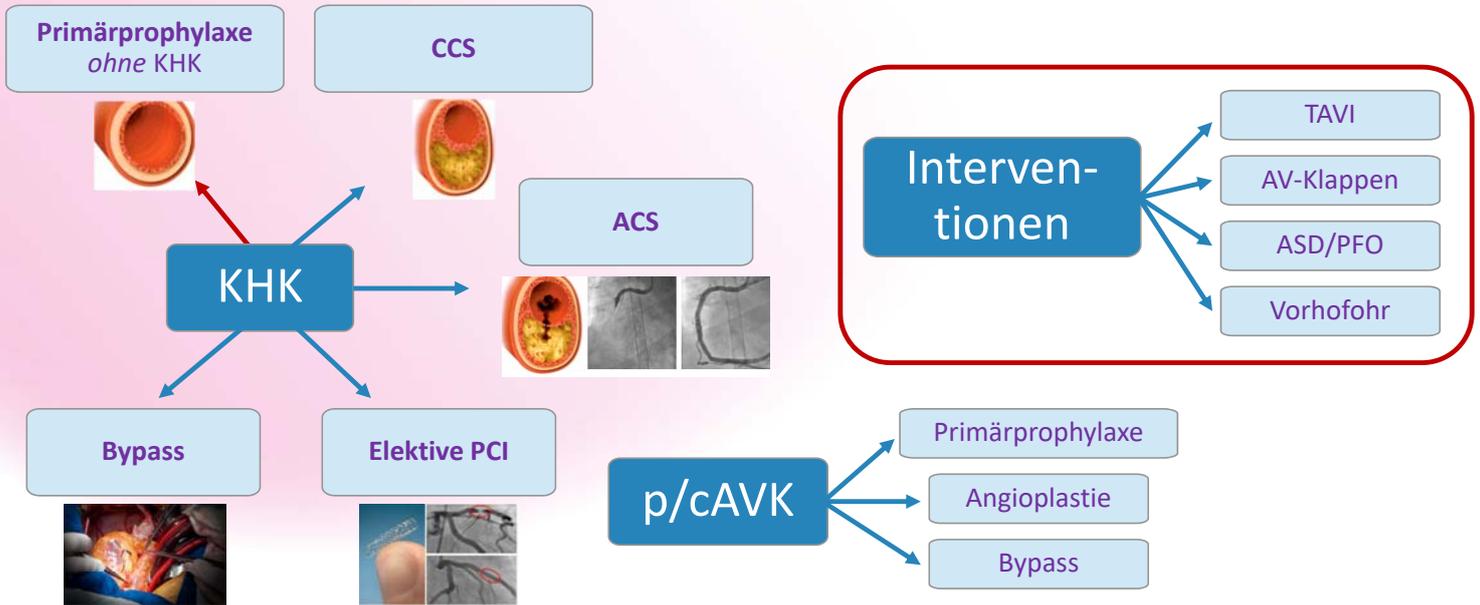
# Update antithrombozytäre Therapie



## Update ACS



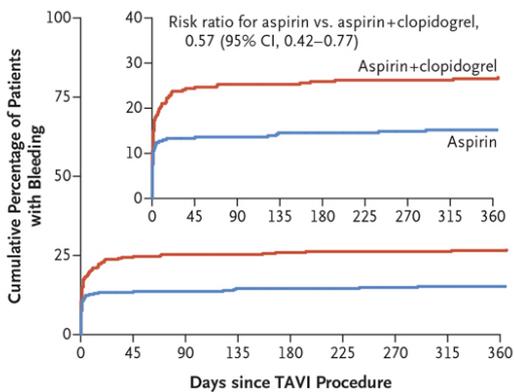
# Update antithrombozytäre Therapie



Update

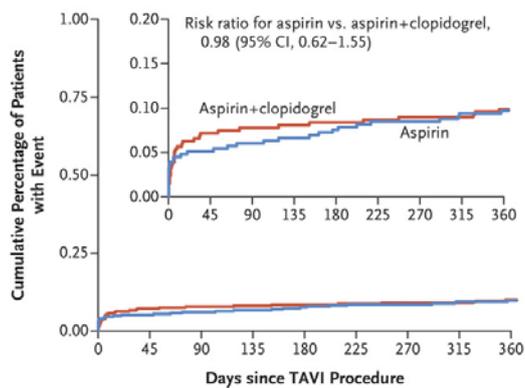
## TAVI: ASS (POPULAR-TAVI)

### Blutungen



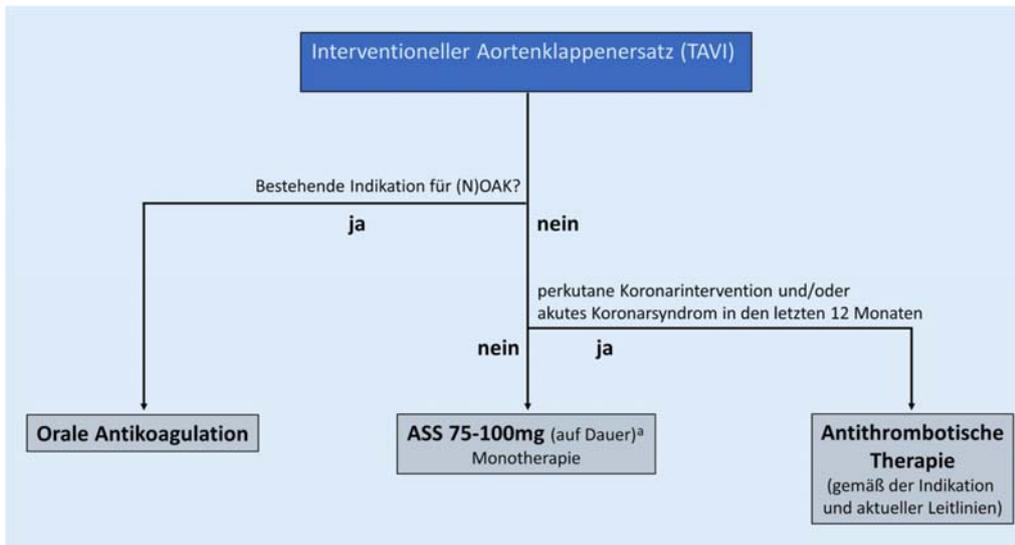
No. at Risk	0	45	90	135	180	225	270	315	360
Aspirin+clopidogrel	334	248	244	243	239	238	237	237	234
Aspirin	331	280	279	276	271	269	267	266	264

### CV Tod, Schlaganfall, Myokardinfarkt



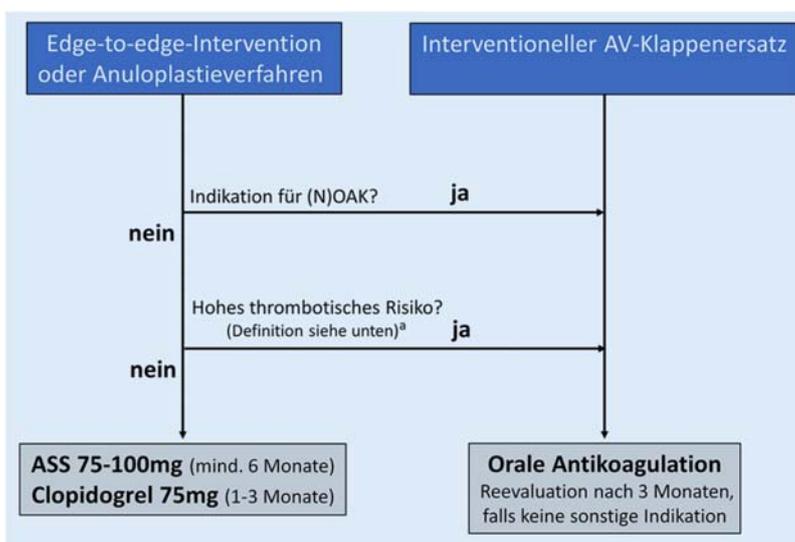
No. at Risk	0	45	90	135	180	225	270	315	360
Aspirin+clopidogrel	334	310	307	306	303	302	300	300	296
Aspirin	331	313	310	308	302	299	298	295	293

## TAVI: ASS



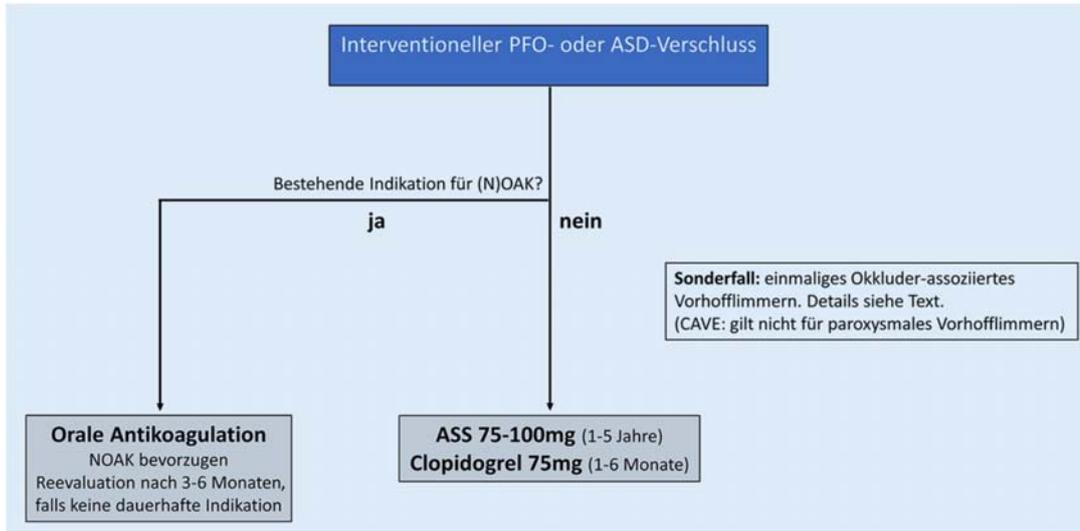
Hochholzer (...) Dürschmied *et al. Der Kardiologe* 2021; 15: 57

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



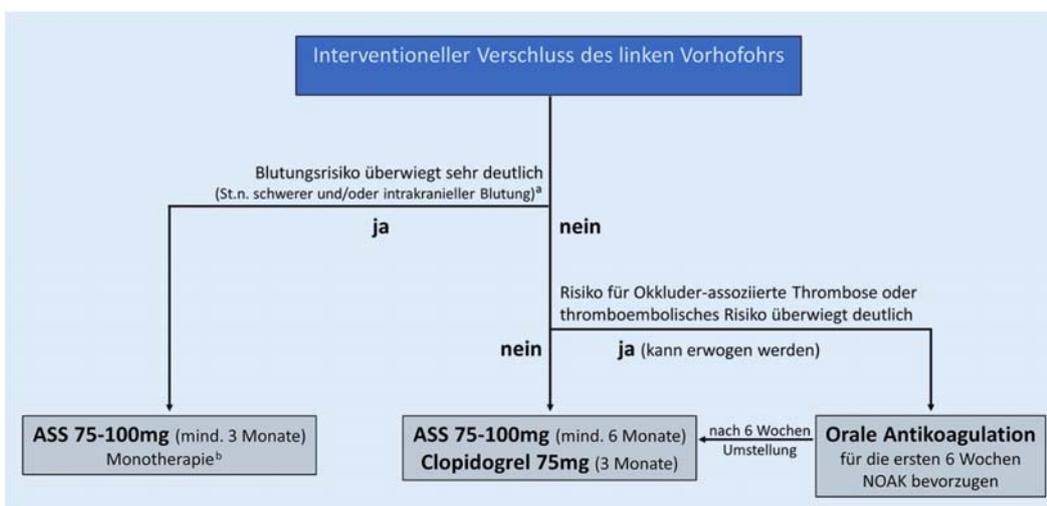
Hochholzer (...) Dürschmied *et al. Der Kardiologe* 2021; 15: 57

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



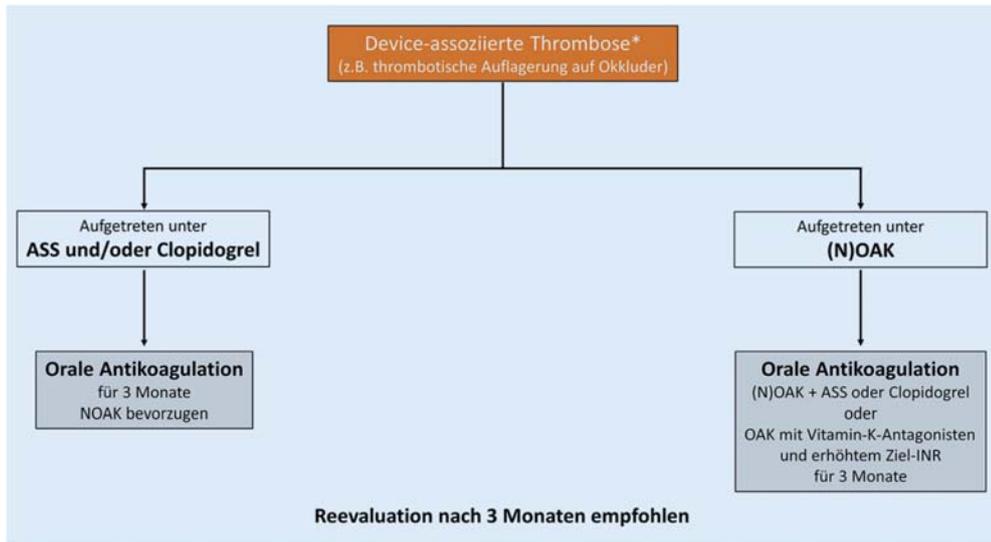
Hochholzer (...) Dürschmied *et al.* *Der Kardiologe* 2021; 15: 57

## Vorhofohr: 3 Mon DAPT, dann ASS



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

## Devicethrombose: Intensivieren

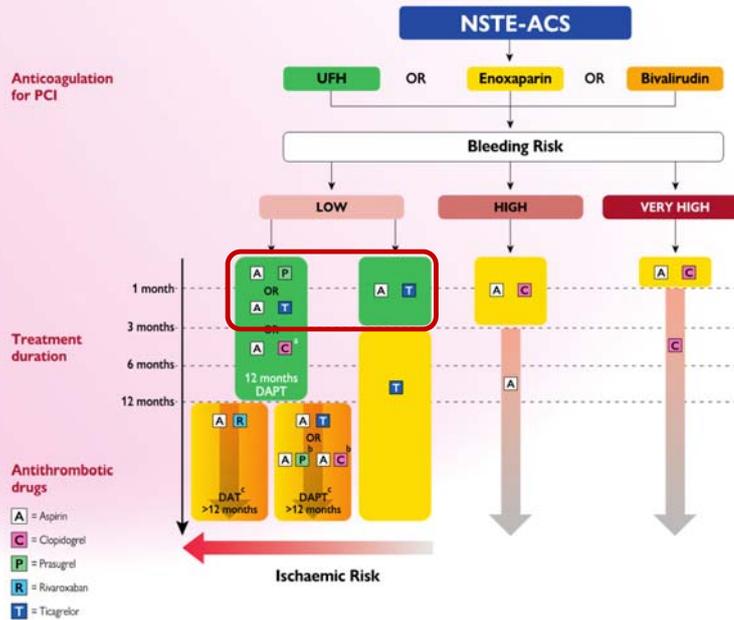


Hochholzer (...) Dürschmied *et al.* *Der Kardiologe* 2021; 15: 57

## 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

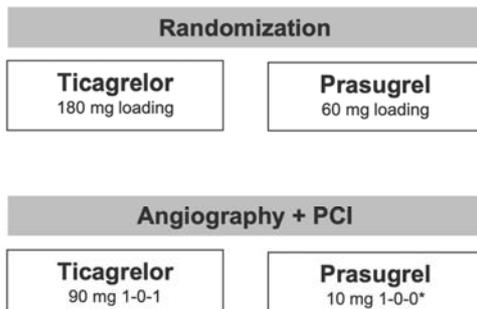


Collet et al. Eur Heart J 2020; 00: 1-79

Prasugrel versus Ticagrelor

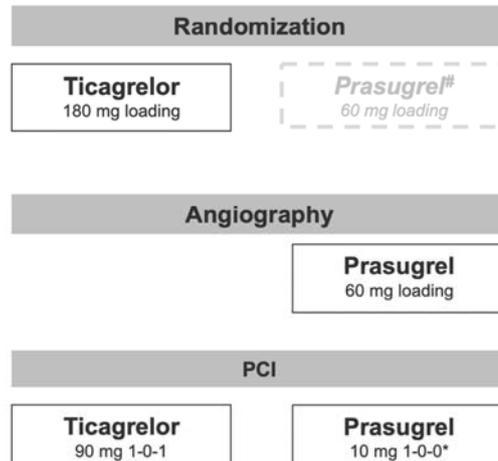
## ISAR-REACT 5

### STEMI



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

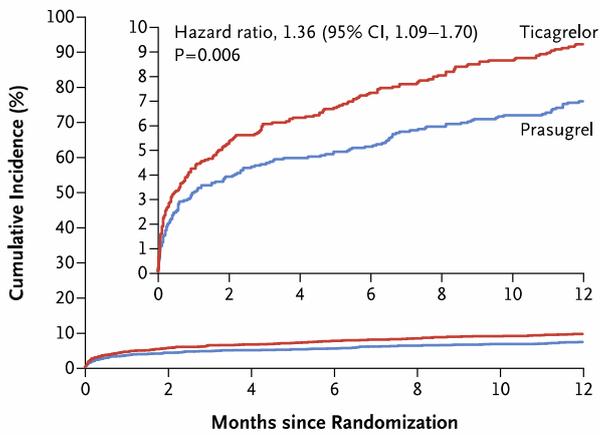
### Unstable Angina, NSTEMI



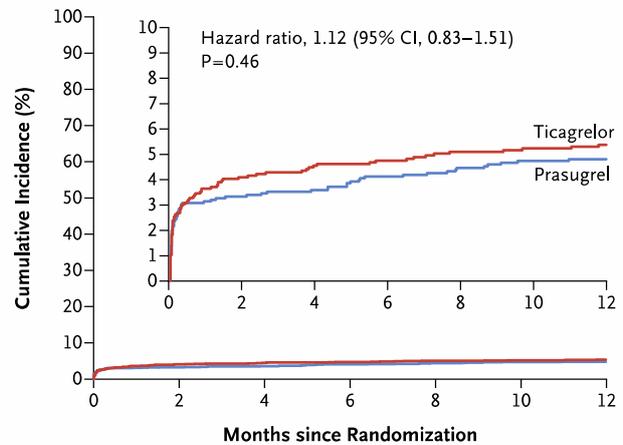
Schulz et al. J Cardiovasc Transl Res 2014; 7: 91-100

## ISAR-REACT 5

CV death, MI, stroke



Major bleeding



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

## Leitlinie tendiert zu Prasugrel

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

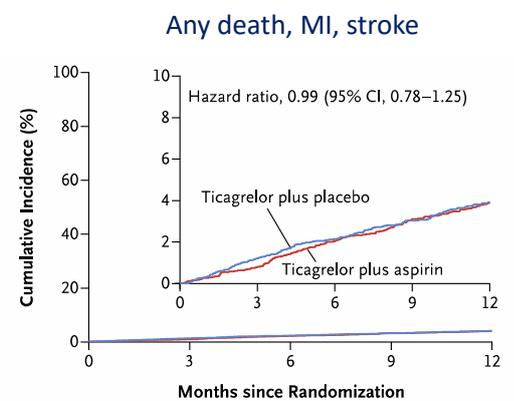
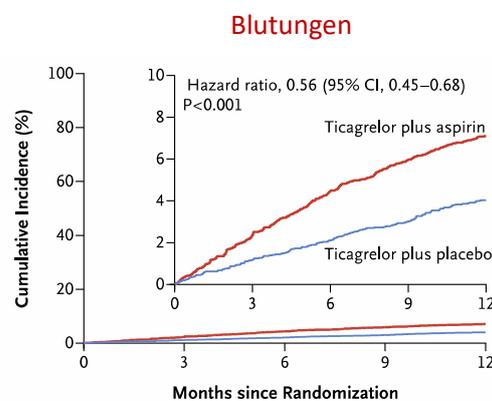
Collet et al. Eur Heart J 2020; 00: 1-79

## Prasugrel war dem Ticagrelor in ISAR-REACT 5 überlegen.

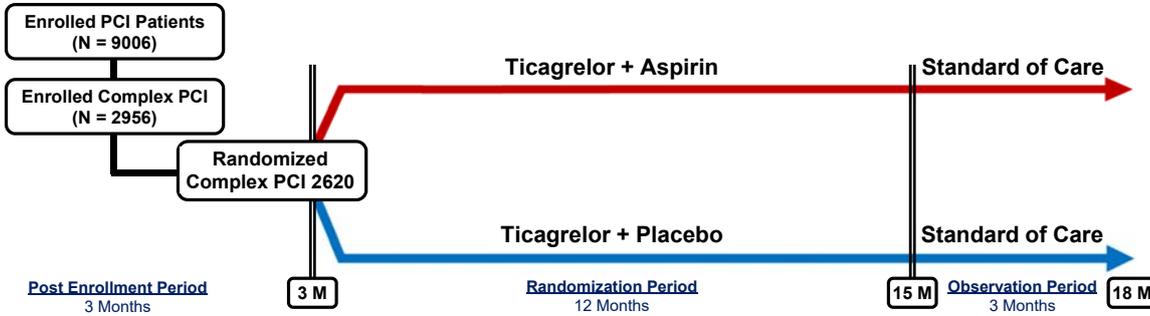
Es wird deshalb in den aktuellen Leitlinien zum NSTEMI/ACS mit einer „soll-Empfehlung“ gegenüber dem Ticagrelor präferiert.

## TWILIGHT

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

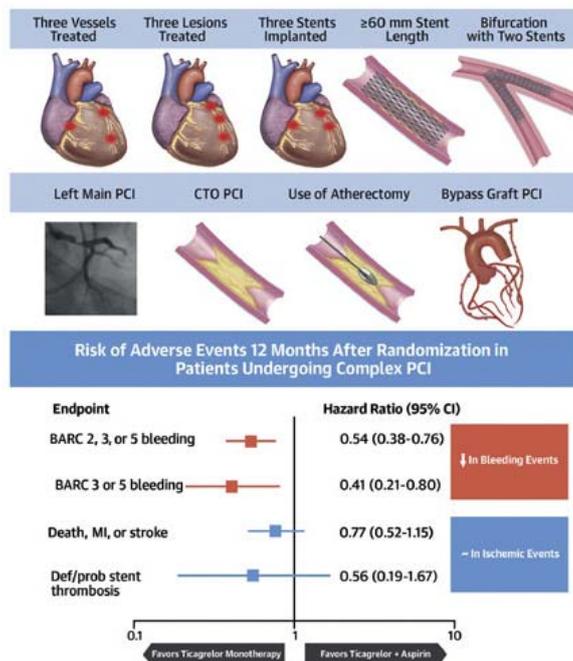


# TWILIGHT-COMPLEX



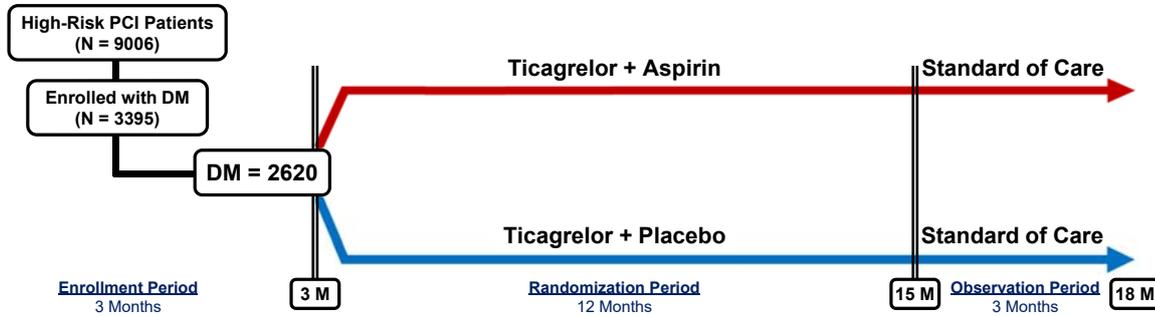
ESC 2020  
 Dangas et al. JACC 2020; 75: 2412

# TWILIGHT-COMPLEX



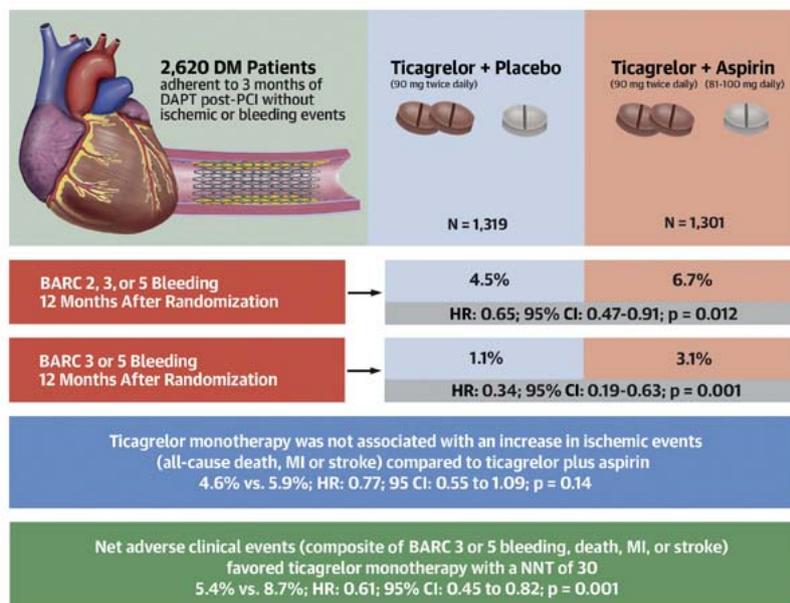
Dangas et al. JACC 2020; 75: 2412

# TWILIGHT-DM



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

# TWILIGHT-DM



Angiolillo et al. JACC 2020; 75: 2403

**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.**

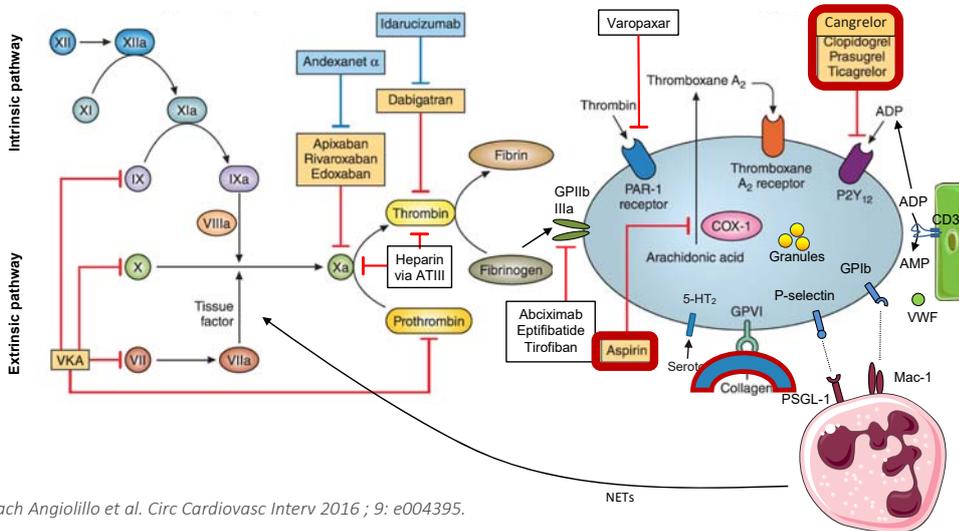
## **GPVI-Antagonist Revacept (ISAR-PLASTER, Phase 2)**

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

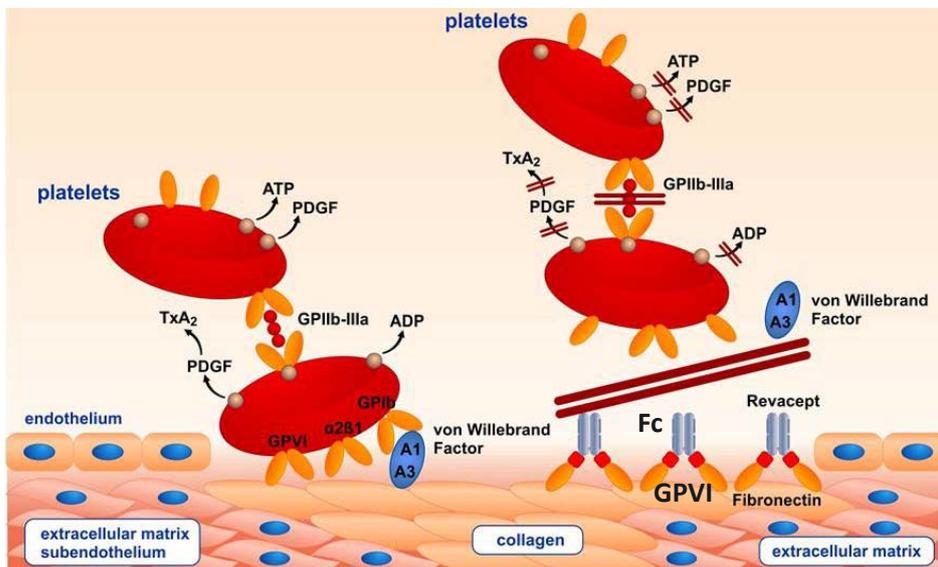
JAMA Cardiology, 2021, online March 31

# Hoffnung: Antithrombotikum ohne Blutungskomplikationen



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

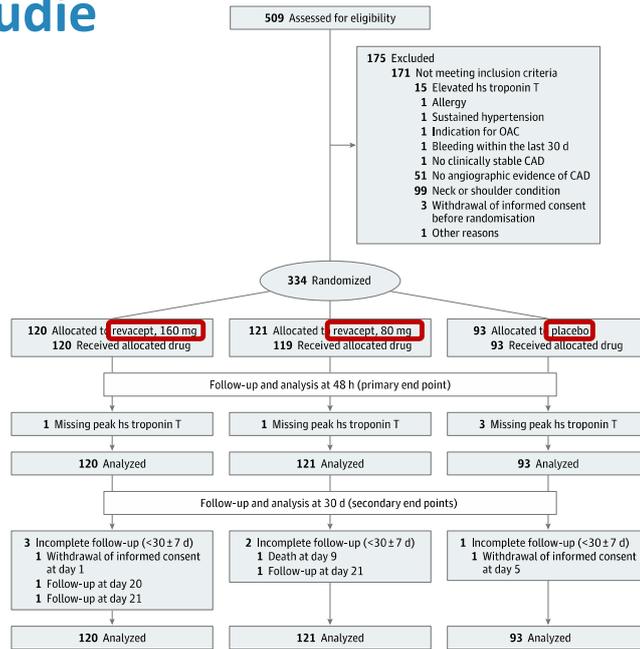
# Hoffnung: Antithrombotikum ohne Blutungskomplikationen



advancecor.de

# ISAR-PLASTER Studie

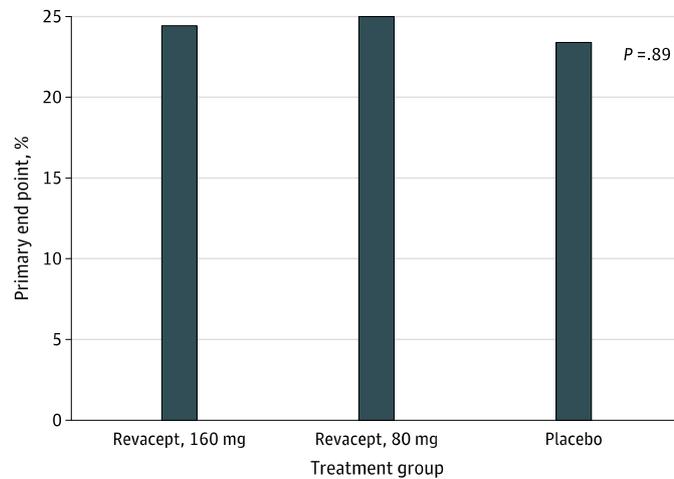
## Elektive PCI bei CCS



Mayer et al. JAMA Cardiol. 2021 Mar 31 online

# ISAR-PLASTER Studie

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



Mayer et al. JAMA Cardiol. 2021 Mar 31 online

# ISAR-PLASTER Studie

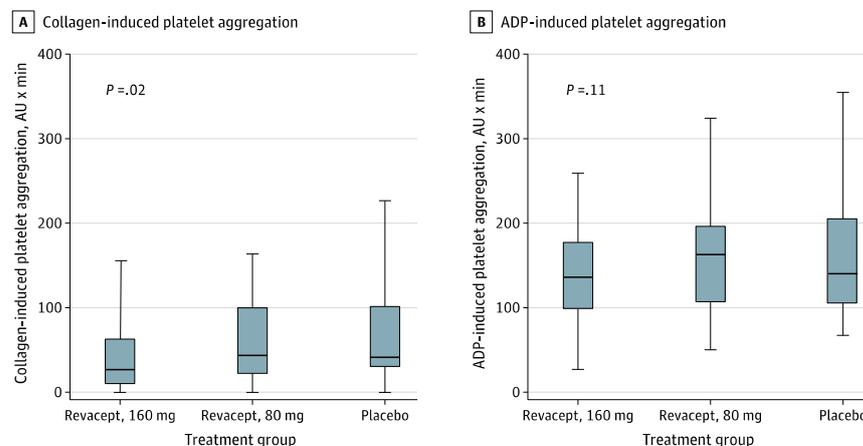
**Sicherheitsendpunkt:  
 30d Blutungen gemäß  
 Bleeding Academic  
 Research Consortium**

Characteristic	No. (%)			P value
	Revacept		Placebo	
	160 mg (n = 120)	80 mg (n = 119)	(n = 93)	
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

# ISAR-PLASTER Studie

**Plättchenfunktion:  
 Multiple electrode  
 impedance  
 aggregometry**



Mayer et al. JAMA Cardiol. 2021 Mar 31 online

**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...**

**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

Antikoagulanzen

Highlights 2021

Prof. Dr. med. Jan Beyer-Westendorf

## **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](mailto: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 Vitamin-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

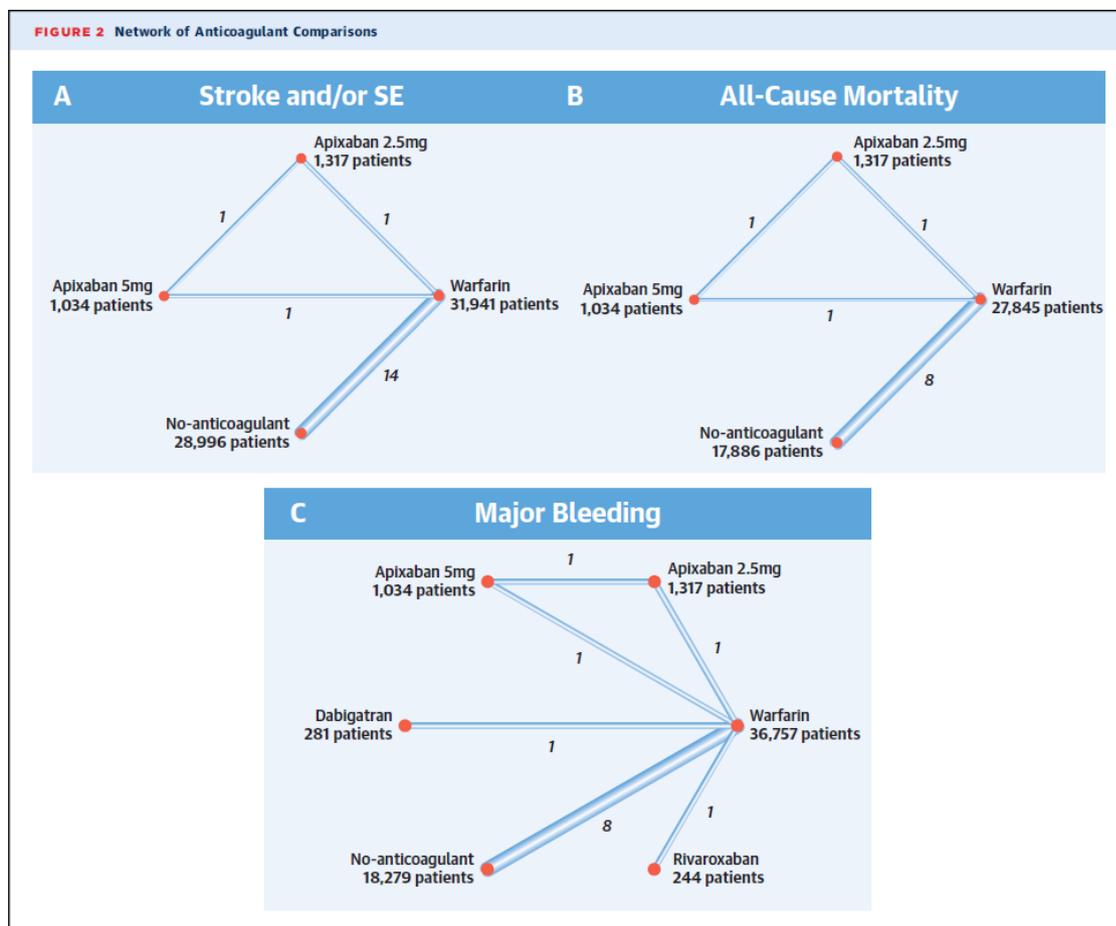
#### Hintergrund

Patienten mit Langzeitdialyse haben ein erhöhtes Blutungsrisiko. Obwohl orale Antikoagulanzen (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)

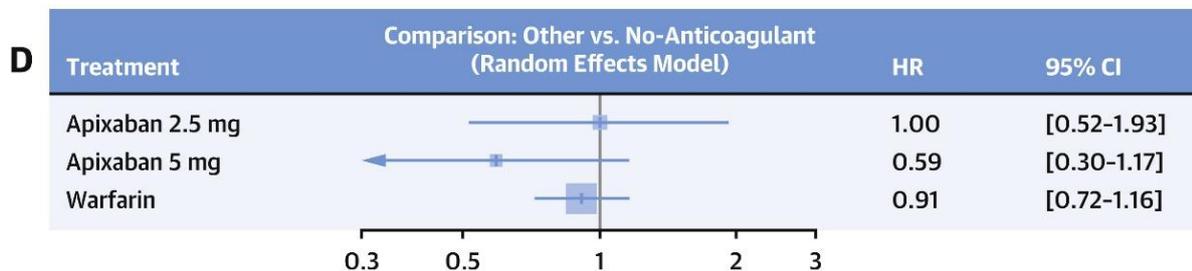
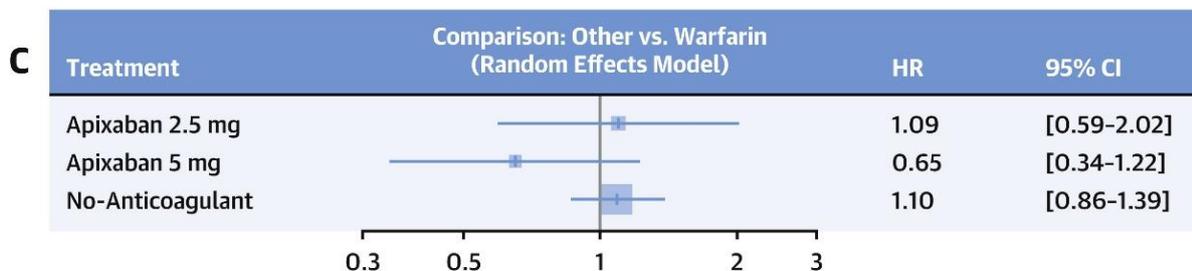
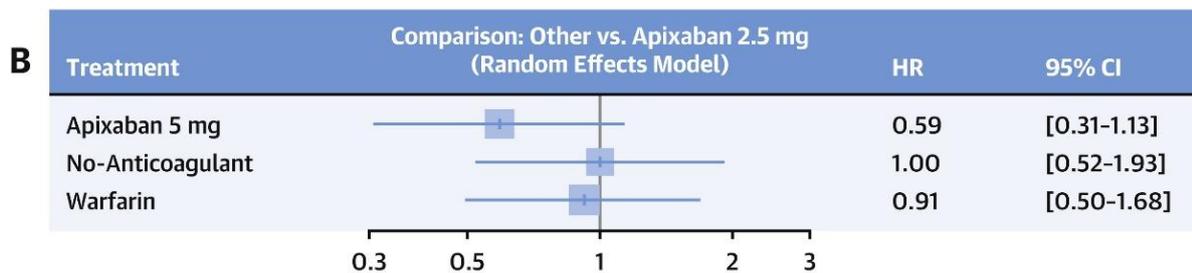
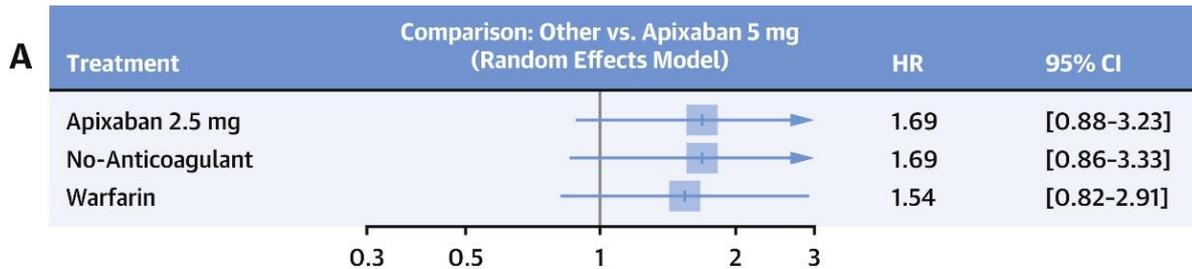
### Wesentliche Patientencharakteristika in den eingeschlossenen Studien (Originalabbildung aus Kuno et al.; J Am Coll Cardiol 2020;75:273–85)

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.

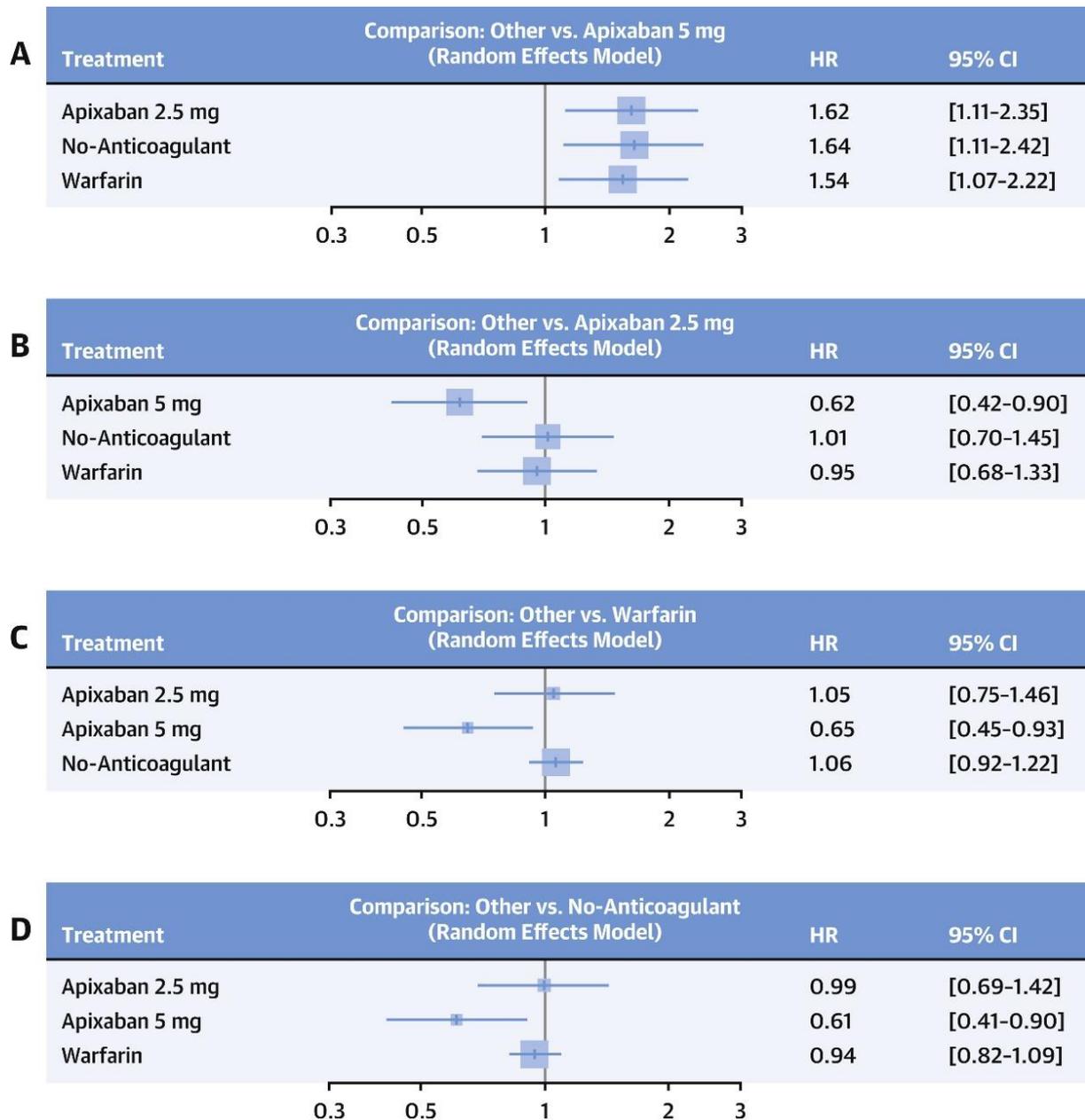
- Im Vergleich zu keiner Antikoagulation zeigten Apixaban und Warfarin keine signifikante Risikoabnahme für Schlaganfall und/oder systemische Thromboembolie (Apixaban 5 mg, Hazard Ratio [HR]: 0,59; 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,30 bis 1,17; Apixaban 2,5 mg, HR: 1,00; 95% CI: 0,52 bis 1,93; Warfarin,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



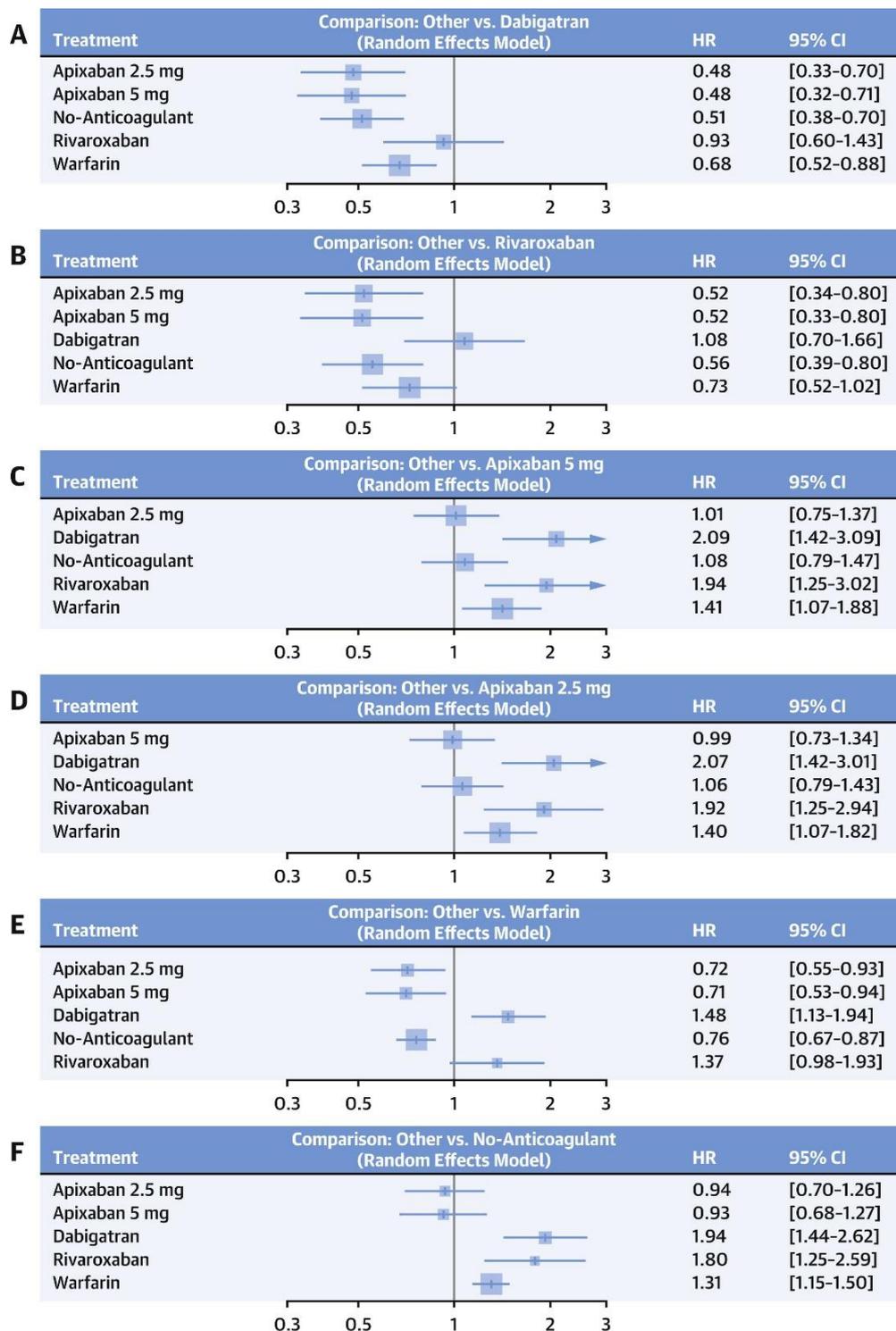
- Apixaban 5 mg zeigte ein deutlich geringeres Mortalitätsrisiko (vs. Warfarin, HR: 0,65; 95% CI: 0,45 bis 0,93; vs. Apixaban 2,5 mg, HR: 0,62; 95% KI: 0,42 bis 0,90; vs. kein Antikoagulans, HR: 0,61; 95% CI: 0,41 bis 0,90).

*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 höheres 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 höheres 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 berichtet 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.

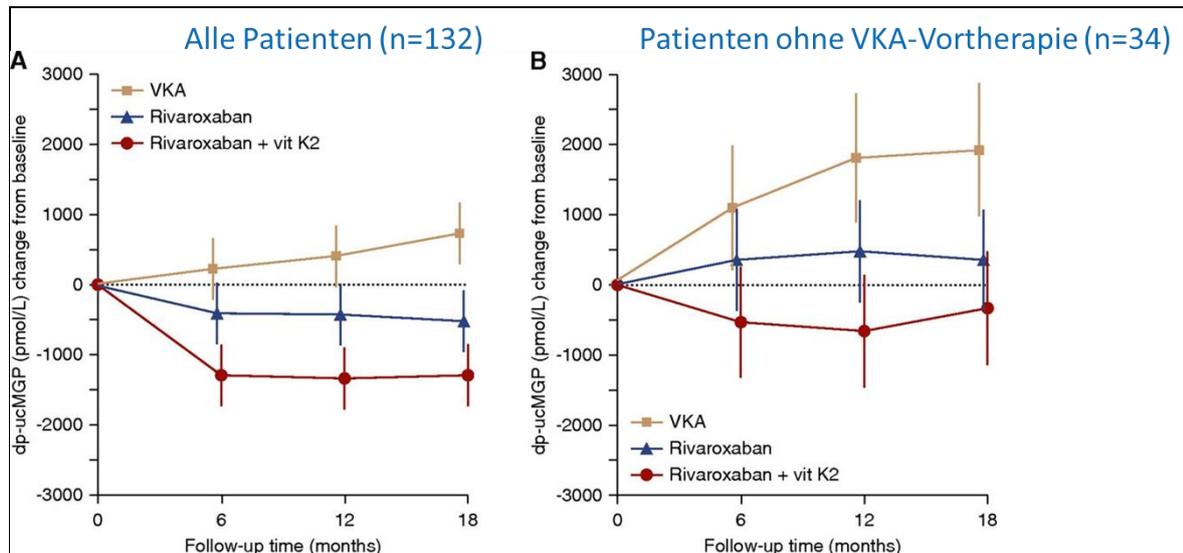
#### *Methodik:*

- 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 Arterioskleroseprogression anhand 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.

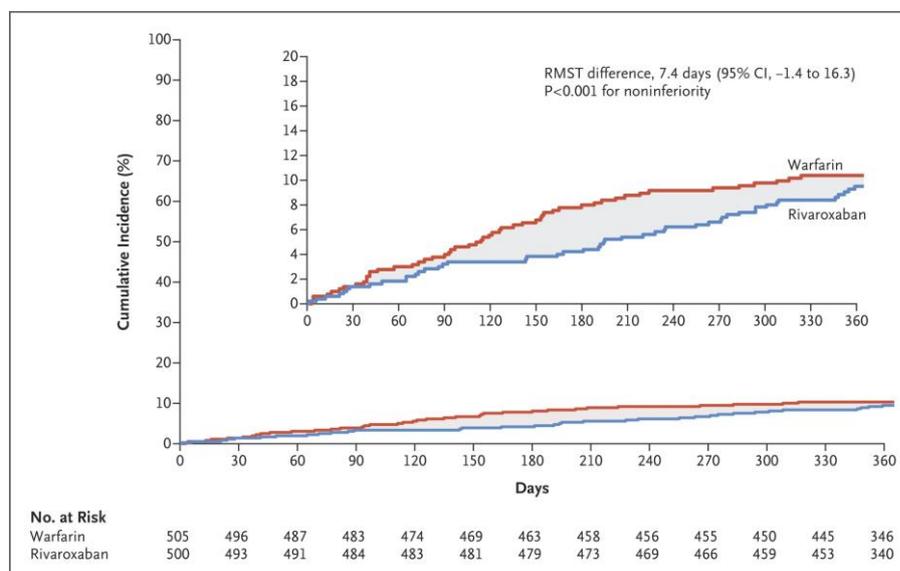
#### Methoden

- randomisierte Studie zum Vergleich 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 Arthroplasty The FOXTROT Randomized Clinical Trial

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

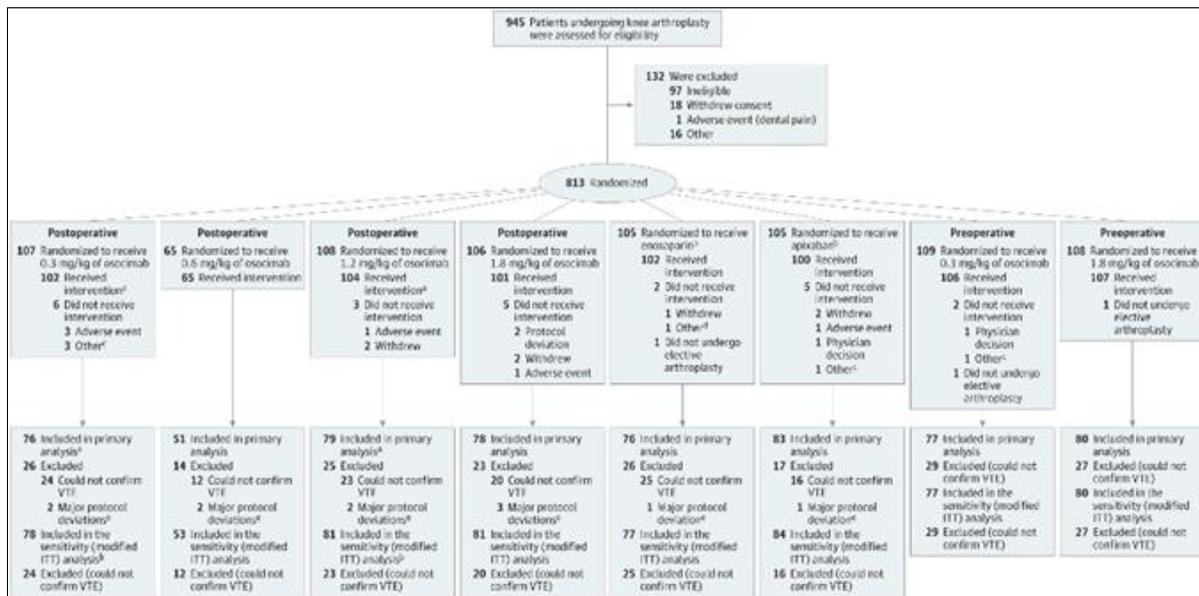
#### Hintergrund

Venöse Thromboembolien (VTE) sind häufige Komplikationen nach Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen. 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-XIIa-Hemmung könnte dieses Problem lösen, indem die eigentliche Gerinnungskaskade bis hin zur Thrombingeneration ungestört bleibt, aber der über FXI laufende Amplifikationsweg, welcher zu überschießender Gerinnungsbildung 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 XIIa 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 subkutanen 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<sup>2</sup>; 74,2% Frauen); Auswertung von 600 in der per Protokoll-Population für die primäre
- trat bei 18 (23,7%) Patienten mit einer postoperativen Osoicimab 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 Osoicimab 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
- Osoicimab 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 Osoicimab 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 Osoicimab erfüllten nicht die vorab festgelegten Kriterien für Nichtunterlegenheit
- Schwere oder klinisch relevante nicht-schwere Blutungen wurden bei bis zu 4,7 % der Patienten mit Osoicimab, 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)<sup>a</sup>**

	Postoperative Osocimab, mg/kg				Preoperative Osocimab, mg/kg		Enoxaparin (n = 76)	Apixaban (n = 83)
	0.3 (n = 76)	0.6 (n = 51)	1.2 (n = 79)	1.8 (n = 78)	0.3 (n = 77)	1.8 (n = 80)		
<b>Primary VTE Outcome, No. (%) [90% CI]<sup>b</sup></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 18.8]	20 (26.3) [18.2 to 35.9]	12 (14.5) [8.6 to 22.4]
<b>Noninferiority of Osocimab vs Enoxaparin, % (1-Sided 95% CI)</b>								
Risk difference	2.6 (-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	.02	.42	<.001		
<b>Superiority of Osocimab vs Enoxaparin, % (2-Sided 90% CI)<sup>c</sup></b>								
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		
<b>Exploratory Comparison of Osocimab vs Apixaban, % (90% CI)<sup>d</sup></b>								
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)		
<b>DVT Components of the Primary Outcome, No. (%)<sup>e</sup></b>								
Asymptomatic	18 (23.7)	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 <sup>f</sup>	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 <sup>g</sup>	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.

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> A hierarchical scheme was used in which testing for superiority of osocimab vs enoxaparin was permitted if noninferiority was achieved.

<sup>d</sup> No statistical hypothesis was defined for the exploratory comparison with apixaban; only confidence intervals were calculated.

<sup>e</sup> 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<sup>a</sup>**

Outcome	Postoperative Osocimab, mg/kg				Preoperative Osocimab, mg/kg		Enoxaparin (n = 102)	Apixaban (n = 100)
	0.3 (n = 102)	0.6 (n = 65)	1.2 (n = 104)	1.8 (n = 101)	0.3 (n = 106)	1.8 (n = 107)		
<b>Major or nonmajor bleeding, No. (%) [90% CI]<sup>b</sup></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]
<b>Risk difference</b>								
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)		
<b>Bleeding</b>								
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 <sup>c</sup>	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 <sup>d</sup>	16 (15.7)	12 (18.5)	12 (11.5)	7 (6.9)	15 (14.2)	17 (15.9)	24 (23.5)	19 (19.0)
<b>Adverse events<sup>e</sup></b>								
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 <sup>f</sup>	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.

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

<sup>b</sup> 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).

<sup>c</sup> Intraoperative blood loss as reported by the investigator.

<sup>d</sup> Intraoperative blood loss and blood transfusions occurring after the first administration of study drug for patients receiving preoperative osocimab only.

<sup>e</sup> From randomization until 10 to 13 days postoperatively, which corresponded to study days 12 to 15.

<sup>f</sup> 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



## 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

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

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

## 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 Kardiolin- 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 erythematosus: LA Testung ist Teil der diagnostischen Kriterien und trägt zur Risiko-Einschätzung bei

## Patientenselektion

### Testung in Erwägung zu ziehen

- Bei Patienten mit Immunthrombozytopenie (ITP), insbesondere wenn Gelenkschmerzen, Arthritis, Thromboembolie oder Ulcerationen im Mund vorhanden sind
- Livedo reticularis
- Jüngere Patienten (<50. J) , wenn „non-criteria“ Manifestationen vorhanden sind (z.B. Erkrankungen der Herzklappen, systemische Autoimmunerkrankungen)
- Jüngere Patienten (<50. J) mit provoziertes 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), insbesondere wenn Gelenkschmerzen, 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

## 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 „cut 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

## Thema des Highlights 2

Ferrari et al.

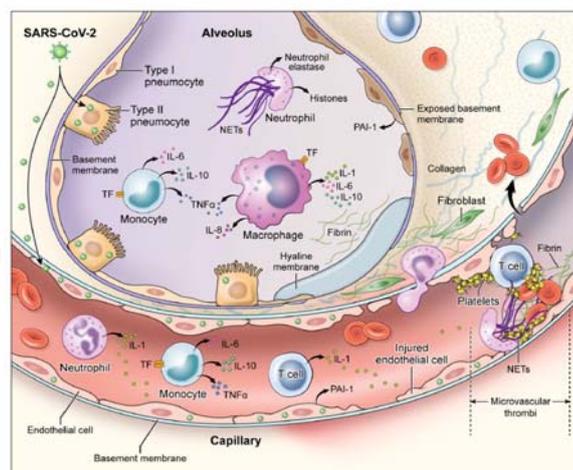
High prevalence of acquired thrombophilia without prognosis value in patients with coronavirus disease

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

## Hintergrund

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

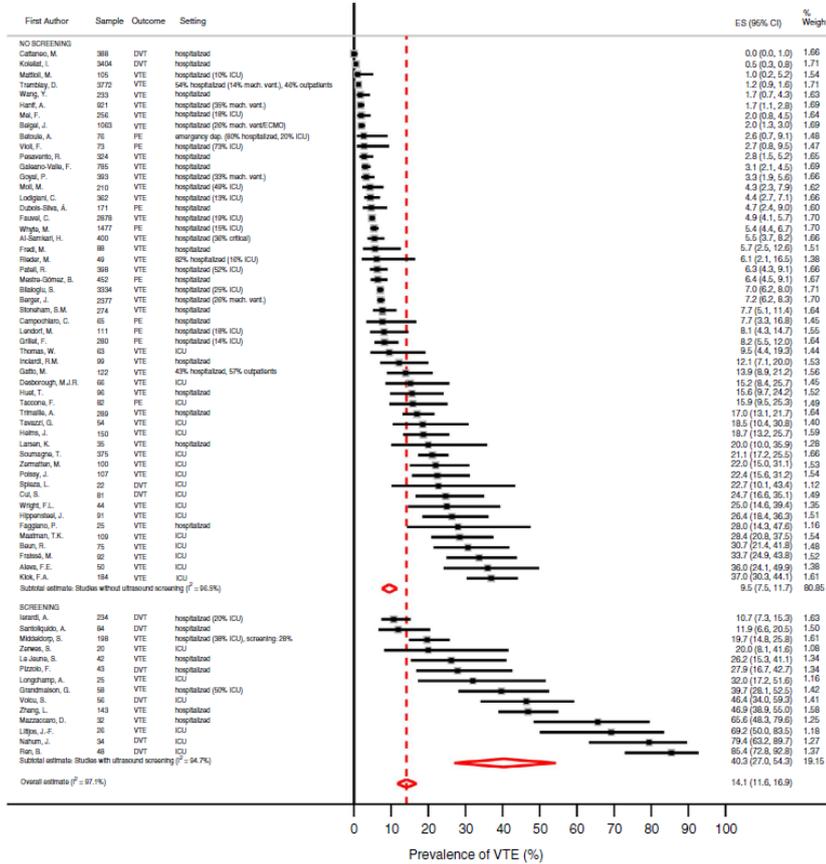
Colling and Kanthi  
 Vasc Med 2020



# Risk of venous t systematic review

Stephan Nopp MD<sup>1</sup>   
Ingrid Pabinger MD<sup>1</sup> |

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

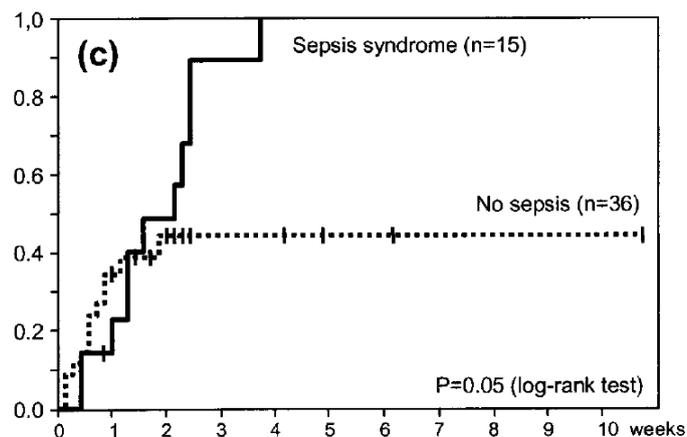
APA	Alle (n=89)	Schwere Erkrankung (n=31)	Nicht-schwer (n=58)	p
Gesamt	72%	71%	72%	ns
LA	66%	61%	69%	ns
ACA	8%	7%	9%	ns
Beta2GP1	7%	3%	9%	ns

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

# Antiphospholipid Antikörper (APA) bei COVID-19

APAs, insbesondere LA sind sehr häufig

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

## 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

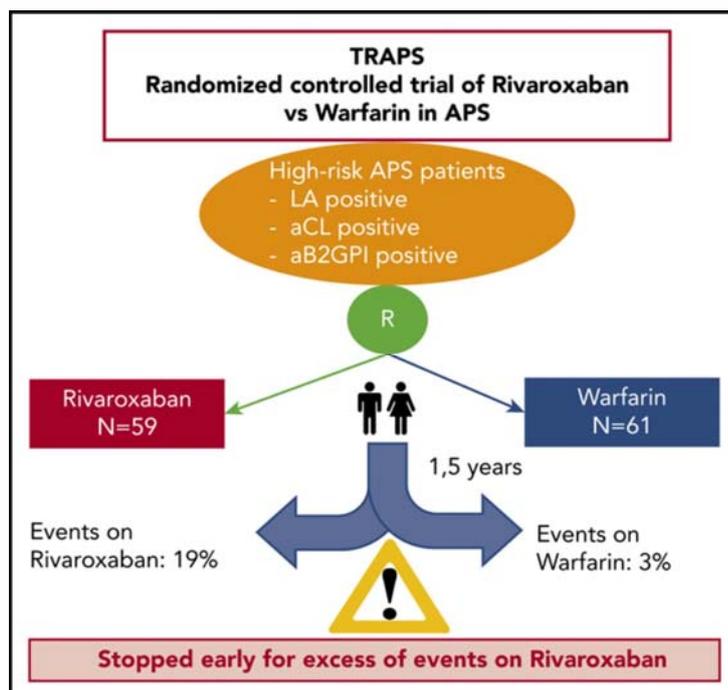
- Rivaroxaban 20mg versus continuation of Warfarin (INR: 2.5)

## OUTCOMES

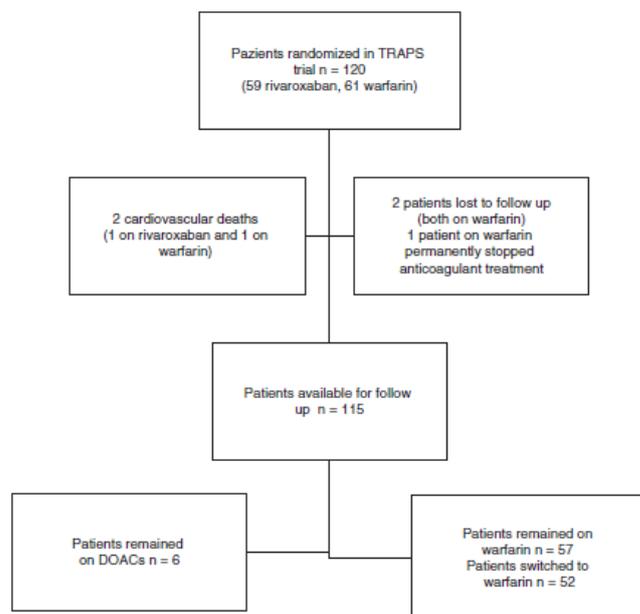
- 1° : Composite of thrombosis, major bleeding & death (NI-Margin: HR 1.7)
- 2° : Individual evaluation of the components of the composite outcome

Pengo et al, Blood 2018

## TRAPS-trial



## TRAPS – Nachbeobachtung für 2 Jahre



## TRAPS – Nachbeobachtung für 2 Jahre

Pt	Sex	Age (y)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	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 $\beta$ 2GPI-AK) und venösen Thrombosen	Kein Einsatz von DOAK	Goldstandard VKA	Nicht erforderlich
Moderates APS mit Positivität in den beiden APS-Testsystemen für ACA und $\beta$ 2GPI-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 $\beta$ 2GPI-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.

