

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

GTH Akademie Highlights 2019
Aktuelle Entwicklungen in der Hämostaseologie

Antithrombotische Differentialtherapie in der „Antikoagulation“

PD Dr. med Jan Beyer-Westendorf

Leiter Bereich „Thromboforschung und Gerinnungsstörungen“
Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus“, TU Dresden
Senior Lecturer „Thrombosis & Hemostasis“;
Kings College London, UK

16.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Antikoagulation“ 1

Urheberrecht, Copyright und Produkthaftung

Veranstalter und Herausgeber:
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V.
Geschäftsstelle
Hansaring 61
53675 Telde / Germany
Telefon +49 221 3612-516
Telefax +49 221 3612-100
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 Greifhaber, Greifswald
Prof. Dr. Ingrid Rabiger, Wien
Prof. Dr. Barbara Zeiger, Freiburg

© Dieses Dokument ist urheberrechtlich geschützt. Die Weitergabe der Inhalte, Texte, Grafiken, Zeichnungen, Tabellen, Bilder o. Ä. im Ganzen 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 beruflichen Sorgfalt erbracht und auf der 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 entsanden sind.

16.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Antikoagulation“ 2

Mit der Bitte um Ihre Unterstützung / Ihr Engagement

Höhere Zuverlässigkeit der Fallstudie

- Junge Frauen mit VTE werden heute bevorzugt mit DOAC behandelt
- Dadurch steigt die Zahl von Frauen, die unter DOAC schwanger werden
- Das Embryotoxizitätsrisiko der DOAC ist unzureichend erforscht, weshalb oft aus Vorsicht zum Abbruch der Schwangerschaft geraten wird
- Nach einer Auswertung zu kleiner Fallzahlen in unserer Publikation in T&H 2016 sammeln wir weitere Fälle, um mit einem update mehr Klarheit über das Risiko einer DOAC-Exposition in der SS zu erhalten
- Wir mailen Ihnen ein einfach auszufüllendes Meldeformular und Sie können uns so helfen, diese wichtigen Daten zusammenzutragen!!!

PD Beyer-Westendorf
Uniklinik Dresden

+49-351-458-2899

mailto: jan.beyer@uniklinikum-dresden.de

16.03.2019 Neueste Erkenntnisse der modernen Forschung 3

Interessenkonflikte

Vortrags- und Beraterhonorare (letzte 5 Jahre): Bayer, Boehringer Ingelheim, CSL Behring, Daiichi Sankyo, DOASENSE, Janssen, Pfizer, Portola; MedScape

Forschungsunterstützung (letzte 5 Jahre): Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, LEO, Pfizer

16.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Antikoagulation“ 4

Antikoagulation war noch nie so komplex...

Ob oder ob nicht...?

Oral oder parenteral...?

Welche Substanz...?

Welche Dosis...?

Wie lange...?

Worauf ist zu achten ?

Welchen Studien kann man trauen???

16.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Antikoagulation“ 5

Highlight 1

The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation

Stiffel et al.; Eur Heart J. 2018

16.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Antikoagulation“ 6

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

FAZIT

Für die differentialtherapeutischen Fragen

- Geht ein NOAC ?
- Welches NOAC ?
- Worauf ist bei der Auswahl zu achten ?
- Was mache ich bei Problemen ?

bietet das EHRA Guidance Statement ausführliche und evidenzbasierte Antworten. Diese Publikation ist daher Pflichtlektüre für jeden NOAC-Anwender!

16.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Arteriosklerose“ 13

Highlight 2

Bringt eine niedrig dosierte Rivaroxaban einen Zusatznutzen gegenüber einer alleinigen ASS-Therapie bei Patienten mit stabiler (KHK oder) pAVK ???

1. Eikelboom JW et al, N Engl J Med 2017;377:1319–1330;
2. Anand SS et al, Lancet 2017; doi:10.1016/S0140-6736(17)32757-5

16.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Arteriosklerose“ 14

Atherosklerose ist eine progrediente Erkrankung mit der Folge akuter Gefäßverschlüsse oder chronischer Ischämie

1. Heubeck H, Am J Med 2005;121(11 Suppl):S13-14; 2. Brodsky IC et al, J Am Pharm Assoc 2004;44:1571-545

16.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Arteriosklerose“ 15

Eine Eskalation der APT bringt bei der AVK wenig (im Gegensatz zur KHK/PCI)

CHARISMA (subgroup analysis)	TRAFFIC/TIMI 60 (subgroup analysis)	EUCLID*	PEGASUS (subgroup analysis)
Clopidogrel + aspirin vs aspirin in patients with prior MI, stroke or symptomatic PAD	Voroprost + aspirin vs aspirin in patients with stable symptomatic PAD	Ticlopidin vs clopidogrel in patients with PAD	Tragran + aspirin vs aspirin in patients with prior MI + PAD
MACE -17%	No reduction in risk of MACE	No reduction in risk of MACE	MACE -21%
No decrease in mortality	No decrease in mortality	No decrease in mortality	No decrease in mortality
No increase in severe bleeding	Major bleeding 1.6x	No increase in major bleeding	Mortality +68%*
			No increase in major bleeding

*Hospitalization for A2 or lower limb revascularization (individual endpoints), #Percentage of A2 or peripheral revascularization. The mortality benefits in the overall trial population?

1. Bhatt DL et al, Am J Cardiol 2007;99:1392-1398; 2. Bonaca MP et al, Circulation 2013;127:1321-1329; 3. Han WH et al, N Engl J Med 2012;376:11-20; 4. Bonaca MP et al, Am Coll Cardiol 2016;67:2719-2728; 5. Bonaca MP et al, N Engl J Med 2015;373:1791-1800

16.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Arteriosklerose“ 16

Was empfehlen die Leitlinien ?

- ◆ SAPT für alle Patienten mit symptomatischer pAVK
- ◆ DAPT nur für kurze Zeit nach manchen Revaskularisationen

Patients with	Recommendation	Class
Symptomatic PAD	Antiplatelet therapy is recommended	1c
Lower extremity PAD	In patients requiring antipainful therapy, clopidogrel may be preferred over aspirin	1b
	Anticoagulation with VKAs may be considered after autogenous vein infrainguinal bypass	1b
	DAPT (aspirin plus clopidogrel) for 21 month should be considered after infra-inguinal stent implantation	1a
	DAPT (aspirin plus clopidogrel) may be considered in the case of below-knee bypass with a prosthetic graft	1b
	Long-term SAPT is recommended in all patients who have undergone revascularization	1c
	SAPT is recommended after infrainguinal bypass surgery	1a

1. Abmayya V et al, Eur Heart J 2017; doi:10.1093/eurheartj/ehw055; 2. Abmayya V et al, Eur J Vasc Endovasc Surg 2017; doi:10.1055/s-0015-15730-08

16.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Arteriosklerose“ 17

Atherosklerose ist eine Mehrgefäß-(=System-) Erkrankung

REACH: mehr als 60% der AVK-Patienten leiden an anderen Manifestationen der Atherosklerose

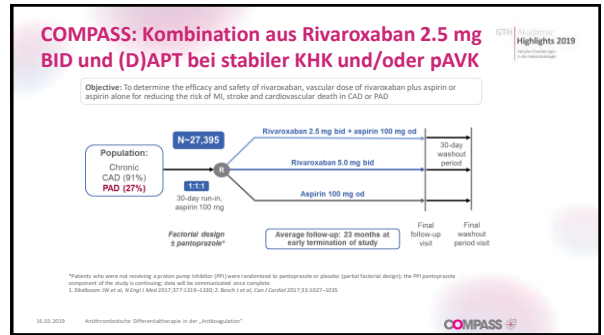
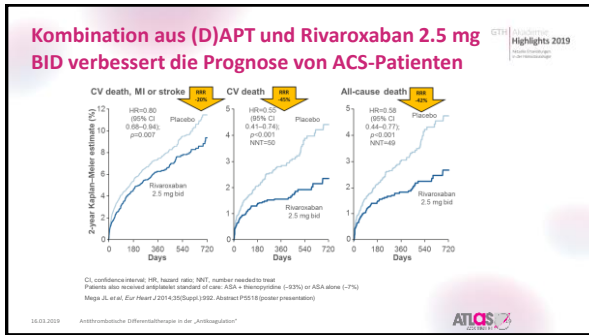
24.7% der KHK-Patienten haben andere Gefäßmanifestationen der Atherosklerose

61.5% der pAVK-Patienten haben andere Gefäßmanifestationen der Atherosklerose

Percentages are calculated from the total population included in the REACH registry. N=7,838
Bhatt DL et al, JAMA 2009;301:100-109

16.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Arteriosklerose“ 18

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.



- ### Die wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien
- | Key inclusion criteria | Key exclusion criteria |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Previous peripheral artery revascularization Previous limb or foot amputation for arterial vascular disease Intermittent claudication plus: <ul style="list-style-type: none"> Low ABI (<0.90), or Significant peripheral artery stenosis (≥50%) Previous carotid revascularization, or asymptomatic carotid artery stenosis ≥50% CAD + low ABI (<0.90) | <ul style="list-style-type: none"> High risk of bleeding Stroke within 1 month History of haemorrhagic/lacunar stroke Severe heart failure (ejection fraction <30%) eGFR <15 ml/min A need for dual antiplatelet therapy A need for non-aspirin antiplatelet therapy An indication for anticoagulation therapy |
- 16.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Antikoagulation“

COMPASS: >7000 Patienten mit symptomatischer pAVK oder KHK + pAVK

	Number of patients
All patients with PAD	7470
Symptomatic lower-extremity PAD	4129
Carotid disease	1919
CAD + asymptomatic PAD (ABI <0.90)	1422

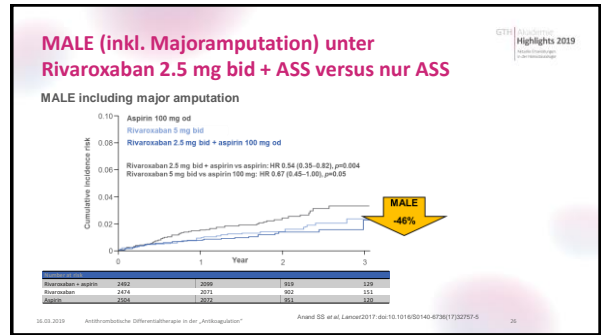
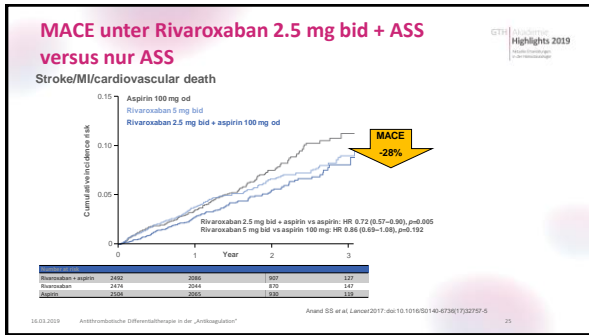
16.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Antikoagulation“

Baseline-Charakteristika der pAVK-Patienten

Characteristic	Rivaroxaban 2.5 mg bid + aspirin N=2492	Rivaroxaban 5 mg bid N=2474	Aspirin N=2504
Age, years, mean ± SD	67.9±8.5	67.8±8.5	67.8±8.5
Current smoker, n (%)	682 (27.4)	685 (27.7)	685 (27.4)
Former smoker, n (%)	1147 (46.0)	1154 (46.6)	1143 (45.6)
Diabetes, n (%)	1100 (44.1)	1083 (43.8)	1104 (44.1)
Hypertension, n (%)	1966 (78.9)	1939 (78.4)	2017 (80.6)
Prior CAD, n (%)	1656 (66.5)	1609 (65.0)	1641 (65.5)
Prior stroke, n (%)	171 (6.9)	177 (7.2)	154 (6.2)
Lipid lowering, n (%)	2088 (83.8)	2074 (83.8)	2074 (82.8)
ACE inhibitor/ARB, n (%)	1715 (68.8)	1757 (71.0)	1765 (70.5)

16.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Antikoagulation“

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.



Rivaroxaban 2.5 mg bid + ASS führte zu mehr Blutungen, aber nicht zu mehr ICB oder tödlichen Blutungen

Outcome	Rivaroxaban 2.5 mg bid + aspirin N=2492	Rivaroxaban 5 mg bid N=2474	Aspirin N=2504	Rivaroxaban 2.5 mg bid + aspirin vs aspirin HR (95% CI)	p-value	Rivaroxaban 5 mg bid vs aspirin HR (95% CI)	p-value
Major bleeding	77 (3)	79 (3)	48 (2)	1.61 (1.12-2.31)	0.0089	1.68 (1.17-2.40)	0.0043
Fatal	4 (<1)	5 (<1)	3 (<1)	—	—	—	—
Intracranial	5 (<1)	6 (<1)	9 (<1)	0.56 (0.19-1.66)	—	0.66 (0.24-1.91)	—
Fatal or symptomatic bleeding into a critical organ	21 (1)	26 (1)	19 (1)	1.10 (0.59-2.05)	—	1.39 (0.89-3.09)	—

16.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Antikoagulation“ Anand SS et al. Lancet 2017; doi:10.1016/S0140-6736(17)32757-6 27

28% RRR for the combined endpoint of CV death, MI, stroke, MALE, major amputation, fatal bleeding or critical organ bleeding

Outcome	Rivaroxaban 2.5 mg bid + aspirin N=2492	Rivaroxaban 5 mg bid N=2474	Aspirin N=2504	Rivaroxaban 2.5 mg bid + aspirin vs aspirin HR (95% CI)	p-value	Rivaroxaban 5 mg bid vs aspirin HR (95% CI)	p-value
Composite net clinical benefit outcome*	169 (7)	207 (8)	234 (9)	0.72 (0.59-0.87)	0.0008	0.89 (0.74-1.07)	0.23

Auf 1000 pAVK-Patienten und in 21 Monaten: 27 MACE oder MALE (inkl. Majoramputation) verhindert auf Kosten 1 tödlichen und einer critical-organ Blutung

*Defined as CV death, MI, stroke, MALE, major amputation, fatal bleeding or critical organ bleeding

16.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Antikoagulation“ Anand SS et al. Lancet 2017; doi:10.1016/S0140-6736(17)32757-6 28

Zusammenfassung

- Rivaroxaban 2.5 mg bid plus ASS (vs. ASS mono):
 - RRR MACE -28%
 - RRR MALE -46%
 - RRR Major Amputation -70%
- Erhöhung schwere Blutung (Incidence 3 vs. 2%), aber weder tödlicher (Incidence jeweils <1%) oder critical organ Blutung (Inzidenz jeweils <1%)
- Dieses neue Therapiekonzept stellt insbesondere für Patienten mit stabiler AVK eine revolutionäre Verbesserung der Prognose dar. Die VOYAGER-Studie wird berichten, ob sich dieses auch für Patienten unmittelbar nach Revaskularisation bestätigt.

16.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Antikoagulation“ 29

Highlight 3

Antikoagulation oder Thrombozytenhemmung bei Patienten mit embolischem Hirninfarkt unklarer Ursache (embolic stroke of unknown source, ESUS)?

Die NAVIGATE-ESUS-Studie

16.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Antikoagulation“ 30

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

Hintergrund

- Ischämische Schlaganfälle sind häufige und für die Betroffenen schwerwiegende Ereignisse
- Die Art und Intensität der Rezidivprophylaxe richtet sich entscheidend nach der Ursache

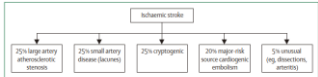


Figure 1. Distribution of ischemic stroke subtypes in North American and European studies. The distribution in Asian and African populations differs from that in North American and European populations.

- Etwa 20-25% aller ischämischer Schlaganfälle sind jedoch nicht eindeutig zu klassifizieren.

18.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Antikoagulation“ 31

Hintergrund

- Embolic strokes of undetermined (oder unknown) source (ESUS) zeigen ein typisch embolisches Manifestationsmuster (disseminierte, bilaterale Infarkte außerhalb der Grenzzonen), aber eine intensive Ursachensuche kann keine Emboliequelle aufdecken.

18.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Antikoagulation“ 32

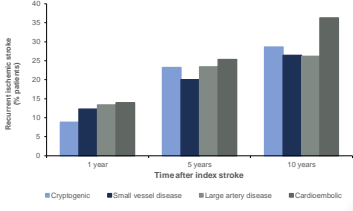
Diagnose des ESUS

- Nicht lakunärer Schlaganfall in der Bildgebung
- Keine hämodynamisch relevanten Stenosen extra- oder intrakraniell
- Keine kardialen Emboliequellen (Vorhofflimmern, Thromben, Vitien)
- Ausschluss spezifischer Ursachen für den Schlaganfall, wie zum Beispiel Dissektion oder migränöser Schlaganfall
- Notwendig: Zerebrale Bildgebung (MRTI); 12-Kanal EKG; kardiales Monitoring von mindestens 24 Stunden; Echokardiographie, bildgebende Darstellung der extra- und intrakraniellen Gefäße

→ Das alles ist unauffällig und trotzdem hat der Patient einen embolischen Schlaganfall ... und da soll ASS ausreichen???

18.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Antikoagulation“ 33

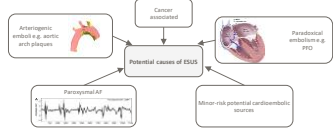
Hohes Rezidivrisiko nach ESUS



Time after index stroke	Cryptogenic (%)	Small vessel disease (%)	Large artery disease (%)	Cardioembolic (%)
1 year	~10	~12	~14	~14
5 years	~20	~22	~25	~25
10 years	~25	~28	~30	~35

18.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Antikoagulation“ 34

Mögliche Ursachen hinter einem ESUS



- Die dominierende Pathophysiologie eines ESUS ist annehmbar häufig embolischer Genese, weshalb eine Antikoagulation sinnvoll sein könnte zur Rezidivprophylaxe
- Trotz ASS-Therapie beträgt das Rezidivrisiko nach einem ESUS etwa 3-6%/a

18.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Antikoagulation“ 35

NAVIGATE ESUS - Methodik

- Internationale doppelblinde, randomisierte Multizenterstudie (31 Länder, 459 Zentren)
- nicht-lakunärer Infarkt ohne erkennbare Ursache (Ausschluss relevanter Stenosen, schwerer Arteriosklerose, VHF)
- 1:1-Randomisierung für Rivaroxaban 1 x 15 mg vs. Aspirin-Monotherapie (100 mg/d)
- Primärer Endpunkt: Auftreten eines ersten Rezidivschlaganfalls (ischämisch, hämorrhagisch oder unspezifiziert) oder einer systemischen Embolie

18.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Antikoagulation“ 36

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

Hintergrund

- Patienten mit Antiphospholipidsyndrom (APS) zeigen - neben Schwangerschaftskomplikationen - vor allem ein erheblich erhöhtes Risiko für venöse und arterielle Thromboembolien
- Triple-positive APS-Patienten (LA; Cardiolipin-Ak; B2-GP-Ak) sind besonders gefährdet

Cumulative incidence of thromboembolic events in triple positive APS patients according to treatment with oral anticoagulants

Perigo, et al., JTH 2010

Hintergrund

- Neben den bekannten Problemen und Einschränkungen einer VKA-Therapie kommen bei APS noch Interferenzen mit der INR-Testung hinzu
- Wünschenswert wäre daher eine orale Alternative, welche ohne Schwankungen der Antikoagulationsqualität und ohne Monitoring einen sicheren Schutz vor Thromboembolien bietet

Rivaroxaban scheint auch bei Patienten mit Thrombophilie wirksam und sicher zu sein

- Retrospektive claims database Analyse (Truven Market scan, USA)
- Januar 2012 - September 2015
- Thrombophilie identifiziert mit ICD-9 code 289.81 (codiert für APC-Resistenz, APS, ATIII-Mangel, Protein C oder S-Mangel, FV-Leisten- oder Prothrombinmutation)
- Propensity-score matching 403 vs. 403 Patienten.
- Mediane Antikoagulation (prescription data) – 7 Monate

	Rivaroxaban (n/N)	Warfarin (n/N)	HR (95% CI)	p-value
Documented VTE	12 (3.0)	27 (6.8)	0.79 (0.39 - 1.60)	0.56
Major Bleeding	4 (1.0)	7 (1.8)	0.55 (0.14 - 2.00)	0.33
ICH	0 (0)	0 (0)	NA	NA
GI bleed	3 (0.8)	6 (1.5)	0.47 (0.14 - 1.51)	0.29

Coleman et al., Thromb Res. 2018 Jun 31;163:132-137. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.046

Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS)

- RAPS-Studie (2016): RCT mit Rivaroxaban vs. Warfarin (INR 2-3)
- Einfluss auf das endogene Thrombinpotential als Surrogatparameter für die antikoagulatorische Wirkung
- 116 APS-Patienten (nur wenige triple-positiv!)
- Kinetik der Hemmung der Thrombingenerierung unter Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin zwar etwas anders, in Summe aber vergleichbar intensive Gerinnungshemmung
- Einschränkung: alle Patienten erst nach mindestens 3-monatiger VKA-Therapie nach der letzten VTE eingeschlossen, somit keine akute VTE-Behandlung

A prospective, randomized clinical Trial comparing Rivaroxaban vs warfarin in high risk patients with Anti Phospholipid Syndrome (TRAPS)

- Randomisierte prospektive Studie zum Vergleich von Rivaroxaban (1 x 20 mg bei GFR > 50 ml/min bzw. 1 x 15 mg bei GFR 30-49 ml/min) vs. Warfarin (INR 2,0-3,0)
- Einschluss von triple-positiven APS-Patienten mit einer Anamnese für arterielle oder venöse Thromboembolien
- Ausschluss bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR<30 ml/min) sowie klassischen Kontraindikationen für Rivaroxaban oder Warfarin

TRAPS: Rivaroxaban war unzureichend wirksam !!!

TRAPS Randomized controlled trial of Rivaroxaban vs Warfarin in APS

116 triple-APS patients (LA positive, aCL positive, aB2GPI positive)

Rivaroxaban (N=59) vs Warfarin (N=57)

Events on Rivaroxaban: 19% vs Events on Warfarin: 3%

Stopped early for excess of events on Rivaroxaban

Rivaroxaban: 4 strokes, 3 ACS
Warfarin: 0 strokes, 0 ACS

Perigo et al., Blood. 2018 Sep 27; 132(19):1365-1371

© Bitte beachten Sie die Hinweise zu Copyright, Urheberrecht und Produkthaftung.

**Rivaroxaban bei Thrombophilie:
Die "Essentials"**

GTH Akademie
Highlights 2019
Aktuelle Entwicklungen
in der Hämostaseologie

- Rivaroxaban stellt auch bei Thrombophilie eine Therapiealternative dar (kaum Daten zu anderen NOACs)
- „standard APS“ stellt keine Kontraindikation für Rivaroxaban dar (keine Daten für andere NOACs)
- schweres, triple-positives APS sollte bevorzugt mit VKA behandelt werden, vor allem bei arterieller Thromboembolie

18.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Antikoagulation“ 49

Zusammenfassung

GTH Akademie
Highlights 2019
Aktuelle Entwicklungen
in der Hämostaseologie

- NOACs haben unser Arsenal in der Antikoagulation erheblich erweitert und ermöglichen eine bessere Differentialtherapie
- Detaillierte Kenntnisse über die pharmakologischen Besonderheiten, die Indikationen und Kontraindikationen sind essentiell, um einen optimalen Therapieerfolg zu erreichen
- Stabile pAVK-Patienten profitieren erheblich von der Kombinationstherapie ASS+Rivaroxaban 2 x 2,5 mg
- Patienten mit ESUS profitieren NICHT von einer NOAC-Therapie und sollten auch weiterhin mit ASS therapiert werden
- Triple-positives APS sollte NICHT mit NOACs behandelt werden

18.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Antikoagulation“ 50

**Vielen Dank für
die Aufmerksamkeit !**

PD Dr. Jan Beyer -Westendorf
FA Innere Medizin/ Angiologie/
Hämostaseologie/ Intensivmedizin

Universitätsklinikum „Carl Gustav Carus“ der
TU Dresden; Med. Klinik I; Bereich
Hämatologie/Hämostaseologie

GTH Akademie
Highlights 2019
Aktuelle Entwicklungen
in der Hämostaseologie

18.03.2019 Antithrombotische Differentialtherapie in der „Antikoagulation“ 51

**GTH Akademie
Highlights 2019**
Aktuelle Entwicklungen
in der Hämostaseologie

GTH Highlights 2020
Save the date: 08. – 09. Mai 2020

Besuchen Sie uns unter gth-online.org unter „Termine“