

GTH Akademie
Highlights 2021

ONLINE

Aktuelle Entwicklungen
in der Hämostaseologie

Tag 1
6. 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:

Christoph Male

Hämophilie A und B

Hämophilie A und B: Langzeit-Outcome der Prophylaxe

Christoph Male

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

Medizinische Universität Wien

Österreich

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, 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

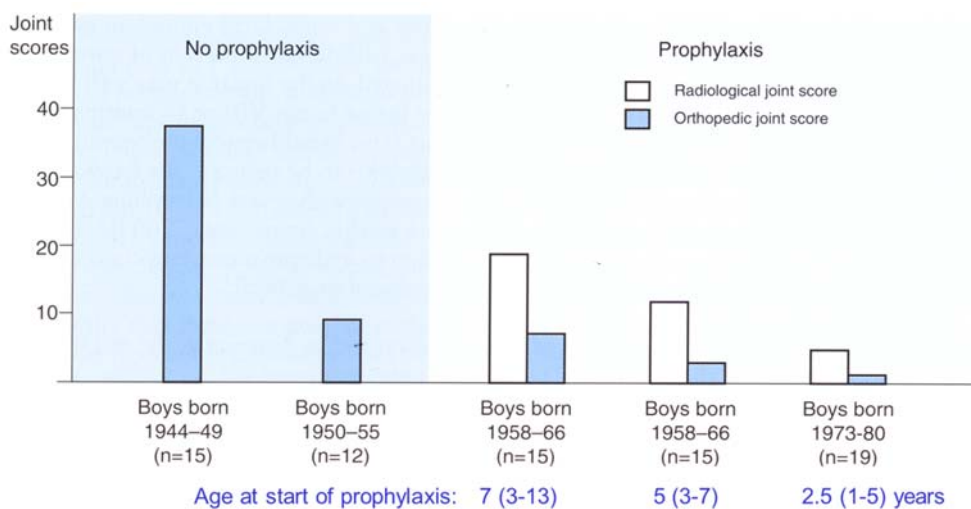
- Einleitung: Prophylaxe
- Highlight 1: *Canadian Hemophilia Prophylaxis Study* *
- Highlight 2: *Joint Outcome Continuation Study* **
- Diskussion

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

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

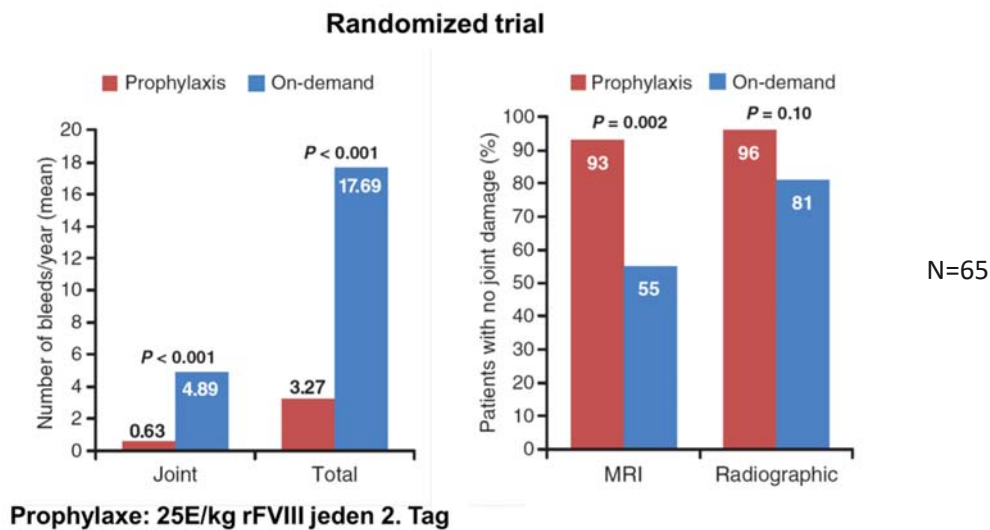
Hämophilie – Langzeit-Outcome

Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B



Nilssen IM et al, *J Intern Med* 1992

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



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

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

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

WFH Haemophilia Guidelines 2020

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.

^aShould 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 initiated¹

Primary prophylaxis	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> Regular continuous prophylaxis initiated after the onset of documented joint disease. Tertiary prophylaxis typically applies to prophylaxis commenced in adulthood

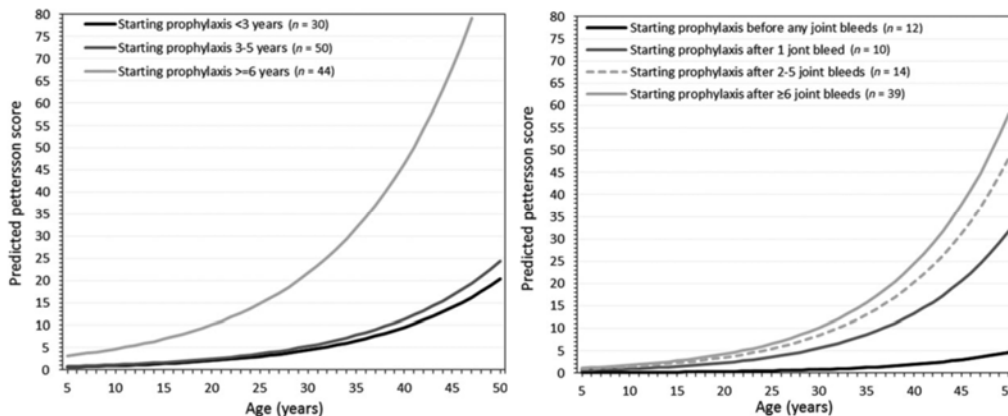
Recommendation 6.1.2:

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

Prophylaxestart: Alter und Anzahl der Gelenksblutungen

N=124, Hämophilie A und B, van Creveld Clinic, Utrecht, NL
 Retrospektive Erhebung: Prophylaxestart; radiol. Gelenksscore (Pettersson)
 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

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.

Individualisiert Frequenz-eskalierte Prophylaxe

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

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.

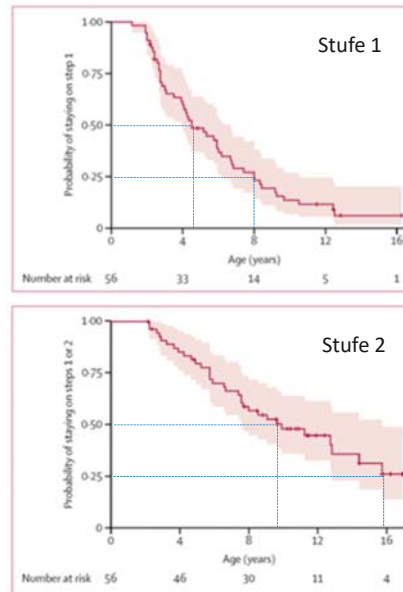
Table 1: The tailored (frequency-escalated) haemophilia primary prophylaxis protocol

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

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†					
	Mid-study	Study end	Soft tissue		Osteochondral		All	
			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). IPISG=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 IPISG-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

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

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.

Frühe versus späte Prophylaxe

Fragestellung:

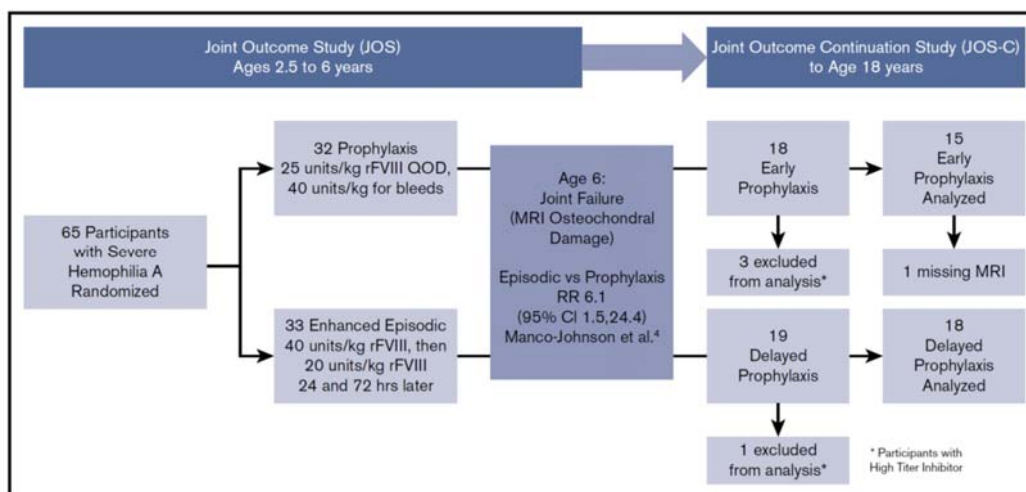
- Vergleich von frühem vs spätem (Alter >6 Jahre) Prophylaxestart
- Langzeit-Outcome (→ Alter 18 Jahre)

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

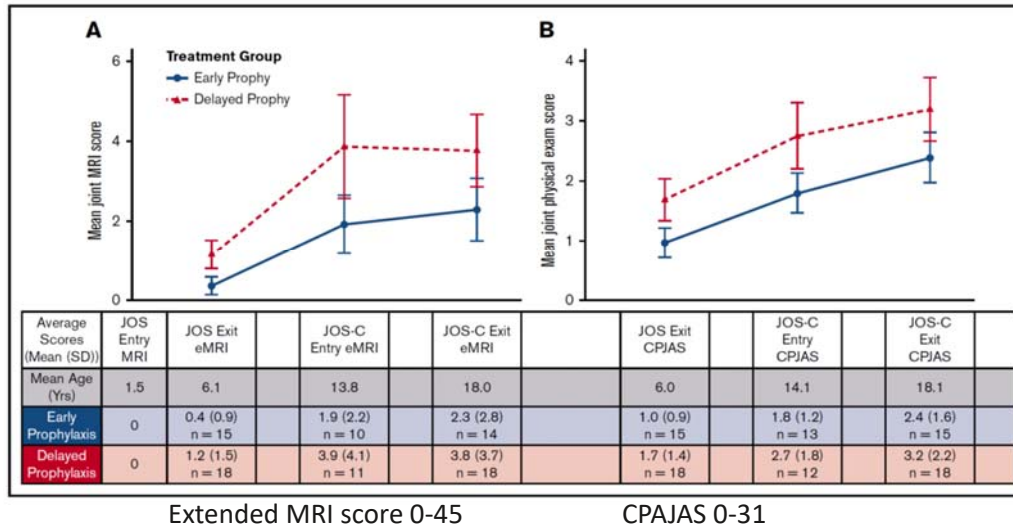
Warren et al, *Blood Advances* 2020; 4: 2451-59

Studienabfolge:



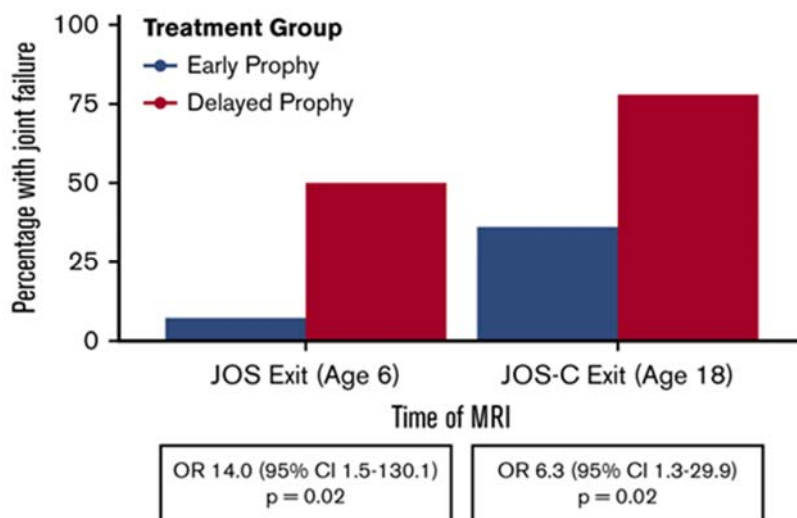
Warren et al, *Blood Advances* 2020; 4: 2451-59

Longitudinales Outcome: Gelenksscore, MRI



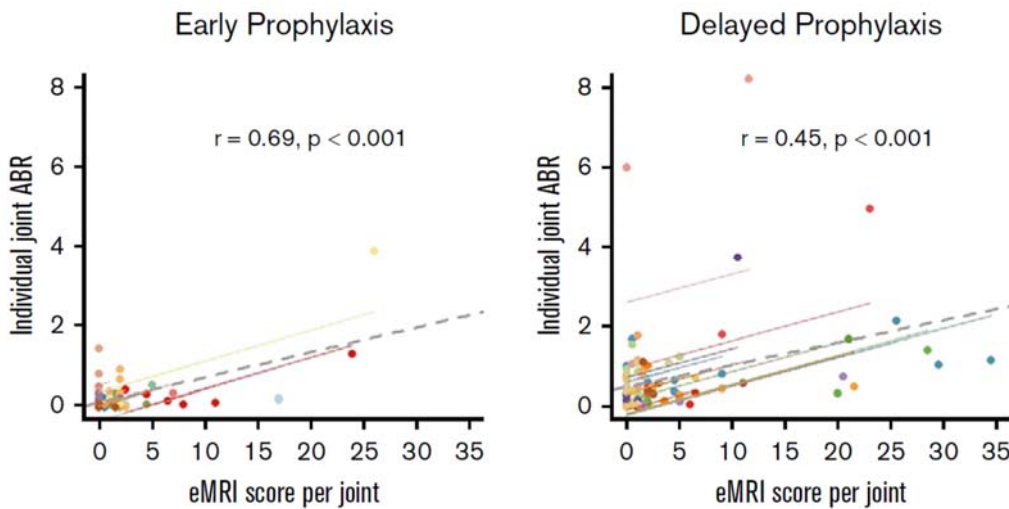
Warren et al, Blood Advances 2020; 4: 2451-59

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

Konklusion:

- Späte Prophylaxe (Start >6 Jahre) ist langfristig mit höheren Blutungsraten, physikalischen und MRI Gelenkscores 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

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

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

Agenda

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

**Referenz oder Fußnote*

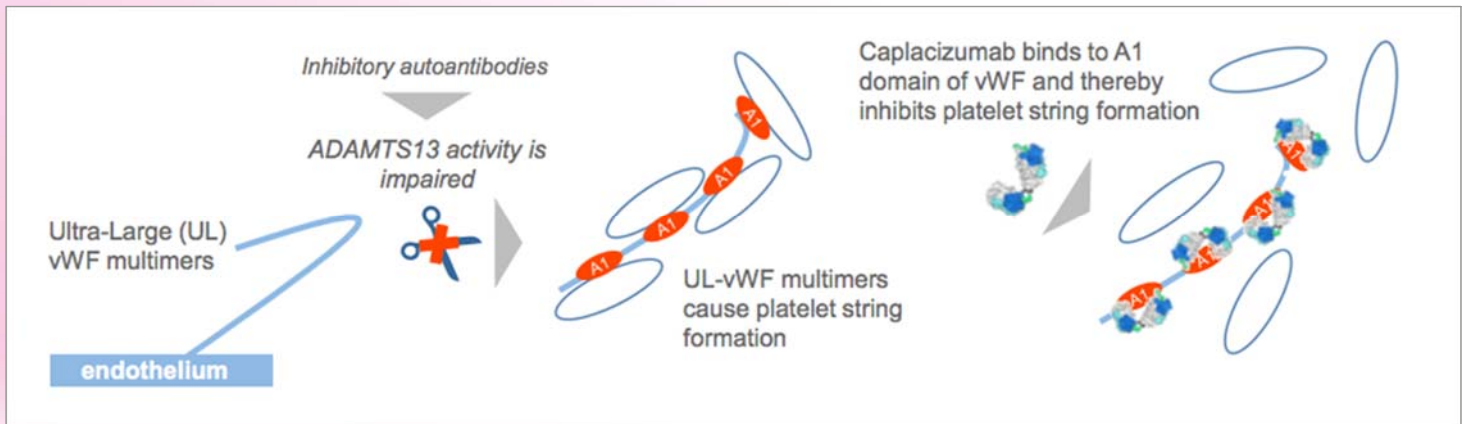
Erworbene TTP

Völker et al.

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

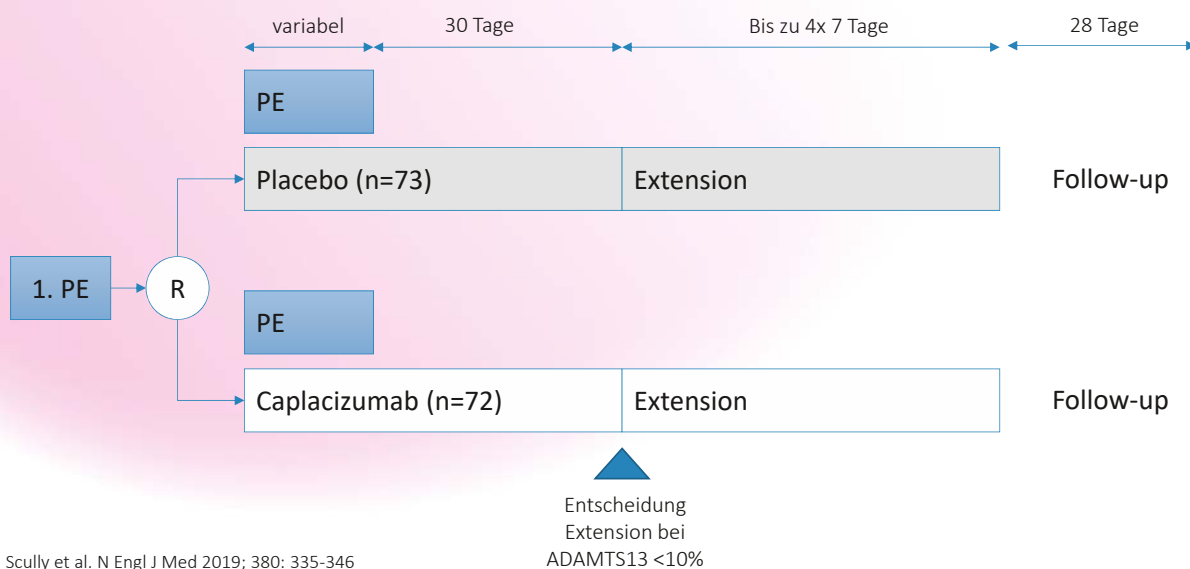
J Thromb Haemost. 2020 Nov; 18 (11): 3061-3066

Hintergrund

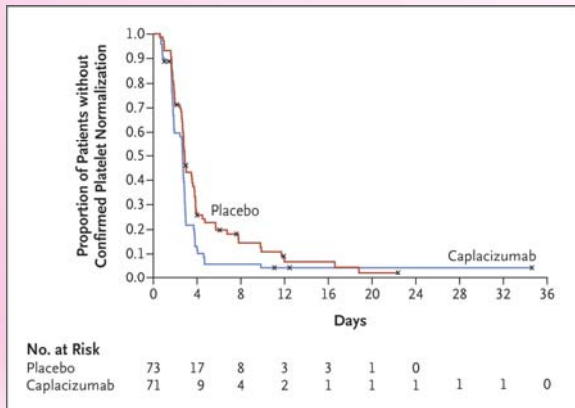


Mode of action of caplacizumab. 02.10.2017. www.european-biotechnology.com

HERCULES Phase-3-Studie



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 ($p=0.01$)

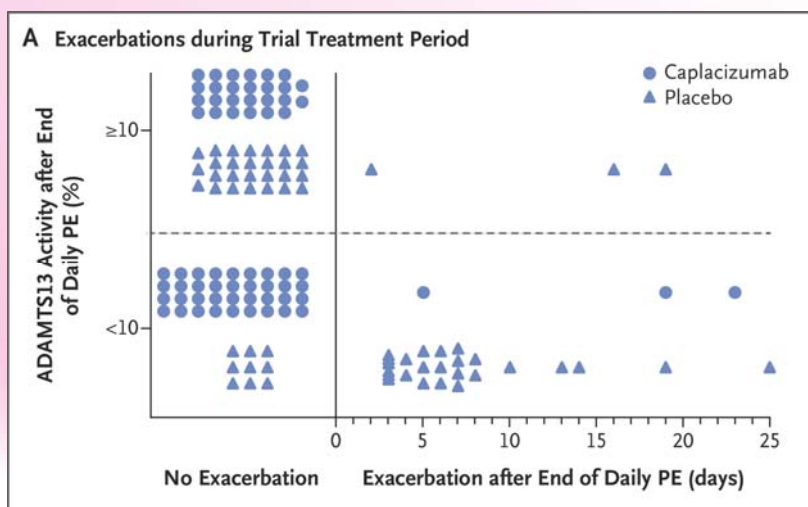
Sekundärer Endpunkt:

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

HERCULES Phase-3-Studie



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

Caplacizumab ohne PE

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

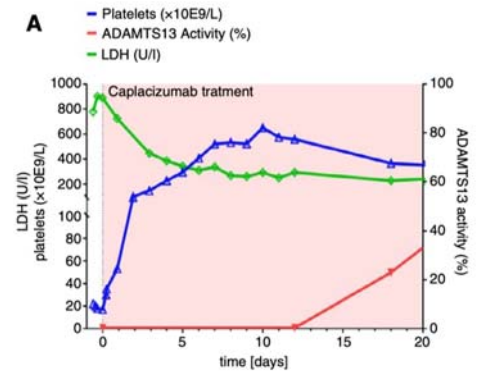
Völker et al. J Thromb Haemost 2020; 18: 3061–3066

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 decision	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 ^a	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%

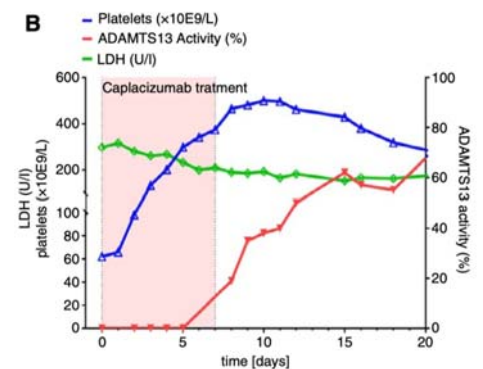
Individuelle Patientinnen

- 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



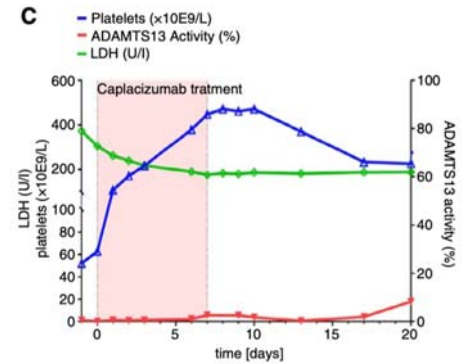
Charakteristika der Patientinnen

- 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



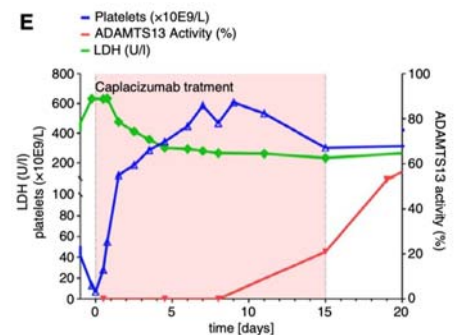
Charakteristika der Patientinnen

- 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

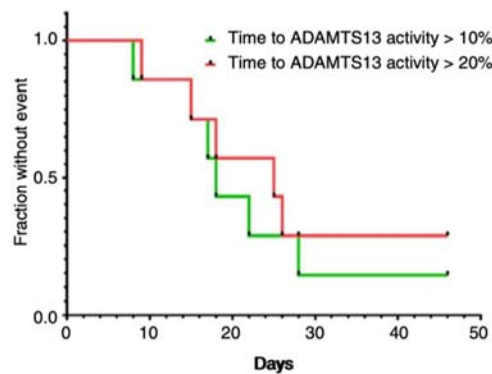
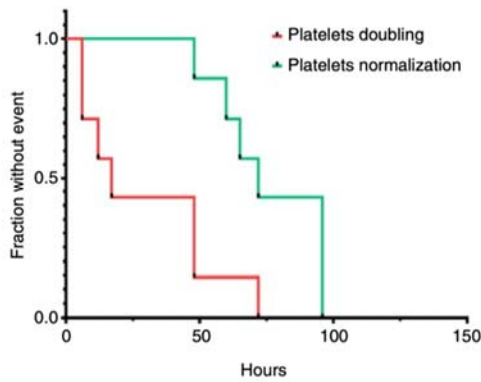


Charakteristika der Patientinnen

- 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



Endpunkte



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

Schlussfolgerungen

- 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

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

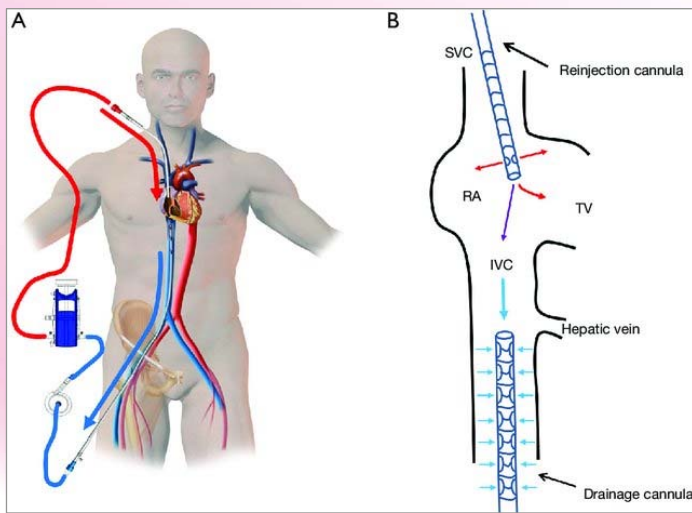
Hämostase-Management bei ECMO

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

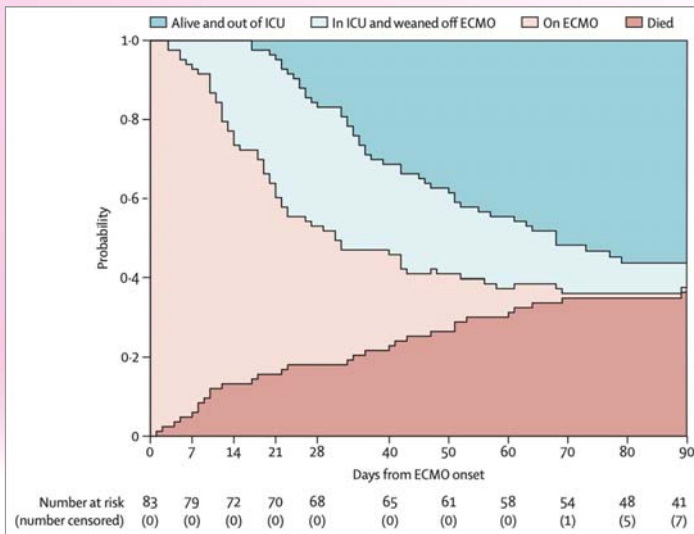
Banfi et al. J Thor Dis 2016; 8 (12) :3762-3773

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)

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

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

Statistik:

Cox-Regression unter Einbeziehung relevanter Basischarakteristika

Sekundäre Endpunkte:

ICU-Mortalität in den ersten 30 Tagen

Massive Blutung

Symptomatische thromboembolische Ereignisse

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

Basischarakteristika

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/m ²	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 / μ L (IQR)	174 (101–265)	167 (109–269)	183 (97–263)	0.878
Minimum thrombocyte count, thousand / μ L (IQR)	62 (36–88)	65 (33–106)	60 (40–81)	0.868

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

Heparin-Dosierung

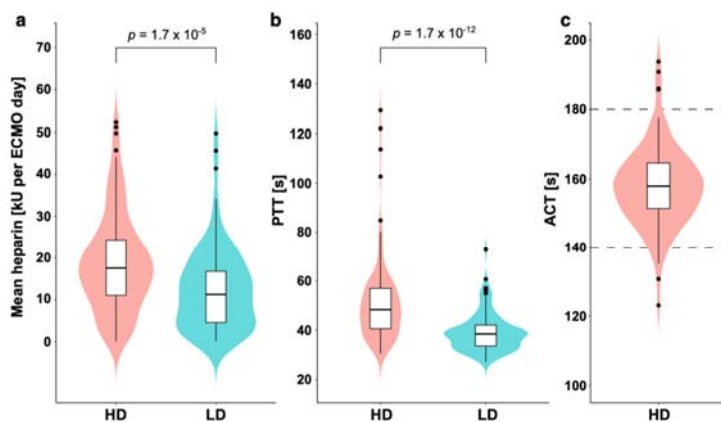
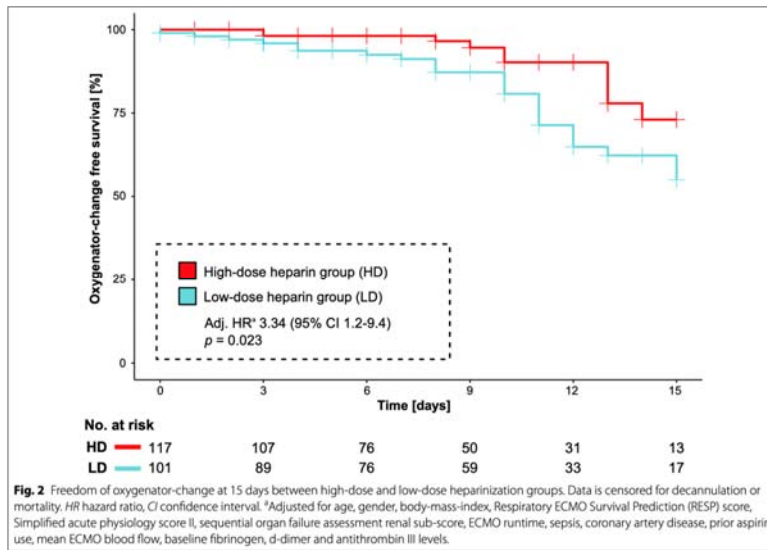


Fig. 4 Mean units of UFH administered per day (a); mean partial thromboplastin time (PTT) during ECMO (b) and mean activated clotting time (ACT) in the high-dose (HD) UFH group (c). ECMO extracorporeal membrane oxygenation, HD high dose heparin groups, LD low dose heparin group, PTT partial thromboplastin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

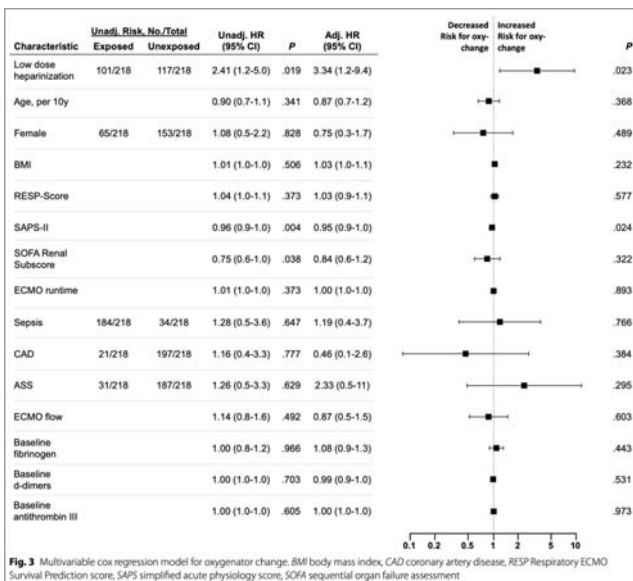
Seeliger et al. Crit Care 2021 Jan; 24(1):701

Primärer Endpunkt



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

Primärer Endpunkt



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
<i>Severe bleeding events, n (%)</i>	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
<i>Thromboembolic events, n (%)</i>	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.

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

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 Fibrinogenierung bei Patienten mit septischem Schock (SepsisCoag)³
4. Direkte orale Antikoagulantien (DOAKs) bei DIC⁴

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

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

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

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

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

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

Therapie der DIC

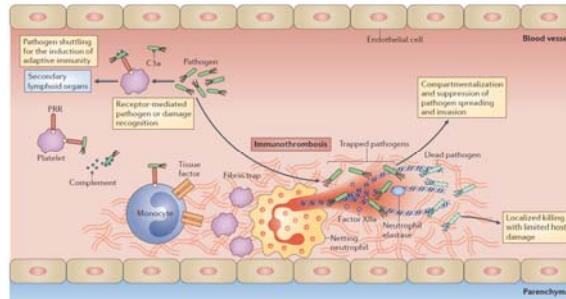
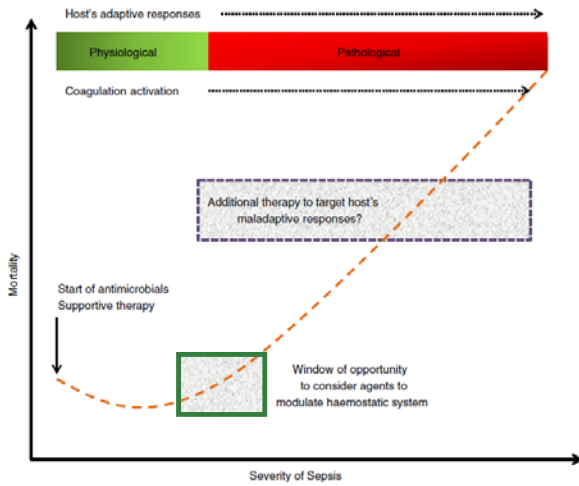
- Typ 1, 2 und 4 → Therapie der Grunderkrankung
- Typ 3 → Transfusion von Blutprodukten
- Bei aktiver Blutung (Typ 1 und 3) oder bei hohem Blutungsrisiko: TKs und/oder FFP
- Transfusionstrigger:
 - Thrombozyten ≤ 50 x 10⁹/l bei aktiver Blutung
 - Thrombozyten ≤ 10–20 x 10⁹/l bei hohem Blutungsrisiko
 - 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

TK Thrombozytenkonzentrat
 FFP Gefrorenes Frischplasma
 PT Prothrombinzeit
 PCC Prothrombinkomplex-Konzentrat

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

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

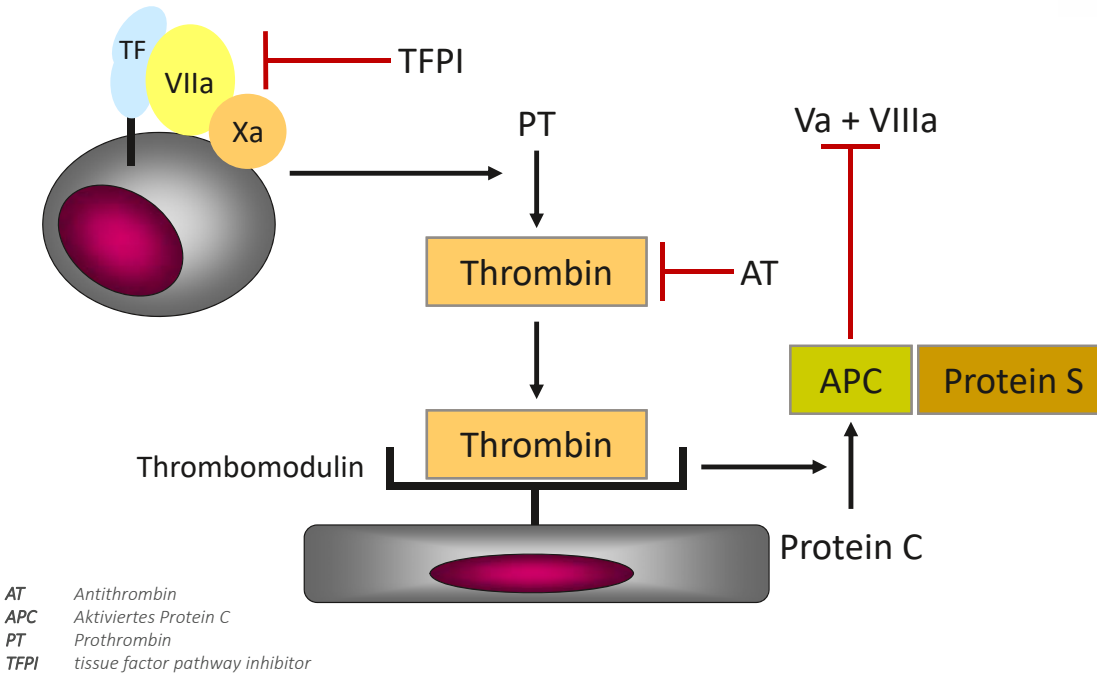
rhsTM (ART-123) bei Patienten mit septischer Koagulopathie (SCARLET)

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



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:

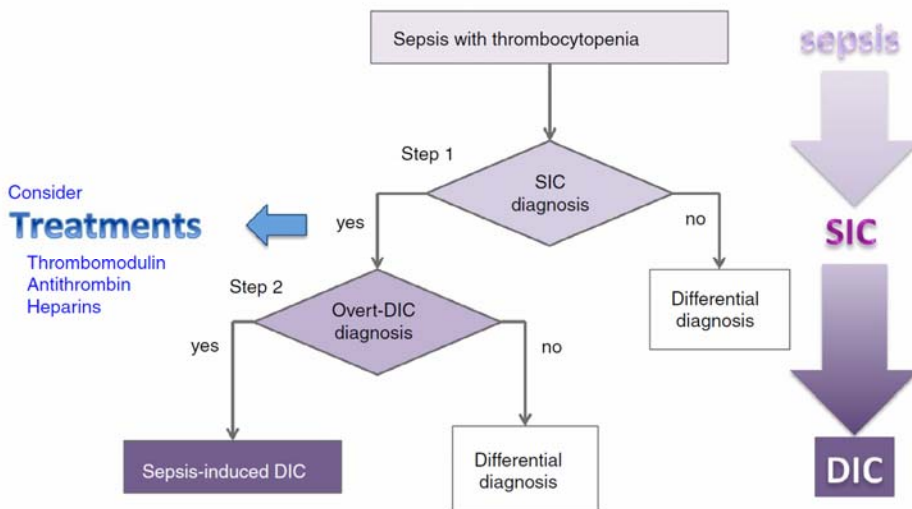
- Potenzieller Nutzen bei Patienten mit septischer Koagulopathie und kardiovaskulärer oder respiratorischer Dysfunktion

Septische Koagulopathie vs. DIC

Item	Score	ISTH overt DIC	SIC
		Range	Range
Platelet count ($\cdot 10^9/L$)	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

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

SCARLET

Wirksamkeitsendpunkt

- 28-Tages-Mortalität

Sicherheitsendpunkt

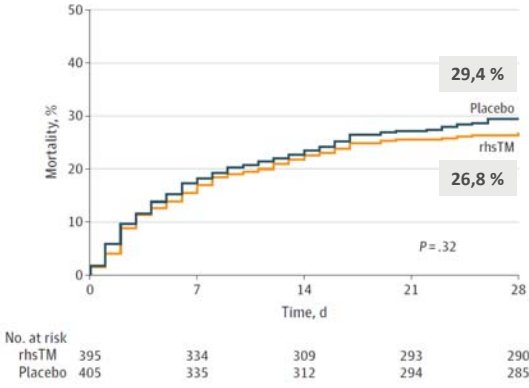
- Unerwünschte Ereignisse + schwerwiegende Blutungen bis Tag 28

Fallzahlkalkulation

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

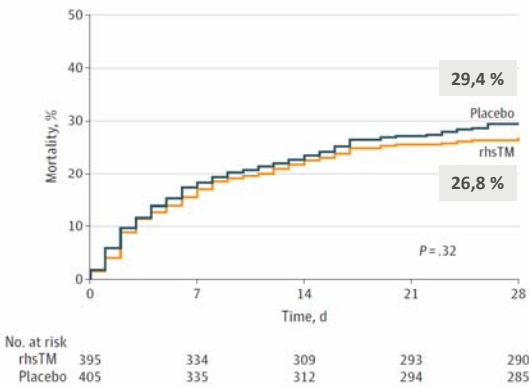
SCARLET

A Full analysis set

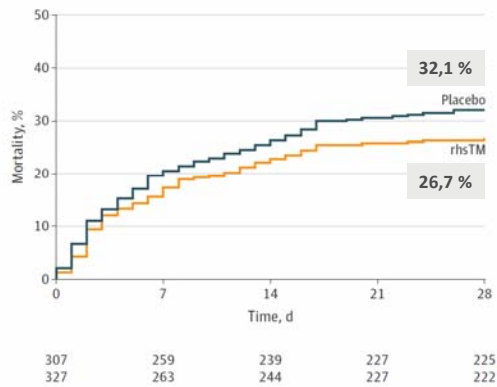


SCARLET

A Full analysis set



B Baseline coagulopathy subgroup



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

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

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

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

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

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

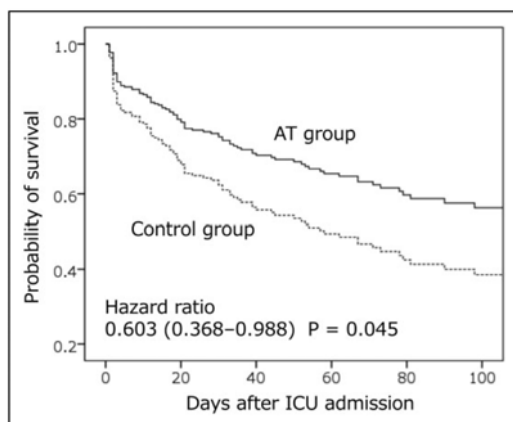
AT Antithrombin
SIRS systemic inflammatory response syndrome

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

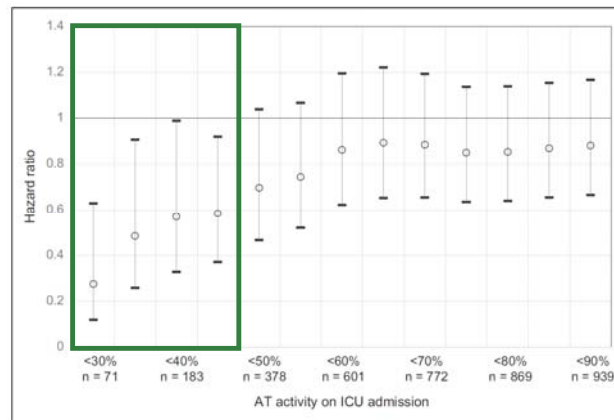
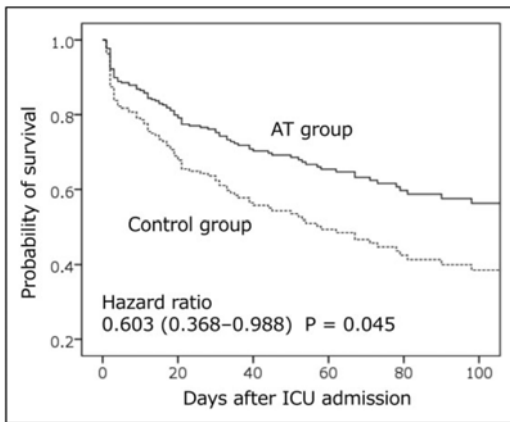
J-SEPTIC DIC



Patienten mit AT ≤ 43 %

AT Antithrombin

J-SEPTIC DIC



Patienten mit AT \leq 43 %

Keine erhöhte Rate transfusionsbedürftiger Blutungen
Keine tödlichen Blutungen

AT Antithrombin

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

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

Disseminierte intravasale Gerinnung

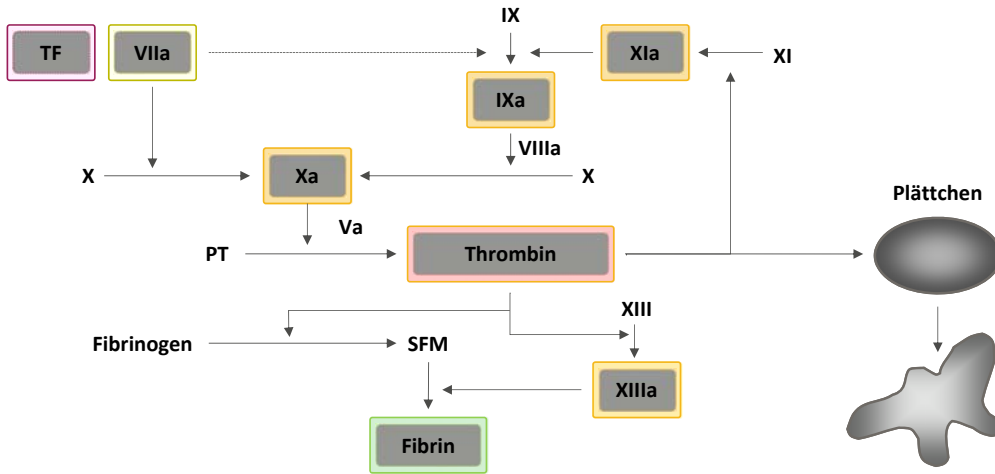
Diagnostik der DIC

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

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

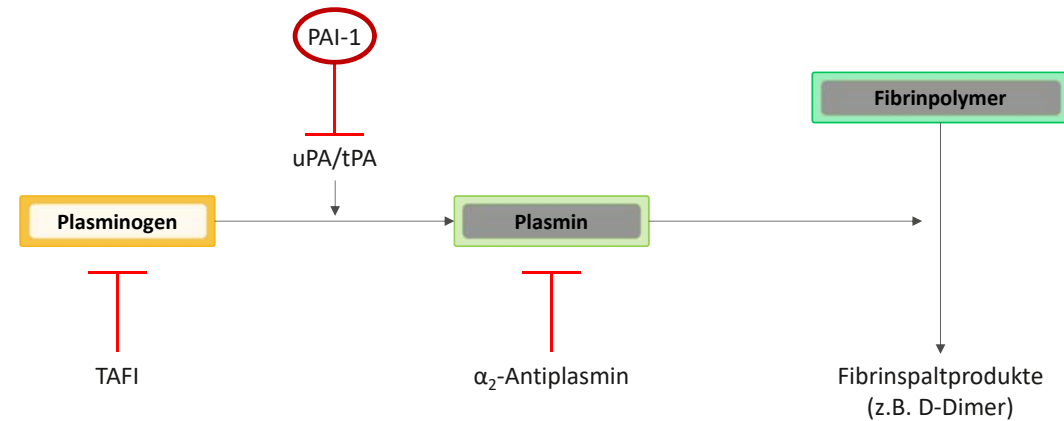
Taylor et al. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1327-30

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

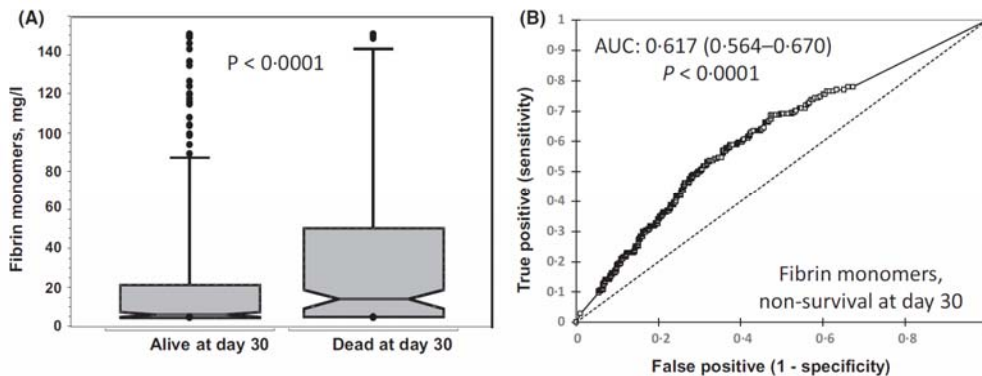
FGM Fibrinogenierungsmarker
ISTH International Society on Thrombosis and Haemostasis

SepsisCoag

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

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.

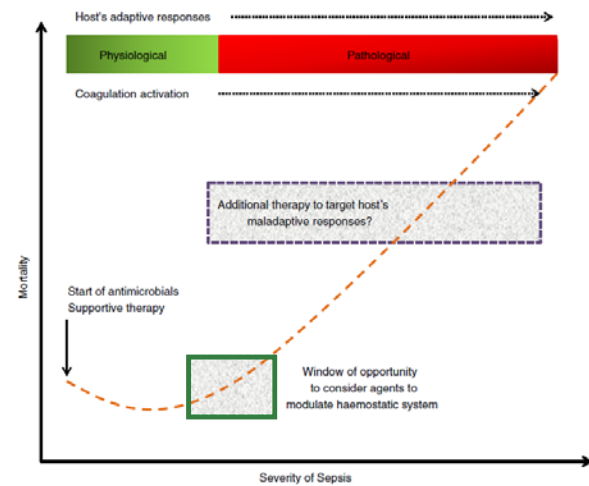
Direct Oral Anticoagulants for Disseminated Intravascular Coagulation: An Alliterative Wordplay or Potentially Valuable Therapeutic Interventions?

Semin Thromb Hemost 2020; 46: 457-64

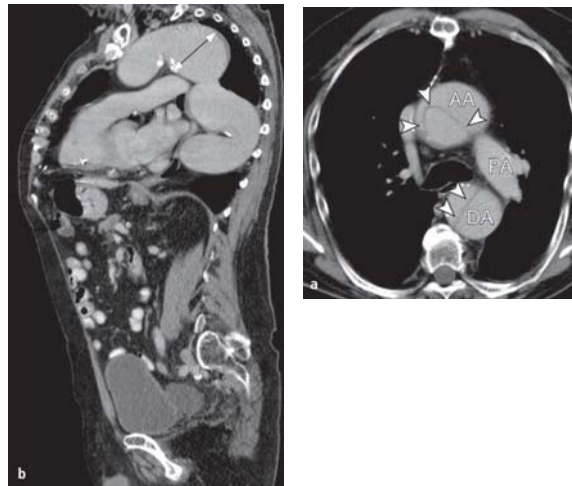
Disseminierte intravasale Gerinnung

Therapie der DIC

Antikoagulation bei septischer DIC: NMH oder UFH

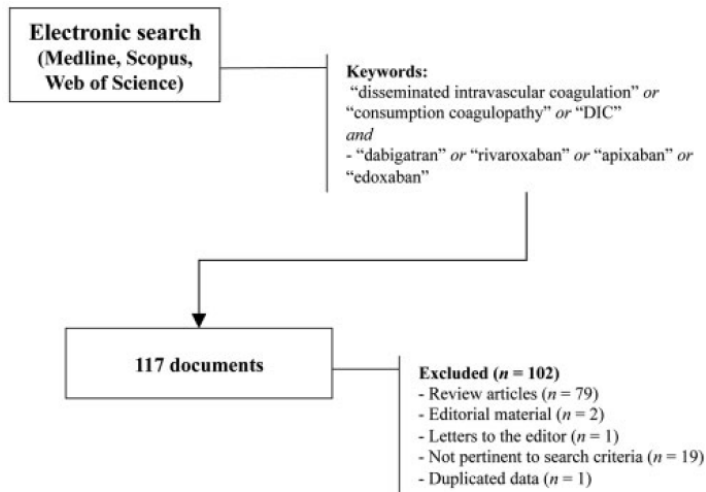


Antikoagulation bei vaskulär bedingter DIC: DOAKs?

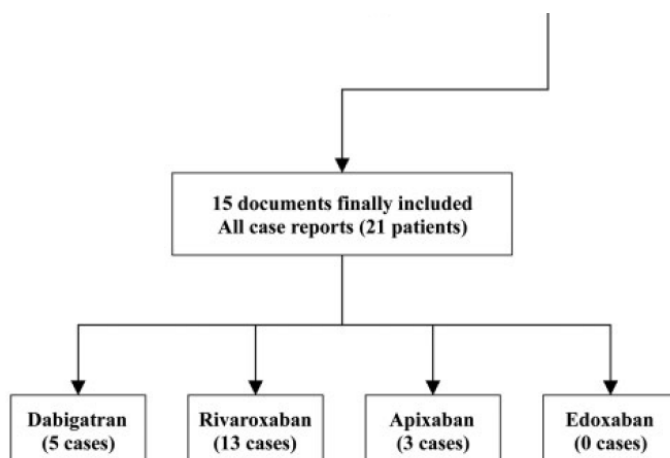


Tachil. J Thromb Haemost 2019; 17: 1586-9
 Janning et al. Hämostaseologie 2013; 33: S50-4

Antikoagulation bei DIC



Antikoagulation bei DIC



Antikoagulation bei DIC

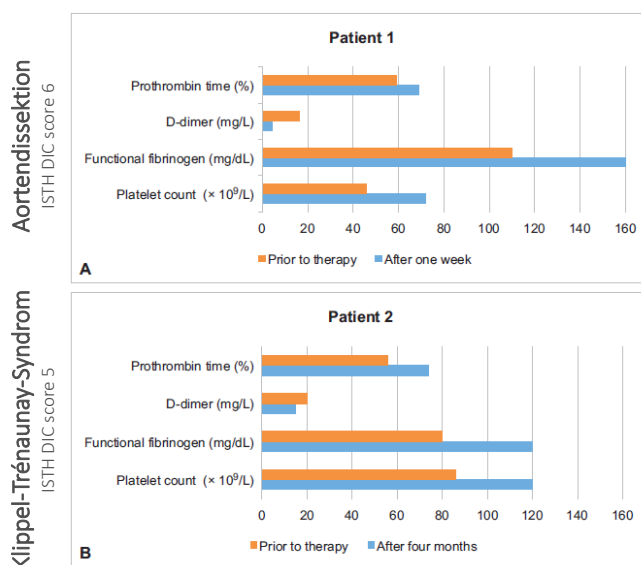
Bei 16/21 Patienten (76 %) Gefäßerkrankung Ursache der DIC

- 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 (†)

Antikoagulation bei DIC



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.