Antikoagulation bei Phlebothrombose und Lungenembolie

Harzklinikum
Dorothea Christiane Erxleben

Dr. med. T. Schilling

Klinikum Wernigerode | Zentrum für Innere Medizin | Gefäßzentrum
www.harzklinikum.com | www.gefaesszentrum-wernigerode.de

Interdisziplinäres IGc Gefässcentrum

VASOSONO - Fortbildungszentrum für vasculäre Ultraschalldiagnostik
| www.vasosono.de

AWMF
Interdisziplinäre S2k – Leitlinie

Diagnostik und Therapie
der Venenthrombose
und der Lungenembolie

Registernummer 065 - 002
Konsultationsfassung vom 1. Septembe

Federführende Fachgesellscha
Dt. Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaf

2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism

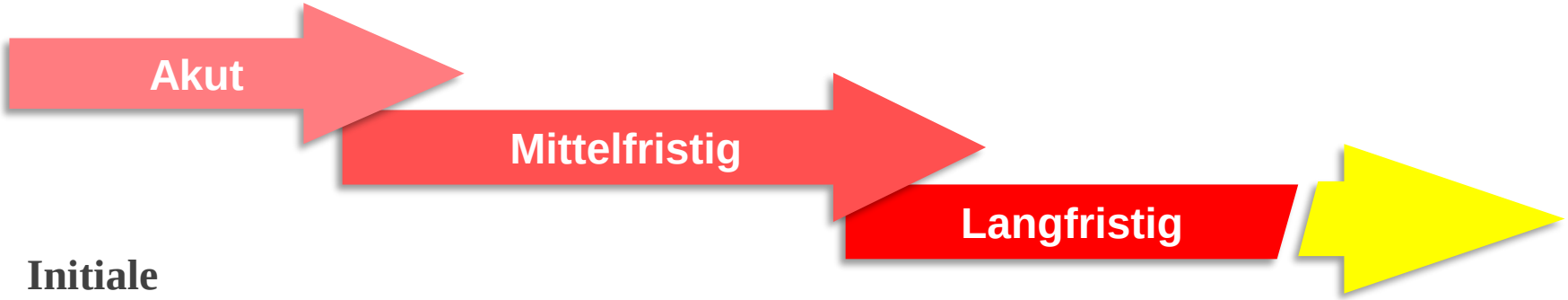
The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)

Endorsed by the European Respiratory Society (ERS)

Authors/Task Force Members: Stavros Konstantinides* (Chairperson) (Germany/Greece), Adam Torbicki* (Co-chairperson) (Poland), Giancarlo Agnelli (Italy), Nicolas Danchin (France), David Fitzmaurice (UK), Nazzareno Galiė (Italy), J. Simon R. Gibbs (UK), Menno Huisman (The Netherlands), Marc Humbert† (France) Nils Kucher (Switzerland), Irene Lang (Austria), Mareike Lankeit (Germany), John Lekakis (Greece), Christoph Maack (Germany), Eckhard Mayer (Germany), Nicolas Meneveau (France), Arnaud Perrier (Switzerland), Piotr Pruszczyk (Poland), Lars H. Rasmussen (Denmark), Thomas H. Schindler (USA), Pavel Svitil (Czech Republic), Anton Vonk Noordegraaf (The Netherlands), Jose Luis Zamorano (Spain),

Konstantinides S et al., Eur Heart J 2014; 35:3033-69

VTE – Phasen der Erkrankung & Therapie



Initiale Antikoagulation

Erhaltungstherapie 3-6 Monate

Verlängerte Erhaltungstherapie >6 Monate

Initialtherapie

Substanzen zur VTE-Therapie

Tab. 2: Initiale Antikoagulation und Erhaltungstherapie bei Venenthrombose / Lungenembolie (= 3 - 6 Mon. nach Ereignis) - Stand: September 2015

Wirkstoff/-gruppe	Präparat	Hersteller	Initiale Dosis / Startmedikation	Erhaltungsdosis	Anwendung	Laborkontrolle /Test
NM- Heparine						
Certoparin	Mono-Embolex® 8000 I.E. Therapie	Aspen Germany	8000 IE	* 8000 IE	2x sc /	
Dalteparin	Fragmin®	Pfizer	100 IE/kg KG	* 100 IE/		
	Fragmin®	Pfizer	200 IE/kg KG			
Enoxaparin**	Clexane®	Sanofi				
Nadroparin	Fraxiparine®	Aspen				cht erforderlich, i-Xa-Test
	Fraxodi®					
Reviparin	Clivarin®					
	Clivarodi®					
Tinzaparin	innohep®					
Pentasaccharid						
Fondaparinux	Arixtra®			kg	x sc / d	i.d.R. nicht erforderlich, ggf. Anti-Xa-Test
UF-Heparine						
Heparin-Calcium	Heparin-Calci					
Heparin-Natrium	Heparin-Natriu	ratiopharm	Bolus 5000IE, dann 15-20 IE/kg KG/h	* ca. 15-20 IE/kg KG/h	Bolus iv, dann iv- Infusion oder 2x sc / d	immer erforderlich mit aPTT
Direkte orale Antikoagulanzien						
Dabigatranetexilat	Pradaxa®	Boehringer Ingelheim International GmbH	NMH, UFH oder FDX mind. 5 Tage.	150 m	d	i.d.R nicht erforderlich, ggf. Spiegel bestimmen
Rivaroxaban	Xarelto®	Bayer Healthcare	15 mg 2x/d oral 3 Wo.	20 mg	d	
Apixaban	Eliquis®	Bristol-Myers Squibb	10 mg 2x/d oral 1 Wo.	5 mg	2x oral / d	
Edoxaban	Lixiana®	Daiichi-Sankyo	NMH, UFH oder FDX mind. 5 Tage.	60 mg	1x oral / d	
Vitamin K-Antagonisten* **						
Phenprocoumon	Marcumar® Falithrom®,	Meda Pharma GmbH & Co Hexal AG	6 mg/d am 1. und 2. Tag; NMH, UFH od. FDX parallel bis INR ≥2,0	ca. 1,5 - 4,5 mg allein weiter bei INR ≥ 2,0	1x oral / d	immer erforderlich, INR-Zielbereich 2,0-3,0
Warfarin-Natrium	Coumadin® 5 mg	Bristol-Myers Squibb	2,5-5 mg/d am 1. und 2. Tag; NMH, UFH od. FDX parallel bis INR ≥2,0	ca. 2,5 - 10,0 mg allein weiter bei INR ≥ 2,0	1x oral / d	

NMH = Niedermolekulare Heparine; UFH = Unfraktionierte Heparine: FDX = Fondaparinux; IE = Internationale Einheiten; KG = Körpergewicht;
* **Präparatespezifische Zulassungssituation** beachten, s. auch Fließtext; ** Enoxaparin mit 1,5 mg/kg KG/d und ***Acenocoumarol (Sintrom®) zugelassen in A / CH
Vor Therapiebeginn sind die **Fachinformationen der Hersteller** zu beachten, insbesondere wg. der vorgegebenen **Dosisreduktionen in Risikogruppen**

Wegen der Gefahr der Lungenembolie ist nach Diagnose einer TVT der sofortige Beginn einer therapeutischen Antikoagulation erforderlich. Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit kann mit der Behandlung bereits begonnen werden, bevor die Sicherung der Diagnose durch Bildgebung erfolgt ist.

In prolongierter Erhaltungstherapie 2x2,5 mg

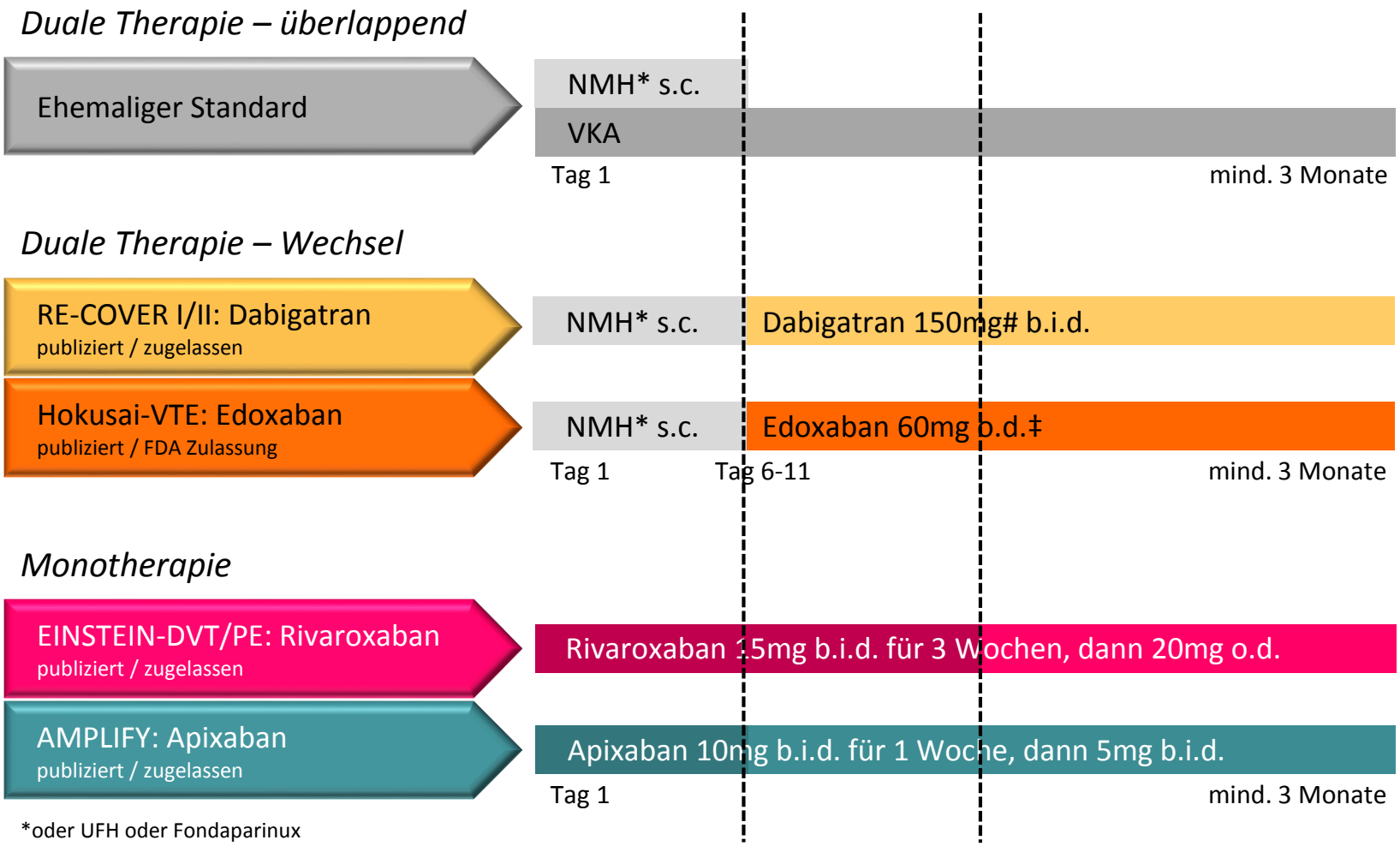
S2-Leitlinie AWMF Diagnostik und Therapie der Phlebothrombose und Lungeneembolie Reg.-Nr.: 065-002

NOACs in der Akutbehandlung der VTE

	EINSTEIN DVT (3)	EINSTEIN PE (4)	RE-COVER (1)	RE-COVER II (2)	AMPLIFY (5)	HOKUSAI (5)
Studien-medikation	**Rivaroxaban**	**Rivaroxaban**	**Dabigatran**	**Dabigatran**	**Apixaban**	**Edoxaban**
Design der Nicht-unterlegenheits-studien	Offene Studie	Offene Studie	Doppelblinde Studie	Doppelblinde Studie	Doppelblinde Studie	Doppelblinde Studie
Symptomatische Ereignisse	**TVT**	**LE**	**TVT + LE**	**TVT + LE**	**TVT + LE**	**TVT + LE**
Patientenanzahl	3.449	4.833	2.539	2.568	5.395	8.240
Gesamt	N = 8.282		N = 5.107		5.395	8.240
Patientenzahl nach Art des Index-Ereignisses	TVT (3449) = 42% LE (4833) = 58%		TVT (1749) = 69% LE (786) = 31%	--	TVT (3532) = 65% LE (1836) = 34%	TVT (4921) = 60% LE (3319) = 40%

- 1. RE-COVER: Schulman S et al. New Engl J Med 2009; 361:2342-52; 2. RE-COVER II: Schulman S et al. Lancet 2013; 3. EINSTEN-DVT: The EINSTEIN Investigators New England J Med 2010; 363: 2499-2510; 4. EINSTEIN-PE: The EINSTEIN-PE Investigators New England J Med 2012; 366: 1287-97; 5. AMPLIFY: Agnelli G. et al. New England J Med 2013: 369:799-808; 6. The Hokusai-VTE Investigators N Engl J Med 2013; 369:1406-1415

NOAC - Behandlungsstrategien



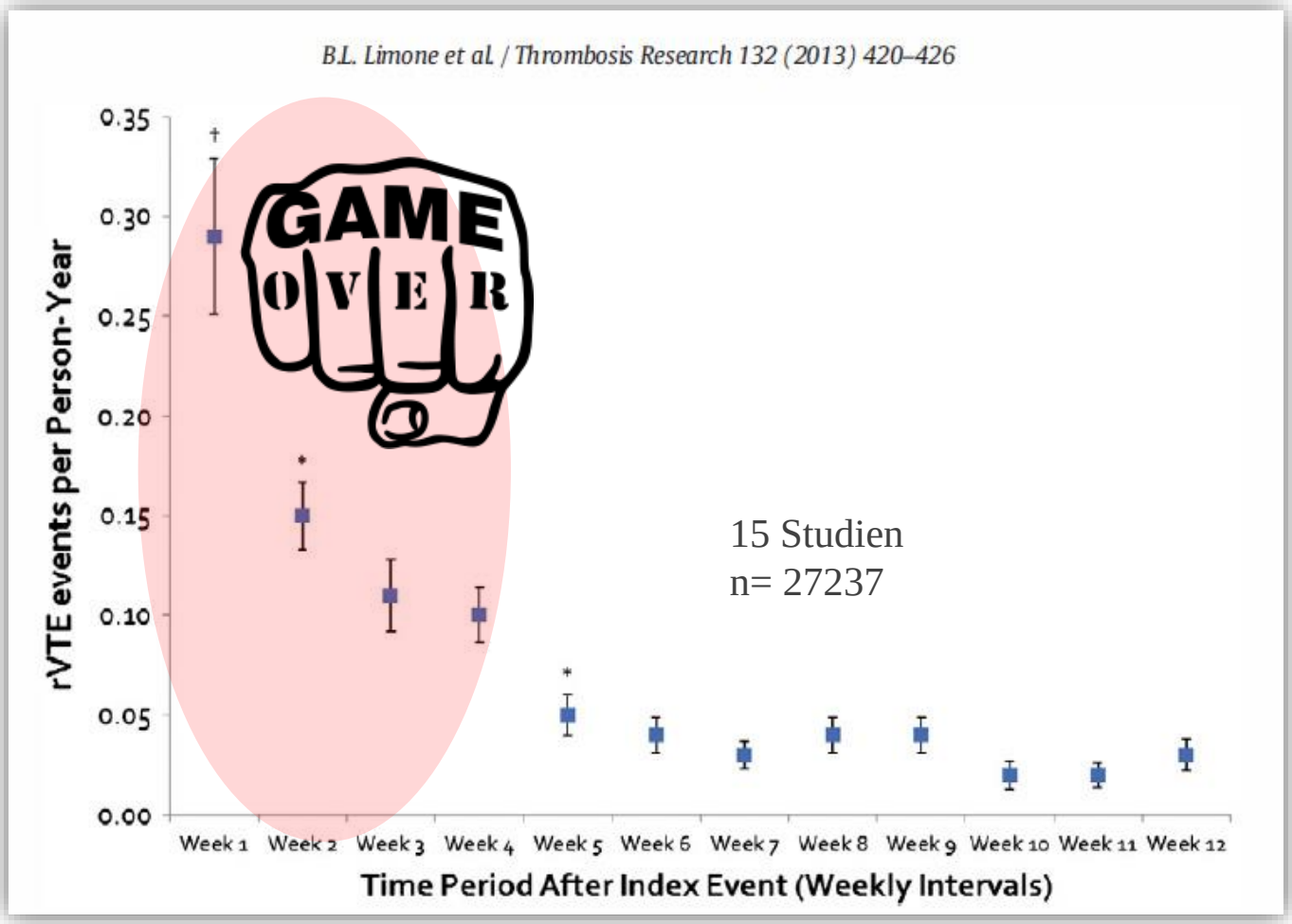
*oder UFH oder Fondaparinux

Dabigatran 110mg b.i.d. für Patienten >80 Jahre oder bei Co-Mediakation mit Verapamil

‡ Edoxaban 30mg o.d. für Patienten mit GFR 30-50ml/min oder <60kg oder Medikation mit starken P-gp-Inhibitoren

modifiziert nach M Lankeit, S Konstantinides, Der Kardiologe 2013

VTE-Rezidive im zeitlichen Verlauf

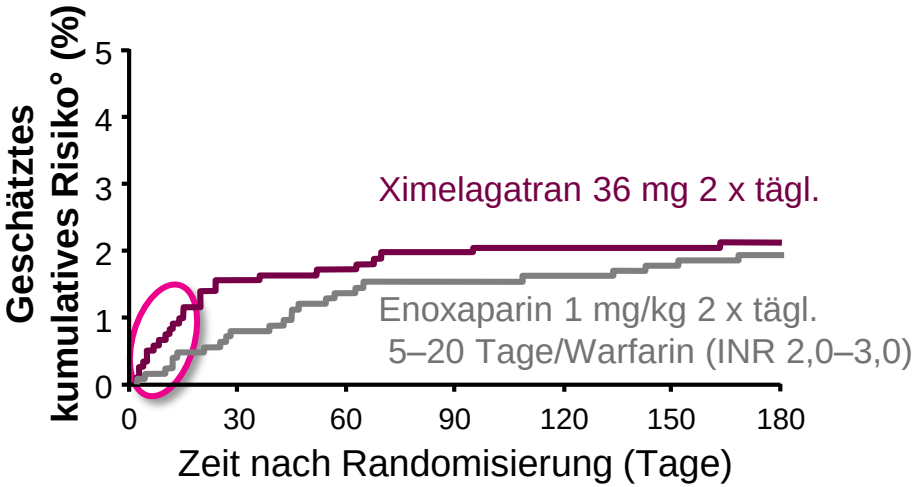


B.L. Limone et al. / Thrombosis Research 132 (2013) 420–426

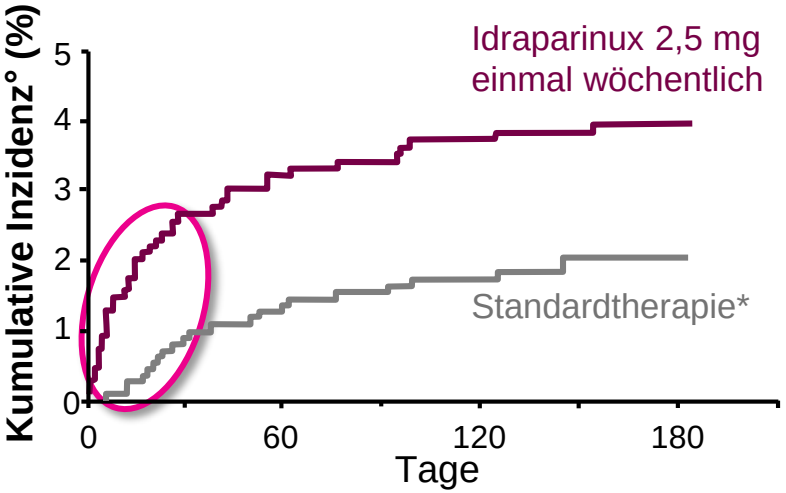
Therapie der Venösen Thromboembolie
Frühe intensivierte Antikoagulation

VTE-Rezidive in der frühen Behandlungsphase

Evidenz für frühe VTE-Rezidive in der THRIVE-Studie mit Ximelagatran[1]



Evidenz für frühe VTE-Rezidive in der van Gogh-PE-Studie mit Idraparinux[2]

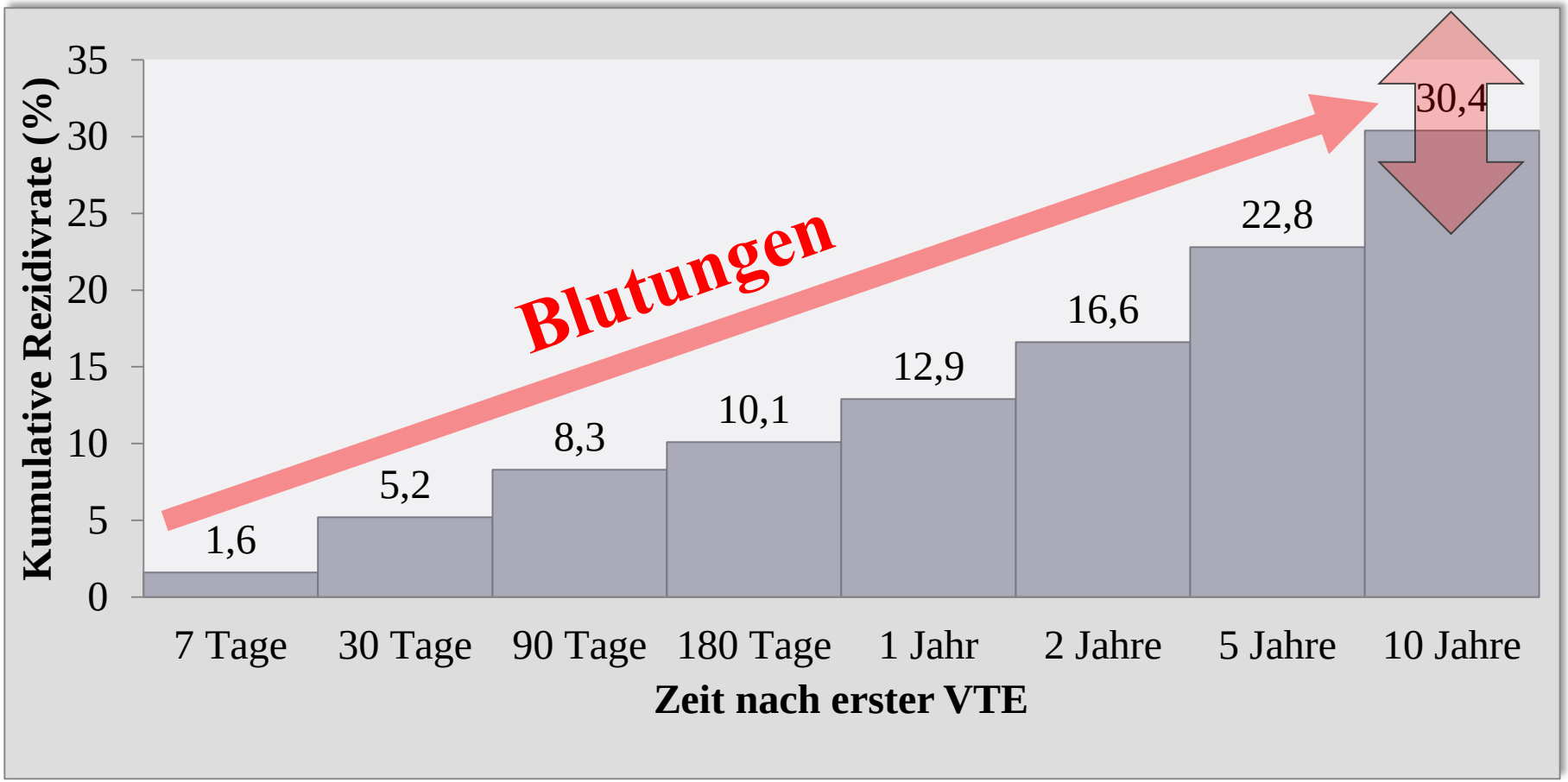


Die frühe Separation der Kurven kann auf einen Bedarf an intensivierter Antikoagulation in der Akutphase hindeuten.

*Heparin gefolgt von einer adjustierten Dosis VKA für 3 oder 6 Monate, °Venöser Thromboembolien
INR: International normalized ratio, PE: Lungenembolie, VTE: Venöse Thromboembolie

1. Fiessinger *et al.* JAMA 2005;293:681-9; 2. The van Gogh Investigators N Engl J Med 2007;357:1094-1104.

VTE- Rezidivraten



Heit JA, et al. *Arch Intern Med* 2000;160:761-768.

Erhaltungstherapie

Substanzen zur VTE-Therapie

Tab. 2: Initiale Antikoagulation und Erhaltungstherapie bei Venenthrombose / Lungenembolie (= 3 - 6 Mon. nach Ereignis) - Stand: September 2015

Wirkstoff/-gruppe	Präparat	Hersteller	Initiale Dosis / Startmedikation	Erhaltungsdosis	Anwendung	Laborkontrolle /Test
NM- Heparine						
Certoparin	Mono-Embolex® 8000 I.E. Therapie	Aspen Germany	8000 IE	* 8000 IE	2x sc / d	i.d.R. nicht erforderlich, ggf. Anti-Xa-Test
Dalteparin	Fragmin®	Pfizer	100 IE/kg KG	* 100 IE/kg KG	2x sc / d	
	Fragmin®	Pfizer	200 IE/kg KG	* 200 IE/kg KG	1x sc / d	
Enoxaparin**	Clexane®	Sanofi	1,0 mg/kg KG	* 1,0 mg/kg KG	2x sc / d	
Nadroparin	Fraxiparine®	Aspen Germany	0,1 ml/10kg KG	* 0,1 ml/10kg KG	2x sc / d	
	Fraxodi®	Aspen Germany	0,1 ml/10kg KG	* 0,1 ml/10kg KG	1x sc / d	
Reviparin	Clivarin®	Mylan Healthcare GmbH	0,6 ml bei KG 45-60 kg	* 0,6 ml bei KG 45-60 kg	2x sc / d	
	Clivarodi®	Mylan Healthcare GmbH	0,6 ml bei KG > 60 kg	* 0,6 ml bei KG > 60 kg	1x sc / d	
Tinzaparin	innohep®	LEO Pharma GmbH	175 IE/kg KG	* 175 IE/kg KG	1x sc / d	
Pentasaccharid						
Fondaparinux	Arixtra®	Aspen Germany	7,5 mg 5 mg bei KG < 50 kg 10 mg bei KG > 100 kg	* 7,5 mg 5 mg bei KG < 50 kg 10 mg bei KG > 100 kg	1x sc / d	i.d.R. nicht erforderlich, ggf. Anti-Xa-Test
UF-Heparine						
Heparin-Calcium	Heparin-Calcium®	ratiopharm	Bolus 5000IE, dann 15-20 IE/kg KG/h	* ca. 15-20 IE/kg KG/h	Bolus iv, dann iv- Infusion oder 2x sc / d	immer erforderlich mit aPTT
Heparin-Natrium	Heparin-Natrium®	B.Braun Melsungen, ratiopharm				
Direkte orale Antikoagulanzien						
Dabigatranetexilat	Pradaxa®	Boehringer Ingelheim International GmbH	NMH, UFH oder FDX mind. 5 Tage.	150 m[illegible]	[illegible]d	i.d.R nicht erforderlich, ggf. Spiegel bestimmen
Rivaroxaban	Xarelto®	Bayer Healthcare	15 mg 2x/d oral 3 Wo.	20 mg[illegible]	[illegible]d	
Apixaban	Eliquis®	Bristol-Myers Squibb	10 mg 2x/d oral 1 Wo.	5 mg	2x oral / d	
Edoxaban	Lixiana®	Daiichi-Sankyo	NMH, UFH oder FDX mind. 5 Tage.	60 mg	1x oral / d	
Vitamin K-Antagonisten* **						
Phenprocoumon	Marcumar® Falithrom®,	Meda Pharma GmbH & Co Hexal AG	6 mg/d am 1. und 2. Tag; NMH, UFH od. FDX parallel bis INR ≥2,0	ca. 1,5 - 4,5 mg allein weiter bei INR ≥ 2,0	1x oral / d	immer erforderlich, INR-Zielbereich 2,0-3,0
Warfarin-Natrium	Coumadin® 5 mg	Bristol-Myers Squibb	2,5-5 mg/d am 1. und 2. Tag; NMH, UFH od. FDX parallel bis INR ≥2,0	ca. 2,5 - 10,0 mg allein weiter bei INR ≥ 2,0	1x oral / d	

In prolongierter Erhaltungstherapie 2x2,5 mg

NMH = Niedermolekulare Heparine; UFH = Unfraktionierte Heparine: FDX = Fondaparinux; IE = Internationale Einheiten; KG = Körpergewicht;
* **Präparatespezifische Zulassungssituation** beachten, s. auch Fließtext; ** Enoxaparin mit 1,5 mg/kg KG/d und ***Acenocoumarol (Sintrom®) zugelassen in A / CH
Vor Therapiebeginn sind die **Fachinformationen der Hersteller** zu beachten, insbesondere wg. der vorgegebenen **Dosisreduktionen in Risikogruppen**

S2-Leitlinie AWMF Diagnostik und Therapie der Phlebothrombose und Lungeneembolie Reg.-Nr.: 065-002

Studiendesigns für eine verlängerte Prophylaxe rezidivierender VTE*

Studie	Behandlung vor Randomisierung	Design	Studienmedikation	Vergleichs-präparat	Behandlungs-dauer
RE-MEDY[1]	3-12 Monate VKA	Doppelblind	**Dabigatran** 150 mg BID	**Warfarin**	bis zu 36 Monate
RE-SONATE[1]	6-18 Monate VKA	Doppelblind	**Dabigatran** 150 mg BID	**Plazebo**	6 Monate
EINSTEIN-Extension[2]	6-12 Monate VKA oder Rivaroxaban	Doppelblind	**Rivaroxaban** 20 mg SID	**Plazebo**	6-12 Monate
AMPLIFY-EXT Verlängerte Therapie[3]	6-12 Monate Antikoagulation	Doppelblind	**Apixaban** **2,5 mg oder 5 mg** BID	**Plazebo**	12 Monate

*** Es gibt keine direkten Vergleichsstudien zwischen den verschiedenen NOACs. Vergleichende Aussagen sind daher nur begrenzt bzw. indirekt möglich.**

1. Schulman S. et al. *New England J Med* 2013; 368: 709-18; 2. The EINSTEIN Investigators *New England J Med* 2010; 363: 2499-2510; 3. Agnelli G. et al. *New England J Med* 2013; 368: 699-708

…die neue VTE-Leitlinie

Nach **3 bis 6 Monaten ist eine akute Venenthrombose (TVT) in der Regel ausreichend behandelt**;

eine kürzere Behandlungsdauer provoziert eine deutlich höhere Rezidivrate [Schulman et al. 2008], [Schulman et al. 1995].

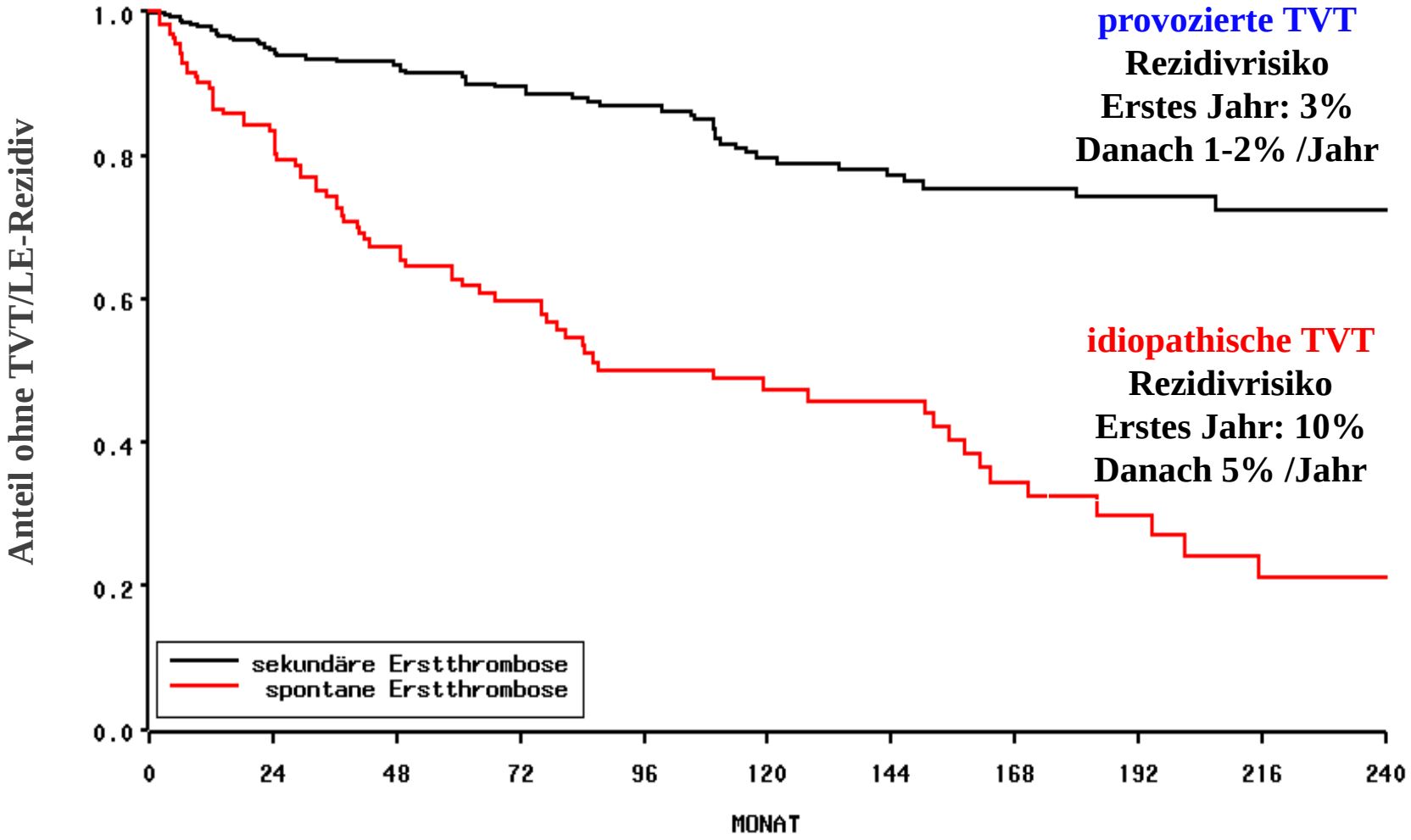
Zu diesem Zeitpunkt muss dann geprüft werden, ob die Antikoagulation beendet werden kann, oder **ob es sinnvoll ist**, sie noch **für einen längeren Zeitraum fortzuführen** [Kearon and Akl 2014].

AWMF
Interdisziplinäre S2k – Leitlinie
Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie
Registernummer 065 - 002 - Konsultationsfassung vom 1. September 2015

Risikoanalyse

VTE-Rezidiv (exclusive Thrombophilie)

Life Table Analyse: Rezidivthrombose: spontane vs. provozierte Erst-TVT



Log-Rank p=0.0001
Wilcoxon p=0.0001

Zotz et al. Hämotherapie 13/2009. Zotz et al. Gefäßmedizin.net 4/2009

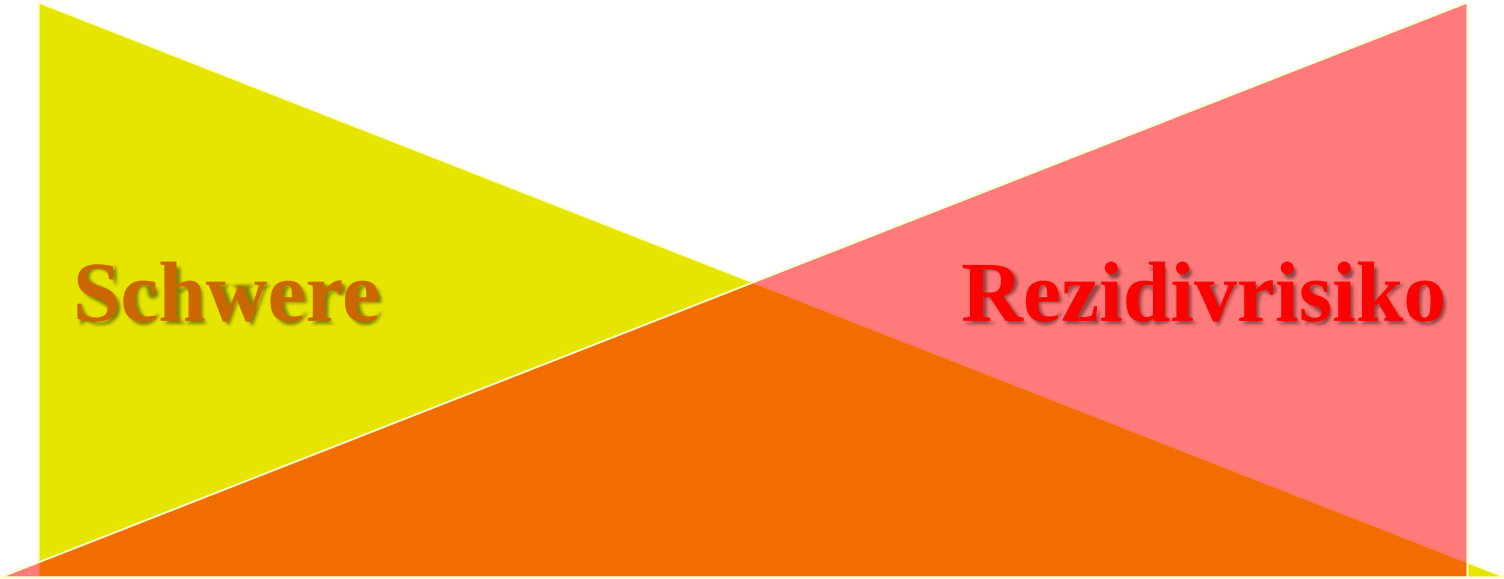
Schwere des Provokationsfaktors und Spontanrezidive

starke Trigger z.B.

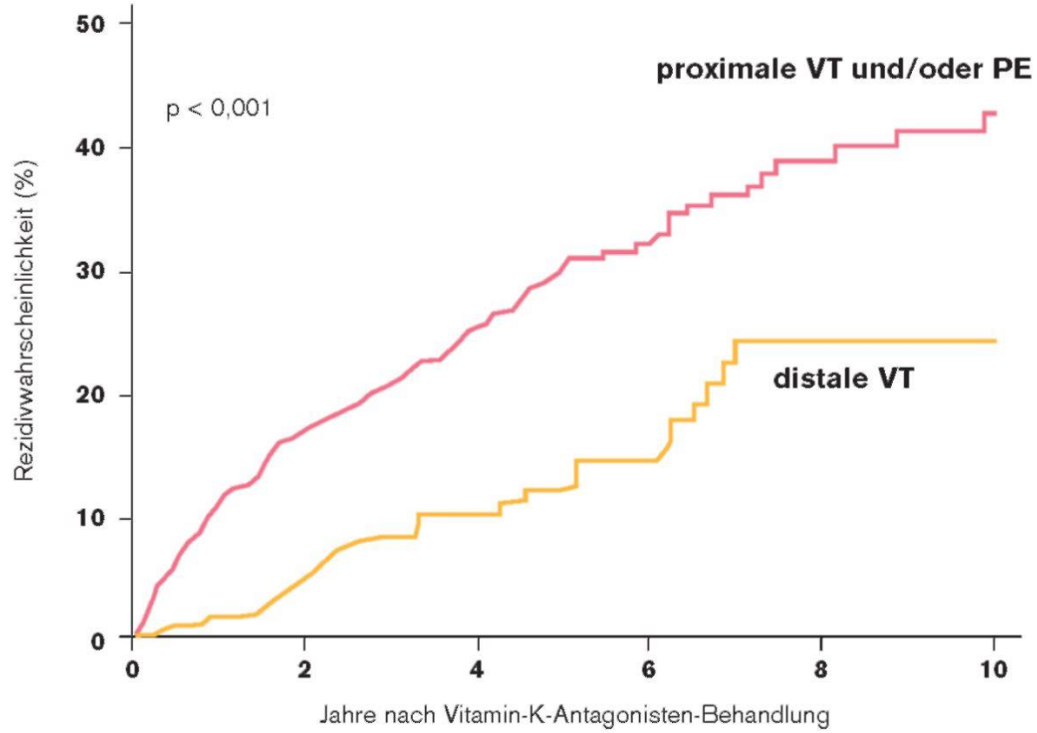
- Gipsimmobilisation
- Fraktur einer Extremität
- Operation mit Vollnarkose
- Bettlägerigkeit > 3d
- aktive Krebserkrankung

Schwächere Trigger zB.

- Schwangerschaft, Wochenbett,
- östrogenhaltige Kontrazeptiva
- Flugreisen > 6h



VTE- Rezidivraten nach Lokalisation

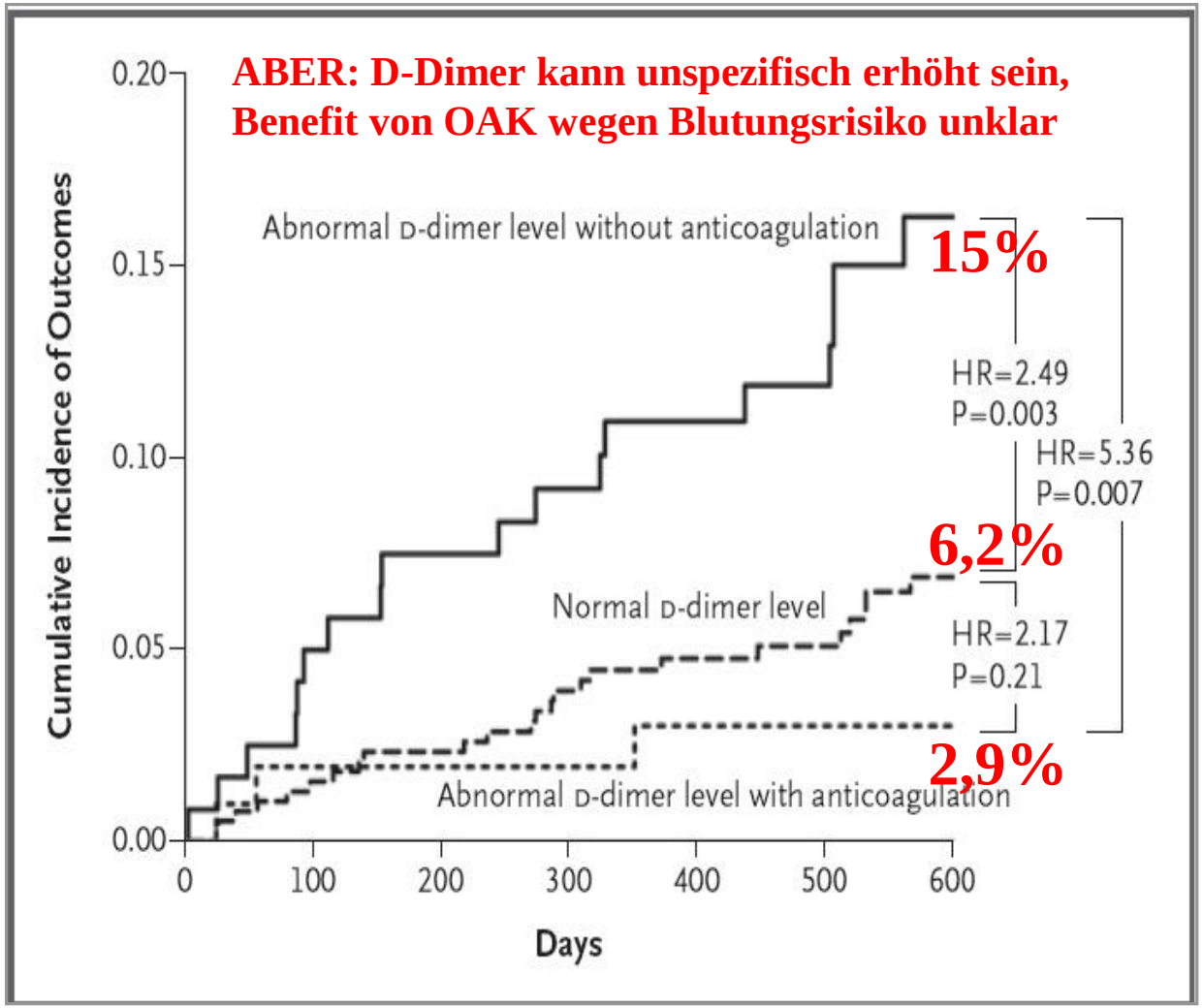


Anzahl der Patienten						
Proximale VT und/oder PE	752	399	228	114	55	33
Distale VT	181	120	92	64	38	20

Abb.: Rezidivrisiko von Patienten mit einer erstmaligen spontanen Venenthrombose (VT) oder Pulmonalembolie (PE). Die Daten entstammen der Austrian Study on Recurrent Venous Thromboembolism (AUREC).

Prolong Studie

Rezidiv TVT innerhalb 17 Monaten



Palareti et al , D-Dimer Testing to Determine the Duration of Anticoagulation Therapy
NEJM Volume 355:1780-1789 October 26, 2006 Number 17

OAK-Therapiedauer nach Ultraschallbefund ausrichten?

Rezidiv TVT innerhalb 33 Monaten

- **deutliche femoropopliteale Restthromben (nach unprovozierter TVT) zum Ende der Antikoagulations-phase determinieren 2,5-faches Rezidivrisiko**
  - **(Prandoni P. et al Ann Intern Med 2002; 127: 955-960)**

- **US-gestütze Entscheidung verbessert Prognose vs. fixe Therapiedauer**
  - **(Prandoni P. et al Ann Intern Med 2009; 150 (9): 577-585)**

  - **US-gestützt: 11,9% Rezidivrate**
  - **Fix 17,2% Rezidivrate**

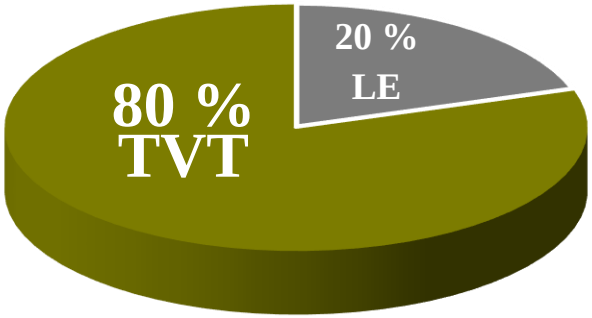
Rezidivrisiko: TVT vs. LE

✠ Letalität

TVT	3 %
LE ~	21 %

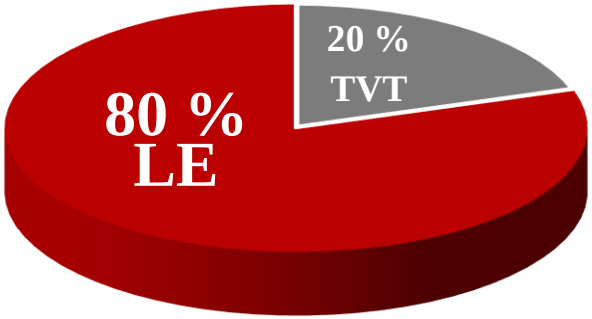
TVT

Rezidiv



LE

Rezidiv



TVT = Tiefe Venen-Thrombose
LE = Lungenembolie

Kearon C, J Thromb Thrombolysis 2011; 31: 295 - 300; Schulman S, J Thromb Haemost 2006; 4: 734 - 42; Douketis et al. 1998
Konstantinides S, Janssens U, Mayer E: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.; 2009: 1 - 29

Dauer der oralen Antikoagulation (OAK) - venöse Thromboembolie -

distale (US) TVT (idiopathisch, provoziert, Rezidiv)	3 Mo. (2B)
proximale TVT + PE sekundär getriggert	3 -6 Monate

---

idiopathisch - proximale Erst-TVT/LE weiter nach Nutzen-Risiko-Bewertung	3 -6 Mo. mind. prolongiert?
idiopathisch – proximal – Rezidiv	prolongiert

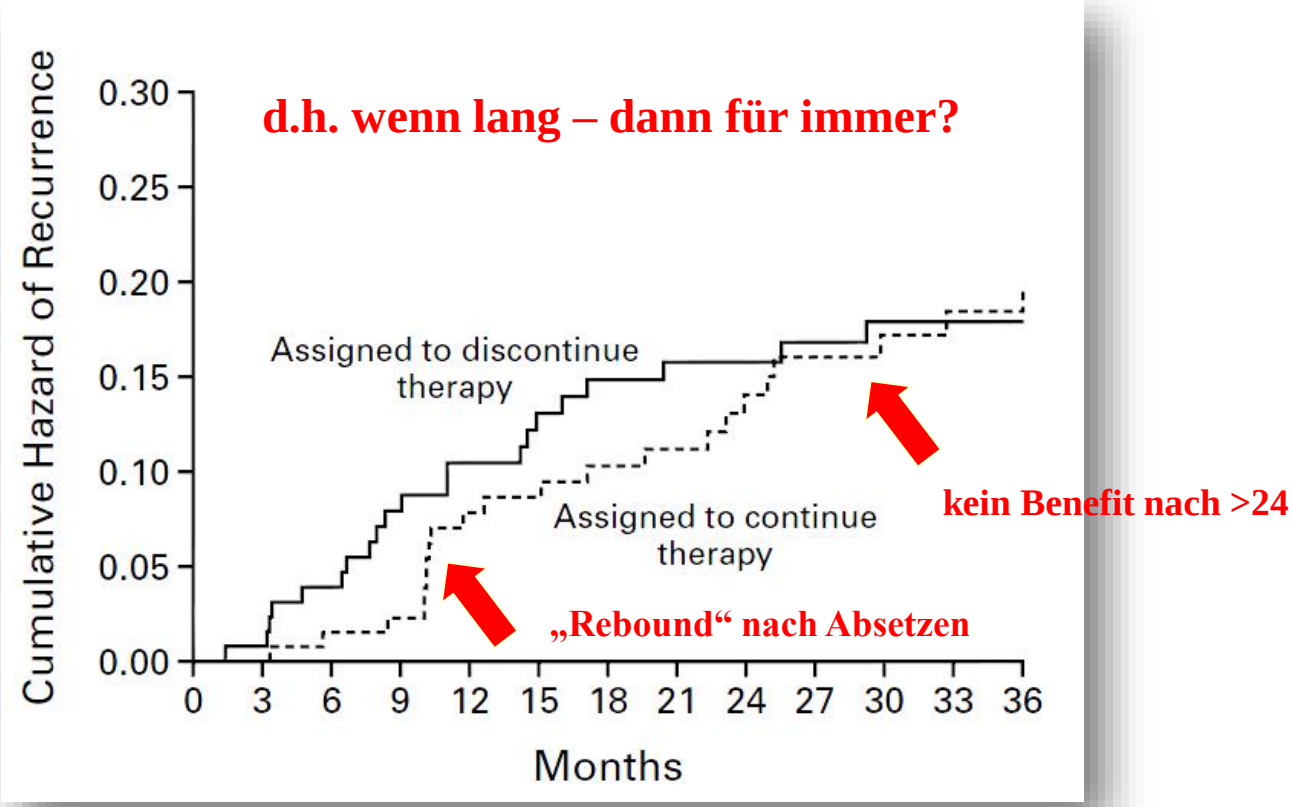
3 - 6 MONATE

PROLONGIERT

S2-Leitlinie AWMF Diagnostik und Therapie der Phlebothrombose und Lungeneembolie Reg.-Nr.: 065-002

Wie lange? Warum?

- **bei idiopathischer TVT ist der Benefit einer prolongierten Therapie (1Jahr) nach Beendigung nicht anhaltend**

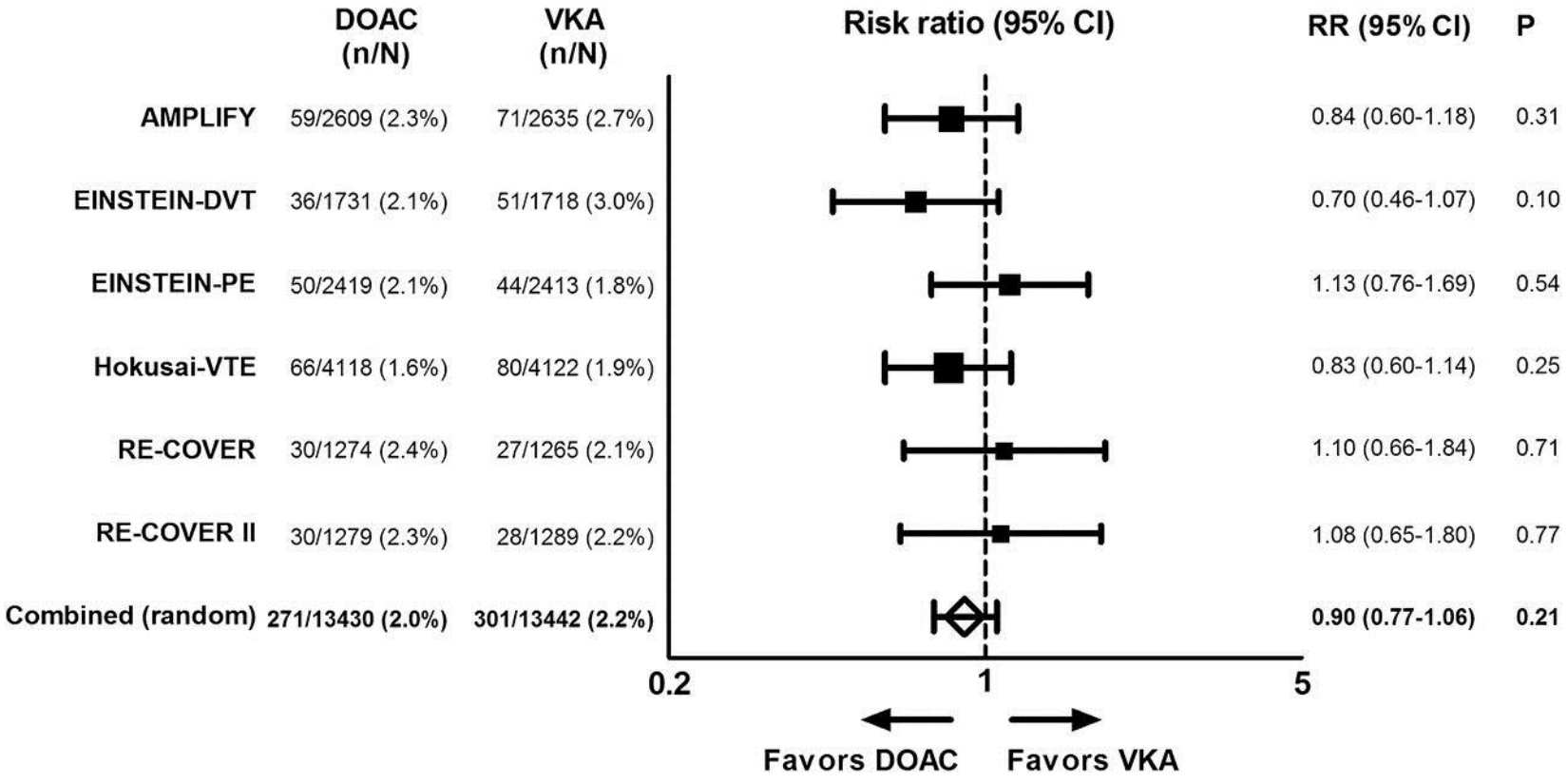


Rezidivrate nach 1. idiopathischer TVT ; INR 2-3 ; 12 Monate vs. 3 Monate

Agnelli G. et al, NEJM 2001; 345165-9

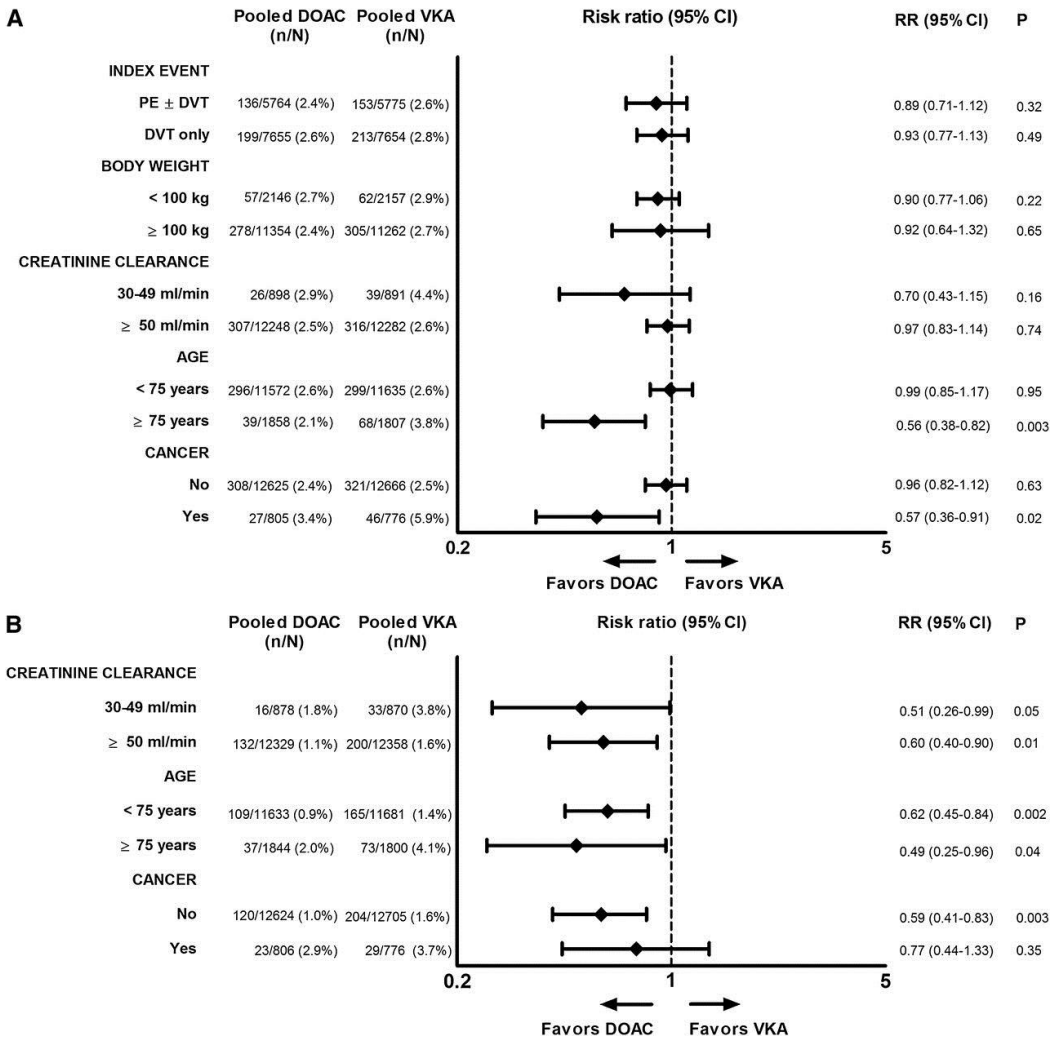
Analyse 1

First recurrent VTE or VTE-related death.



Nick van Es et al. Blood 2014;124:1968-1975
©2014 by American Society of Hematology

First recurrent VTE or VTE-related death in specific subgroups.



Nick van Es et al. Blood 2014;124:1968-1975

©2014 by American Society of Hematology

blood

Analyse 2

Wirksamkeit und Sicherheit in der verlängerten Sekundärprophylaxe

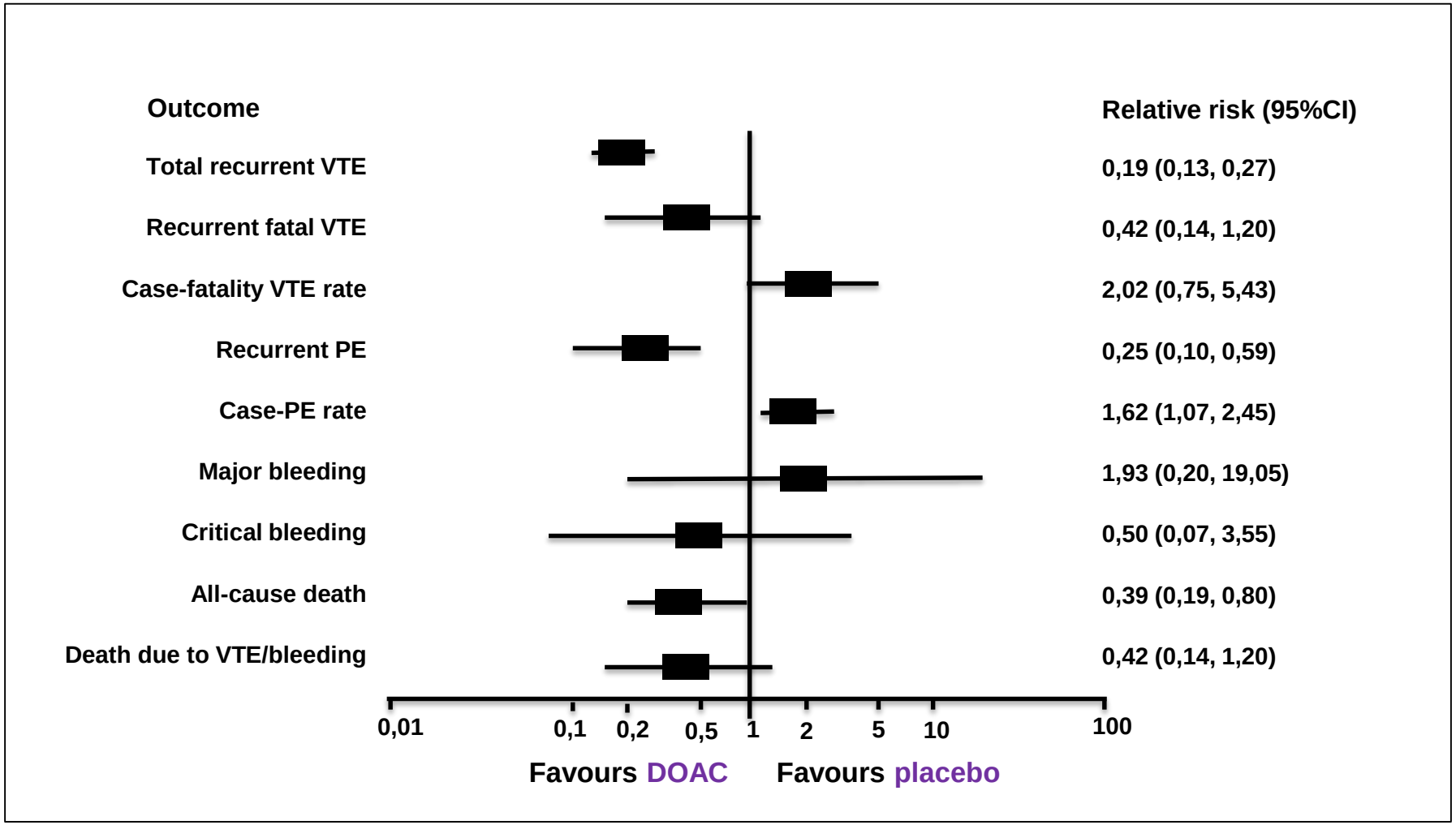


Figure 3. Forest plots of outcomes during extended therapy (DOAC vs placebo; RRs, 95% confidence intervals). Random effects (DerSimonian and Laird). No fatal bleedings were reported in extended therapy studies comparing the DOAC with placebo, and only I study reported at least I major or critical bleeding in the placebo group. Therefore, RRs of fatal and critical bleedings as well as case fatality and case critical bleeding rates could not be calculated. Heterogeneity VTE: total recurrent VTE $I^2 = 3.5\%$, P = .35; recurrent fatal VTE $I^2 = 0\%$; P = .51; case fatality rate $I^2 = 0\%$, P = .45; recurrent PE $I^2 = 41.7\%$, P = 18., case PE rate $I^2 = 5\%$, P = .35; heterogeneity major bleeding: total major bleeding $I^2 = 62.2\%$, P = .07; heterogeneity deaths: all-cause death $I^2 = 0\%$, P = .91; death due to VTE/bleeding $I^2 = 0\%$, P =.51.

Galanis et al. Current Therapeutic Res 2014; 76: 76-83

Risikoanalyse
Blutung

…die neue VTE-Leitlinie

Das **Blutungsrisiko bei Langzeitantikoagulation** hängt von weiteren Risikofaktoren des Patienten ab. Im Gegensatz zu Patienten mit Vorhofflimmern existiert jedoch für Patienten mit venöser Thromboembolie **kein validierter S**

Metaanalysen belegen … **für die gesamte Gruppe der DOACs eine signifikante Reduktion der Majorblutungen um ca. 40% gegenüber VKA** [van der Hulle et al. 2014b], [van Es et al. 2014]. Signifikant verringerte Häufigkeiten fanden sich dabei insbesondere für **intrakranielle Blutungen, tödliche Blutungen und auch für klinisch relevante Nicht-Majorblutungen**. Die Ergebnisse waren konsistent bei Betrachtung verschiedener Subgruppen von Patienten (Lungenembolie vs. Beinvenenthrombose, Körpergewicht > 100 kg, moderate Niereninsuffizienz mit GFR >30 bzw. <60 ml/min, Alter > 75 Jahre und Tumorerkrankung).

Die in Studien ermittelten Blutungswahrscheinlichkeiten unter Behandlung mit DOACs sind geeignet, die Entscheidung für oder gegen eine verlängerte Erhaltungstherapie sowie auch die Auswahl des Antikoagulans mit zu beeinflussen.

AWMF Interdisziplinäre S2k – Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie
Registernummer 065 - 002 - Konsultationsfassung vom 1. September 2015

…sicherheitsprofil der …schiedenen Antikoagulanzien zu berücksichtigen.

AWMF
Interdisziplinäre S2k – Leitlinie
Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie
Registernummer 065 - 002 - Konsultationsfassung vom 1. September 2015

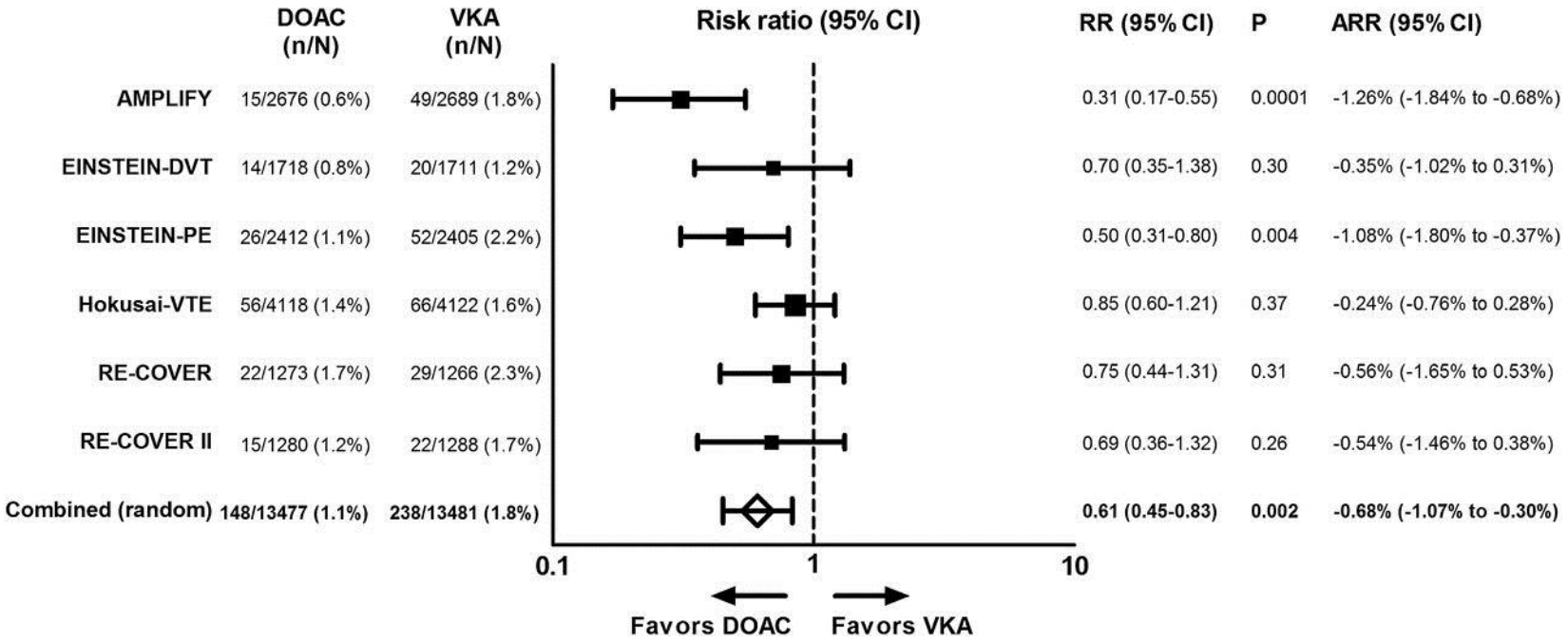
EINSTEIN DVT und EINSTEIN PE – Analyse der Major-Blutungen

Outcome	**Rivaroxaban** (N=4130)		**Enoxaparin/VKA** (N=4116)		HR (95% CI) p-value
	n	%	n	%	
Major bleeding*	**40**	**1.0**	**72**	**1.7**	0.54 (0.37–0.79) p=0.002
Fatal	3	<0.1	8	0.2	
Retroperitoneal	0	0	1	<0.1	
Intracranial	2	<0.1	4	<0.1	
Gastrointestinal/thorax	1	<0.1	3	<0.1	
In a critical site	**10**	**0.2**	**29**	**0.7**	
Retroperitoneal	1	<0.1	8	0.2	
Intracranial	3	<0.1	10	0.2	
Intraocular	3	<0.1	3	<0.1	
Pericardial	0	0	2	<0.1	
Intra-articular	0	0	4	<0.1	
Adrenal/pulmonary/abdominal	3	<0.1	2	<0.1	
Fall in hemoglobin ≥2 g/dl and/or transfusions ≥2 units	27	0.7	37	0.9	

***Some patients had >1 event**

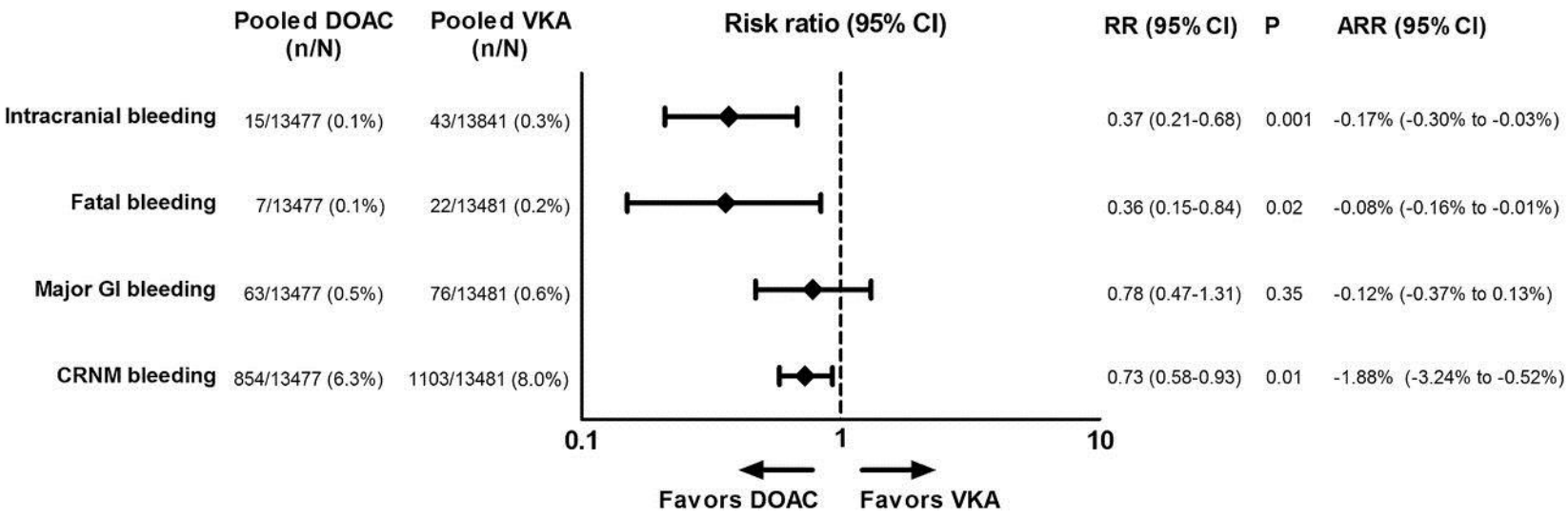
Analyse 3

Major bleeding.



Nick van Es et al. Blood 2014;124:1968-1975
©2014 by American Society of Hematology

Intracranial, major gastrointestinal, fatal, and clinically relevant non-major bleeding.



Nick van Es et al. Blood 2014;124:1968-1975

©2014 by American Society of Hematology

blood

Dauer der oralen Antikoagulation (OAK) Nutzen-Risiko-Bewertung

Kriterium	**für** fortgesetzte Therapie	**gegen** fortgesetzte Therapie
Risikofaktor	fortbestehend	passager
Genese	unklar	getriggert
Rezidiv	ja	nein
Blutungsrisiko	gering	hoch
Bisherige Antikoagulationsqualität	gut	schlecht
D-Dimere (nach Therapieende)	erhöht	normal
Residualthrombus	vorhanden	fehlend
Geschlecht	Mann	Frau
Thrombus-Ausdehnung	langstreckig	kurzstreckig
Thrombus-Lokalisation	proximal	distal
Schwere Thrombophilie	ja*	nein**
Patientenpräferenz	dafür	dagegen

* z.B. Antiphospholipid-Syndrom,
** z.B. Heterozygote Faktor V- oder heterozygote Prothrombinmutation

… und bei Pulmonalarterienembolie?

ESC-Empfehlungen für die Dauer der Antikoagulation

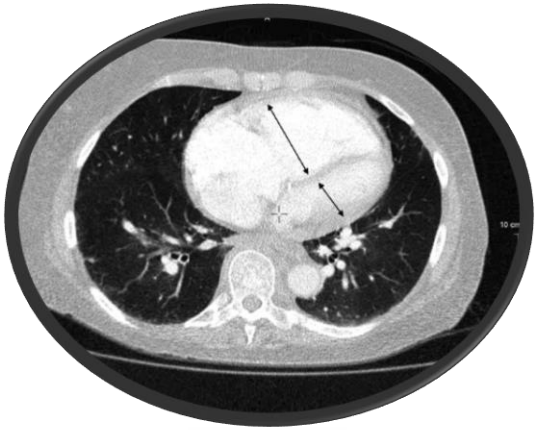
Für Patienten mit einer LE, die sekundär auf einen vorübergehenden Risikofaktor auftritt, wird eine orale Antikoagulation über 3 Monate empfohlen.	**I**	**B**
Für Patienten mit unprovozierter LE wird eine orale Antikoagulation für mindestens 3 Monate empfohlen.	**I**	**A**
Eine verlängerte orale Antikoagulation sollte bei Patienten mit einer ersten Episode einer unprovozierten LE und geringem Blutungsrisiko in Erwägung gezogen werden.	**IIa**	**B**
Eine antikoagulatorische Behandlung mit unbegrenzter Dauer wird für Patienten mit einer zweiten Episode einer unprovozierten LE empfohlen.	**I**	**B**
Rivaroxaban (20 mg 1x tägl.), Dabigatran (150 mg 2x tägl., oder 110 mg 2x tägl. für Patienten > 80 Jahren oder solche mit begleitender Verapamil-Therapie) oder Apixaban (2,5 mg 2x tägl.) sollte als Alternative zu einem VKA in Erwägung gezogen werden (außer bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung), wenn eine verlängerte Antikoagulation notwendig ist.	**IIa**	**B**
Bei Patienten mit verlängerter Antikoagulation sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis für eine solche Verlängerung in regelmäßigen Intervallen wieder ermittelt werden.	**I**	**C**
Bei Patienten, die eine orale Antikoagulation ablehnen oder eine jegliche orale Antikoagulation nicht vertragen, kann Aspirin zur verlängerten Sekundärprophylaxe von VTE in Erwägung gezogen werden.	**IIb**	**B**

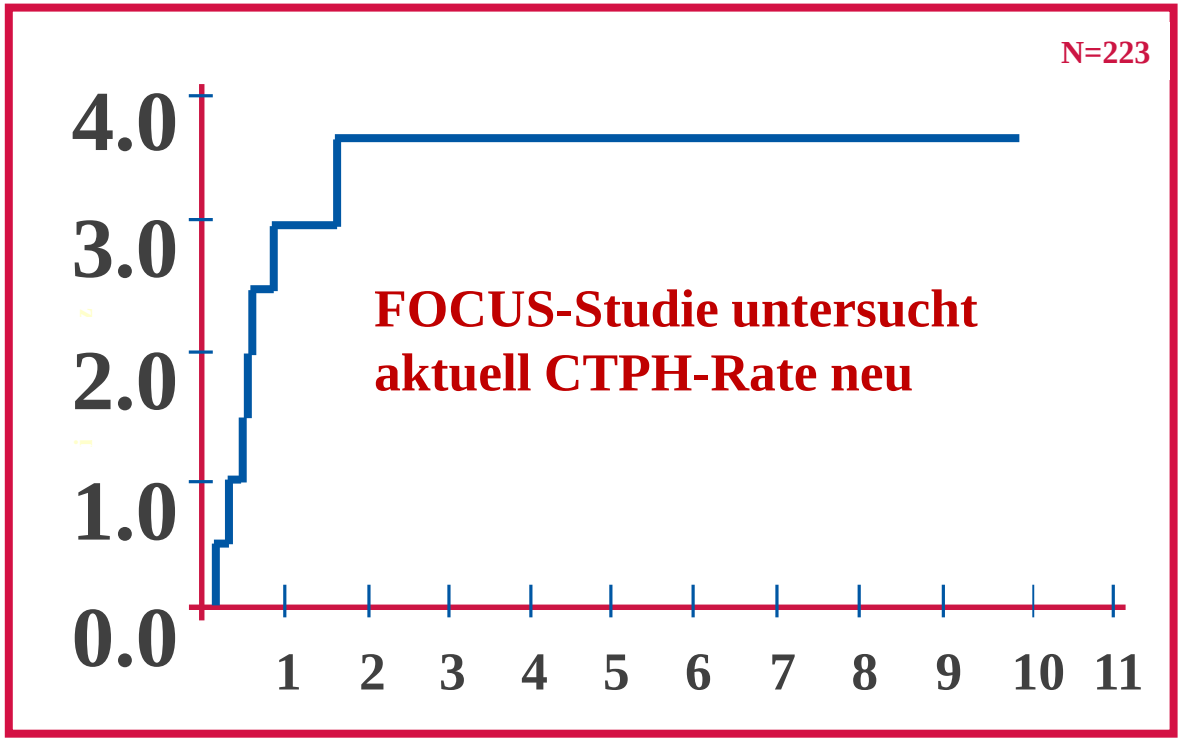
LE: Lungenembolie, VKA: Vitamin-K-Antagonist, VTE: venöse Thromboembolie

Konstantinides *et al.* ESC Guidelines. Eur Heart J 2014;35:3033–3080.

Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTPH)

- Kumulative Inzidenz einer CTPH bei Patienten mit akuter LE:
  - 1,0% nach 6 Monaten
  - 3,1% nach 1 Jahr
  - 3,8% nach 2 Jahren





Pengo V et al; for Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 2004;350:2257-2264.

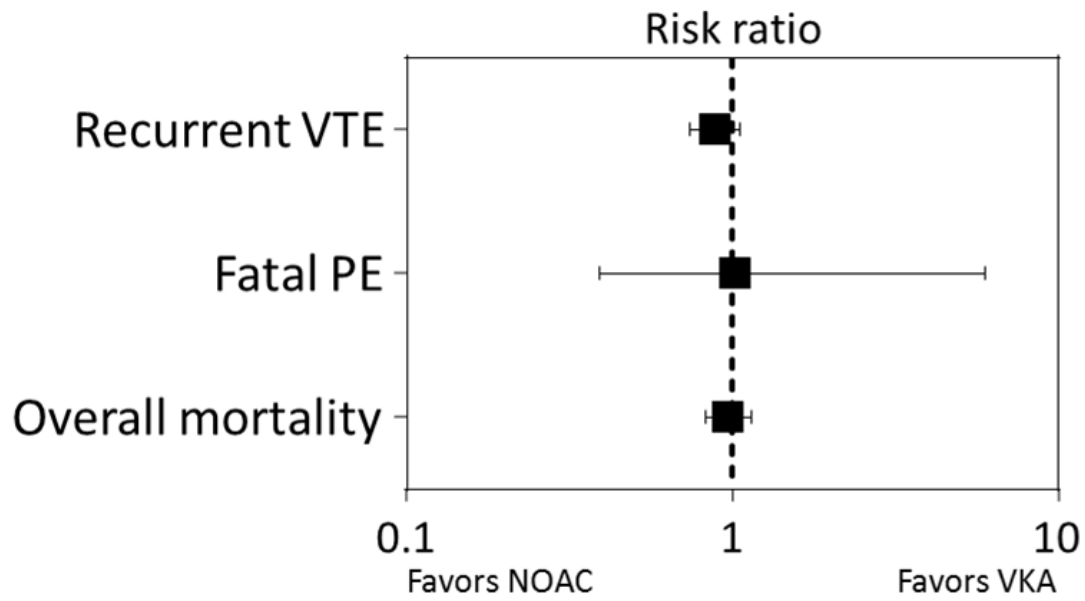
chronische thromboembolische pulmonale Hypertension

- **lebenslange OAK mit INR 2-3 (IC)**
- **daher bei initial pulmonaler Hypertonie / RV-Dysfunktion vor Beendigung der OAK Duplex-Beinvenen + TTE!**
- bei zentraler Lokalisation und hoher Expertise ist für einige Patienten mit CTPH die Pulmonale Thrombendarteriektomie eine Option (IC)
- Letztere profitieren evtl. vom Cavafilter (2C)
- wenn inoperabel ggf. Versuche mit pharmakologischen Methoden oder pulmonaler Ballonangioplasie (2C)

Analyse 4

NOAKs zur Therapie der LE: Effektivität

Meta-analysis of the 5 “mega-trials” with 24 455 patients (RECOVER II not included)



	Risk Ratio	95% CI
Recurrent VTE	0.88	0.74-1.05
Fatal PE	1.02	0.39-5.96
Overall mortality	0.97	0.83-1.14

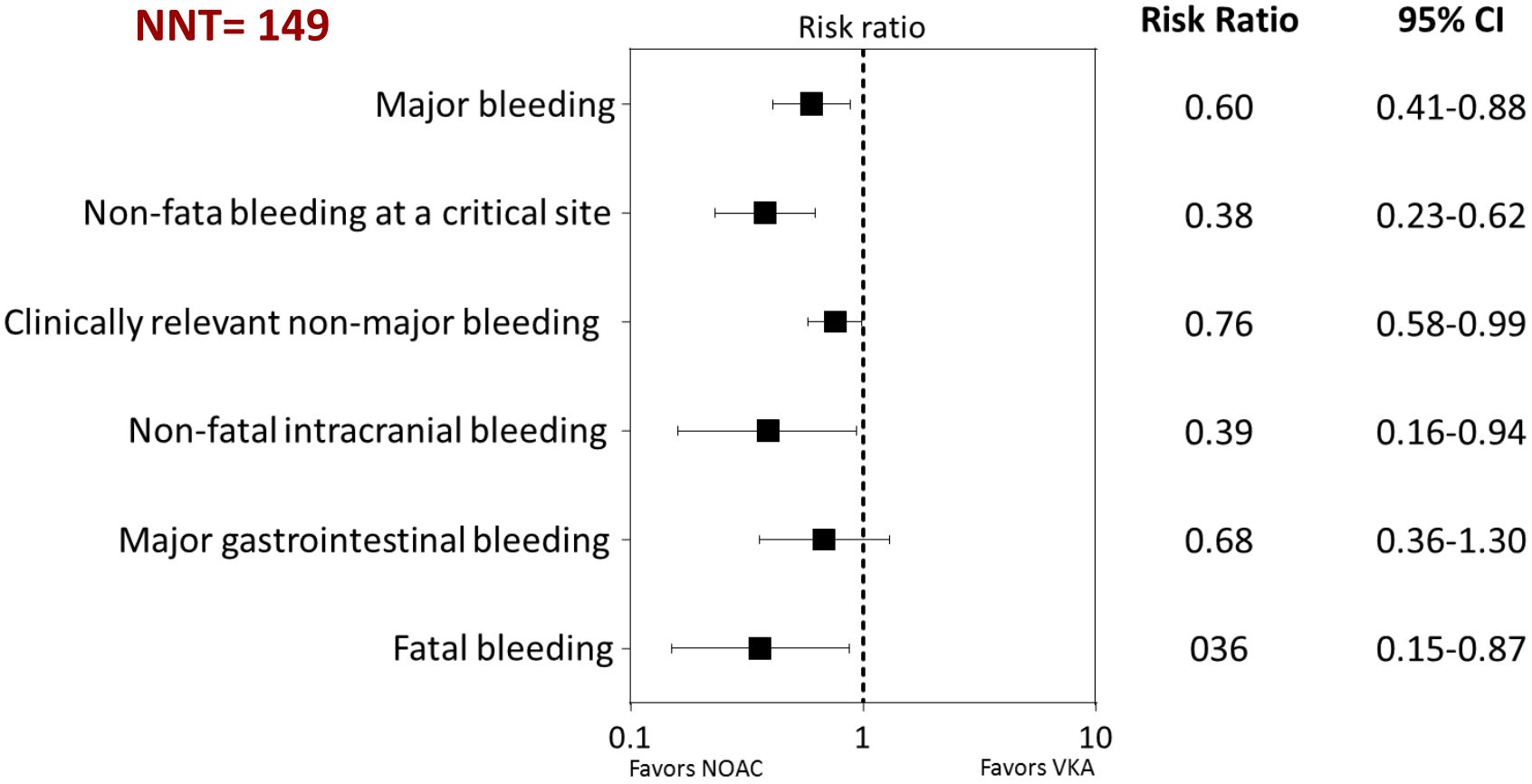
Courtesy FA Klok / T van der Hulle

T van der Hulle. J Thromb Haemost 2014; 12:320-328

432DE15PR00104-01

NOAKs zur Therapie der LE: Sicherheit

NNT= 149



Courtesy FA Klok / T van der Hulle

T van der Hulle. J Thromb Haemost 2014; 12:320-328

432DE15PR00104-01

OUT?

THROMBOPHILIEDIAGNOSTIK

Was sagt denn die neue Leitlinie?

- Wenn eine Thrombophilie-Diagnostik indiziert ist, sollte sie am besten gleich bei Diagnosesicherung einer Thrombose vorgenommen werden; allerdings

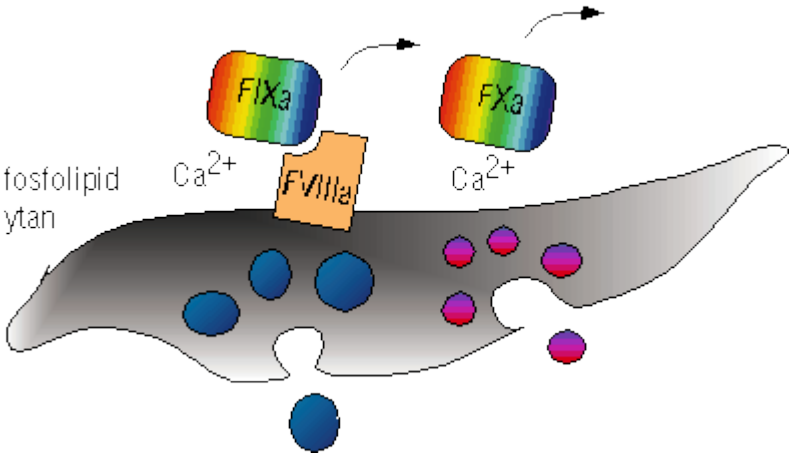
- Das *Thrombophilie-Screening* besteht in der Regel aus: Faktor-V-Leiden (ggf. alternativ APC-Resistenz-Test als nicht-genetisches Screeningverfahren), Prothrombin 20210-Mutation als genetische Verfahren sowie Protein C, Protein S, Antithrombin, Lupus-Antikoagulans, Cardiolipin-Antikörper und Antikörper gegen Beta-2-Glycoprotein-I als plasmatische Untersuchungsverfahren.
- Optional können auch Faktor VIII und D-Dimere untersucht werden.
- Weitere Marker (z.B. Mutationen des MTHFR-Gens oder des PAI-1- und PAI-2-Gens) sollten nicht bestimmt werden, da deren Relevanz nicht belegt ist und im Falle eines Nachweises eine Verunsicherung der getesteten Personen zur Folge hätte.
- Von einer Testung gesunder Personen ist ausdrücklich abzuraten, da die daraus folgenden Konsequenzen für das Individuum völlig unklar sind. Es ist zu befürchten, dass die Testung mehr Unsicherheit und Angst erzeugt, als dass Erkrankungsfälle wirksam vermieden werden können.

Unsere Erweiterung:

- **...!**
  - Alter bei idiopathischer Erstthrombose < 50 Jahre – (o.a. bei frgl. provozierer TVT mit inadäquatem Provokationsfaktor)
  - Assoziation mit Abort und SS-Komplikationen
  - untypische Lokalisation / massive Ausdehnung
  - rezidivierende Thrombosen
  - TVT unter Antikoagulation (Cave paraneoplastisch!)
  - TVT und positive Familienanamnese bei erstgradig Verwandten?
  - Kombination arterieller und venöser thromboembolischer Ereignisse?
  - Z.n. TVT und kommendes expositionelles Risiko (z.B. Schwangerschaft)

neue Antikoagulanzien und Thrombophiliediagnostik!

- **Xa Inhibitoren führen zu falsch positivem Nachweis eines Lupus-AK**
- **daher Bestimmung erst nach 4-5 HWZ (2-3d) Pause**



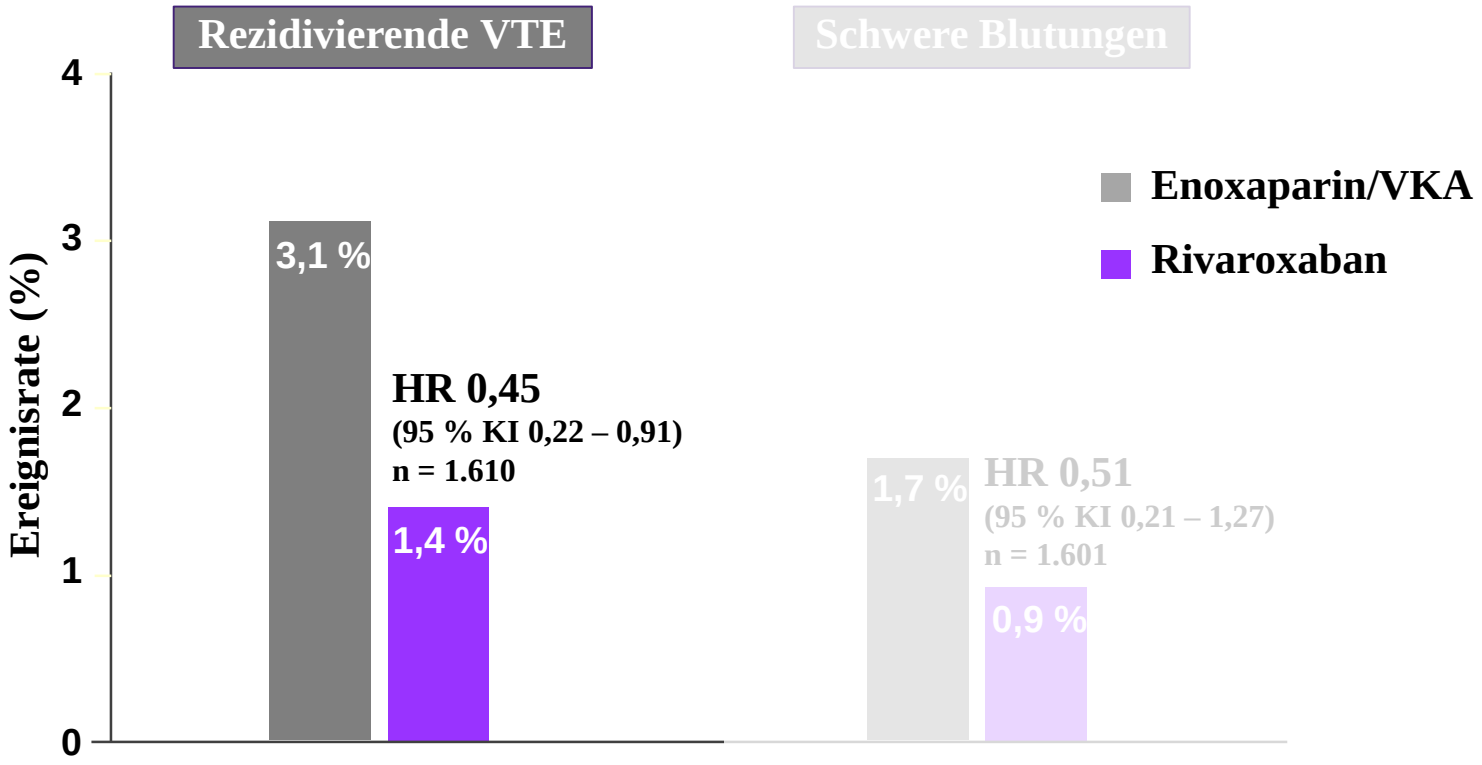
SPEZIELLE PATIENTENGRUPPEN

...UND DATEN

...und immer immer wieder

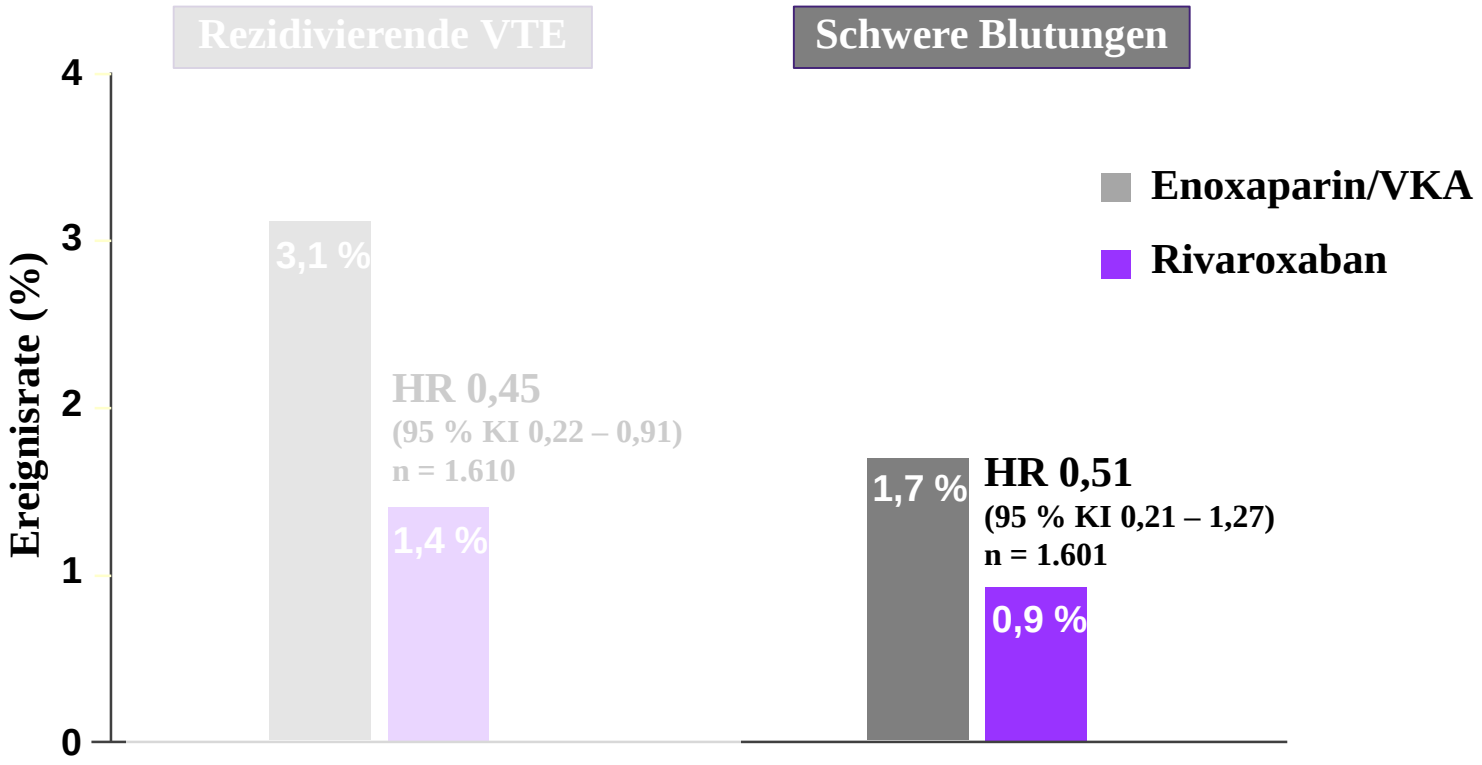
DER REZIDIVPATIENT

EINSTEIN-DVT/PE (gepoolte ANALYSE)
Patienten mit TVT/LE in der Anamnese



Prins M et al. Thrombosis Journal 2013; 11: 21

EINSTEIN-DVT/PE (gepoolte ANALYSE)
Patienten mit TVT/LE in der Anamnese

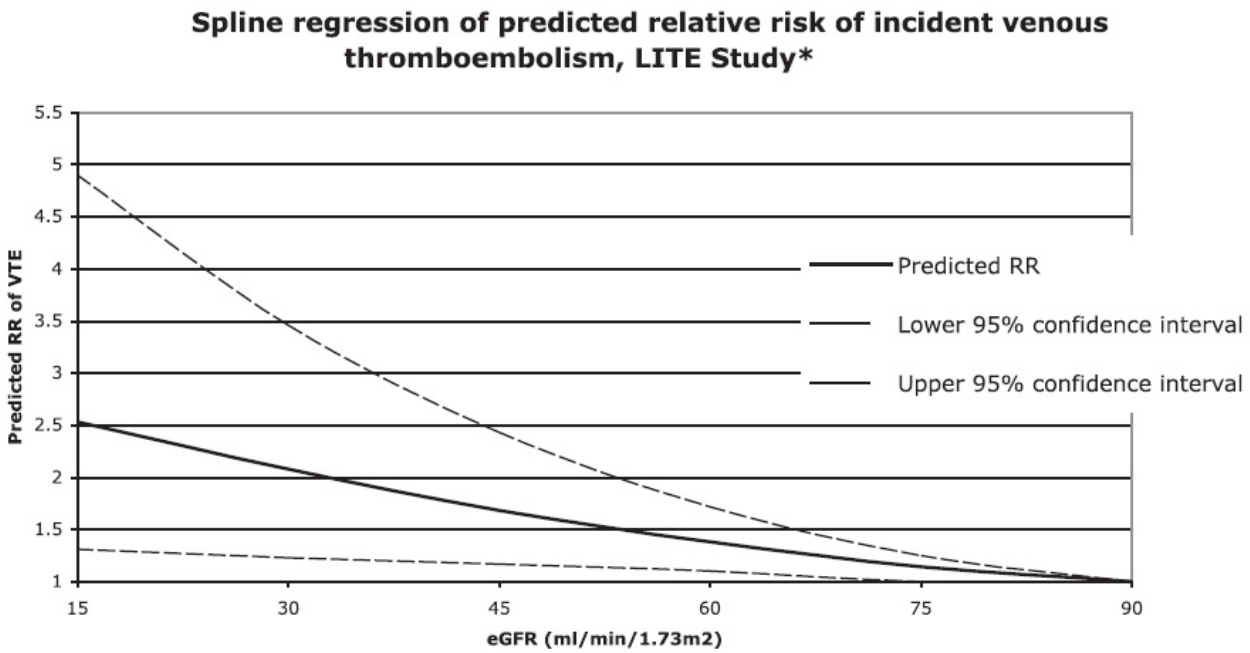


Prins M et al. Thrombosis Journal 2013; 11: 21

AN DIE NIERE GEHEND

DER RENALE RISIKOPATIENT

VTE & Niereninsuffizienz



Adjusted for age, sex, race, study, diabetes, hypertension, body mass index, and factor VIIIC

Figure 1. Spline regression of predicted RR of incident VTE in relation to eGFR: LITE.

Chronic Kidney Disease Increases Risk for Venous Thromboembolism

Keattiyoat Wattanakit,* Mary Cushman,† Catherine Stehman-Breen,‡§ Susan R. Heckbert,§ and Aaron R. Folsom*

*Division of Epidemiology and Community Health, School of Public Health, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota; †Department of Medicine, University of Vermont, Burlington, Vermont; ‡Amgen, Thousand Oaks, California; and §Department of Epidemiology, School of Public Health and Community Medicine, University of Washington, Seattle, Washington

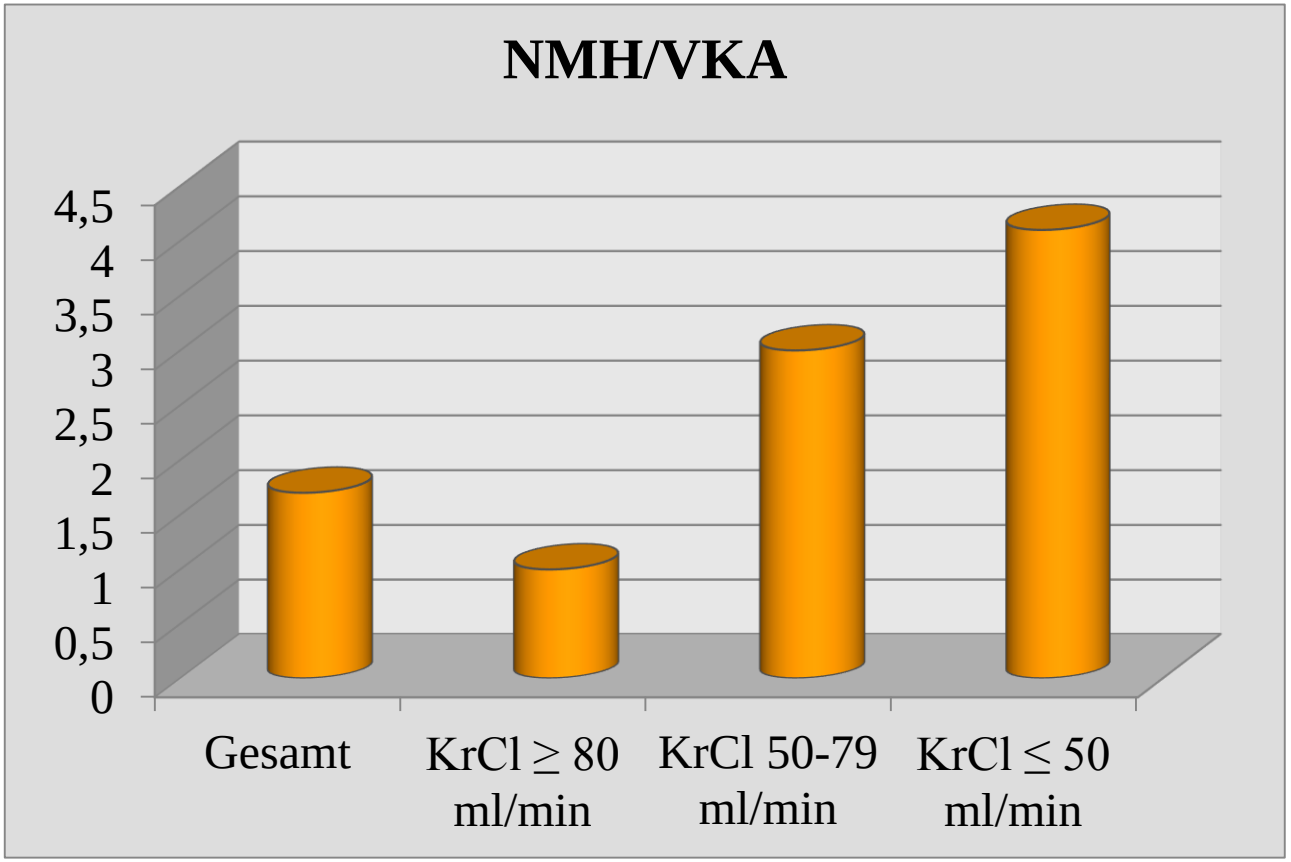
J Am Soc Nephrol 19: 135–140, 2008. doi: 10.1681/ASN.2007030308

Erhöhtes Blutungsrisiko bei R1

Die gepoolten EINSTEIN Studien

Subgruppe Patienten mit Niereninsuffizienz unter **VKA**

Schwere Blutungen unter Enoxaparin / VKA zunehmend bei RI



KrCl= Kreatinin Clearance, Riva= Rivaroxaban, Enoxa= Enoxaparin

Bauersachs RM, Abstract, ISTH 2013

Was tun?

NOAC – Substanzvergleich – richtig wählen

Table 5 Absorption and metabolism of the different NOACs

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Bioavailability	3 to 7%	50%	62%[51]	66% without food. Almost 100% with food
Prodrug	Yes	No	No	No
Clearance non-renal/renal of absorbed dose (if normal renal function; see also 'Patients with chronic kidney disease' section)[a]	20%/80%	73%/27%[52–55]	50%/50%[36,51,56]	65%/35%
Liver metabolism: CYP3A4 involved	No	Yes (elimination, moderate contribution)[57]	Minimal (<4% of elimination)	Yes (elimination, moderate contribution)
Absorption with food	No effect	No effect	6–22% more; minimal effect on exposure[58]	+39% more[59]
Intake with food recommended?	No	No	No	Mandatory
Absorption with H2B/PPI	−12 to 30% (not clinically relevant)[60–62]	No effect[63]	No effect	No effect[59,64]
Asian ethnicity	+25%[62]	No effect	No effect[58]	No effect
GI tolerability	Dyspepsia 5 to 10%	No problem	No problem	No problem
Elimination half-life	12 to 17 h[61]	12 h	10–14 h[51,65]	5–9 h (young) 11–13 h (elderly)

H2B, H2-blocker; PPI, proton pump inhibitor; GI, Gastrointestinal.
[a]For clarity, data are presented as single values, which are the mid-point of ranges as determined in different studies.

Heidbuchel et al Europace doi:10.1093/europace/euv309
Updated EHRA practical guide for use of the non-VKA oral anticoagulants

NOAC – Substanzvergleich – richtig wählen

Table 7 Estimated drug half lives and effect on AUC NOAC plasma concentrations in different stages of CKD compared to healthy controls

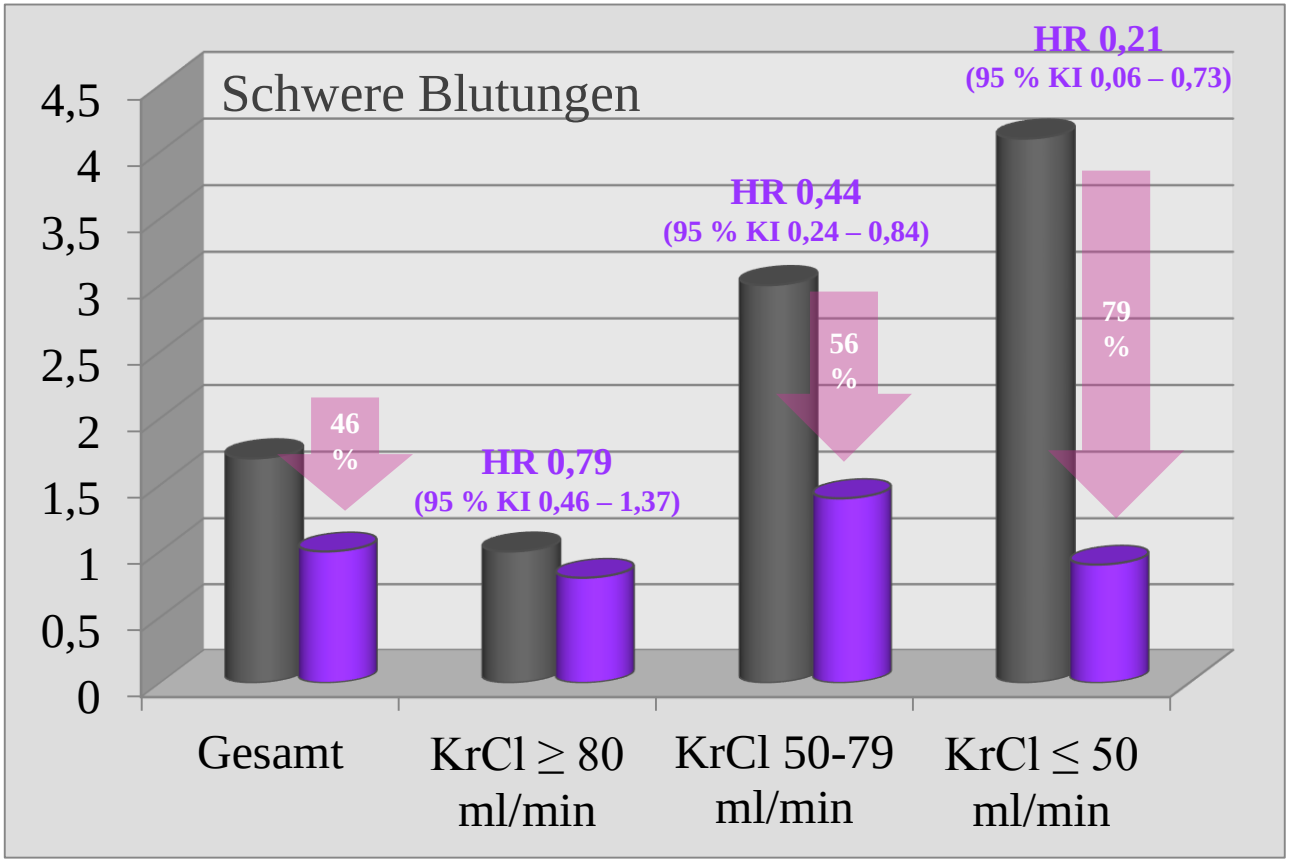
	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
CrCl >80 mL/min	12–17 h[61]	12 h	10–14 h[51,65]	5–9 h (young) 11–13 h (elderly)
CrCl 50–80 mL/min CKD Stages I and II	~17 h[122] (+50%)	~14.6 h[123] (+16%)	~8.6 h[124] (+32%)[SmPC]	~8.7 h[125] (+44%)[126]
CrCl 30–50 mL/min CKD Stage III	~19 h[122] (+320%)	~17.6 h (+29%)	~9.4 h[124] (+74%)[SmPC]	~9.0 h (+52%)[126]
CrCl 15–30 mL/min CKD Stage IV	~28 h[122] (+550%)	~17.3 h (+44%)	~16.9 h[124] (72%)[SmPC]	~9.5 h (+64%)[126]
CrCl ≤ 15 mL/min CKD Stage V; off-dialysis	No data	– (+36%)	– (+93%)[SmPC]	– (+70%)[127]

CKD, chronic kidney disease; CrCl, creatinine clearance.

Heidbuchel et al Europace doi:10.1093/europace/euv309
Updated EHRA practical guide for use of the non-VKA oral anticoagulants

Die gepoolten EINSTEIN Studien
Subgruppe Patienten mit Niereninsuffizienz

Schwere Blutungen signifikant reduziert



n = 2.739 Riva
n = 2.776 Enox

n = 1.024 Riva
n = 993 Enox

n = 329 Riva
n = 320 Enox

KrCl= Kreatinin Clearance, Riva= Rivaroxaban, Enoxa= Enoxaparin

Bauersachs RM, Abstract, ISTH 2013

Und:

- Regelmäßige Clearencekontrollen – mind. 2-3 / Jahr – intensiviert bei höhergradiger NI
- Clearence-Kontrolle bei potenziell renal kompromittierenden Akutsituationen:
  - Gastroenteritis
  - schwere Inflammation
  - …
- Vermeidung nephrotoxischer Co-Medikationen
  - NSAR
  - …

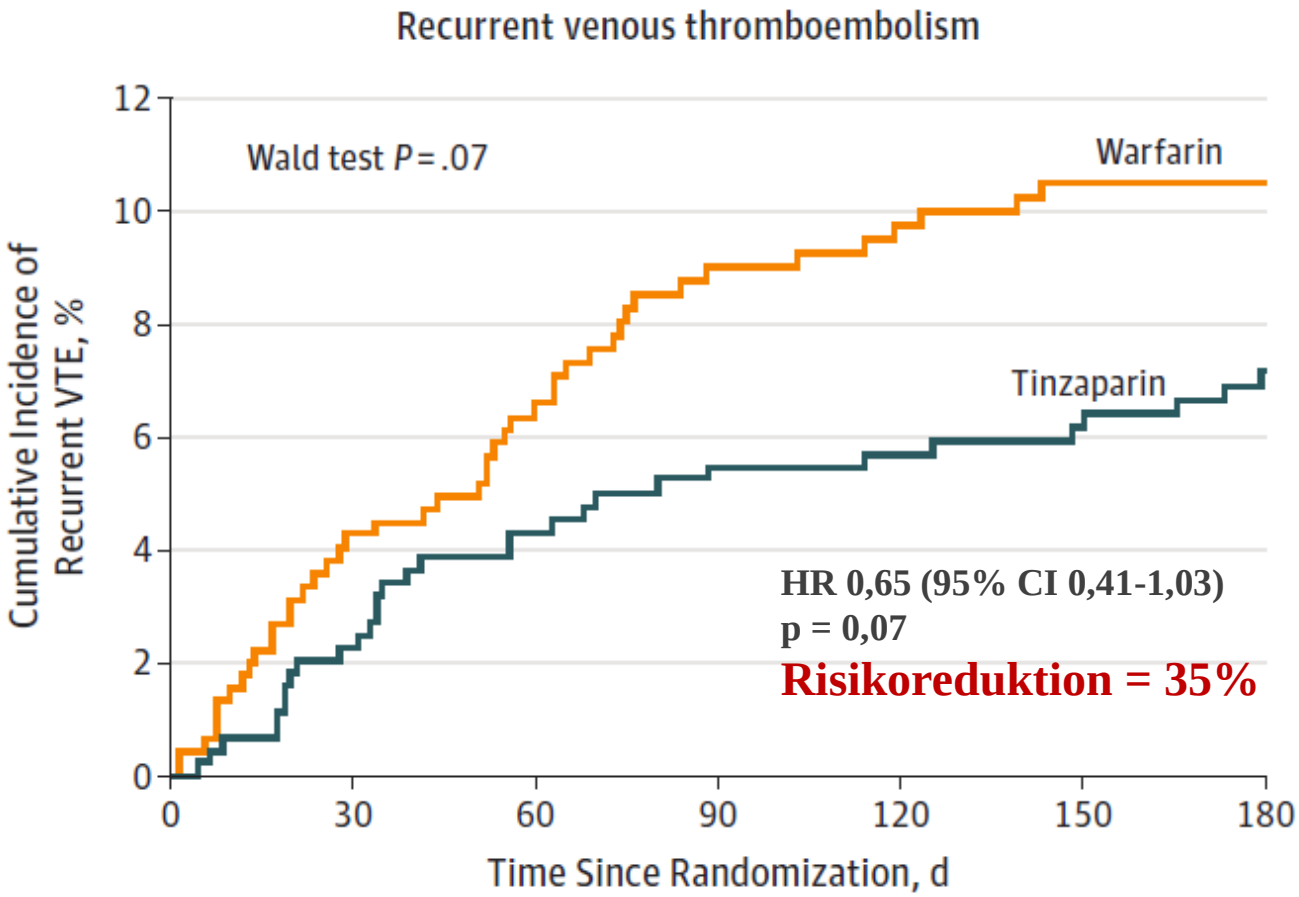
… und Tumorpatienten?

…die neue VTE-Leitlinie

- Die initiale Behandlung einer Venenthrombose bei Tumorpatienten erfolgt mit Heparin. Dabei reduziert niedermolekulares Heparin (NMH) im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin (UFH) das Rezidiv-, Blutungs- und Mortalitätsrisiko [Akl et al. 2008], [Akl et al. 2014b].
- **Tumorpatienten mit Thrombose sollten initial für 3 bis 6 Monate mit niedermolekularem Heparin behandelt werden.**
- Thrombosepatienten mit Malignom weisen gegenüber Thrombosepatienten ohne Malignom ein höheres Rezidiv- und Blutungsrisiko während der überlappenden Therapiephase von Heparin und Vitamin K-Antagonisten (VKA) auf [Hutten et al. 2000], [Palareti et al. 2000], [Prandoni et al. 2002b].

- AWMF Interdisziplinäre S2k – Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie
- Registernummer 065 - 002 - Konsultationsfassung vom 1. September 2015

CATCH-Studie: Ergebnisse



No. at risk				
Tinzaparin	449	357	294	254
Warfarin	451	347	279	249

Lee et al. JAMA. 2015;314(7):677-686

…die neue VTE-Leitlinie

- Die einfache Handhabung der direkten oralen Antikoagulanzien (**DOACs**) **lässt an deren Einsatz anstelle von NMH bzw. von NMH gefolgt von VKA denken**. Subgruppenanalysen in den großen Therapiestudien zu den DOACs zeigen bei Tumorpatienten ein der Kombinationstherapie von NMH und VKA vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil [van der Hulle et al. 2014a], [Wharin and Tagalakis 2014], [Larsen et al. 2014].
- Vergleichstudien gegenüber der empfohlenen Standardtherapie mit NMH liegen nicht vor.

- AWMF Interdisziplinäre S2k – Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie
- Registernummer 065 - 002 - Konsultationsfassung vom 1. September 2015

NOAKs bei Tumorpatienten?

	Dabigatran		Rivaroxaban		Apixaban		Edoxaban	
Markenname	Pradaxa		Xarelto		ELIQUIS		Lixiana	
Studie	RE-COVER I		EINSTEIN		AMPLIFY		Hokusai VTE	
Publikation	Schulman, NEJM 2009;361:2342-2352		Bueller, NEJM 2012;366:1287-1297		Agnelli, NEJM 2013;369:799-808		Bueller, NEJM 2013;369:1406-1415	
Patientenanzahl	1274	1265	2419	2413	2691	2704	4118	4122
Alter (Jahre)	55		60		57		56	
Weiblich (%)	42		47		41		43	
nur TVT (%)	69		0		65		60	
Krebs (%)	5		5		3		9	
Z.n. TVT / LE (%)	25		19		16		19	
TTR (%)	60		63		61		64	
Dauer NMH	9 Tage		<2 Tage		<2 Tage		7 Tage	

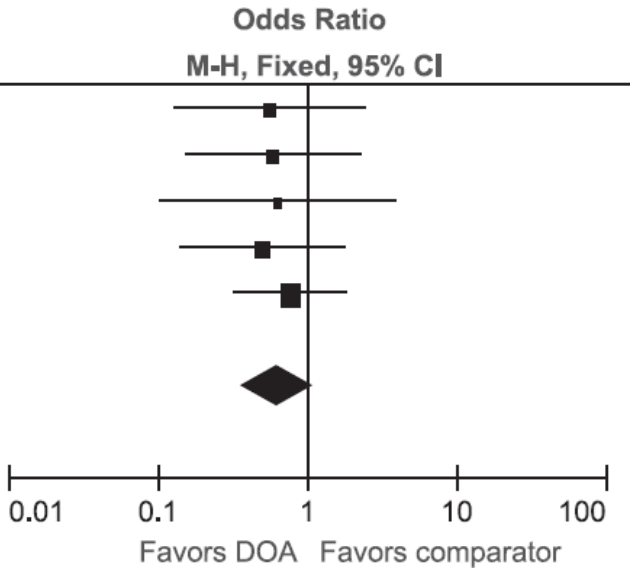
NOAKs bei Tumorpatienten: Effektivität

Metaanalyse von 1132 Patienten mit Krebserkrankung eingeschlossen in die “Megatrials”
Patienten mit Krebserkrankung scheinen von derTherapie mit NOAKs zu profitieren
(Primärer Endpunkt NOAK: 3,9% vs. Wafarin 6,0%; OR 0,63 [95% KI 0,37-0,10]).

	DOA		Comparator			Odds Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Fixed, 95% CI
AMPLIFY 2013	3	81	5	78	15.2%	0.56 [0.13, 2.43]
EINSTEIN-DVT 2010	4	118	5	89	17.1%	0.59 [0.15, 2.26]
EINSTEIN-PE 2012	2	114	3	109	9.4%	0.63 [0.10, 3.85]
HOKUSAI 2013	4	109	7	99	22.0%	0.50 [0.14, 1.77]
RECOVER I & II 2013	10	173	12	162	36.3%	0.77 [0.32, 1.83]
Total (95% CI)		**595**		**537**	**100.0%**	**0.63 [0.37, 1.10]**
Total events	23		32			

Heterogeneity: Chi² = 0.36, df = 4 (P = 0.99); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 1.62 (P = 0.10)



Vedovati et al., Chest 2015; 147:475-483

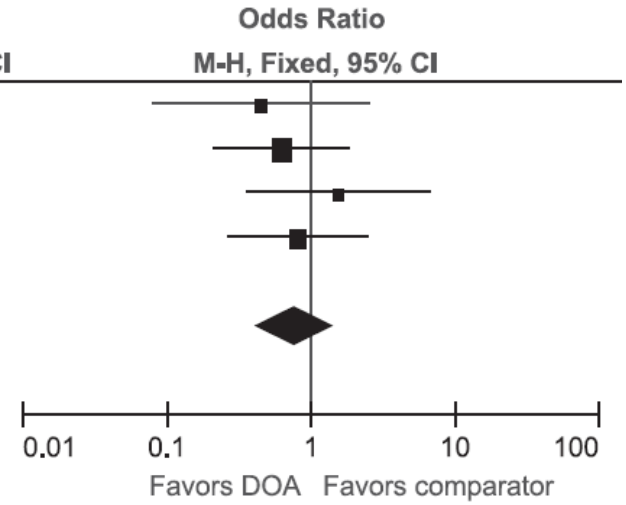
NOAKs bei Tumorerkrankung: Sicherheit

major bleeding

Study or Subgroup	DOA Events	DOA Total	Comparator Events	Comparator Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
AMPLIFY 2013	2	87	4	80	18.2%	0.45 [0.08, 2.51]
EINSTEIN DVT & PE 2013	6	232	8	196	37.7%	0.62 [0.21, 1.83]
HOKUSAI 2013	5	109	3	99	13.4%	1.54 [0.36, 6.61]
RECOVER I & II 2013	6	159	7	152	30.7%	0.81 [0.27, 2.47]
Total (95% CI)		**587**		**527**	**100.0%**	**0.77 [0.41, 1.44]**
Total events	19		22			

Heterogeneity: Chi² = 1.40, df = 3 (P = 0.70); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 0.81 (P = 0.42)

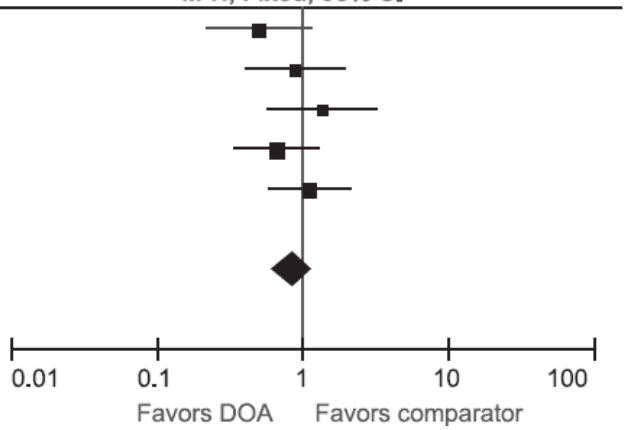


CRNM

Study or Subgroup	DOA Events	DOA Total	Comparator Events	Comparator Total	Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
AMPLIFY 2013	11	87	18	80	21.0%	0.50 [0.22, 1.13]
EINSTEIN-DVT 2010	17	118	14	88	17.6%	0.89 [0.41, 1.92]
EINSTEIN-PE 2012	14	114	10	108	11.5%	1.37 [0.58, 3.24]
HOKUSAI 2013	20	109	25	99	27.4%	0.67 [0.34, 1.29]
RECOVER I & II 2013	23	159	20	152	22.4%	1.12 [0.59, 2.13]
Total (95% CI)		**587**		**527**	**100.0%**	**0.85 [0.62, 1.18]**
Total events	85		87			

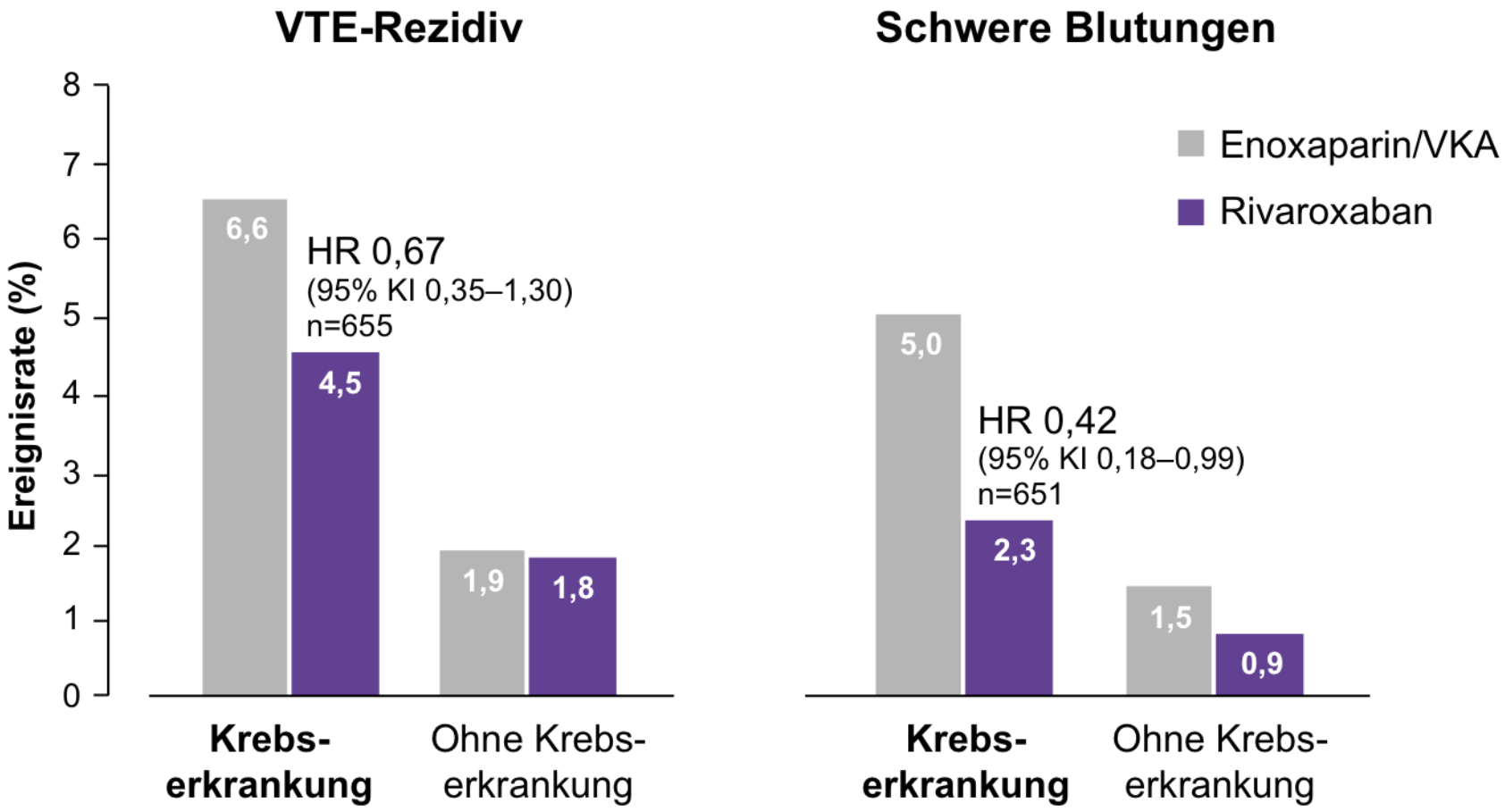
Heterogeneity: Chi² = 4.04, df = 4 (P = 0.40); I² = 1%

Test for overall effect: Z = 0.96 (P = 0.34)



Vedovati et al., Chest 2015; 147:475-483

EINSTEIN gepoolte Analyse
Onkologische Patienten

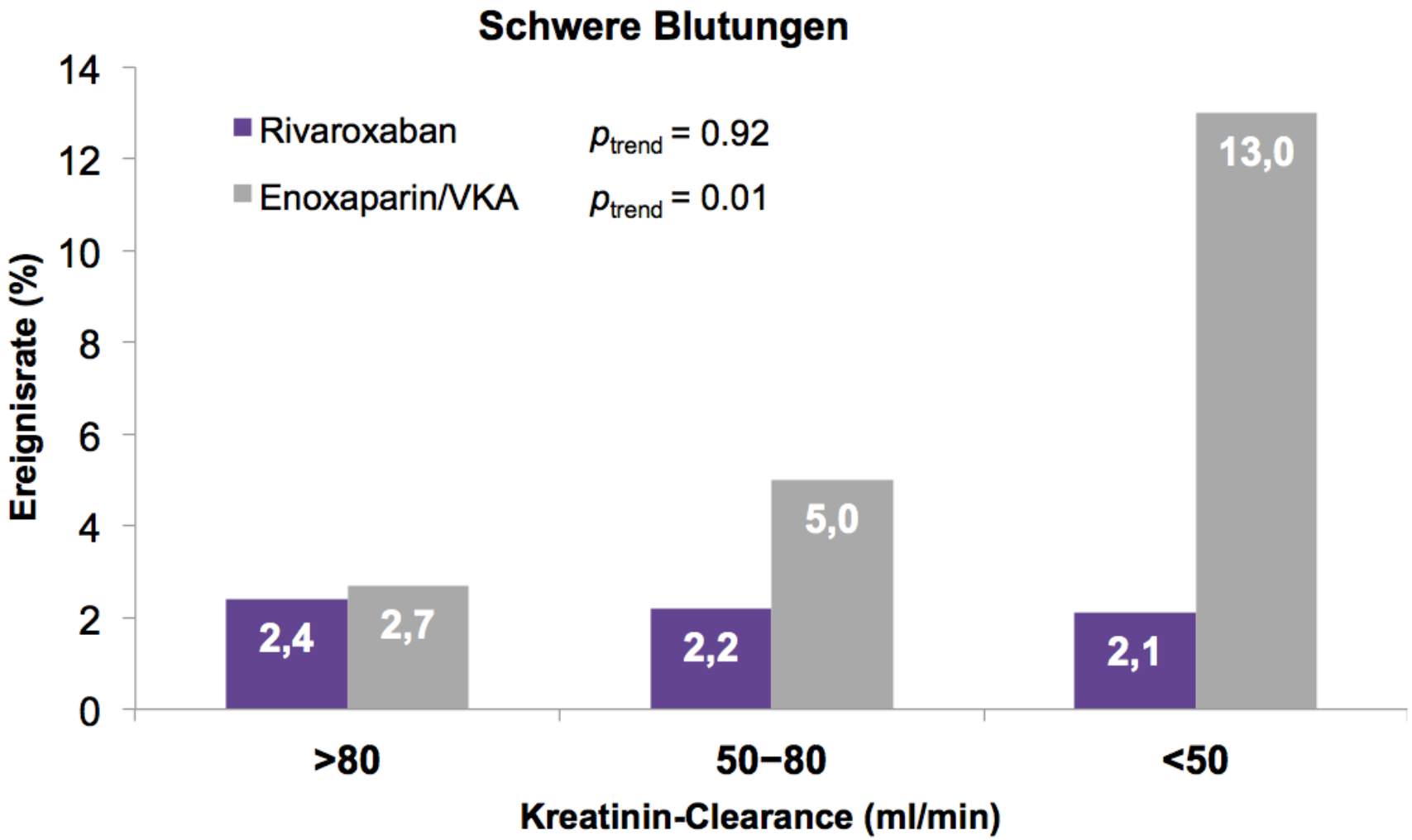


- Vergleichstherapie in EINSTEIN Studien - Leitlinienempfehlung davon abweichend: Tumorpatienten mit Thrombose sollen anstelle von Vitamin K-Antagonisten für 3 bis 6 Monate mit niedermolekularem Heparin behandelt werden. Art und Dauer der nachfolgenden Antikoagulation sollten sich nach der Aktivität des Tumorleidens und dem Blutungsrisiko richten.

HR: hazard ratio, VKA: Vitamin-K-Antagonist, VTE: venöse Thromboembolie

Prins et al. The Lancet Haematology, 2014;Vol. 1, Issue 1, e37 - e46.

EINSTEIN gepoolte Analyse
Onkologische Patienten mit Niereninsuffizienz



- Vergleichstherapie in EINSTEIN Studien - Leitlinienempfehlung davon abweichend: Tumorpatienten mit Thrombose sollen anstelle von Vitamin K-Antagonisten für 3 bis 6 Monate mit niedermolekularem Heparin behandelt werden. Art und Dauer der nachfolgenden Antikoagulation sollten sich nach der Aktivität des Tumorleidens und dem Blutungsrisiko richten.

Prins et al. The Lancet Haematology, 2014;Vol. 1, Issue 1, e37 - e46.

VTE & Rivaroxaban

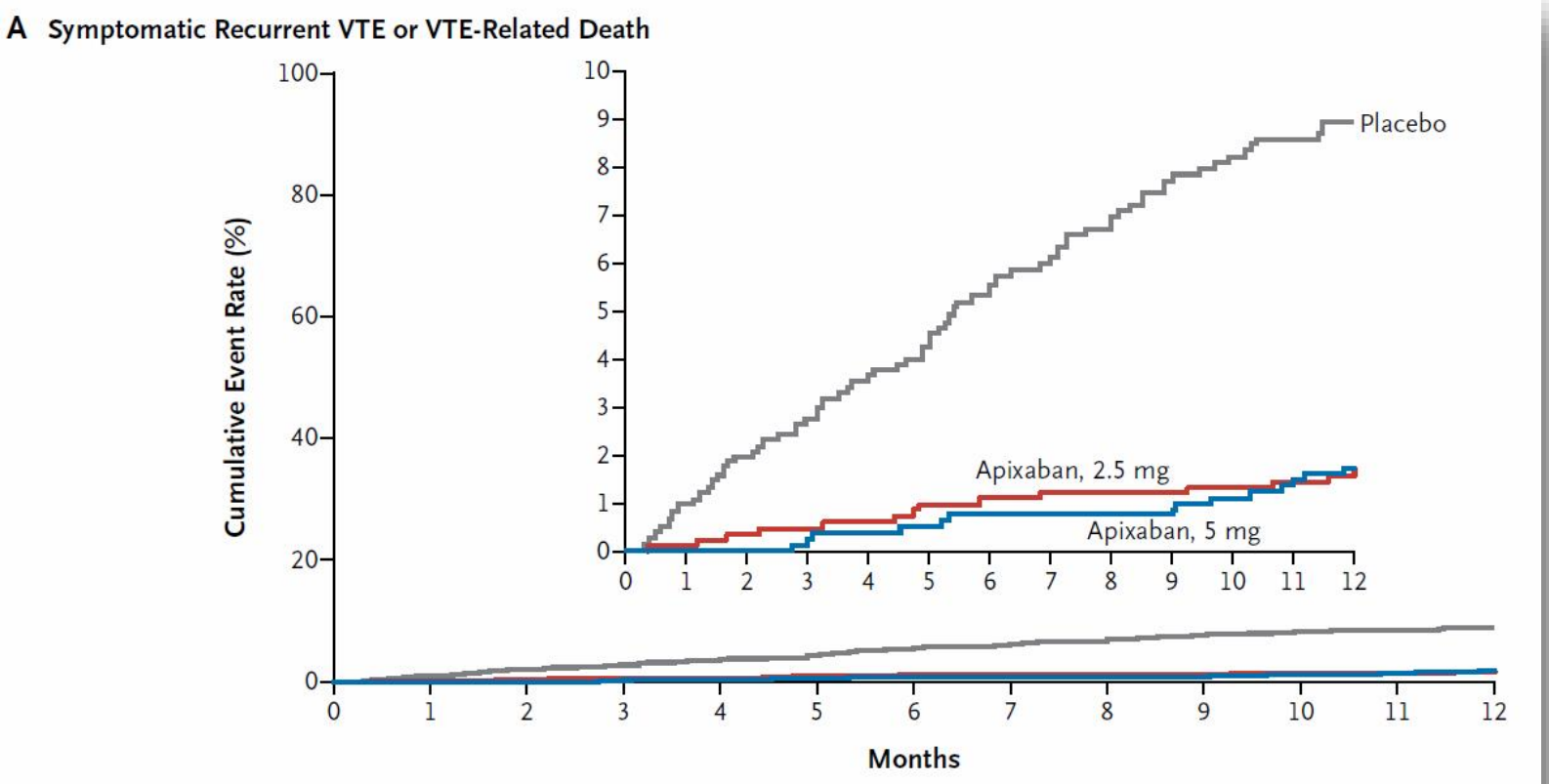
- Frage: ist eine geringere (Prophylaxe-) Dosis zur langfristigen Rezidivprophylaxe ausreichend wirksam und noch sicherer?

EINSTEIN-CHOICE

2 Dosierungen Rivaroxaban vs. ASS bei TVT/PE im Langzeitverlauf

AMPLIFY-EXTENSION Studie

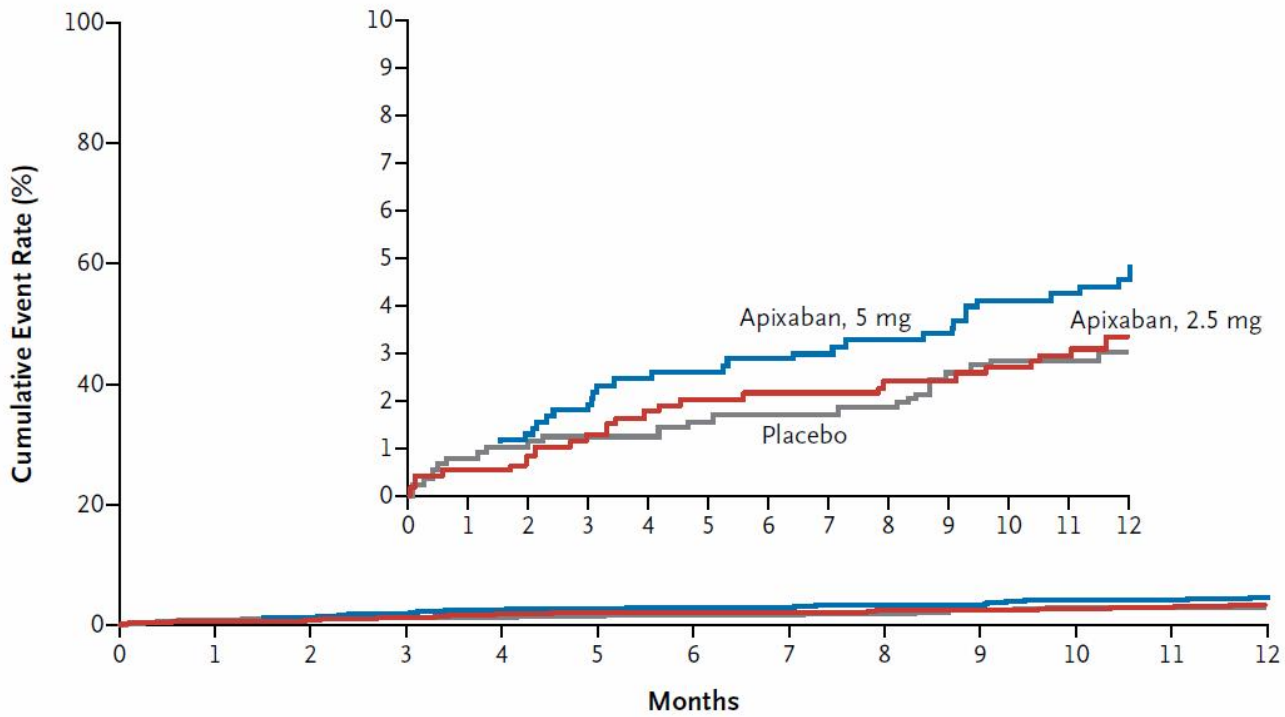
Sympt. VTE- Rezidiv oder VTE-assoziierter Tod



No. at Risk					
Apixaban, 2.5 mg	840	836	825	818	533
Apixaban, 5 mg	813	807	799	791	513
Placebo	826	796	768	743	471

8.8%who were receiving placebo,
1.7%who were receiving 2.5 mg of apixaban
1.7% who were receiving 5 mg of apixaban

Major- bzw. klinisch relevante Non-Major Blutung



No. at Risk					
Apixaban, 2.5 mg	840	786	759	737	354
Apixaban, 5 mg	811	751	716	689	331
Placebo	823	749	687	651	298

major- bleeding:

- 0.5% placebo group / 0.2% 2.5-mg apixaban group / 0.1% 5-mg apixaban group.

clinically relevant nonmajor bleeding

- 2.3% placebo group / 3.0% 2.5-mg apixaban group / 4.2% 5-mg apixaban group.

Back to basics
Kompression
vernünftige Diagnostik!
Duplex-Kontrollen
Reevaluierung des Nutzen- Risiko-Profils
PTS-Therapie
Umfelddiagnostik

Harzklinikum
Dorothea Christiane Erxleben

Dr. med. T. Schilling

Klinikum Wernigerode | Zentrum für Innere Medizin | Gefäßzentrum
www.harzklinikum.com | www.gefaesszentrum-wernigerode.de

INTERDISZIPLINÄRES IGC GEFÄSSCENTRUM

VASOSONO - Fortbildungszentrum für vasculäre Ultraschalldiagnostik
| www.vasosono.de