



Venöse Thromboembolie – Evidenz in den klinischen Alltag integrieren

Prof. Rupert Bauersachs, Prof. Eberhard Rabe

Zusammenfassung

Die venöse Thromboembolie (VTE) ist eine Gefäßpathologie mit signifikant erhöhter Morbidität und Mortalität. Das VTE-Risiko ist bei Tumorpatienten wesentlich höher. Eine Antikoagulation ist effektiv zur Prophylaxe und Therapie der VTE.

Aktuelle Leitlinien empfehlen bei Patienten ohne Tumor die bevorzugte Anwendung von neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK). Neuere Studien zeigen, dass die NOAK-Wirkstoffe Rivaroxaban und Edoxaban bei Tumorpatienten wirksamer sind als die bisherige Standardtherapie mit niedermolekularem Heparin. Hierbei ist die Anwendung von NOAK zwar tendenziell mit einem erhöhten Blutungsrisiko vergesellschaftet, allerdings ohne erhöhte Inzidenz lebensbedrohlicher Blutungsereignisse. Im Fall einer Antikoagulation bei fragilen Patienten, Kindern, Patienten mit postthrombotischem Syndrom oder Patienten mit Unterschenkelvenenthrombose, müssen besondere Aspekte beachtet werden hinsichtlich Indikationsstellung, Dosierung und unerwünschter Arzneimittelwirkungen.

Diese Fortbildung bietet einen Überblick über die aktuellen Leitlinien bezüglich der Antikoagulation bei VTE unter Berücksichtigung besonderer Patientengruppen.

Lernziele

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- Formen der VTE und aktuelle Therapiestandards,
- den Zusammenhang zwischen Tumorerkrankungen und VTE,
- die Evidenzlage zur Therapie von tumorassoziierten VTE mit NMH und NOAK,
- Nutzen und Risiken der Antikoagulation bei Tumorpatienten, fragilen Patienten, Kindern, Patienten mit postthrombotischem Syndrom und Patienten mit Unterschenkelvenenthrombose,
- die Herausforderung in der Behandlung tumorassoziierter VTE bei kritischen Patientengruppen.

Lernerfolgskontrolle

Frage 1

Welche Aussage ist richtig?

- Das VTE-Risiko ist bei Tumorerkrankungen nicht erhöht.
- Die jährliche Inzidenzrate der Lungenembolie ist seit Jahren rückläufig.
- Bis zu 20 % aller Tumorpatienten erleiden eine venöse Thromboembolie.
- Lungenembolien werden grundsätzlich stationär behandelt.
- Die Risikostratifizierung der Lungenembolie erfolgt anhand der Höhe der D-Dimere.

Frage 2

Welche Aussage trifft **nicht** zu?

Geeignete Verfahren zur Diagnose der Lungenembolie sind ...

- CT-Angiografie der Pulmonalarterien
- Troponin
- Ventilations/Perfusions-SPECT/CT
- Pulmonalisangiografie
- Ventilations-/Perfusionsszintigrafie

Frage 3

Welche Aussage zu den Studien EINSTEIN-DVT und EINSTEIN-PE trifft **nicht** zu?

- Die Studien verglichen Rivaroxaban mit einer Standardtherapie aus Enoxaparin/VKA bei tiefer Venenthrombose respektive Pulmonalembolie.
- Die Wirksamkeit von Rivaroxaban ist der Standardtherapie mit Enoxaparin/VKA unterlegen.
- Diese Studien zeigten eine ähnliche Wirksamkeit und eine Tendenz zu einer geringeren Inzidenz schwerer Blutungen mit Rivaroxaban.
- Die Ergebnisse bildeten die Grundlage für die Zulassung von Rivaroxaban zur akuten und erweiterten Behandlung von TVT und/oder PE.
- Primärer Sicherheitsendpunkt war eine erste schwere oder klinisch relevante nicht schwere Blutung.

Frage 4

Welche der Aussagen zur Antikoagulation bei fragilen Patienten trifft zu?

- Thromboembolien treten bei älteren Menschen nicht häufiger auf als in jüngeren Populationen.
- Stürze sind bei fragilen Patienten selten Ursache für schwere Blutungen.
- Patienteninformation, Besprechen der Sturzprophylaxe mit dem Hausarzt und Hausarztschulung sind effektiv zur Prävention von Stürzen.
- Psychotrope Medikation ist unerheblich bei der Evaluation des Sturzrisikos.
- Gebrechlichkeit (Frailty) ist nicht mit einer erhöhten Hospitalisierungsrate assoziiert.

Venöse Thromboembolie – Evidenz in den klinischen Alltag integrieren

Prof. Rupert Bauersachs, Prof. Eberhard Rabe

Frage 5

Welche Aussage zur Dauer der Antikoagulation nach venöser Thromboembolie ist **falsch**?

- Patienten mit einem transienten Thromboserisikofaktor sollten tendenziell kürzer behandelt werden.
- Bei aktiver Tumorerkrankung sollte eine unbefristete Antikoagulation erwogen werden.
- Eine proximale Thrombose in der Anamnese spricht für eine längere Behandlungsdauer.
- Ein hohes Blutungsrisiko indiziert eine längere Dauer der Antikoagulation.
- Handelt es sich bei dem aktuellen Ereignis um ein Thrombusrezidiv, sollte eine längere Antikoagulation erwogen werden.

Frage 6

Welche der nachfolgenden Aussagen zur Hokusai-VTE-Cancer-Studie bzw. Select-D-Pilotstudie sowie zu einer Metaanalyse ist **falsch**?

- Es wurde die Wirksamkeit der NOAK Rivaroxaban und Edoxaban bei Tumorkranken untersucht.
- Rezidiv-VTE trat unter Edoxaban seltener auf als unter Dalteparin.
- Signifikante Blutungen im Gastrointestinaltrakt traten unter Edoxaban seltener auf als unter Dalteparin.
- Edoxaban und Dalteparin wiesen ähnliche Blutungsraten auf betreffend Retroperitoneum und Weichteile.
- Tödliche Blutungsereignisse traten unter Rivaroxaban etwa gleich häufig auf wie unter Dalteparin.

Frage 7

Welche der Aussagen zu Thromboembolie und Antikoagulation bei Kindern ist **falsch**?

- Häufigster Auslöser einer Thromboembolie bei Kindern ist das Vorliegen eines zentralen Venenkatheters.
- Verglichen mit Erwachsenen existieren nur wenige Studien zur Antikoagulation bei Kindern.
- Die EINSTEIN-Junior-Studie zeigte unter Rivaroxaban im Vergleich zur Standardtherapie eine geringere Thrombosereizidivrate.
- Seit Januar 2021 existiert eine erweiterte Zulassung von Rivaroxaban zur Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) sowie zur Prophylaxe von deren Rezidiven bei Reifgeborenen, bei Säuglingen und Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nach mindestens fünf Tagen initialer parenteraler Antikoagulationstherapie.
- Gemäß der aktuellen Erweiterung der Leitlinie zum Einsatz von Rivaroxaban bei Kindern kann bei der primären Einleitung einer Antikoagulation vollständig auf eine parenterale Antikoagulation verzichtet werden.

Venöse Thromboembolie – Evidenz in den klinischen Alltag integrieren

Prof. Rupert Bauersachs, Prof. Eberhard Rabe

Frage 8

Welche Aussage zu Risikofaktoren für das Auftreten von VTE bei Tumorpatienten ist richtig?

- Anamnestische VTE, bestimmte Tumorentitäten, ein fortgeschrittenes Tumorstadium sowie die jeweilige Tumorthherapie sind als Risikofaktoren beschrieben.
- Es sind keine speziellen Risikofaktoren bekannt.
- Das Risiko wird allein durch eine angeborene Thrombophilie und/oder das Auftreten von VTE in der Anamnese bestimmt.
- Das VTE-Risiko ist nur bei einer chirurgischen Tumorthherapie erhöht.
- Die häufig mit dem Tumorleiden assoziierte eingeschränkte Mobilität ist allein entscheidend für das VTE-Risiko.

Frage 9

Welcher Faktor/welche Faktoren spielt/spielen eine Rolle in der Pathophysiologie des postthrombotischen Syndroms?

- Inflammatorische Mediatoren
- Venöse Obstruktion
- Venenklappenschädigung
- Geschädigte Mikrozirkulation und erhöhte Kapillarpermeabilität
- Alle genannten Faktoren

Frage 10

Welche der Aussagen zur Unterschenkelvenenthrombose/distalen TVT trifft **nicht** zu?

- Im Rahmen der CACTUS-Studie zeigte Nadroparin keinen Vorteil gegenüber Placebo bei der Behandlung einer distalen TVT bei ambulanten Niedrigrisikopatienten
- Unterschenkelverletzungen können eine distale TVT vortäuschen.
- Jede Unterschenkelvenenthrombose erfordert prinzipiell eine Antikoagulation.
- Im Rahmen der OPTIMEV-Beobachtungsstudie hatten Tumorpatienten mit distaler TVT ein vergleichbares Risiko für Tod und für schwere Blutungen wie Patienten mit proximaler TVT.
- Gemäß aktueller S2k-Leitlinie wird bei der Entscheidung zur Therapie einer distalen TVT ohne Vorliegen von Risikofaktoren wie aktiver Tumorerkrankung eine Behandlungsdauer von ≤ 3 Monaten empfohlen.



Venöse Thromboembolie

Evidenz in den klinisch Alltag integrieren

Prof. Dr. Rupert Bauersachs
Direktor der Klinik für
Gefäßmedizin
Angiologie Klinikum Darmstadt

Prof. Dr. Eberhard Rabe
Praxis Dr. Pannier für
Dermatologie & Phlebologie

1

Inhalt

VTE - Vom Kind zum fragilen Patienten

Kurz-Update Lungenembolie

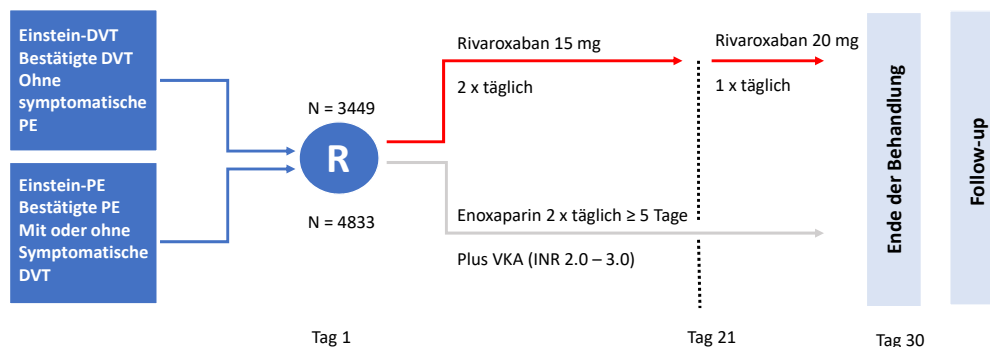
Häufige Herausforderungen

- Tumor-assoziierte Thrombose
- Postthrombotisches Syndrom
- Unterschenkelvenenthrombose

2

Orales Rivaroxaban versus Standardtherapie zur Behandlung symptomatischer venöser Thromboembolien: eine gepoolte Analyse der EINSTEIN-DVT- und PE-randomisierten Studien

- Eine vorab festgelegte gepoolte Analyse der EINSTEIN-DVT- und EINSTEIN-PE-Studien verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban (15 mg zweimal täglich über 21 Tage, gefolgt von 20 mg einmal täglich) mit einer Standardtherapie (Enoxaparin 1,0 mg / kg zweimal täglich und Warfarin oder Acenocoumarol)



Primärer Wirksamkeitsempunkt: erste rezidivierende VTE

Primärer Sicherheitsempunkt: erste schwere oder klinisch relevante nicht-schwere Blutung

PE, Lungenembolie; TVT, tiefe Venenthrombose; LE, Lungenembolie; VTE, venöse Thromboembolie; VKA, Vitamin-K-Antagonist

Prins MH, Lensing AW, Auerbach's R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J.* 2013;11(1):21. Published 2013 Sep 20. doi:10.1186/1477-9560-11-21

3

- In zwei Studien, EINSTEIN-DVT und EINSTEIN-PE, wurde ein Einzelarzneimittelansatz unter Verwendung des oralen Direktfaktor-Xa-Inhibitors Rivaroxaban mit einer Standardtherapie verglichen
- Die Standardtherapie bestand aus Enoxaparin, das mit einem VKA zur Behandlung von tiefer Venenthrombose und / oder Pulmonalembolie überlappt
- Diese Studien zeigten eine ähnliche Wirksamkeit und eine Tendenz zu einer geringeren Inzidenz schwerer Blutungen mit Rivaroxaban
- Die Ergebnisse bildeten die Grundlage für die behördliche Zulassung von Rivaroxaban zur akuten und erweiterten Behandlung von TVT und / oder PE

Prins MH, Lensing AW, Auerbach's R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J.* 2013;11(1):21. Published 2013 Sep 20. doi:10.1186/1477-9560-11-21

4

- Darüber hinaus ermöglichte die kombinierte Analyse eine detailliertere Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rivaroxaban in wichtigen klinischen Subgruppen
- In solchen Subgruppen ist die VKA-Therapie mit einer Zunahme von Komplikationen verbunden
- z. B. bei älteren Patienten und bei Patienten mit Niereninsuffizienz

Prins MH, Lensing AW, Auerbach's R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J.* 2013;11(1):21. Published 2013 Sep 20. doi:10.1186/1477-9560-11-21

5

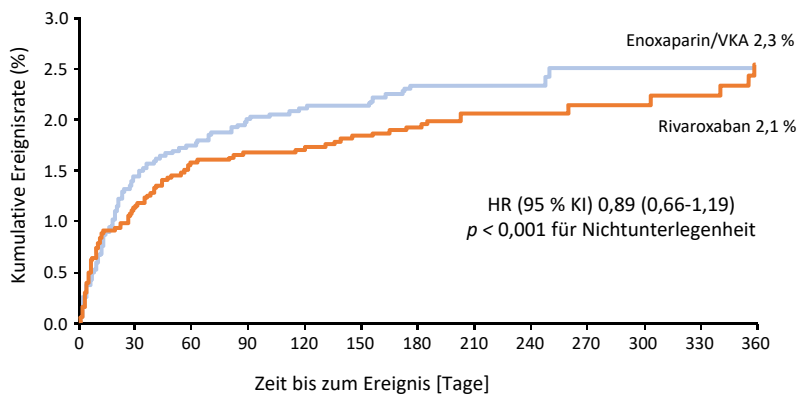
Patienten-Charakteristika

Wirkstoff	Rivaroxaban	Enoxaparin/VKA
	(N = 4151)	(N = 4131)
Männliches Geschlecht - N (%)	2302 (55,5)	2214 (53,6)
Mittleres Alter - Jahre ± SD	57,0 ± 17,0	57,0 ± 16,8
Risikofaktor für VTE - N (%)		
Jüngste Operation oder Trauma	753 (18,1)	733 (17,7)
Vorherige VTE	791 (19,1)	819 (19,8)
Aktiver Krebs	232 (5,6)	198 (4,8)
Östrogentherapie	347 (8,4)	338 (8,2)
Immobilisierung	649 (15,6)	640 (15,5)
Bekannter thrombophiler Zustand	245 (5,9)	237 (5,7)
Nicht provozierte VTE	2621 (63,1)	2634 (63,8)
Dauer der Studienbehandlungstage (Mittelwert [SD])	207,6 ± 95,9	203,8 ± 97,4

Prins MH, Lensing AW, Auerbach's R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J.* 2013;11(1):21. Published 2013 Sep 20. doi:10.1186/1477-9560-11-21

6

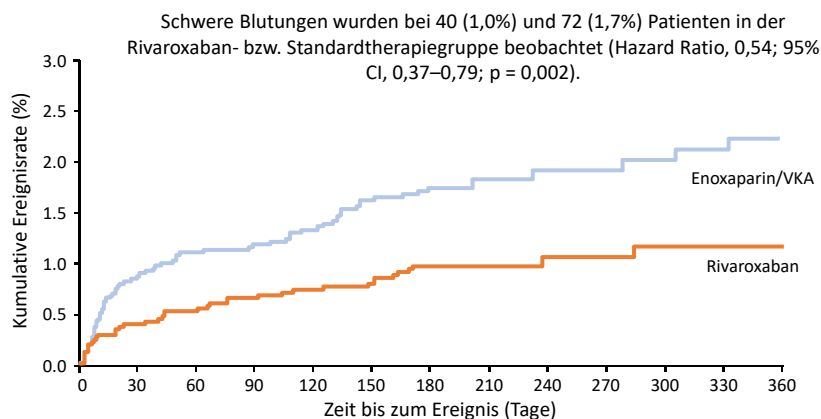
Der Einzelarzneimittelansatz mit Rivaroxaban führte zu einer ähnlichen Wirksamkeit wie die Standardtherapie



Prins MH, Lensing AW, Auerbach's R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J.* 2013;11(1):21. Published 2013 Sep 20. doi:10.1186/1477-9560-11-21

7

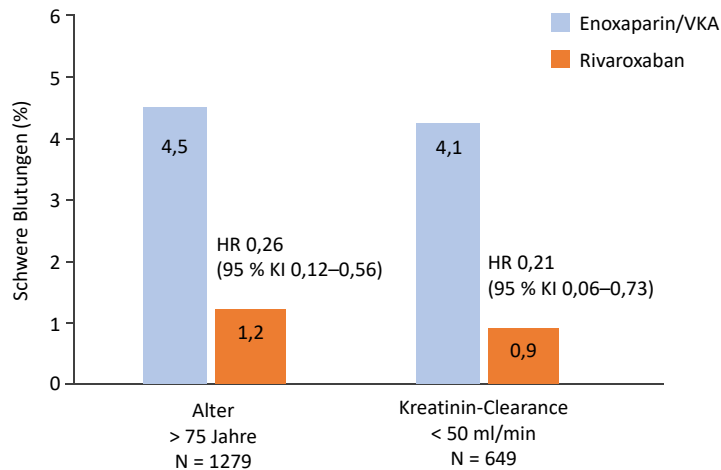
Der Einzelarzneimittelansatz mit Rivaroxaban führte zu einer signifikant geringeren Rate schwerer Blutungen



Prins MH, Lensing AW, Auerbach's R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J.* 2013;11(1):21. Published 2013 Sep 20. doi:10.1186/1477-9560-11-21

8

Bei fragilen Patienten war der klinische Nutzen von Rivaroxaban-Patienten statistisch signifikant günstiger (Hazard Ratio 0,51; 95% CI 0,34 bis 0,77)



Prins MH, Lensing AW, Auerbach's R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J.* 2013;11(1):21. Published 2013 Sep 20. doi:10.1186/1477-9560-11-21

EINSTEIN gepoolte Analyse: Niereninsuffizienz

Rivaroxaban N=4150	Enoxaparin/VKA N=4131	CrCl	Rivaroxaban N=4150	Enoxaparin/VKA N=4131
Starke Blutung %			Rezidivierende VTE %	
0,8	1,0	≥ 80 ml/min	1,8	1,9
1,4	3,0	50–79 ml/min	2,4	3,1
0,9	3,9	30–49 ml/min	3,4	3,2
0	9,1	<30 ml/min	0	9,1

Orale Antikoagulation bei älteren und gebrechlichen (frail) Patienten

- In Deutschland wird der Anteil der Personen über 60 Jahre von 2013 bis 2050 um 39% steigen
- mehr als ein Drittel der Bevölkerung wird dann über 60 Jahre alt sein
- Vorhofflimmern und venöse Thromboembolien (VTE) treten bei älteren Menschen häufiger auf
- Die Prävalenz von Vorhofflimmern steigt von 0,1% bei Erwachsenen unter 55 Jahren auf 9,0% bei Personen ab 80 Jahren

Bevölkerung in absoluten Zahlen, Anteile der Altersgruppen in Prozent, 1960 bis 2050 Statistisches Bundesamt: Lange Reihen: Bevölkerung nach Altersgruppen, 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung: Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Bundeszentrale für Politische Bildung; [Available from: Available at: <https://www.bpb.de/nachschlagen/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61541/altersstruktur>

Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001; 285 (18) 2370-2375

11

- Die Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse wurden separat in vorab festgelegten Subgruppen von Patienten, z. B. fragilen Patienten, analysiert
- „Fragilität“ wurde definiert durch das Vorliegen eines oder mehrere der folgenden Kriterien: Alter > 75 Jahre, berechnete Kreatinin-Clearance < 50 ml / min oder niedriges Körpergewicht (≤ 50 kg).
- Insgesamt wurden 1573 Patienten (19,0%) aufgrund ihres Alters (N = 1279), einer mittelschweren oder schweren Nierenfunktionsstörung (N = 649) oder eines geringen Körpergewichts (N = 107) als fragil eingestuft.

Prins MH, Lensing AW, Auerbach's R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. Thromb J. 2013;11(1):21. Published 2013 Sep 20. doi:10.1186/1477-9560-11-21

12

- Gebrechlichkeit (Frailty)
- Dynamisches, geriatrisches Syndrom
Kontinuum nicht gebrechlich-----gebrechlich
- Altersabhängiger Abbau in multiplen physiologischen Systemen
- => verminderten homöostatische Reserven
- => verminderte Kapazität, Stressbelastungen zu widerstehen
- => vermehrte Komplikationen (Stürze, Krankenhausaufnahmen, Heimunterbringung und Mortalität)

Fragilität: >75 Jahre, CrCl <50 ml/min, Körpergewicht <50 kg

≥ 3 Faktoren

- unbeabsichtigter Gewichtsverlust
- Erschöpfung
- Schwäche
- niedrige Gang-geschwindigkeit
- niedrige körperliche Aktivität

Bauersachs RM, Herold J. Oral Anticoagulation in the Elderly and Frail. Hamostaseologie. 2020;40(1):74-83. doi:10.1055/s-0040-1701476

13

Stürze: Nicht so schlimm?

- Stürze sind führende Ursache für verletzungsbedingte Todesfälle
- USA 30.000/Jahr (3.000.000 Notaufnahme und 800.000 stationär)
- 1 /4 der Älteren (≥ 65 Jahre) stürzt 1x/Jahr
=> 20 - 30% mäßige bis schwere Verletzungen
- ≥ 90 Jahre ist Mortalität von Stürzen stark erhöht (5,5% versus 0,9% <60 Jahre)
- Wahrscheinlichkeit häusliche Entlassung reduziert (18,2% vs. 73,7%)
- RADOA: Stürze häufige Ursache (28,5%) für schwere und tödliche Blutungen

Bauersachs RM, Herold J. Oral Anticoagulation in the Elderly and Frail. Hamostaseologie. 2020;40(1):74-83. doi:10.1055/s-0040-1701476

14

Stürze: Prädiktoren

• Z. n. Sturz	1
• >4 Medikamente	1
• Psychotrope Medikation	1
• Sehschwäche	1
• Gestörte Sensorik	1
• Semi-Tandemstand 10 s	1
• Alternate Step-Test 10 s	1
• Sitz=>Stand 12 s	1



Score	0-1	2-3	4-5	6+
Sturzrisiko/Jahr	7%	13%	27%	49%

Fazit für die Praxis

- OAK Patienten bezüglich Sturzrisikos evaluieren, insbesondere bei Z. n. Sturz
- Beeinflussbare Faktoren beseitigen
- Patienten-Evaluation, -information
- Hausarztschulung plus Sturzprophylaxe mit Hausarzt besprechen war nicht weniger wirksam als intensiviertes Interventionsprogramm
- Checklisten verfügbar

• Bauersachs RM, Herold J. Oral Anticoagulation in the Elderly and Frail. *Hamostaseologie*. 2020;40(1):74-83. doi:10.1055/s-0040-1701476
 • Bhasin S, Gill TM, Reuben DB, et al. A Randomized Trial of a Multifactorial Strategy to Prevent Serious Fall Injuries. *N Engl J Med*. 2020;383(2):129-140. doi:10.1056/NEJMoa2002183

VTE bei Kindern

VTE bei Kindern: State of the Art

VTE-Inzidenz: 0,1/10 000 Kinder

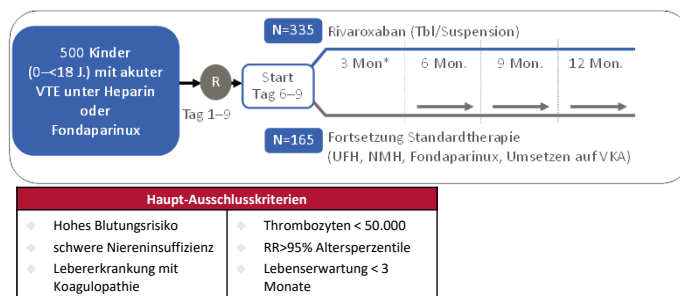
- 100 - 1.000 mal höher bei stationärer Aufnahme
- Am häufigsten Neugeborene und Teenager
- Häufigster Auslöser ZVK
(90% Neugeborene, 60% bei älteren Kindern)
- Wenige Studien bei Kindern, v. a. Extrapolation von Daten Erwachsener
(trotz großer Unterschiede der Epidemiologie, Pathophysiologie, Gerinnungssystem, Pharmakokinetik)
- Kaum Daten zu Dosis, Intensität, Dauer und Monitoring
- Kein zugelassenes Antikoagulantium
(UFH, NMH, Fondaparinux, VKA)
- Keine Aussagen zu DOAKs

Monagle P, Cuello CA, Augustine C, et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. Blood Adv. 2018;2(22):3292-3316. doi:10.1182/bloodadvances.2018024786

17

EINSTEIN JUNIOR Phase III

- Offene, randomisierte (2:1) Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von KG-adjustiertem Rivaroxaban (20 mg Äquivalenzdosis) verglichen mit Standardtherapie bei Kindern mit akuter VTE (11/2014- 10/2018)



*Kinder <2 J. mit ZVK- VTE: 1 Monat AK.

Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2020;7(1):e18-e27. doi:10.1016/S2352-3026(19)30219-4

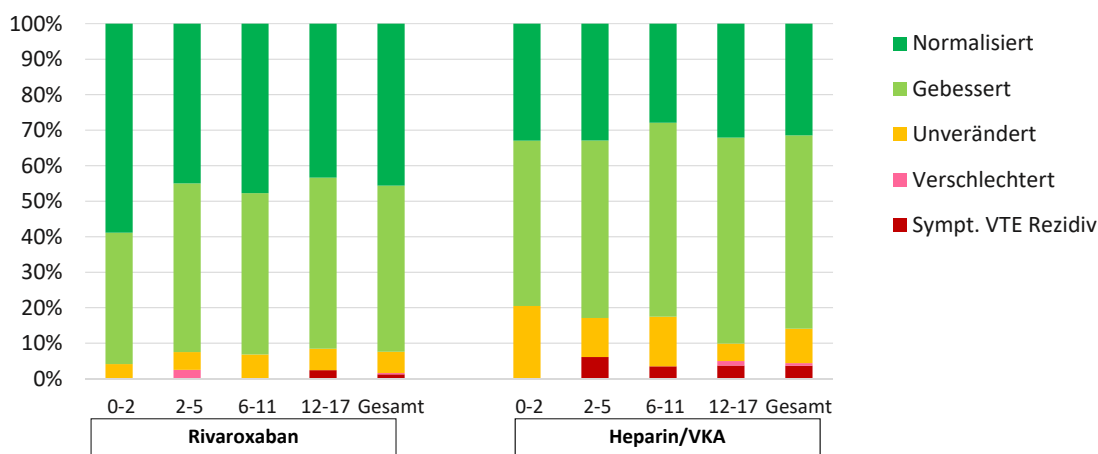
18

EINSTEIN JUNIOR Phase III Ergebnisse

	Rivaroxaban	Comparator	HR (95% CI)
Primärer Wirksamkeitsendpunkt	4/335 (1%)	5/165 (3%)	0,40 (0,11-1,41)
Schwere oder klinisch relevante Blutung	10/329 (3%)	3/165 (2%)	1,58 (0,51-6,27)
Schwere Blutung	0	2 (1%)	
Klinisch relevante nicht schwere Blutung	10 (3%)	1 (1%)	
Gastrointestinal	4	0	
Urogenital	2	0	
Haut	1	0	
Nase oder Mund	3	1	
Mortalität	1 (<1%)	0	
Krebsassoziiert	1	0	

Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2020;7(1):e18-e27. doi:10.1016/S2352-3026(19)30219-4

Thrombus-Regression Rivaroxaban vs. Heparin/VKA



Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2020;7(1):e18-e27. doi:10.1016/S2352-3026(19)30219-4

Fazit für Klinik und Praxis EINSTEIN JUNIOR (Rivaroxaban)

- Außerordentlich schwieriges Kollektiv
- Einstein-Junior => neue Therapieoption
- Vorteil der oralen Applikation
- Niedriges VTE Rezidiv- und vergleichsweise niedriges Blutungsrisiko
- Rezidiv-VTE plus schwere Blutung 70% ↓↓ als Standardtherapie
- Schwäche ist die fehlende Verblindung
(wäre aber weder ethisch noch praktisch möglich gewesen)
- Adjudizierung erfolgte verblindet
- Dosisregime beginnt mit ≥ 5 d Heparin (Einverständnisprozess!)

Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2020;7(1):e18-e27. doi:10.1016/S2352-3026(19)30219-4

21

Erweiterung der Zulassung seit dem 21.01.2021 Rivaroxaban zur Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) bei Kindern

Indikation:

„Behandlung von venösen Thromboembolien (VTE) sowie Prophylaxe von deren Rezidiven **bei Reifgeborenen*, Säuglingen und Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren** nach mindestens 5 Tagen initialer parenteraler Antikoagulationstherapie.“

Zugelassene Darreichungsformen:

Xarelto Tabletten 15 mg und 20 mg

Orale Suspension (Xarelto 1 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen)

Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosis für Kinder und Jugendliche richtet sich nach dem Körpergewicht:

Für Patienten mit einem Körpergewicht **unter 30 kg** wird Xarelto als orale Suspension eingesetzt. Das Dosierungsschema ist dabei gewichtsadjustiert (siehe Fachinformation Xarelto Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen).

Körpergewicht **zwischen 30 und <50 kg:**

Es wird eine einmal tägliche Dosis von 15 mg Xarelto empfohlen. Dies ist die maximale Tagesdosis.

Körpergewicht von **50 kg oder mehr:**

Es wird eine einmal tägliche Dosis von 20 mg Xarelto empfohlen. Dies ist die maximale Tagesdosis.

<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h472.htm>

22

Zugelassenes Rivaroxaban-Dosierungsschema bei Kindern

Körpergewicht (kg)		Formulierung	Schema			Tägliche Gesamtdosis	Passende blaue Spritze*
Min.	Max.		1x täglich	2x täglich	3x täglich		
2,6	< 3	Orale Suspension			0,8 mg	2,4 mg	1 ml
3	< 4	Orale Suspension			0,9 mg	2,7 mg	1 ml
4	< 5	Orale Suspension			1,4 mg	4,2 mg	5 ml
5	< 6	Orale Suspension			1,6 mg	4,8 mg	5 ml
6	< 7	Orale Suspension			1,6 mg	4,8 mg	5 ml
7	< 8	Orale Suspension			1,8 mg	5,4 mg	5 ml
8	< 9	Orale Suspension			2,4 mg	7,2 mg	5 ml
9	< 10	Orale Suspension			2,8 mg	8,4 mg	5 ml
10	< 12	Orale Suspension			3,0 mg	9 mg	5 ml
12	< 30	Orale Suspension		5 mg		10 mg	5 ml oder 10 ml
30	< 50	Tablette/orale Suspension	15 mg			15 mg	10 ml
≥ 50		Tablette/orale Suspension	20 mg			20 mg	10 ml

<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h472.htm>

23

Kurz-Update Lungenembolie

Evidenz in den klinischen Alltag integrieren

24

Epidemiologie

- Die venöse Thromboembolie (= tiefe Venenthrombose oder pulmonale Embolie) ist weltweit das dritthäufigste akute kardiovaskuläre Syndrom
- Die jährliche Inzidenz der Lungenembolie (LE) ist 39 – 115 pro 100.000 Einwohner und steigt mit zunehmender Alterung der Bevölkerung
- Todesfälle durch akute LE scheinen in Europa, Asien und Nordamerika zu sinken, wahrscheinlich durch vermehrte Nutzung effektiver Therapien

Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020; 41: 543-603

25

Therapie der LE

Behandlung in der akuten Phase bei LE

Wenn eine orale Antikoagulation bei Patienten mit LE eingeleitet wird, die für neue orale Antikoagulantien (NOAK; Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban) geeignet sind, so wird ein NOAK anstelle eines Vitamin-K-Antagonisten empfohlen



Kontraindikationen für NOAKs umfassen u.a. Schwangerschaft und schwere Niereninsuffizienz

Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020; 41: 543-603

26

Therapie der tiefen Venenthrombose (TVT)

Empfehlung 16 und 19

Für Patienten mit provozierter und unprovoked proximaler TVT wird für die Haupt-Behandlungsphase ein direktes orales Antikoagulans (DOAK) empfohlen statt niedermolekularem Heparin/Vitamin-K-Antagonist.



Kontraindikationen für DOAKs umfassen u.a. Schwangerschaft und schwere Niereninsuffizienz

Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg 2021; 61: 9e82

27

Klassifikation der LE-Schwere und des Risikos der Früh-Mortalität (im Krankenhaus oder in den ersten 30 Tagen)

Früh-Mortalität		Risikoparameter / Scores			
		Hämodynamische Instabilität ^a	PESI III-IV oder sPESI ^b ≥ 1	RV-Dysfunktion in CT /Echo	Troponin
Hoch (> 15 %)		+	(+)	+	(+)
Intermediär (3–15 %)	Intermediär- hoch	–	+	+	+
	Intermediär-niedrig	–	+	0-1 positiv	
Niedrig (≤ 1 %)		–	–	–	Optional (falls durchgeführt: –)

^a Herzstillstand, obstruktiver Schock oder persistente Hypotension

^b PESI: Pulmonary Embolism Severity Index, sPESI: Simplified Pulmonary Embolism Severity Index

Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020; 41: 543-603

28

Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI)

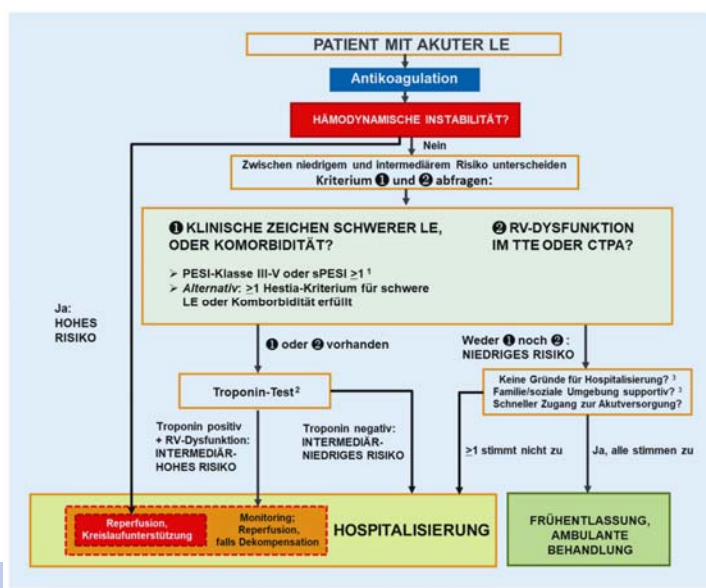
Der PESI und seine vereinfachte Form (sPESI) integrieren mehrere klinische Parameter des LE-Schweregrades und Komorbidität(en) in einen prognostischen Score

sPESI (1 Punkte pro zutreffendem Parameter)
Alter > 80 Jahre
Krebs
Chronisch pulmonale Erkrankung oder chronische Herzinsuffizienz
HF ≥ 110 / min
RR _{sys} < 100 mmHg
SO ₂ < 90%
0 Punkte: 30-d Mortalität 1.0%
≥ 1 Punkt(e): 30-d Mortalität: 10.9%

Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020; 41: 543-603

29

Managementstrategie bei akuter LE



CTPA: computertomographische Pulmonalisangiographie/-angiogramm

RV: rechtsventrikulär

TTE: transthorakales Echokardiogramm

¹ Krebs, Herzinsuffizienz und chronische Lungenerkrankung sind im PESI/sPESI enthalten

² Herztroponine T oder I sind natriuretischen Peptiden vorzuziehen

³ In Hestia-Kriterien enthalten

Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020; 41: 543-603

Konstantinides S, Mareike Lankeit M, Erbel C, et al. Kommentar zu den Leitlinien (2019) der European Society of Cardiology zum Management der akuten Lungenembolie. Kardiologie 2020; 14: 248-255

30

Hestia Ausschluss-Kriterien für ambulante Behandlung

Hestia Kriterien

Hämodynamisch instabil?
Lyse / Embolektomie nötig?
Aktive Blutung / hohes Blutungsrisiko?
>24h O ₂ nötig für SO ₂ >90%?
LE unter Antikoagulation?
I.v. Analgesie >24h bei starkem Schmerz nötig?
Medizinische oder soziale Gründe für Hospitalisierung >24h?
Kreatinin-Clearance <30 ml/min?
Schwere Leberinsuffizienz?
Schwangerschaft?
Z.n. Heparin-indizierter Thrombopenie?

Falls 1 Kriterium zutrifft:

keine ambulante
Behandlung

Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020; 41: 543-603

31

Ambulante Therapie der LE: HOT-PE Studie

- Einarmige, prospektive Phase-IV-Studie zur Untersuchung der ambulanten Behandlung mit Rivaroxaban von Patienten mit akuter LE mit niedrigem Risiko
- Im Gegensatz zu VKAs ist Rivaroxaban als orale Einzelsubstanz-Therapie verfügbar, die kein parenterales Bridging erfordert
- Fragestellung: Ist eine frühe Entlassung und ambulante Behandlung dieser Patienten mit Rivaroxaban realisierbar, effektiv und sicher?

Barco S, Schmidtman I, Ageno W, et al. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial Eur Heart J 2020; 41: 509-518

32

Ambulante Therapie der LE: HoT-PE Studie

- ✓ Diagnostik <24 h abgeschlossen
- ✓ Start mit jeglicher zugelassenen AK
- ✓ Dann Umstellung auf Rivaroxaban
- ✓ Primär ambulant oder Entlassung < 48 h
- ✓ Therapiedauer ≥ 3 Monate

Einschlusskriterien:

- ✓ Alter ≥18 Jahre
- ✓ Objektiv bestätigte LE
- ✓ KEINE RV Dysfunktion oder frei flottierende intrakardiale Thromben

Hestia Kriterien

Hämodynamisch instabil?
Lyse / Embolektomie nötig?
Aktive Blutung / hohes Blutungsrisiko?
>24h O ₂ nötig für SO ₂ >90%?
LE unter Antikoagulation?
I.v. Analgesie >24h bei starkem Schmerz nötig?
Medizinische oder soziale Gründe für Hospitalisierung >24h?
Kreatinin-Clearance <30 ml/min?
Schwere Leberinsuffizienz?
Schwangerschaft?
Z.n. Heparin-indizierter Thrombopenie?

Barco S, Schmidtman I, Ageno W, et al. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial Eur Heart J 2020; 41: 509-518

33

Ambulante Therapie der LE: HoT-PE Studie

Primärer Endpunkt:

- ✓ Symptomatisches VTE-Rezidiv oder
- ✓ LE-bedingter Tod innerhalb 3 Monate

Studienziel:

- <22 Ereignisse bei ambulanter Therapie bei 1.050 Patienten ($\alpha \leq 0.05$), oder
- < 6 Ereignisse bei Interimanalyse nach 525 Patienten

Barco S, Schmidtman I, Ageno W, et al. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial Eur Heart J 2020; 41: 509-518

34

HoT-PE Studie: Ergebnisse 3 Monate nach Einschluss

Outcomes

Primary efficacy outcome

Recurrent venous thromboembolism or fatal PE, <i>n/N</i> (%; one-sided upper 99.6% CI)	3/525 (0.6; 2.1)
Recurrent PE, <i>n</i> (%; 95% CI)	3/525 (0.6; 0.1–1.7)
Recurrent deep vein thrombosis, <i>n</i>	0
Death related to PE, <i>n</i>	0

Safety outcomes

Major bleeding, ^a <i>n/N</i> (%; 95% CI)	6/519 (1.2; 0.4–2.5)
Clinically relevant bleeding, <i>n/N</i> (%; 95% CI)	31/519 (6.0; 4.1–8.4)
At least one serious adverse event, <i>n/N</i> (%; 95% CI)	58/519 (11.2; 8.6–14.2)

Barco S, Schmidtman I, Ageno W, et al. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial *Eur Heart J* 2020; 41: 509-518

35

Ambulante Therapie der LE: Fazit aus der HoT-PE Studie

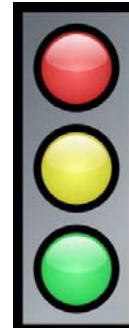
- Bei LE-Patienten mit niedrigem Risiko (keine RV-Dysfunktion oder intrakardialer Thrombus) ist die frühe Entlassung und ambulante Therapie mit Rivaroxaban effektiv, sicher und praktikabel
- HoT-PE belegt die entsprechende Selektion von Patienten für eine ambulante Therapie mit DOAKs, reduziert damit Krankenhaus-bezogene Komplikationen und führt zu einer effizienteren Ressourcennutzung
- Die Ergebnisse sind klinisch und leitlinien-relevant

Barco S, Schmidtman I, Ageno W, et al. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial *Eur Heart J* 2020; 41: 509-518
Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020; 41: 543-603

36

Leitlinienempfehlungen zur Sekundärprophylaxe nach LE

Unbefristete Antikoagulation empfohlen (solange keine Kontraindikation)	Persistierender RF VTE-Rezidiv ohne harten, transienten RF Aktive Krebserkrankung
Verlängerte Antikoagulation erwägen Überweisung an Spezialist Antikoagulation mit möglichst niedrigem Blutungsrisiko	Schwacher transienter Risikofaktor und erste LE Persistierender Risikofaktor (außer Antiphospholipid-Antikörpersyndrom) und erste LE Kein Risikofaktor und erste LE
Stopp nach 3(-6) Monaten	Harter, transienter RF und erste LE
3 Monate	Unterschenkel-TVT



Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020; 41: 543-603

37

Leitlinienempfehlungen zur Sekundärprophylaxe nach LE

Unbefristete Antikoagulation empfohlen (solange keine Kontraindikation)	Persistierender RF <ul style="list-style-type: none"> • Antiphospholipid-Antikörpersyndrom • Ggf. schwere Thrombophilie* VTE-Rezidiv ohne harten, transienten RF Aktive Krebserkrankung
---	---

* Antithrombinmangel, homozygotes Faktor-V-Leiden, Prothrombin 20210 Mutation, kombinierte Thrombophilie

Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020; 41: 543-603

38

Leitlinienempfehlungen zur Sekundärprophylaxe nach LE

Verlängerte Antikoagulation erwägen

Überweisung an Spezialist
Antikoagulation mit möglichst niedrigem Blutungsrisiko

Schwacher transienter Risikofaktor

- Kleine OP (<30 min)
- Akuter Krankenhausaufenthalt <3 d
- Östrogen-Therapie/Kontrazeption
- Schwangerschaft/Stillzeit
- Akute Bettlägerigkeit ≥ 3 Tage
- Beinverletzung ohne Fraktur mit reduzierter Mobilität ≥ 3 Tage
- Langstreckenflug

Persistierender Risikofaktor (außer Antiphospholipid-Antikörpersyndrom)

- Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
- Aktive Autoimmunerkrankung

Kein Risikofaktor

Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020; 41: 543-603

39

Leitlinienempfehlungen zur Sekundärprophylaxe nach LE

Stopp nach 3(-6) Monaten

Harter, transienter RF und erste LE

- OP (>30 min)
- Immobilisation / Hospitalisierung ≥ 3 Tage
- Trauma (mit Fraktur)

Auch bei TVT des Unterschenkels (ohne LE) kann die Antikoagulation nach 3 Monaten beendet werden.

Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020; 41: 543-603
Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg 2021; 61: 9e82

40

Fazit: Empfehlungen Sekundärprophylaxe nach LE

- Therapeutische Antikoagulation ≥ 3 Monate: alle Patienten mit erster akuter LE
- Ende der oralen Therapie nach 3 Monaten: Patienten mit erster PE/VTE sekundär zu einem starken reversiblen Risikofaktor
- Verlängerte Antikoagulation empfohlen: persistierend hohes Rezidiv-Risiko
- Verlängerte Antikoagulation erwägen: erste LE und
 - kein identifizierbarer Risikofaktor oder
 - persistierender Risikofaktor außer Antiphospholipid-Mangelsyndrom oder
 - schwacher transienter/reversibler Risikofaktor

Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2020; 41: 543-603

41

Sekundärprophylaxe nach LE bei Tumorerkrankungen und Antiphospholipid-Syndrom

- Apixaban ist eine sichere und effektive Alternative zu niedermolekularem Heparin für die Rezidiv-Prophylaxe nach VTE bei Tumorerkrankungen. Eine erhöhte Rate an gastrointestinalen Blutungen wurde nicht unter Apixaban beobachtet, auch nicht bei Patienten mit gastrointestinalen Krebserkrankungen (Caravaggio-Studie).
- NOAKs einschließlich Apixaban werden nicht für Patienten mit einer Thrombose, bei denen ein Antiphospholipid-Syndrom diagnostiziert wurde, empfohlen.

Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg 2021; 61: 9e82

Agno W, Vedovati MC, Cohen A, et al. Bleeding with Apixaban and Dalteparin in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Caravaggio Study. Thromb Haemost. 2021 May;121(5):616-624.

42

Venöse Thromboembolie Evidenz in den klinisch Alltag integrieren

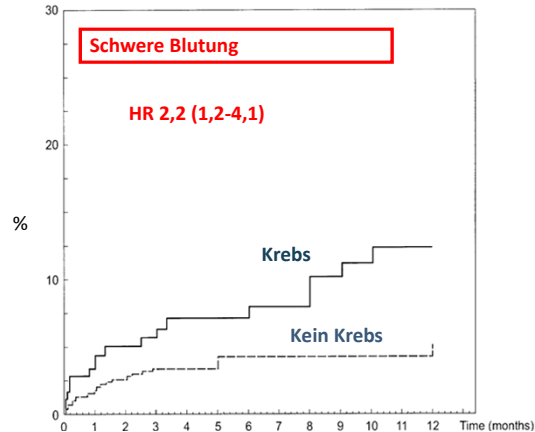
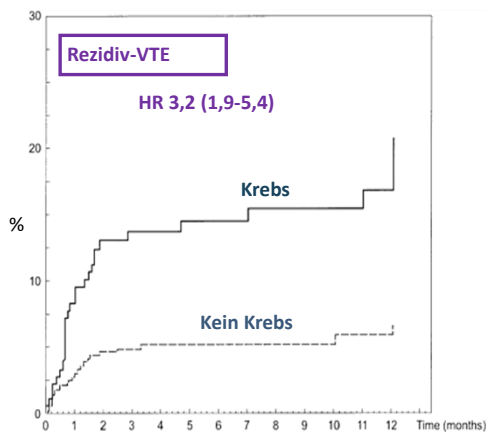
Häufige Herausforderungen

43

Tumor-assoziierte Thrombose

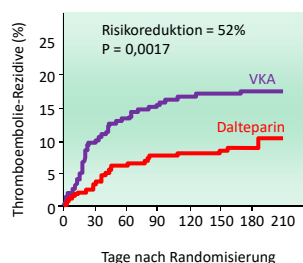
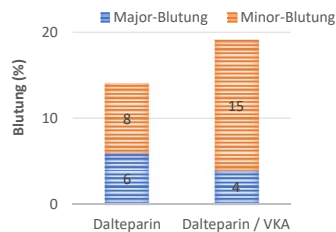
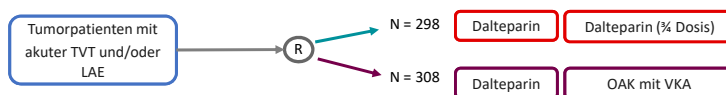
44

Therapieversagen und Blutungen unter VKA Patienten mit Krebs versus Patienten ohne Krebs



Prandoni P, Lensing AW, Piccoli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100(10):3484-3488. doi:10.1182/blood-2002-01-0108

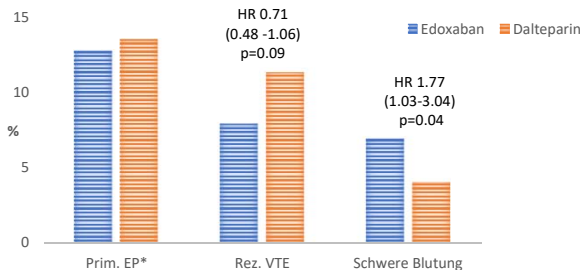
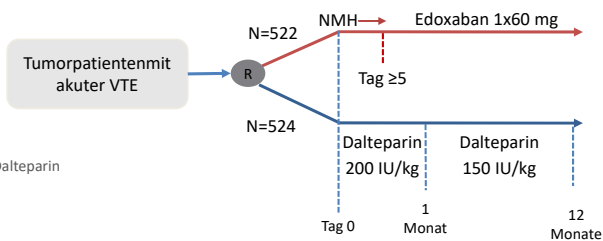
CLOT Studie Dalteparin vs. Warfarin bei Tumorpatienten mit VTE



Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(2):146-153. doi:10.1056/NEJMoa025313

HOKUSAI-Cancer Edoxaban bei tumor-assoziiertes VTE

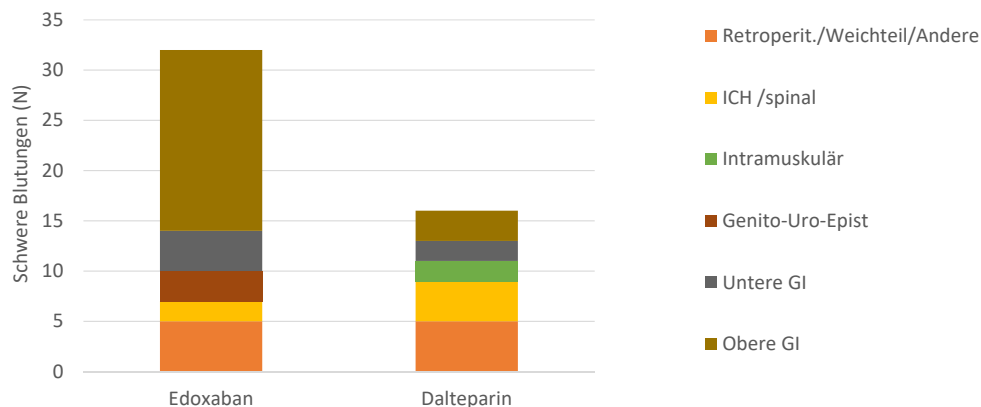
Prospektive, randomisierte, offene, verblindet ausgewertete (PROBE), nicht-Unterlegenheitsstudie



* **Kombination:** Rezidiv-VTE plus schwere Blutungen in 12 Monaten

Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2018;378(7):615-624. doi:10.1056/NEJMoa1711948

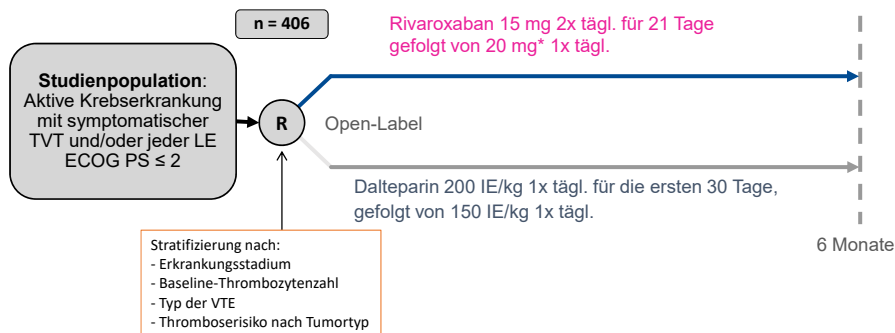
HOKUSAI-Cancer Edoxaban bei tumor-assoziiertes VTE



Kraaijpoel N, Di Nisio M, Mulder FI, et al. Clinical Impact of Bleeding in Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Hokusai VTE Cancer Study. Thromb Haemost. 2018;118(8):1439-1449. doi:10.1055/s-0038-1667001

Select-D: Rivaroxaban bei Krebs-assoziiertes VTE

- Prospektive, randomisierte, multizentrische open-label Pilotstudie bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung: Vergleich Rivaroxaban versus Dalteparin (niedermolekulares Heparin)



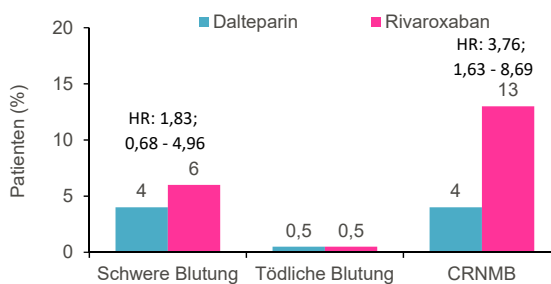
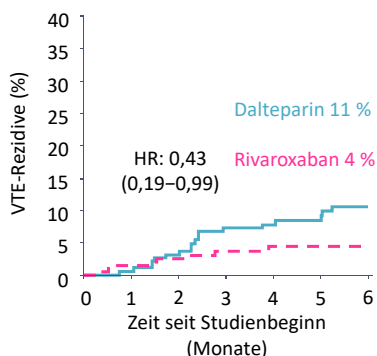
*Dosierungsempfehlung für Patienten mit KrcI 30 – 49 ml/min gemäß Rivaroxaban-Fachinformation

IIR: investigator initiated research, R: Randomisierung, TVT: tiefe Venenthrombose, LE: Lungenembolie, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, VTE: venöse Thromboembolie

Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). J Clin Oncol. 2018;36(20):2017-2023. doi:10.1200/JCO.2018.78.8034

49

Select-D: Rivaroxaban bei Krebs-assoziiertes VTE

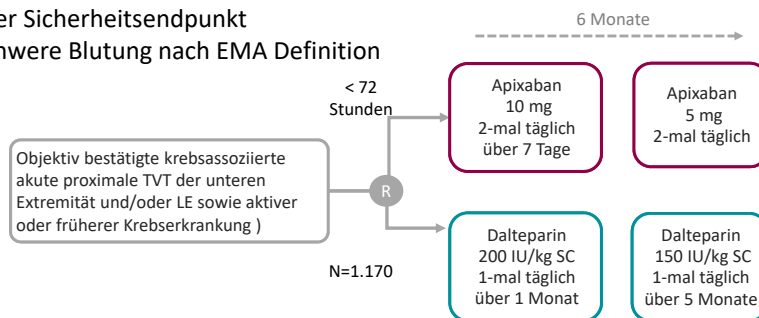


Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). J Clin Oncol. 2018;36(20):2017-2023. doi:10.1200/JCO.2018.78.8034

50

Caravaggio (Apixaban): Studiendesign

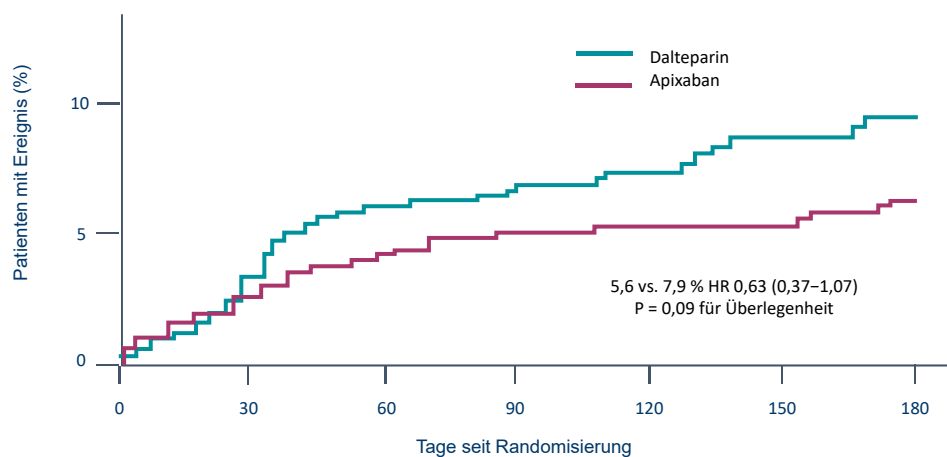
- PROBE prospektiv, randomisiert, offen, verblindete Adjudizierung
- Primärer Endpunkt
 - proximale TVT untere Extremitäten (symptomatisch oder unvermutet)
 - TVT der oberen Extremität (symptomatisch)
 - LE (symptomatisch oder unvermutet)
- Primärer Sicherheitsendpunkt
 - Schwere Blutung nach EMA Definition



Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599-1607. doi:10.1056/NEJMoa1915103

51

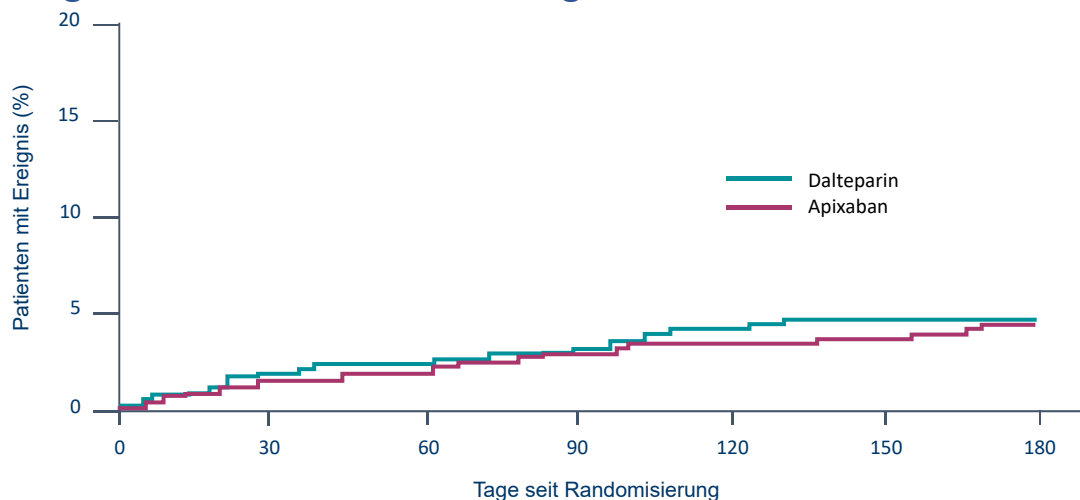
Caravaggio: Primärer Endpunkt: Ereignisraten für VTE-Rezidive



Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599-1607. doi:10.1056/NEJMoa1915103

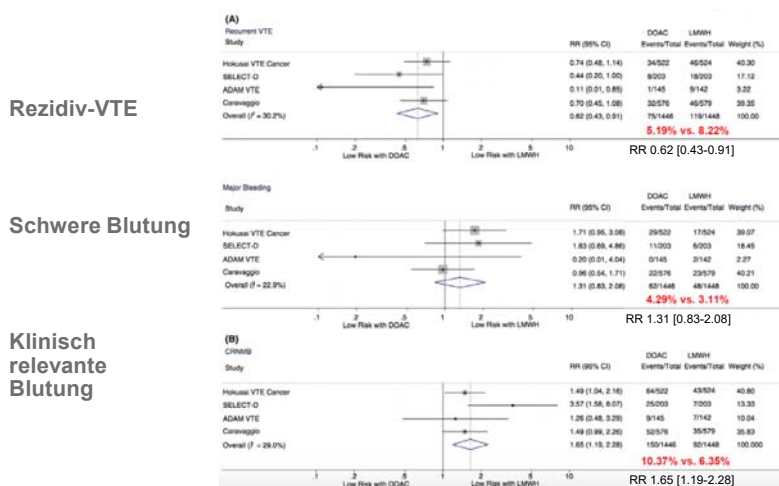
52

Caravaggio: Primärer Sicherheitsendpunkt: Ereignisraten für schwere Blutungen



Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599-1607. doi:10.1056/NEJMoa1915103

Meta-Analyse DOAK vs. LMWH



Moik F, Posch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(4):550-561. Published 2020 May 21. doi:10.1002/rth2.12359

DOAKs bei Krebs-assoziiertes Thrombose: ESC Leitlinien

NMH statt VKA erwägen für die ersten 6 Monate	IIa	A
Edoxaban erwägen statt NMH bei Patienten ohne GI-Tumor	IIa	B
Rivaroxaban erwägen statt NMH bei Patienten ohne GI-Tumor	IIa	C
Verlängerte AK (> 6 Min. für unbefristete Zeit) erwägen (oder bis Krebs geheilt)	IIa	B
Erwägen, inzidentelle LE wie symptomatische LE zu behandeln (segmental oder multiple subsegmentale)	IIa	B

2019 ESC Guidelines EHI (2019) 00,1 doi:10.1093/eurheartj/ehz40

55



DOACs bei krebsassoziiertes VTE (CAT): Guidance from the SSC of the ISTH

1. Individualisierte Behandlung nach gemeinsamer Therapieentscheidung
2. Vorschlag DOACs bei akuter VTE, niedrigem Blutungsrisiko und keinen WW
 - NMH akzeptable Alternative
 - Behandlungsempfehlung nach gemeinsamer Therapieentscheidung
 - Patienten-Hinweis auf reduzierte VTE Rezidive aber erhöhte Blutungsraten
3. Vorschlag NMH bei akuter VTE und hohem Blutungsrisiko, einschl.:
 - Luminale GI Tumoren mit Primärtumor in situ
 - Urogenitaltrakt, Blasen- oder Uretherschienen
 - Aktive gastrointestinale Schleimhautveränderungen
 - (z. B. Duodenalulkus, Gastritis, Ösophagitis, Colitis)

2019 ESC Guidelines EHI (2019) 00,1 doi:10.1093/eurheartj/ehz40

56

Leitlinienempfehlungen, Onkopedia, ASH 2020-2021

			
Antikoagulans	<p>NMH oder DOAK* in den ersten 3-6 Monaten. Verlängerte Therapie mit NMH oder DOAK (nachrangig auch VKA)</p> <p>Es wird ein mögliche Blutungs-komplikationen berücksichtigendes, insb. bei GI oder urologischen Tumoren empfohlen – v.a. bei luminalem Tumor- oder Metastasen. *Unterschiedlich belastbare Datenlage nur für FXa-Inhibitoren; Edoxaban erst nach min. 5 d parenteraler AK. Direkter Beginn bei Rivaroxaban und Apixaban.</p>	<p>Initial (5–10 Tage): NOAKs (Apixaban oder Rivaroxaban) <u>oder</u> NMH erwägen*</p> <p>Erhaltungstherapie (erste 3–6 Monate): NOAKs (Apixaban, Edoxaban oder Rivaroxaban) erwägen <u>vor</u> NMH oder VKA</p> <p>Langzeitbehandlung (> 6 Monate): NOAKs <u>oder</u> NMH erwägen</p> <p>NOAKs bei GI-Tumoren mit Vorsicht.</p> <p>Wahl des AK muss auch auf spez. klin. Umständen beruhen, zur Risikominimierung: Sorgfältige Abwägung Blutungsrisiko, mögl. WW, Patientenpräferenz, Verfügbarkeit einschließl. Kosten.</p>	
Dauer	<p>NMH oder NOAK \geq 6 Mon. anwenden. Danach individuelle Bewertung</p>	<p>Vorgeschlagen;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sekundärprophylaxe: Bevozugt langfristige AK > 6 Mon. vor Kurzzeit-AK (3-6 Monate). • AK für unbestimmte Zeit bevorzugt vor zeitlich imitierter AK 	

1. Riess H. et al., Onkopedia-Leitlinie Venöse Thrombembolien (VTE) bei Tumorpatienten (DGHO 2020); 2. Lyman GH et al, Blood Adv 2021;5(4); 927-974

Krebs und Thrombose - take home message

NMH	Instabil Hohes Blutungsrisiko	z. B. AML, ALL, aktive GI/UG-Läsion, Ösophagus oder Magen, nicht reseziert CrCl < 30 ml/min, Leber > 3x ↑ TAH Cerebral: primär und Metastasen	ECOG 4, Prognose↓↓ akute Chemotherapie Sepsis, Erbrechen, Mukositis Thrombozyten < 50.000 Post-OP < 2 Wochen Wechselwirkungen
DOAK	Stabil Niedriges Blutungsrisiko	Pankreas Leber- /Nierenzell-Ca Prostata Schilddrüsen Lunge, Ovarial CLL, CML Cervix, Mamma Melanom	Prophylaktische Strahlentherapie Chron. Chemotherapie Keine aktive Anti-Tumortherapie Stabile Tumorerkrankung

**NMH vs. DOAK: keine Dauer-Entscheidung! Anpassung an:
Art / Phasen der Tumorerkrankung /-therapie, Patient:**

- ✓ **Instabil, Chemotherapie, Erbrechen, Thrombopenie.... DOAK => NMH**
- ✓ **Stabil, niedriges Komplikationsrisiko und hohe QoL NMH => DOAK**

Nach 6 Monaten: Individualisierte Entscheidung zur weiteren AK

Das Postthrombotische Syndrom (PTS)

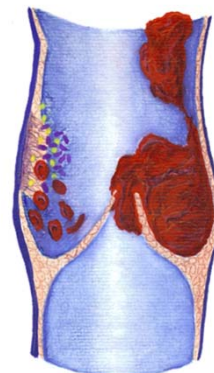
59

Pathophysiologie des PTS

Akute tiefe Thrombose, Thrombus
+
Inflammatorische Mediatoren
+
Rekanalisation

Venöse Obstruktion
Venenklappenschädigung (Reflux)

Ambulatorische venöse Hypertonie
Geschädigte Mikrozirkulation
Erhöhte Kapillarpermeabilität



60

Pathophysiologie des PTS

- Z. n. tiefer Beinvenenthrombose
 - mit postthrombotischen Veränderungen wie Klappenschädigung und Obstruktion
- Objektive und Subjektive Zeichen der Chronischen Venösen Insuffizienz (CVI)
 - Ödem, Hautveränderungen, Ulcus cruris (C3-C6)
 - Schweregefühl, Schwellungsgefühl, Schmerzen
- Keine enge Korrelation zwischen sonographischen Veränderungen und Symptomen!

61

Villalta PTS Scale

5 Symptome (subjektiv)

- Schmerzen (2)
- Krämpfe
- Schweregefühl (2)
- Juckreiz
- Parästhesien

6 Symptome (objektiv)

- Ödem (3)
- Induration
- Pigmentierung
- Venenerweiterung (2)
- Rötung
- Schmerzen bei Wadenkompression

S. Villalta, P. Bagatella, A. Piccioli, A.W. Lensing, M.H. Prins, P. Prandoni: Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for the post-thrombotic syndrome (abstract) Haemostasis, 24 (1994), p. 158a

62

PTS Scale: Villalta Updated

Score based on 5 symptoms and 6 signs (0 – 3 score points: 0=absent, 1=mild, 2=intermediate, 3=severe)

Maximum Score: 33

Score 0-4	= no PTS
Score 5-9	= mild PTS
Score 10-14	= moderate PTS
Score >14, or Ulcer	= severe PTS

Ulcus cruris has no score points – elevates the score to a minimum of 15

Kahn SR, Shrier I, Julian JA, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2008;149(10):698-707. doi:10.7326/0003-4819-149-10-200811180-00004

63

Villalta Scale

Standardisiertes Instrument zur Dokumentation eines PTS

aber

- Nicht spezifisch für ein PTS
- Varizen mit CVI können den gleichen Score haben
- Hohe Prävalenz für Kombination aus Varizen und PTS
- Kein Baseline Score verfügbar

64

Anleitung zur Prävention und Behandlung des postthrombotischen Syndroms

PTS Risikofaktoren zum Zeitpunkt der akuten TVT:

- Höheres Alter
- Höherer body mass index (BMI)
- Vorbestehende venöse Insuffizienz (z. B. Varikose)
- Charakteristik der initialen TVT:
 - (2–3-fach) nach proximaler TVT
 - Kein Unterschied zwischen provozierter und nicht-provozierter TVT
- Keine Risikoerhöhung durch Geschlecht oder Thrombophilie

Kahn SR, Galanaud JP, Vedantham S, Ginsberg JS. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. J Thromb Thrombolysis. 2016;41(1):144-153. doi:10.1007/s11239-015-1312-5

65

Anleitung zur Prävention und Behandlung des postthrombotischen Syndroms

PTS-Risikofaktoren bezogen auf die Therapie der akuten TVT

- Qualität der oralen Antikoagulation
 - PTS-Risiko steigt (2-fach) wenn die Antikoagulation nicht optimal eingestellt ist (z. B. sub-therapeutische INR > 50 % der Zeit) während der ersten 3 Monate der Prophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten

Kahn SR, Galanaud JP, Vedantham S, Ginsberg JS. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. J Thromb Thrombolysis. 2016;41(1):144-153. doi:10.1007/s11239-015-1312-5

65

Anleitung zur Prävention und Behandlung des postthrombotischen Syndroms

PTS Risikofaktoren während des Follow-up nach TVT

- Ipsilaterales TVT-Rezidiv (4–6-fach)
- Persistierende venöse Symptomatik 1 Monat nach akuter TVT
- Residualthromben im Ultraschall (1.5–2-fach)
- Persistierende D-Dimer Erhöhung

Kahn SR, Galanaud JP, Vedantham S, Ginsberg JS. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. J Thromb Thrombolysis. 2016;41(1):144-153. doi:10.1007/s11239-015-1312-5

67

Zusammenfassung

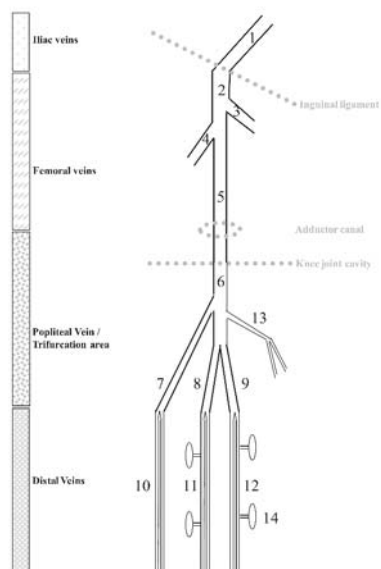
- Die Prävalenz des PTS in der erwachsenen Bevölkerung liegt unter 5 %
- Inzidenz des PTS nach 1. TVT (Villalta Scale) 30 - 50 % (schweres PTS: 3 - 10 %)
- Die wichtigsten PTS-Risikofaktoren
 - Höheres Alter
 - Höherer Body Mass Index (BMI)
 - Präexistierende venöse Insuffizienz
 - Proximale TVT
 - Ipsilaterale Rezidiv-TVT
 - Unzureichende Antikoagulation

68

Die Unterschenkelvenenthrombose – eine Herausforderung ?!

69

Unterschenkelvenenthrombose



Nomenklatur:

Isolierte distale Thrombose:
tiefe VT der -meist paarigen- US-Venen oder
Muskelvenen, oder beiden

Synonyme:

- Unterschenkelvenenthrombose
- 1-Etagen-Thrombose
- isolated deep distal vein thrombosis (IDDVT)
- isolated calf vein thrombosis (ICVT)

70

Risikofaktoren für Auftreten einer proximalen vs. distalen Thrombose (OPTIMEV-Studie)

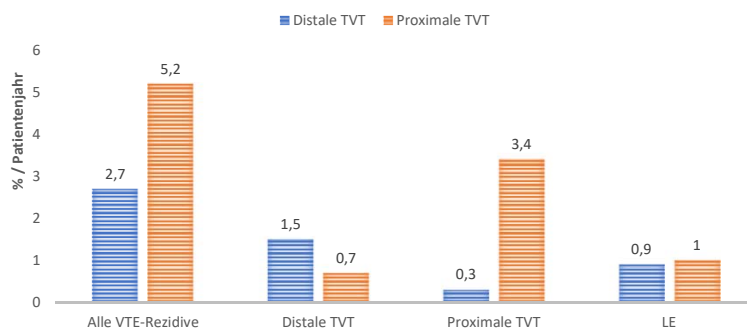
Relatives Risiko	proximale TVT vs. Kontrolle	distale TVT vs. Kontrolle	distale DVT vs. proximale TVT
Alter > 75 vs. <50	2,0 [1,5-2,6]	1,1 [0,9-1,4]	0,5 [0,4-0,7]
Männer vs. Frauen	2,1 [1,8-2,6]	1,5 [1,3-1,7]	0,6 [0,5-0,9]
Herzinsuffizienz / respiratorische Insuffizienz	3,0 [2,1 -4,4]	1,5 [1,0-2,2]	0,6 [0,4-0,9]
aktive Krebserkrankung	3,2 [2,5-4,1]	1,5 [1,2-1,9]	0,5 [0,4-0,7]
Kürzlicher Gips	2,6 [1,5-4,4]	5,4 [3,9-7,7]	2,2 [1,3-3,8]
kürzliche Langstreckenreise	2,1 [1,2-3,6]	4,1 [2,8-6,2]	1,7 [1,0-2,8]
kürzliche OP	1,3 [1,0-1,8]	2,3 [1,9-2,9]	1,8 [1,3-2,5]

Galanaud JP, Sevestre-Pietri MA, Bosson JL, et al: Comparative study on risk factors and early outcome of symptomatic distal versus proximal deep vein thrombosis: results from the OPTIMEV study. *Thromb Haemost* 2009; 102: 493-500

71

Risiko für Rezidiv-VTE (OPTIMEV-Studie)

- Prospektive multizentrische Kohorte (N=749)
- AK-Dauer für iDDVT: 92 Tage (Median, IQR 61-123)
- 3 Jahre nach Index-VTE und AK-Beendigung (Patienten ohne Tumor)
- proximale TVT: N=490; dTVT: N=259

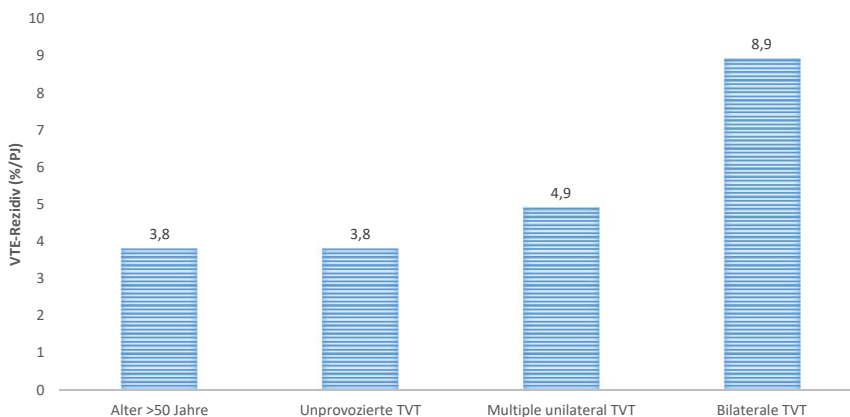


Galanaud JP, Sevestre MA, Genty C, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism recurrence after a first isolated distal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2014;12(4):436-443. doi:10.1111/jth.12512

72

Risikofaktoren für Rezidiv-VTE (OPTIMEV-Studie)

- Risikofaktoren für Rezidive nach distalen TVT nach Beendigung der AK

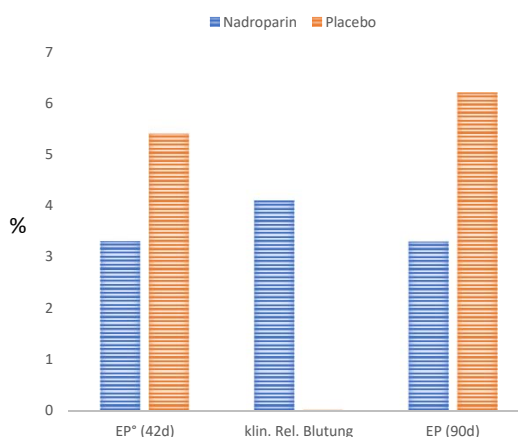


Galanaud JP, Sevestre MA, Genty C, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism recurrence after a first isolated distal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2014;12(4):436-443. doi:10.1111/jth.12512

73

Risikofaktoren für Rezidiv-VTE (OPTIMEV-Studie)

- Placebo-RCT (CAN, F, CH)
- Ambulante Patienten
- Niedriges Risiko: kein Tumor, kein Z. n. VTE
- 171 IE/kg Nadroparin vs. NaCl
- 6 Wochen
- N=252
- Primärer EP (42d):
- Ausdehnung in proximale Venen (US) kontralateral proximale TVT, LE
- Nadroparin: 1 † (Pankreaskarzinom);
- 1 HIT II



Righini M, Galanaud JP, Guenneguez H, et al. Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis (CACTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(12):e556-e562. doi:10.1016/S2352-3026(16)30131-4

74

CACTUS: Placebo-kontrollierte Studie bei distaler TVT mit niedrigem Risiko

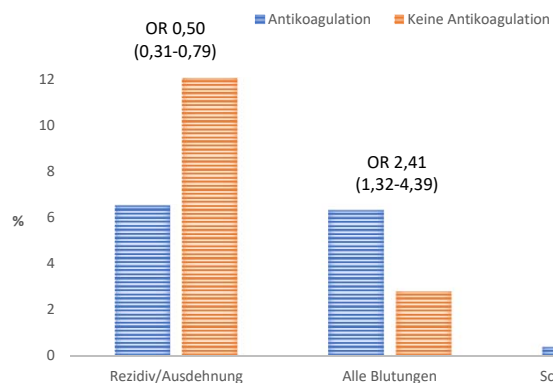
- Studie wurde nach >6 J abgebrochen:
- N<50% der geplanten Patienten
- Wegen Placebo => höheres Risiko ausgeschlossen
- CCUS-Überwachung: Tag 0; Tag 3-7; Tag 42
- limitierte statistische Aussagekraft
- Nadroparin war gegenüber Placebo nicht überlegen
- Brauchen Niedrigrisiko-Patienten überhaupt eine AK?

Righini M, Galanaud JP, Guenneguez H, et al. Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis (CACTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Haematol.* 2016;3(12):e556-e562. doi:10.1016/S2352-3026(16)30131-4

75

Meta-Analyse zur AK bei dTVT 1. Antikoagulation versus keine Antikoagulation

- 20 Studien (N=2.936), sehr heterogen: RCTs, pro- und retrospektiv; Patienteneinschluss, Diagnostik, AK-Dosis und Dauer



Franco L, Giustozzi M, Agnelli G, Becattini C. Anticoagulation in patients with isolated distal deep vein thrombosis: a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2017;15(6):1142-1154. doi:10.1111/jth.13677

76

Meta-Analyse zur AK bei dTVT 2. AK-Dauer 6 Wochen versus > 6 Wochen

- Vier Studien (N=1.136) verglichen 6 Wochen und längere AK (meist 12 Wochen, eine Studie auch 6 Monate)
- Gepoolte Auswertung:
 - Reduktion von Rezidiv-Rate, proximaler Ausdehnung
 - OR von 0.39 (0.17-0.90, $I^2 = 46\%$)
- Blutungen:
 - Gesamt-Blutungsraten \uparrow bei AK > 6 Wochen (OR 2.07, 1.07-4.01)
 - Schwere Blutungen nicht signifikant (OR 3.25, 0.53-20.02)
 - Verschiedene Blutungsdefinitionen!

Franco L, Giustozzi M, Agnelli G, Becattini C. Anticoagulation in patients with isolated distal deep vein thrombosis: a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2017;15(6):1142-1154. doi:10.1111/jth.13677

77

Evidenzlage dTVT

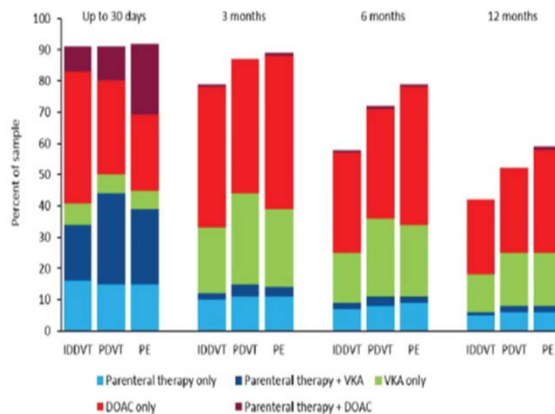
- Datenlage für dTVT ist deutlich schlechter als für proximale TVT
- Keine großen Phase III-Studien
- RCTs mit Placebo: Nur Niedrig-Risiko-Patienten
- Metaanalyse: immerhin > 4.000 Patienten (niedrige methodologische Qualität und Heterogenität)
- Ergebnis:
 - AK (prophylaktisch oder therapeutisch) hat niedrigeres Risiko für Rezidiv-VTE
 - LE um 50 % reduziert
 - Blutungsrate unter AK erhöht; allerdings schwere Blutungen nicht signifikant
 - => 1.4 % LE ohne AK versus 0,4 % schwere Blutungen unter AK
 - Keine DOAK-Daten

Franco L, Giustozzi M, Agnelli G, Becattini C. Anticoagulation in patients with isolated distal deep vein thrombosis: a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2017;15(6):1142-1154. doi:10.1111/jth.13677

78

Distale TVT: Daten aus GARFIELD-VTE

- Internationale prospektive nicht-interventionelle Beobachtungsstudie
 - 28 Länder, N=10.088
 - dTVT: 2.145 (21 %)
 - pTVT: 3.846 (38 %)
 - LAE: 4.097 (41 %)
- Verhältnis dTVT : pTVT
 - insgesamt 36 : 64 %
 - Deutschland 37 : 63 %
 - Frankreich 46 : 54 %
 - Australien 66 : 34 %
 - Canada 13 : 87 %



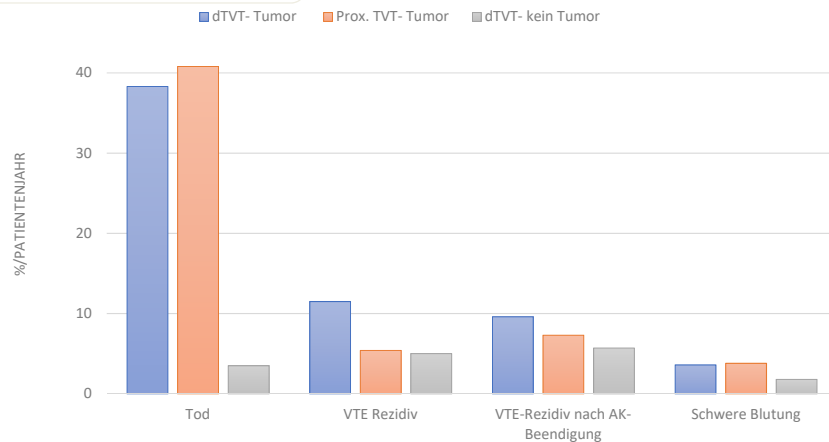
Distale TVT: Outcome nach Risikosituation

Risikogruppe und Outcome	dTVT (n = 2,124)		pTVT (n = 3,831)	
	%	95% CI	%	95% CI
Transienter RF				
Gesamt mortalität	1,6	0,9 - 2,8	5,8	4,5 - 7,4
Rezidiv-VTE	3,0	2,0 - 4,6	6,4	5,0 - 8,2
Schwere Blutung	1,1	0,5 - 2,2	1,7	1,1 - 2,7
Unproviziert				
Gesamt mortalität	3,0	2,1 - 4,2	3,5	2,8 - 4,4
Rezidiv-VTE	5,4	4,1 - 6,9	5,8	4,8 - 6,9
Schwere Blutung	0,6	0,3 - 1,3	1,1	0,7 - 1,6
Aktiver Krebs				
Gesamt mortalität	40,0	29,9 - 53,4	55,3	46,9 - 65,1
Rezidiv-VTE	11,9	6,9 - 20,4	12,8	9,0 - 18,1
Schwere Blutung	8,0	4,2 - 15,3	5,5	3,2 - 9,3

Schellong SM, Goldhaber SZ, Weitz JJ, et al. Isolated Distal Deep Vein Thrombosis: Perspectives from the GARFIELD-VTE Registry [published correction appears in Thromb Haemost. 2019 Oct;119(10):e1]. Thromb Haemost. 2019;119(10):1675-1685. doi:10.1055/s-0039-1693461

Distale TVT: Outcome nach Risikosituation

OPTIMEV- Beobachtungsstudie: Inzidenz ≥ 3 Jahre



Galanaud JP, Sevestre MA, Pernod G, et al. Long-term outcomes of cancer-related isolated distal deep vein thrombosis: the OPTIMEV study. *J Thromb Haemost.* 2017;15(5):907-916. doi:10.1111/jth.13664

81

Krebs-assoziierte distale TVT

- Tumor-Patienten mit dTVT hatten vergleichbares Risiko für Tod und schwere Blutungen wie Patienten mit proximale TVT
- Im Vergleich zu Patienten ohne Tumor hatten dTVT-Tumorpatienten ein
 - 9x höheres Risiko für Tod (3,5%/a vs. 38,3%/a)
 - 2x höheres Risiko für schwere Blutungen (1,8%/a vs. 3,6%/a; aHR = 2,0 [0,6-6,1])
 - 2x höheres Risiko für VTE-Rezidive (aHR = 2,0 [1,0–3,7])

Galanaud JP, Sevestre MA, Pernod G, et al. Long-term outcomes of cancer-related isolated distal deep vein thrombosis: the OPTIMEV study. *J Thromb Haemost.* 2017;15(5):907-916. doi:10.1111/jth.13664

82

Die Unterschenkel-Thrombose - Leitlinien

- S2k-LL:
 - AK \leq 3 Monate, einschließlich Rezidiv oder idiopathisch;
Ausnahme: RF wie Krebs, APS
 - Keine Unterschiede MVT / dTVT
 - **Individuell auch kürzer, auch niedrigere Dosis**
- ESC:
 - **Hohes Rezidiv-Risiko: 3 Monate AK**
 - **Bei niedrigem Risiko: 4-6 Wochen therapeutisch oder niedrigere AK oder Surveillance**
- ACCP
 - sehr schwacher Empfehlungsgrad
 - **Ø schwere Symptome, Ø RF: statt AK wiederholt. US (2 Wo) (2C)**
 - ebenso bei hohem Blutungsrisiko
 - **schwere Symptome oder RF: => therapeutisch AK (2C)**
 - (RF: pos. D-D, > 5 cm Länge, > 7 mm Durchmesser, Heranreichen an proximale Venen, persistierende RF, Tumor, Z. n. VTE, Hospitalisierung)
 - MVT niedrigeres Risiko

- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016; 149: 315-352
- Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, et al: Eur Heart J 2017:
- Hach-Wunderle V, Gerlach H, Konstantinides S, et; Registernummer 065 - 002. VASA 2016; 45: 1-48

83

Unterschenkelthrombose – antikoagulieren oder nicht?

- Die dTVT ist das komplexere, fehlerträchtigere Krankheitsbild!
- Heterogenität und Herausforderungen der dTVT:
 - Diagnostik, Differentialdiagnostik, Bewertung der RF, Komplikationshäufigkeit (LE, Rezidiv, Mortalität)
 - => Sehr unterschiedliche Notwendigkeit für AK
 - Management der dTVT gehört in die Hand des Erfahrenen, um falsche Abschätzungen und Fehlentscheidungen zu vermeiden
 - Abwägung Nutzen / Blutungsrisiko noch wichtiger als bei proximale TVT
 - Cave: US-Verletzungen (=erhöhtes Blutungsrisiko!) können dTVT vortäuschen => hohe Anforderungen an diagnostische Qualität
- dTVT stellt hohe Ansprüche an den behandelnden Arzt!

- Galanaud JP, Sevestre MA, Pernod G, et al. Long-term outcomes of cancer-related isolated distal deep vein thrombosis: the OPTIMEV study. J Thromb Haemost. 2017;15(5):907-916. doi:10.1111/jth.13664

84