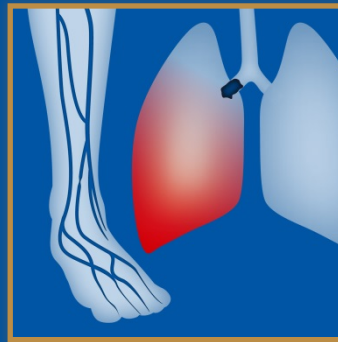


# ANGIO UPDATE 2020

13. und 14. März, Berlin

## Beinvenenthrombosen und Lungenembolien



Rupert Bauersachs, Darmstadt

# Beinvenenthrombosen und Lungenembolien

## Disclosures

### **Forschungsunterstützung:**

ASPEN, Bayer, BMS, Daiichi-Sankyo, LEO

### **Vortrags- und Beratertätigkeit:**

ASPEN, Bayer, BMS, Daiichi-Sankyo, LEO, Pfizer

# Beinvenenthrombosen und Lungenembolien

## 1. Akuttherapie

Aktuelle Leitlinien

Risikostratifizierung Lungenembolie

## 2. Sekundärprophylaxe

Rezidivrisiko

Dauer der Antikoagulation

## 3. Besondere Patientengruppen

Distale Thrombose

Tumorpatienten

Antiphospholipidsyndrom

Kinder

# Akuttherapie

# State of the Art


## Leitlinien Venöse Thromboembolie

1. Hach-Wunderle V, Gerlach H, Konstantinides S, et al:  
**Interdisziplinäre S2k: Leitlinie:** Diagnostik und Therapie der Bein- und Beckenvenenthrombose und der Lungenembolie; Registernummer 065 - 002. VASA 2016; 45: 1-48
2. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al:  
Antithrombotic Therapy for VTE Disease: **CHEST Guideline** and Expert Panel Report. Chest 2016; 149: 315-352
3. 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): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Respir J 2019; 54: 10.1183/13993003.01647-2019
4. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, et al:  
**Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis:** a joint consensus document from the European society of cardiology working groups of aorta and peripheral circulation and pulmonary circulation and right ventricular function. Eur Heart J 2017: 3002647 [pii] 10.1093/eurheartj/ehx003 :

# State of the Art

## Leitlinien Lungenembolie

*Konstantinides SV, et al: Eur Respir J 2019 54: 1901647*

Früh-Mortalität		Risikoparameter /Scores				Therapie
		Schock/ Hypo- tension		RV↑ CT /Echo	Trop- onin	
Hoch > 15 %		+		+	+	Reperfusion
Inter- mediär 3–15 %	Intermediär- hoch	-		+	+	Reperfusion?
	Intermediär- niedrig	-		0-1 positiv		Stationär
Niedrig (≤ 1 %)		-		- 	optional	Frühe Entlassung? ambulant?

# State of the Art

## Leitlinien Lungenembolie

*Konstantinides SV, et al: Eur Respir J 2019 54: 1901647*

Früh-Mortalität		Risikoparameter /Scores				Therapie
		Schock/ Hypo- sPESI	sPESI* ≥ 1	RV↑ CT /Echo	Trop- onin	
Hoch > 15 %		<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 80 J</li> <li>Krebs</li> <li>Chron.pulm Erkr/ Herzinsuffizienz</li> <li>HF ≥ 110 / min</li> <li>RR<sub>sys</sub> &lt; 100 mmHg</li> <li>SO<sub>2</sub> &lt; 90%</li> </ul>	(+)	+	+	Reperfusion
Inter- mediär	Intermediär- hoch		+	+	+	Reperfusion?
3–15 %	Intermediär- niedrig		+	0-1 positiv		Stationär
Niedrig (≤ 1 %)			0=>30-d Mort. 1.0%	-	-	optional
		≥ 1=> 30-d: 10.9%				

\*PESI: Pulmonary Embolism Severity Index

# State of the Art

## Leitlinien Lungenembolie

*Konstantinides SV, et al: Eur Respir J 2019 54: 1901647*

### Prädiktoren für 30 Tage Gesamtmortalität





# State of the Art

*Hach-Wunderle V et al.: VASA 2016; 45: 1-48*

*Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al: Chest 2016; 149: 315-352*

*Konstantinides SV, et al: Eur Respir J 2019 54: 1901647*

Initial	Erhaltungstherapie	Verlängerte Erhaltungstherapie
0 – 10 d	bis $\approx$ 3 - 6 Monate	$\approx$ 3 – 6 Monate bis unbefristet
V i t a m i n - K      A n t a g o n i s t		
Parenteral		
D a b i g a t r a n , E d o x a b a n		
A p i x a b a n , R i v a r o x a b a n		

# State of the Art

*Konstantinides SV , et al: Eur Respir J 2019 54: 1901647*

## Behandlung in der akuten Phase

Wenn eine orale Antikoagulation bei Patienten eingeleitet wird, bei denen eine Indikation für ein NOAK (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban) gegeben ist, so wird ein NOAK empfohlen

I

A

# Leitlinien Lungenembolie: Fazit für Klinik und Praxis

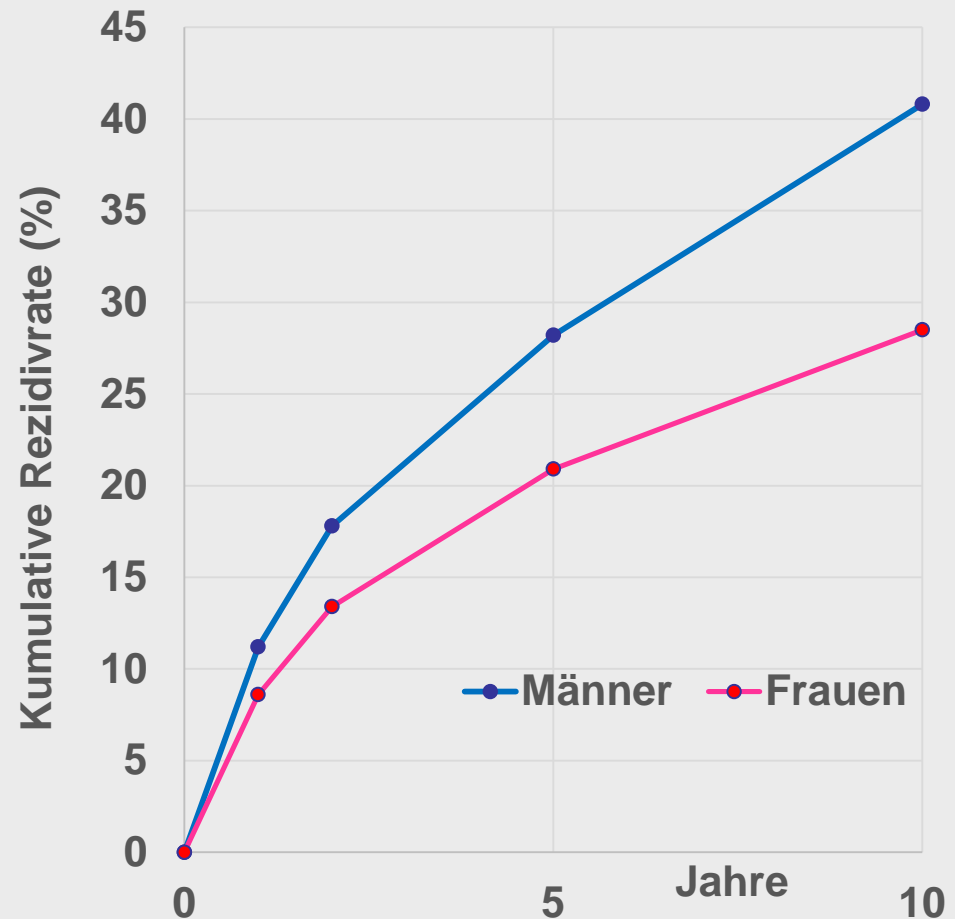
- Die ESC LE-Leitlinien stratifizieren nach klinischen, hämodynamischen und Labor-Befunden  
=> Abschätzung Frühmortalität.
- Auch bei hämodynamisch stabilen Patienten sollte Stratifizierung erfolgen (z.B. sPESI-Score)
- Auch bei niedrigem / negativem Score sollte RV im CT / Echo und Troponin beurteilt werden (IIa).
- Bei geeigneten Niedrigrisiko-Patienten  
=> ggf ambulante / verkürzte stationäre Therapie.
- Noch nicht in LL aufgenommen ist der RF Niereninsuffizienz:  
=> eGFR <60 ml/min erhöht zusätzlich PPV / NPV für 30d Mortalität.

# Sekundärprophylaxe

# Rezidive nach unprovoked VTE: Meta-Analyse

*Khan F, Rahman A, Carrier M, et al: BMJ 2019; 366: 14363*

- Kumulative Rezidivrate nach  $\geq 3$ -monatigen AK nach 1. unprovoked VTE
- 14 Studien
- 6446 Patienten
- Rezidivrate  
Männer vs Frauen:
- 40.8 (28.0 -53.9) vs 28.5 (19.5 -38.3)



# Fazit für Klinik und Praxis

## Meta-Analyse

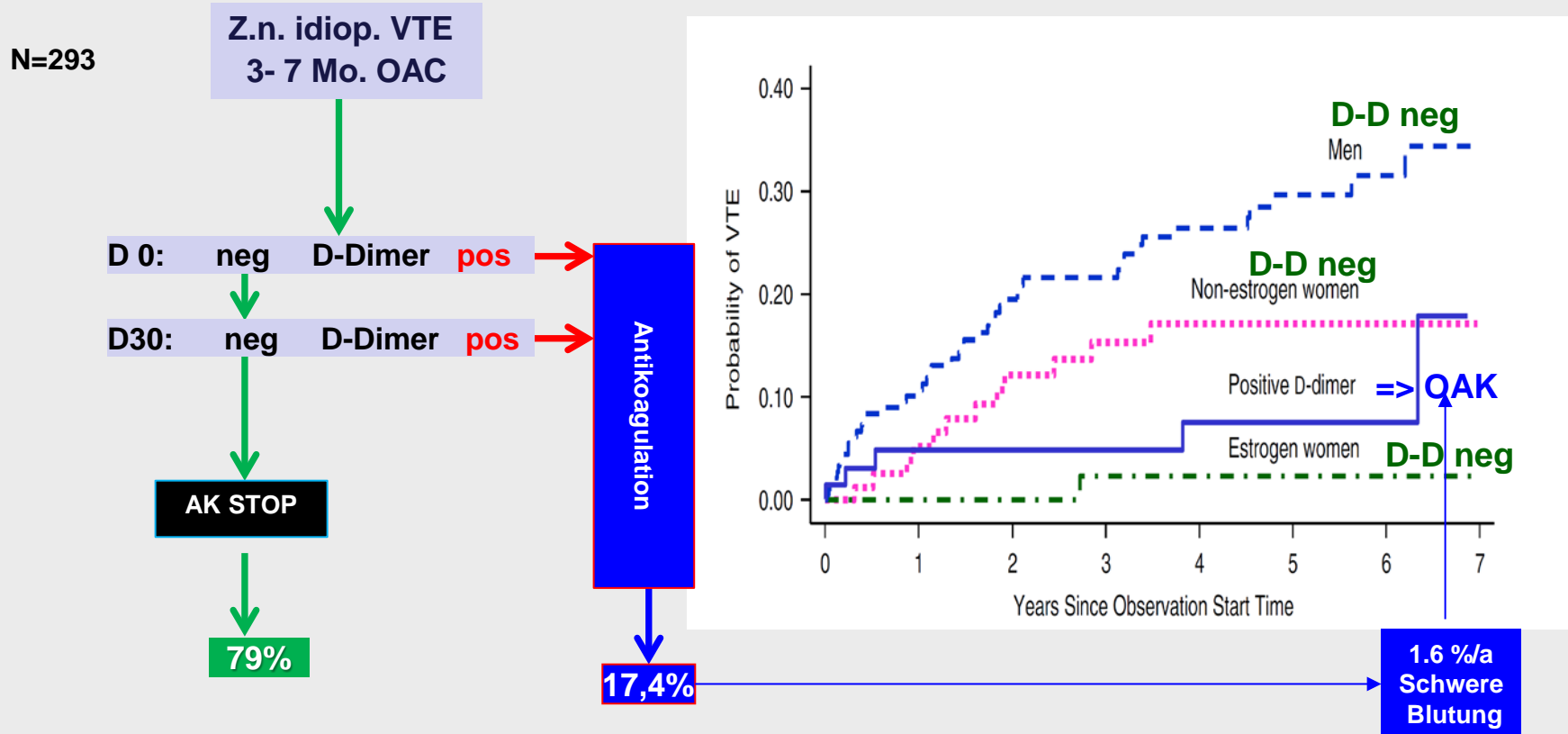
*Khan F, Rahman A, et al: Blood 2018; 132: 2527-2527*

- Breite Evidenz: Rezidivrate nach erster unprov. VTE erheblich
  - Männer höheres Risiko
  - Tödliche LE insgesamt selten (1. Jahr: 0,4 %; nach 10 J.: 1.44 %)
  - 1,2 % /J. schwere Blutungen unter AK
  - Ob dies auch für DOAKs in reduzierter Dosis gilt, wird nicht diskutiert
  - Daten über einen so langen Zeitraum liegen für DOAKs nicht vor.
  - => Individuelle, patientenzentrierte Entscheidung über AK-Dauer
- 
- Limitationen: Nicht nur unprovokierte VTE eingeschlossen, sondern auch sogenannte „schwache“ transiente RF, z.B. Pille, Schwangerschafts-VTE oder OP mit Vollnarkose < 30 min...
  - Keine Ergebnisse dazu berichtet

# D-Dimere, Geschlecht, Hormoneffekte

## DODS-Studie

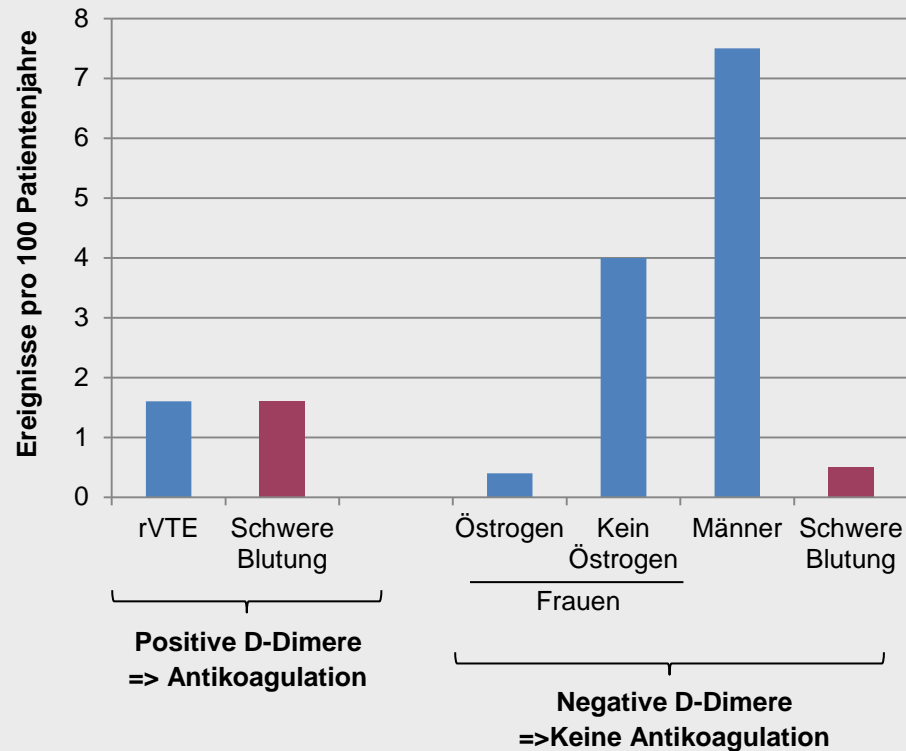
*Kearon C, et al: J Thromb Haemost 2019; 17: 1144-1152*



# D-Dimere, Geschlecht, Hormoneffekte

## DODS-Studie

*Kearon C, et al: J Thromb Haemost 2019; 17: 1144-1152*





# D-Dimere, Geschlecht, Hormoneffekte

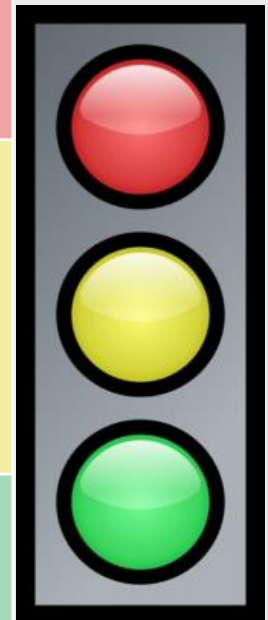
## Fazit für Klinik und Praxis

- **Männer** haben – *auch bei negativem D-Dimer* - hohes Rezidivrisiko nach unprovozierter VTE
  - => **Sollten** verlängerte AK erhalten;
  - => D-Dimer Test nicht sinnvoll
- **Auch Frauen** ohne Östrogeneinwirkung **haben** trotz negativem D-Dimer **17% Rezidive/5a**
  - =>verlängerte AK individuell klären
- **Bei Frauen** mit Östrogeneinwirkung ist Rezidivrisiko niedrig
  - => **D-Dimer Test nicht sinnvoll**
  - =>Sehr niedriges Rezidivrisiko bei Wegfall des RF (Östrogen);
  - =>daher ist Östrogen als auslösender (starker) RF zu werten
- Unter Antikoagulation **schwere Blutungen** 1.6% /a
  - => Anstrengungen zur Reduzierung der Blutungsrate bei Langzeit-AK erforderlich.

# Leitlinienempfehlungen zur Sekundärprophylaxe

*Konstanides SV, et al: Eur Respir J 2019 54: 1901647*

<p><b>Unbefristete Antikoagulation empfohlen</b> (solange keine Kontraindikation)</p>	<p><b>Persistierende RF</b> (zB aktiver Tumor, APS<sup>d</sup>, schwere Thrombophilie, Rezidive <sup>a</sup> ohne Risikofaktor)</p>
<p><b>Verlängerte Antikoagulation erwägen</b> Überweisung an Spezialist Antikoagulation mit möglichst niedrigem Blutungsrisiko</p>	<p><b>Kein /schwacher Risikofaktor</b> CEDE Kleine OP (&lt;30 min) Akuter Krankenhausaufenthalt &lt;3 d Akute Bettlägrigkeit Beinverletzung ohne Fraktur Langstreckenflug</p>
<p><b>Stop nach 3(-6) Monaten<sup>e</sup></b>  <b>3 Monate</b></p>	<p><b>Harter, transienter RF</b> z.B. OP, Immobilisation, Hospitalisierung, Trauma, Hormonwirkung  Unterschenkel-TVT<sup>f</sup></p>



<sup>a</sup> auch nach Erstereignis (IIa A) und bei schwachem Auslöser (IIaC);

<sup>d</sup> Ib für VKA. <sup>e</sup> ESC-LE-Leitlinien ohne Option für 6 Monate, wie bei (4) oder (1). <sup>f</sup>: nach (2,14) siehe Abschnitt distale Thrombose.

# Leitlinienempfehlungen zur Sekundärprophylaxe

*Konstanides SV, et al: Eur Respir J 2019 54: 1901647*

**Unbefristete Antikoagulation  
empfohlen**  
(solange keine Kontraindikation)

**Persistierende RF**  
(zB aktiver Tumor,  
APS<sup>d</sup>, schwere Thrombophilie  
Rezidive <sup>a</sup> ohne Risikofaktor)

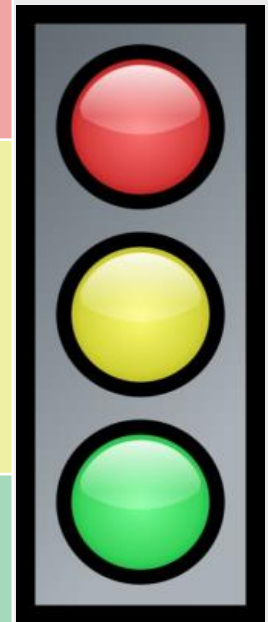
**Wenn verlängerte AK, dann  
Apixaban 2x 2,5 mg oder  
Rivaroxaban 1x 10 mg nach 6 Monaten AK erwägen  
IIa A**  
Falls OAK abgelehnt oder nicht möglich, ASS (IIb B)

**Stop nach 3(-6) Monaten<sup>e</sup>**

**Harter, transienter RF**  
z.B. OP, Immobilisation, Hospitalisierung,  
Trauma, Hormonwirkung

**3 Monate**

Unterschenkel-TVT<sup>f</sup>



<sup>a</sup> auch nach Erstereignis (IIa A) und bei schwachem Auslöser (IIaC);

<sup>d</sup> Ib für VKA. <sup>e</sup> ESC-LE-Leitlinien ohne Option für 6 Monate, wie bei (4) oder (1). <sup>f</sup>: nach (2,14) siehe Abschnitt distale Thrombose.

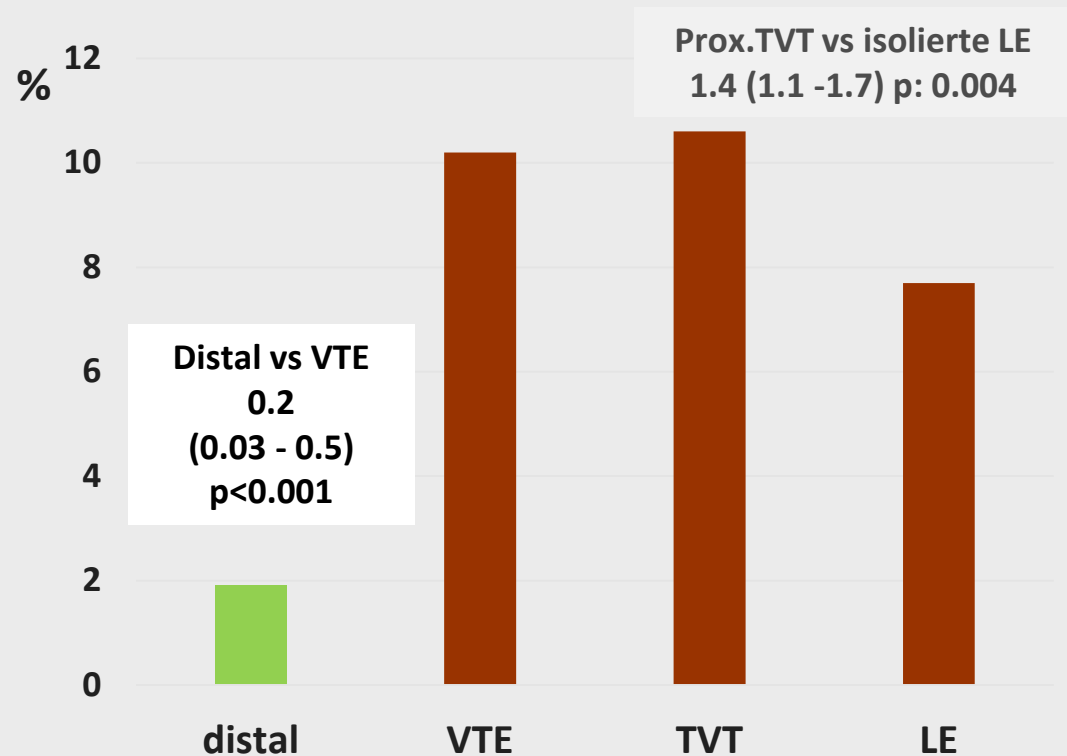
# Besondere Patientengruppen

- **Distale Thrombose**
- **Tumorpatienten**
- **Antiphospholipidsyndrom**
- **Kinder**

# Rezidive nach unprovoked VTE: Meta-Analyse

*Khan F, Rahman A, Carrier M, et al: BMJ 2019; 366: 14363*

Kumulative  
Rezidivrate /100 PJ  
nach  $\geq 3$  Monaten AK  
6446 Patienten



# Distale TVT: Daten aus GARFIELD-VTE

Schellong SM, et al: *Thromb Haemost* 2019; 19: 1675-168

## ◆ Internationale prospektive nicht-interventionelle Beobachtungsstudie

◆ 28 Länder, N=10.088

◆ dTVT: 2.145 (21 %)

◆ pTVT: 3.846 (38 %)

◆ LAE: 4.097 (41 %)

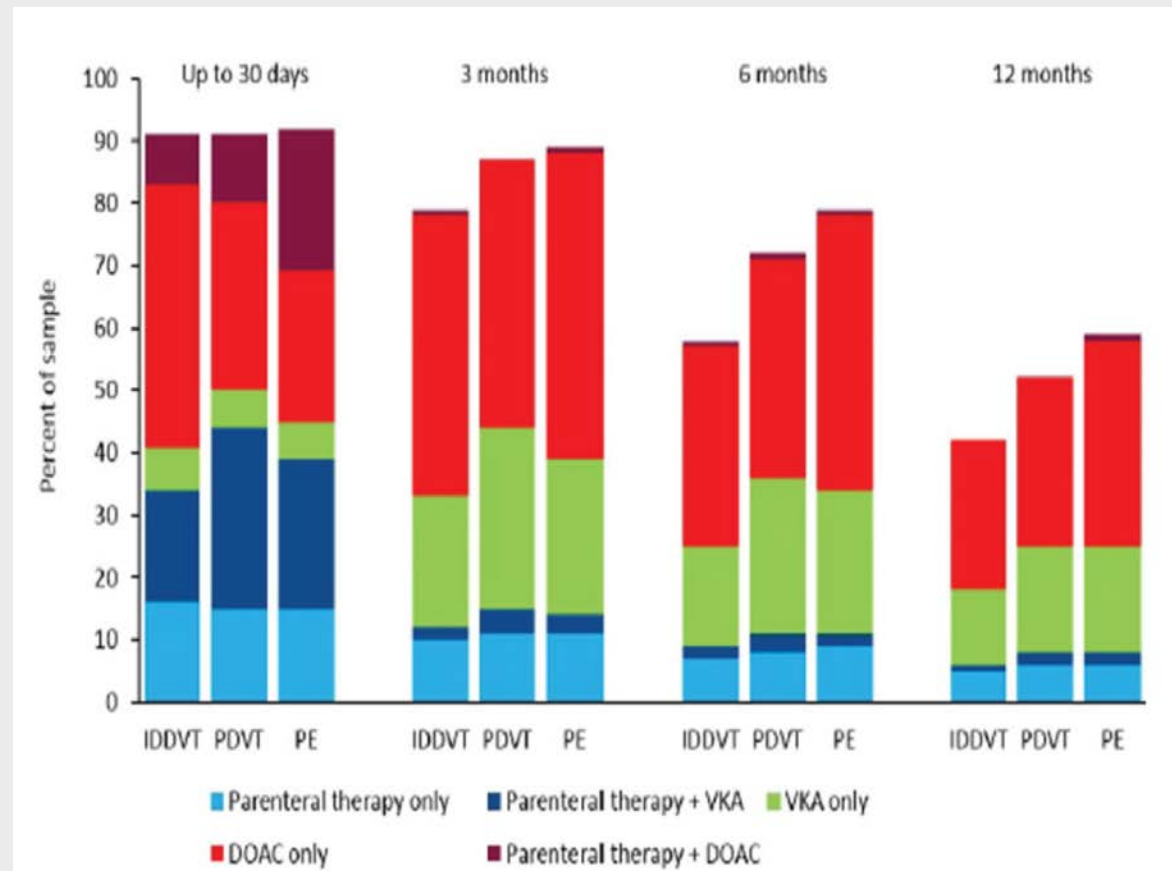
## ◆ Verhältnis dTVT : pTVT insgesamt 36 : 64 %

◆ Deutschland 37:63

◆ Frankreich 46:54

◆ Australien 66:34

◆ Canada 13:87



# Distale TVT: Outcome nach Risikosituation

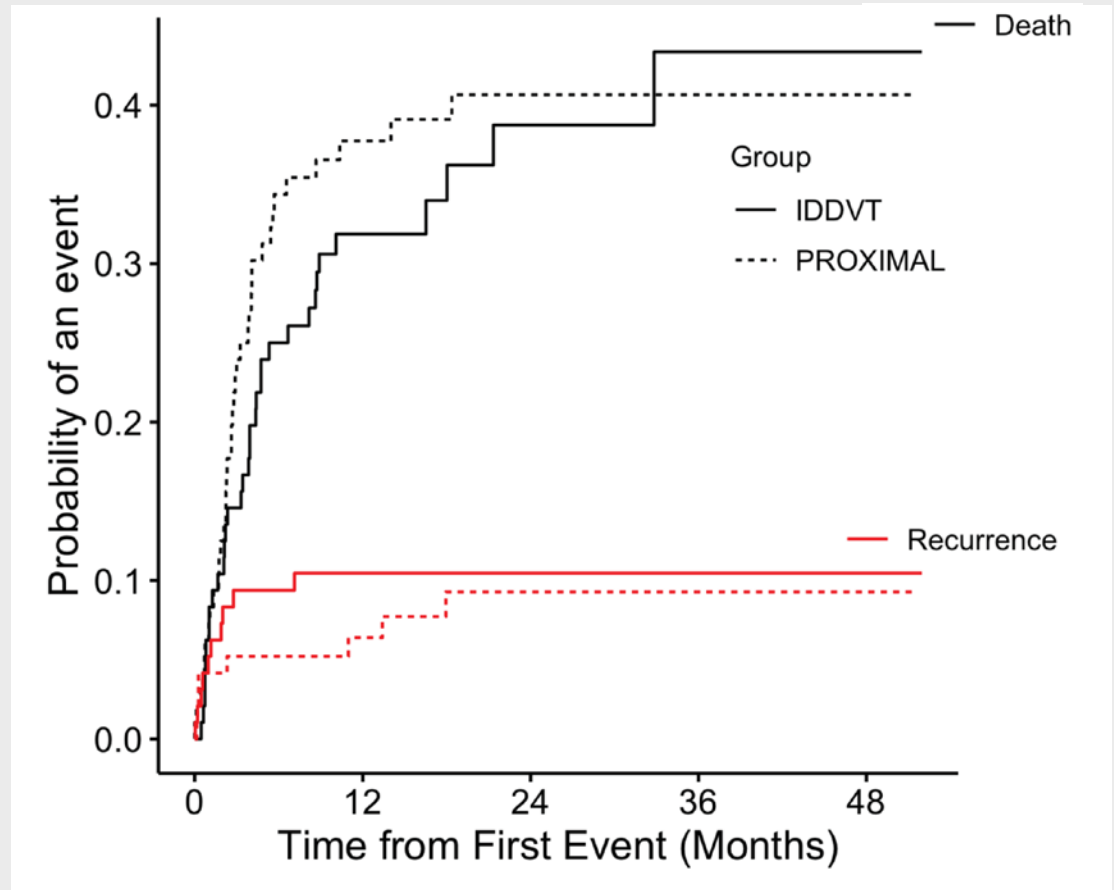
*Schellong SM, et al: Thromb Haemost 2019; 19: 1675-168*

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

# Distale TVT bei Krebspatienten

*Poudel SK, et al: J Thromb Haemost. 2020 Mar;18(3):651-659*

- 1100 CAT Patienten
- Prospektiv ausgewertet
- Vergleich:
  - IDDVT vs. proximale VTE
  - Klin. Charakteristika, AK, VTE-Rezidive, Überleben schwere Blutung, Khs-Aufnahme
- Propensity Score Matching
- **124 IDDVT / 178 prox. VTE:**
  - Kein Unterschied: Rezidiv-VTE (mit/ohne Matching)
  - Matched: HR, 0.77 (0.31, 1.92);  $p=0.58$
  - Kein Unterschied: Überleben
  - Matched: HR, 1.18 (0.77, 1.82);  $p=0.45$
  - Khs-Aufnahme und schwere Blutungen vergleichbar.





# Distale TVT bei Krebspatienten

## Fazit für Klinik und Praxis

Dies zeigt erneut, dass bei aktiver Krebserkrankung keine Unterschiede zwischen distaler und proximaler TVT bestehen bzgl. VTE-Rezidiven und Gesamtüberleben.

Die Rezidivrate von 6,5/100PJ bei dTVT entspricht den bisherigen Befunden, und unterstützt weiterhin die Notwendigkeit einer AK bei krebssassoziierter dTVT.

Im Gegensatz zu bisherigen Studien wurden auch DOAKs eingesetzt (18 %)

# Distale TVT bei Krebspatienten

## Fazit für Klinik und Praxis

Niedriges Risiko	Erhöhtes Risiko
	Krebs
Transiente RF	Persistierende RF
Post-OP, Gips, Trauma	Unproviziert
Langstreckenreise	Persistierend eingeschränkte Mobilität
Immobilisation (falls wieder mobil)	Hospitalisierung
	Z. n. VTE
Pille oder HRT (falls beendet)	Männliches Geschlecht
	> 50 Jahre
	Ausdehnung in Trifurkation
	> 1 Unterschenkelvene betroffen
	dTVT in beiden Beinen.
	Thrombophilie – nach (4)
	Axiale tiefe Venen vs. MVT – nach (4)

### Erhöhtes Risiko:

Volle AK über 3 Monate (wie pTVT)

### Tumorpatienten mit dTVT

haben gleiche Komplikationsraten wie pTVT.

Ob hier 3-monatige AK ausreicht, ist bisher nicht untersucht.

### Niedriges Risiko: [RCT, Metaanalysen, Leitlinien (1,2,4,5)]

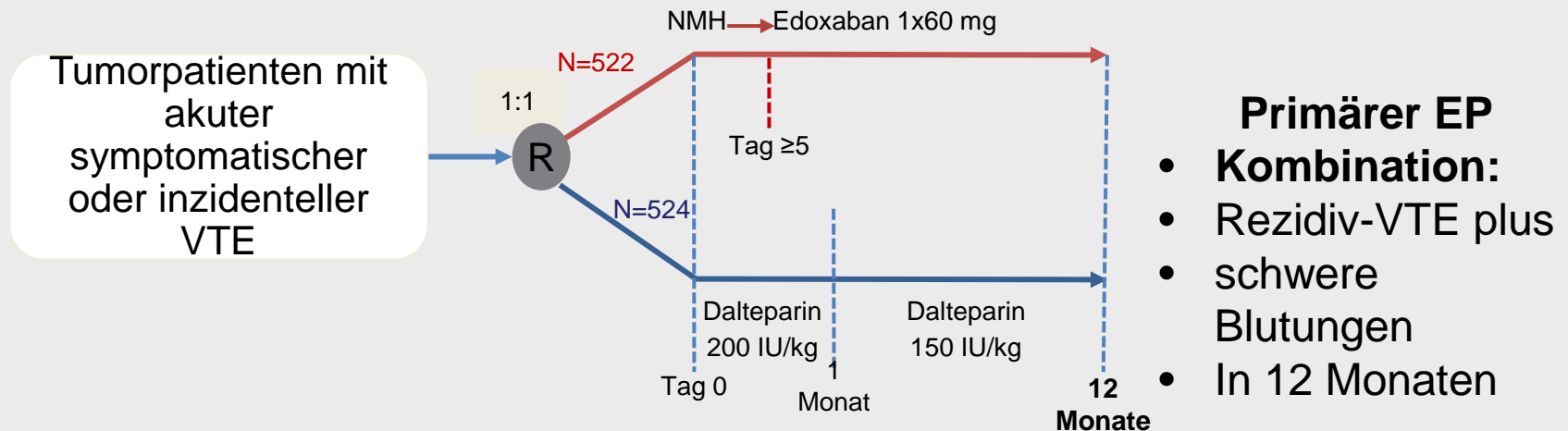
- Alternativ zu AK auch Verzicht auf AK - mit allen Zwischenstufen als Optionen (niedrige Dosierung, kurze Dauer, etc.)
- Vertretbar ist damit auch Thromboseprophylaxe mit NMH / 2,5 mg Fondaparinux, wenn Thromboserisiko dokumentiert wird
- Wiedervorstellung bei Befundprogredienz

# Besondere Patientengruppen

- Distale Thrombose
- **Tumorpatienten**
- Antiphospholipidsyndrom
- Kinder

# Dauer der AK bei CAT (HOKUSAI Cancer)

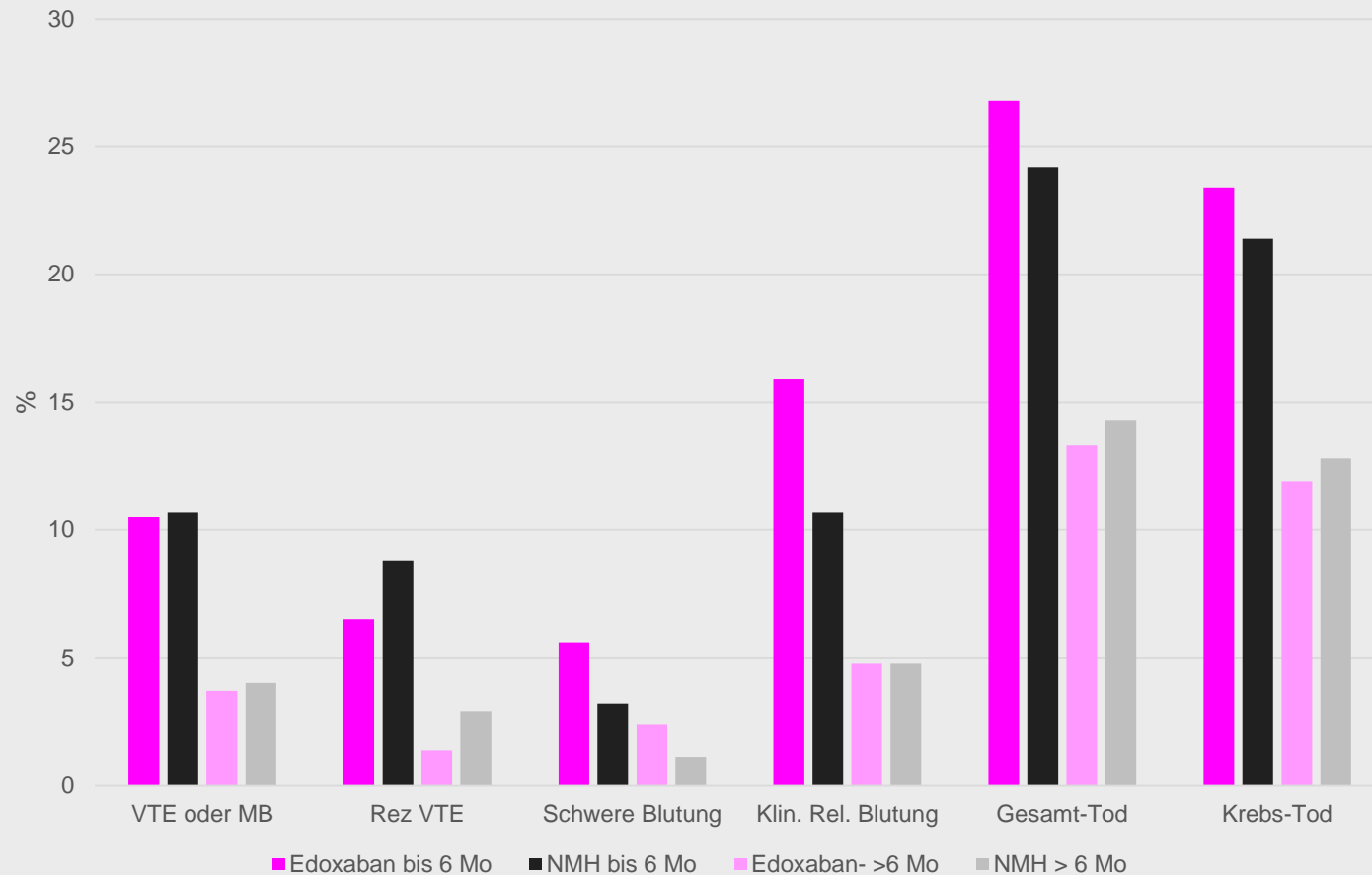
*Di Nisio M, et al: J Thromb Haemost 2019; 17: 1866-1874*



Prospektive, randomisierte, offene, verblindet ausgewertete (PROBE), nicht-Unterlegenheits Studie

# Dauer der AK bei CAT (HOKUSAI Cancer)

*Di Nisio M, et al: J Thromb Haemost 2019; 17: 1866-1874*



# Dauer der AK bei CAT

## Fazit für Klinik und Praxis (1)

- Erstmals prospektive Daten über Nutzen-Risiko einer AK über 6 Monate bei CAT mit DOAKs
- Nur 50 % hatten AK > 6 Monate fortgesetzt
- Diese Pat. waren in besseren Zustand / weniger häufig Metastasen  
=> Rezidiv-VTE und schwere Blutungen waren niedrig
- Rezidive und Blutungen bei verlängerter AK bei Edoxaban und Dalteparin vergleichbar
- Auch CR-NM Blutungen bei GI-Krebspatienten niedrig und vergleichbar

# Dauer der AK bei CAT

## Fazit für Klinik und Praxis (2)

- 2 NMH-Studien zur verlängerten AK (Monat 7-12):
  - DALTECAN: 4.1 % Rezidiv-VTE, schwere Blutung 4.2%
  - TiCAT: 1.1 % Rezidiv-VTE, schwere Blutung 2.7 %
- ⇒ Frage nach verlängerter AK bei CAT bleibt offen
- ⇒ und eine individuelle Entscheidung
- ⇒ Wer 6-Mon. AK ohne Ereignisse hinter sich gebracht hat, hat weiterhin eher ein niedriges Blutungsrisiko
- ⇒ Wer eine Blutungskomplikation hatte, wird AK eher absetzen oder reduzieren.

# Therapie bei CAT: State of the Art

*Konstantinides SV, et al: Eur Respir J 2019 54: 1901647*

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



# Therapie bei CAT: State of the Art

*Khorana AA, et al: J Thromb Haemost 2018; 16: 1891-1894*

1. Individualisierte Behandlung nach gemeinsamer Therapieentscheidung
2. Vorschlag **DOAKs** 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, Blase- oder Uretherschienen
  - Aktive gastrointestinale Schleimhautveränderungen
  - (z.B. Duodenalulkus, Gastritis, Ösophagitis, Colitis...)

# Therapie bei CAT:

## Fazit für Klinik und Praxis

<p><b>NMH</b></p>	<p><b>Instabil Hohes Blutungsrisiko</b></p>	<p>zB AML, ALL, aktive GI/UG-Läsion, Ösophagus - /Magen, nicht reseziert Cr Cl &lt; 30 ml/min, Leber &gt; 3x ↑ TAH Cerebral: primär und Metastasen</p>	<p>ECOG 4, Prognose↓↓ akute Chemotherapie Sepsis, Erbrechen, Mukositis Thrombos &lt; 50.000 Post-OP &lt; 2 Wochen Wechselwirkungen</p>
<p><b>DOAK</b></p>	<p><b>Stabil Niedriges Blutungsrisiko</b></p>	<p>Pankreas Leber- /Nierenzell-Ca Prostata Schilddrüsen Lunge, Ovarial CLL, CML Cervix, Mamma Melanom</p>	<p>Prophyl. Strahlentherapie Chron. Chemotherapie Keine aktive Anti-Tumorthherapie Stabile Tumorerkrankung</p>

# Besondere Patientengruppen

- Distale Thrombose
- Tumorpatienten
- Antiphospholipidsyndrom
- Kinder

# Antiphospholipidsyndrom

*Linnemann B: Vasa 2018; 47: 451-464*

## Pathophysiologie

- ▶ **Antikörper gegen Phospholipide,  $\beta$ 2-GP I, Prothrombin, Annexin, Protein C und S....**
  
- ▶ **Lupus Antikoagulans**
  - kann bei Lupus vorkommen („Lupus“)
  - kann *in vitro* Gerinnungstests (PTT) verlängern („Antikoagulans“), aber *in vivo* Thrombose!
  - Risiko 7 – 11 x erhöht
    - venös, arteriell, koronar, Aborte
  
- - Rezidive: 91 % (42 % unter ASS, 19 % unter OAK)

# Labordiagnostik des Antiphospholipid-Syndroms

Devreese KMJ, et al: *J Thromb Haemost* 2018; 16: 809-813

## Gerinnungstest

Indirekter Nachweis durch verlängerte Gerinnungstests

1. Lupus Antikoagulans

## ELISA

Gezielter Nachweis der Subklassen IgG, IgM, IgA

### Antiphospholipid AK

2. Anti-Cardiolipin
3. Anti- $\beta$ 2-Glykoprotein I  
Anti-Prothrombin  
Anti-Annexin V

# Indikationen zur Testung auf APS nach VTE / ATE

[http://www.unimedizin-](http://www.unimedizin-mainz.de/typo3temp/secure_downloads/14897/0/04f4a1a0c153f1ff160ed1b52901b390b48b1a66/SOP_UM_APS_DOAK_CTH_v3.0.pdf)

[mainz.de/typo3temp/secure\\_downloads/14897/0/04f4a1a0c153f1ff160ed1b52901b390b48b1a66/SOP\\_UM\\_APS\\_](http://www.unimedizin-mainz.de/typo3temp/secure_downloads/14897/0/04f4a1a0c153f1ff160ed1b52901b390b48b1a66/SOP_UM_APS_DOAK_CTH_v3.0.pdf)  
[DOAK\\_CTH\\_v3.0.pdf](http://www.unimedizin-mainz.de/typo3temp/secure_downloads/14897/0/04f4a1a0c153f1ff160ed1b52901b390b48b1a66/SOP_UM_APS_DOAK_CTH_v3.0.pdf)

- Z.n. rezidivierenden VTE
- Thromboembolie (arteriell oder venös) unter OAK
- APS-Schwangerschaftskomplikationen
- VTE atypischer Lokalisation
- Z.n. Schlaganfall/ ATE unklarer Genese (z.B. ESUS)
- Akrale DBS unklarer Genese
- Ulcus cruris unklarer Genese
- Bekannte oder dringend vermutete Autoimmunerkrankung / Kollagenose
- Livedo reticularis

# TRAPS-Trial: Riva vs. VKA bei APS

*Pengo V, et al: Blood 2018; 132: 1365-1371*

- Randomisierte, offene, multizentrische Nicht-Unterlegenheitsstudie



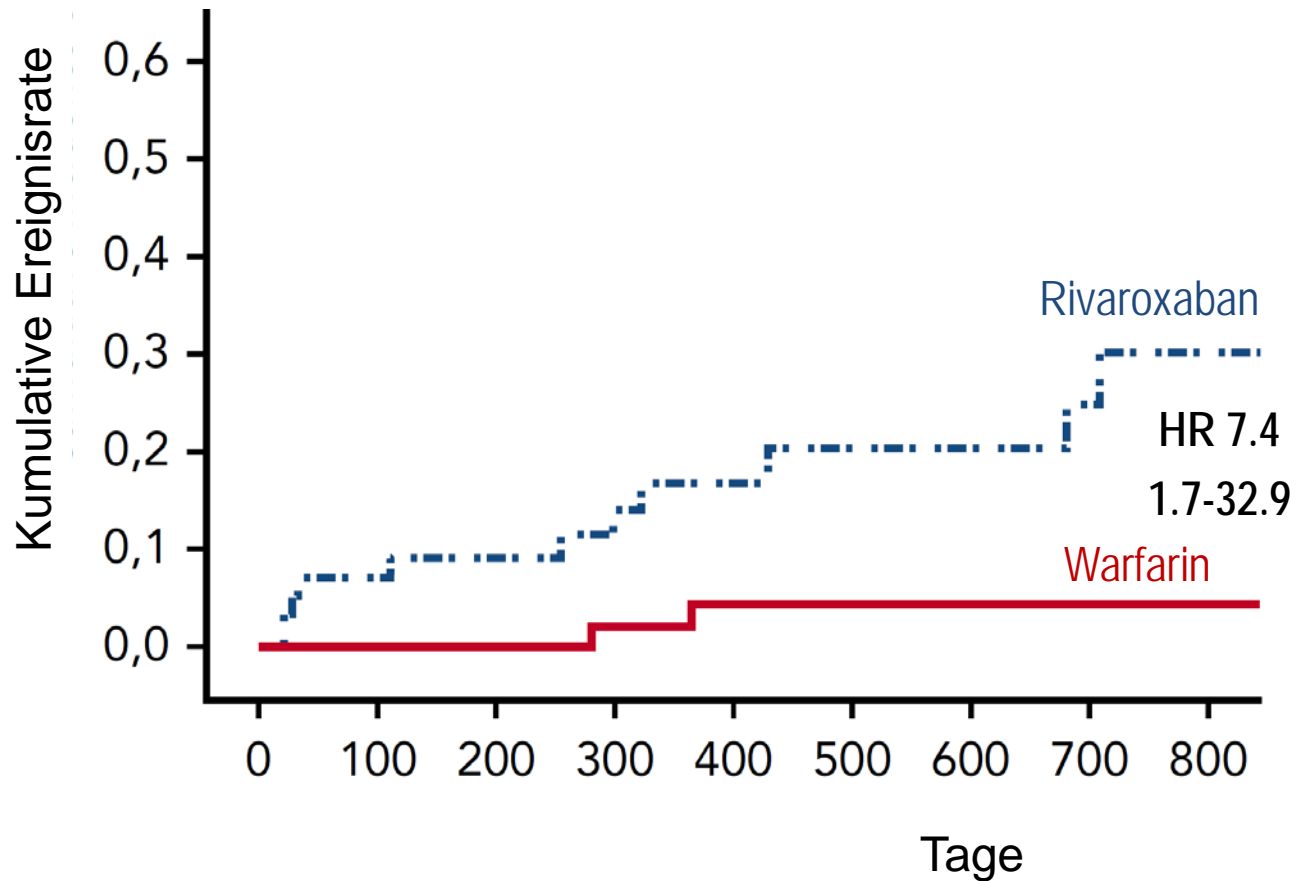
## **APS Patienten**

**(triple-positive für LA, ACL-AK und anti- $\beta$ 2-GPI-AK)**

- Rivaroxaban vs. Warfarin (Ziel INR 2.5)
- Studie vorzeitig nach n=120 Patienten beendet wegen vermehrten Ereignissen unter Rivaroxaban:
  - 19% mit Rivaroxaban
  - 3% mit Warfarin

# TRAPS-Trial: Riva vs. VKA bei APS

*Pengo V, et al: Blood 2018; 132: 1365-1371*





# TRAPS-Trial: Riva vs. VKA bei APS

*Pengo V, et al: Blood 2018; 132: 1365-1371*

## Fazit für Praxis und Klinik

- Rivaroxaban mit erhöhter Rate an Thromboembolien vs. Warfarin bei triple-pos. APS-Hochrisikopatienten (HR 6.7; 1.5-30.5; P=0.01).
- APS-Verdacht: Objektive Testung in qualifizierten Labors
- Viele “APS-Patienten” haben gar kein APS (inadäquate Untersuchung, nur 1x getestet, niedrige ACL-Titer ohne Bestätigung, Test unter OAK).
- Diese Pat. => Niedrigrisiko, wahrsch. mit DOAKs ausreichend behandelt
- **Echtes APS mit ausgeprägter prothrombotischer Neigung => bes. hohes Risiko => am besten mit VKA INR 2.0 - 3.0 behandelt.**
- Zusätzlich ASS bei arteriellem Ereignis?

# DOAKs bei APS: Rote Hand Brief

<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-doaks.html>

23. Mai 2019

Apixaban (Eliquis), Dabigatranetexilat (Pradaxa), Edoxaban (Lixiana/Roteas) und Rivaroxaban (Xarelto): Die Anwendung wird bei Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom aufgrund eines möglicherweise erhöhten Risikos für rezidivierende thrombotische Ereignisse nicht empfohlen.

# Fazit für Klinik und Praxis

*Bauersachs R, et al: Vasa 2019; 48: 483-486*

Schweregrad des Anti-Phospholipid-Syndroms	DOAKs (Therapie-Dosis!)	VKA-Therapie	VKA plus ASS
APS mit <b>arteriellen</b> Thrombosen	Keine DOAKs	Goldstandard VKA	Bei vaskulären RF ggf. zus. ASS
Schweres APS mit Positivität in allen 3 APS-Tests* und <b>venösen</b> Thrombosen	Keine DOAKs	Goldstandard VKA	Nicht erforderlich

\* (d.h. pathologischen Werten für LA, ACA und  $\beta$ 2GPI-AK)

\*\* Regelmäßige Verlaufskontrollen, da sich Grunderkrankungen wie z.B. SLE im Verlauf entwickeln können.

# Fazit für Klinik und Praxis

*Bauersachs R, et al: Vasa 2019; 48: 483-486*

Schweregrad des Anti-Phospholipid-Syndroms	DOAKs (Therapie-Dosis!)	VKA-Therapie	VKA plus ASS
APS mit <b>arteriellen</b> Thrombosen	Keine DOAKs	Goldstandard VKA	Bei vaskulären RF ggf. zus. ASS
Schweres APS mit Positivität in allen 3 APS-Tests* und <b>venösen</b> Thrombosen	Keine DOAKs	Goldstandard VKA	Nicht erforderlich
Moderates APS mit Positivität für ACA und $\beta$ 2GPI-AK (aber ohne LA)**	DOAKs möglich	Alternativ VKA	Nicht erforderlich
Mildes APS mit Positivität in einem APS-Test (ACA oder $\beta$ 2GPI-AK) aber ohne LA**	DOAKs möglich	Alternativ VKA	Nicht erforderlich

\* (d.h. pathologischen Werten für LA, ACA und  $\beta$ 2GPI-AK)

\*\* Regelmäßige Verlaufskontrollen, da sich Grunderkrankungen wie z.B. SLE im Verlauf entwickeln können.

# Fazit für Klinik und Praxis

*Bauersachs R, et al: Vasa 2019; 48: 483-486*

Schweregrad des Anti-Phospholipid-Syndroms	DOAKs (Therapie-Dosis!)	VKA-Therapie	VKA plus ASS
APS mit <b>arteriellen</b> Thrombosen	Keine DOAKs	Goldstandard VKA	Bei vaskulären RF ggf. zus. ASS
Schweres APS mit Positivität in allen 3 APS-Tests* und <b>venösen</b> Thrombosen	Keine DOAKs	Goldstandard VKA	Nicht erforderlich
Moderates APS mit Positivität für ACA und $\beta$ 2GPI-AK (aber ohne LA)**	DOAKs möglich	Alternativ VKA	Nicht erforderlich
Mildes APS mit Positivität in einem APS-Test (ACA oder $\beta$ 2GPI-AK) aber ohne LA**	DOAKs möglich	Alternativ VKA	Nicht erforderlich
Kein APS (z.B. falsch positive LA)	Einsatz von DOAK	Alternativ VKA	Nicht erforderlich

\* (d.h. pathologischen Werten für LA, ACA und  $\beta$ 2GPI-AK)

\*\* Regelmäßige Verlaufskontrollen, da sich Grunderkrankungen wie z.B. SLE im Verlauf entwickeln können.

# Fazit für Klinik und Praxis

*Bauersachs R, et al: Vasa 2019; 48: 483-486*

1. APS-Diagnostik setzt eine klare klinische Fragestellung voraus
2. Sorgfältige, objektive Diagnostik in spezialisierten Labors
3. Viele Patienten – möglicherweise sogar die Mehrheit, die als APS klassifiziert werden – haben wahrscheinlich diese Erkrankung gar nicht, da die Labordiagnostik nicht adäquat durchgeführt wurde. Diese Patienten stellen eine Niedrigrisikogruppe dar, die mit einem DOAK therapiert werden kann (33).
4. Positivität von 2 APS-Testsystemen ohne LA (ACA- und/oder  $\beta$ 2GPI-AK) haben ein vergleichbar niedriges Thromboserisiko  
=> könnten möglicherweise ebenfalls mit DOAKs behandelt werden, wenn venöse Thrombosen vorliegen
5. Bisher aber dafür keine Daten zu DOAKs vorhanden.  
Metaanalyse von 2019 kann aber als Hinweis dienen

# Fazit für Klinik und Praxis

*Bauersachs R, et al: Vasa 2019; 48: 483-486*

6. Hochrisiko-APS mit Positivität von allen 3 APS-Tests (= pathologische Messwerte für LA, ACA und  $\beta$ 2GPI-AK) und APS mit **arteriellen** TE haben sehr hohes Risiko => sollen nicht DOAKs, sondern nur VKA (INR 2,0–3,0) erhalten
7. Ob bei arteriellen Thrombosen zusätzlich ASS eingesetzt werden soll, ist unklar, wird aber durch TRAPS-Studie unterstützt.
8. Die TRAPS-Studie bestätigt VKAs (INR 2,0–3,0) als Standardtherapie bei Hochrisiko-APS mit Positivität in allen drei APS-Testsystemen
9. Patienten mit nachgewiesenem APS sind bezüglich Diagnostik, AK, aber auch bezüglich Therapie der Grunderkrankung (die fluktuieren kann), komplex
10. Regelmäßige Verlaufskontrollen (klinisch und Antikörpertestung) sind sinnvoll (bei erfahrenen Kolleg\*innen)

# Besondere Patientengruppen

- Distale Thrombose
- Tumorpatienten
- Antiphospholipidsyndrom
- **Kinder**



# VTE bei Kindern: State of the Art

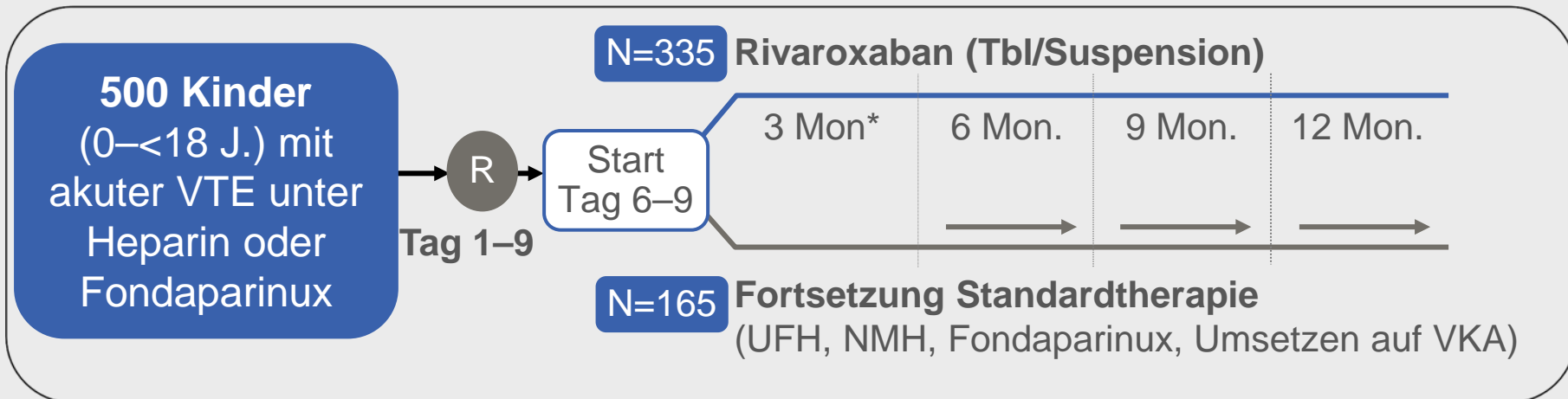
*Monagle P, et al: Blood Adv 2018; 2: 3292-3316*

- VTE-Inzidenz: 0,1/ 10.000 Kindern
- 100-1.000x höher bei stationärer Aufnahme
- Am häufigsten Neugeborene und Teenager
- Häufigster Auslöser ZVK  
(90% Neugeborene, 60% bei älteren Kindern)
- Kaum Studien bei Kindern, v.a. Extrapolation von Erwachsenen  
(trotz großer Unterschiede bzgl. Epidemiologie, Pathophysiologie, Gerinnungssystem, Pharmakokinetik)
- Kaum LL-Aussagen zu Dosis, Intensität, Dauer und Monitoring
- Keine zugelassenen Antikoagulanzen  
(UFH, NMH, Fondaparinux, VKA)
- Keine Aussagen zu DOAKs

# EINSTEIN JUNIOR Phase III

*Male C, et al: Lancet Haematol 2020; 7: e18-e27*

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)



## Haupt-Ausschlusskriterien

- |                                     |                              |
|-------------------------------------|------------------------------|
| ◆ Hohes Blutungsrisiko              | ◆ Thrombozyten < 50.000      |
| ◆ schwere Niereninsuffizienz        | ◆ RR>95% Altersperzentile    |
| ◆ Lebererkrankung mit Koagulopathie | ◆ Lebenserwartung < 3 Monate |

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

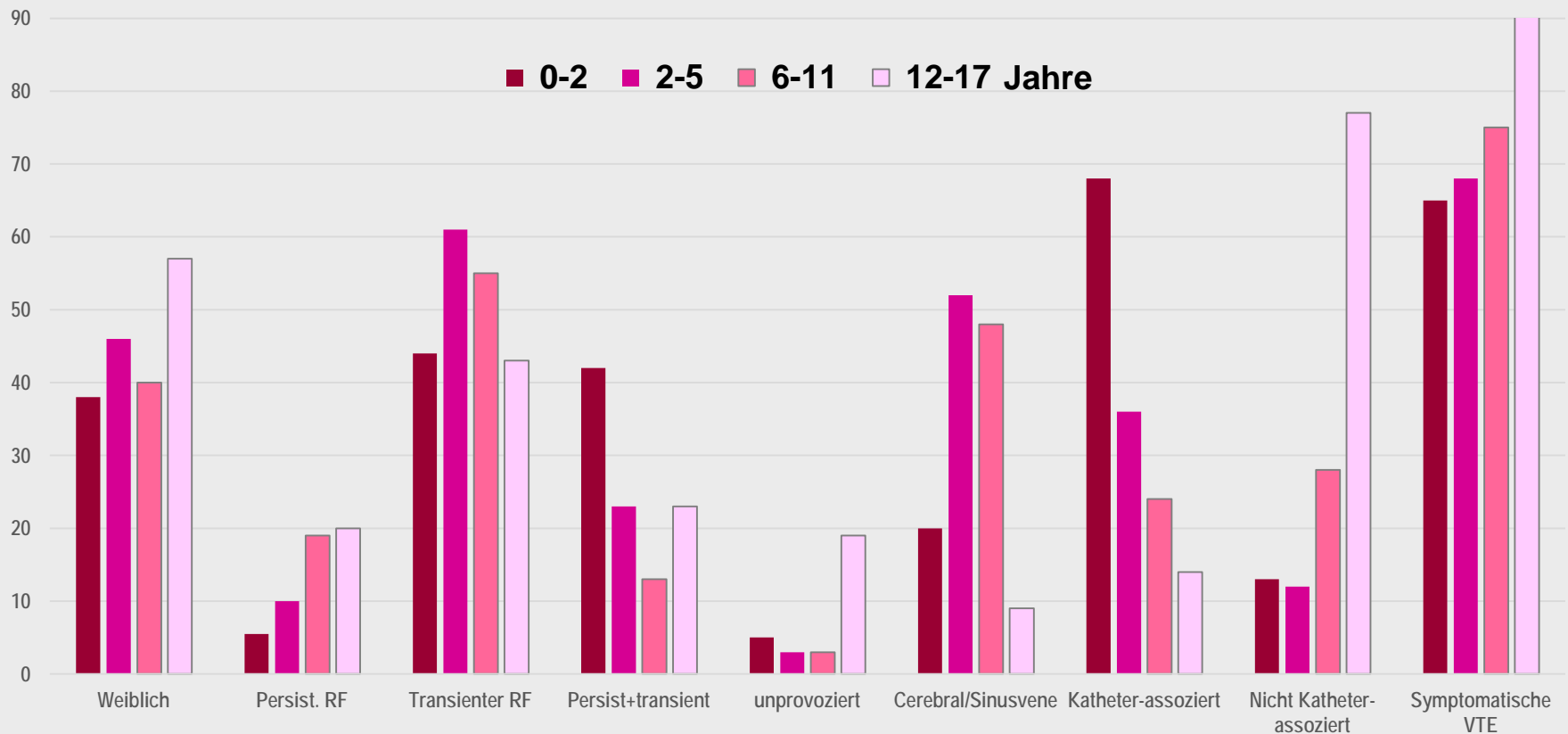
# EINSTEIN JUNIOR Phase III

*Male C, et al: Lancet Haematol 2020; 7: e18-e27*

Body weight (kg)		Formulation	Einzeldosis			Tagesdosis
Min.	Max.		1xtgl	2xtgl	3xtgl	
2.6	<3	Oral suspension			0.8 mg	2.4 mg
3	<4	Oral suspension			0.9 mg	2.7 mg
4	<5	Oral suspension			1.4 mg	4.2 mg
5	<6	Oral suspension			1.6 mg	4.8 mg
6	<7	Oral suspension			1.6 mg	4.8 mg
7	<8	Oral suspension			1.8 mg	5.4 mg
8	<9	Oral suspension			2.4 mg	7.2 mg
9	<10	Oral suspension			2.8 mg	8.4 mg
10	<12	Oral suspension			3.0 mg	9 mg
12	<20	Oral suspension		5 mg		10 mg
20	<30	Tablet/oral suspension		5 mg		10 mg
30	<50	Tablet/oral suspension	15 mg			15 mg
	≥50	Tablet/oral suspension	20 mg			20 mg

# Patientencharakteristika und Risikofaktoren

*Male C, et al: Lancet Haematol 2020; 7: e18-e27*



# Wirksamkeit und Sicherheit

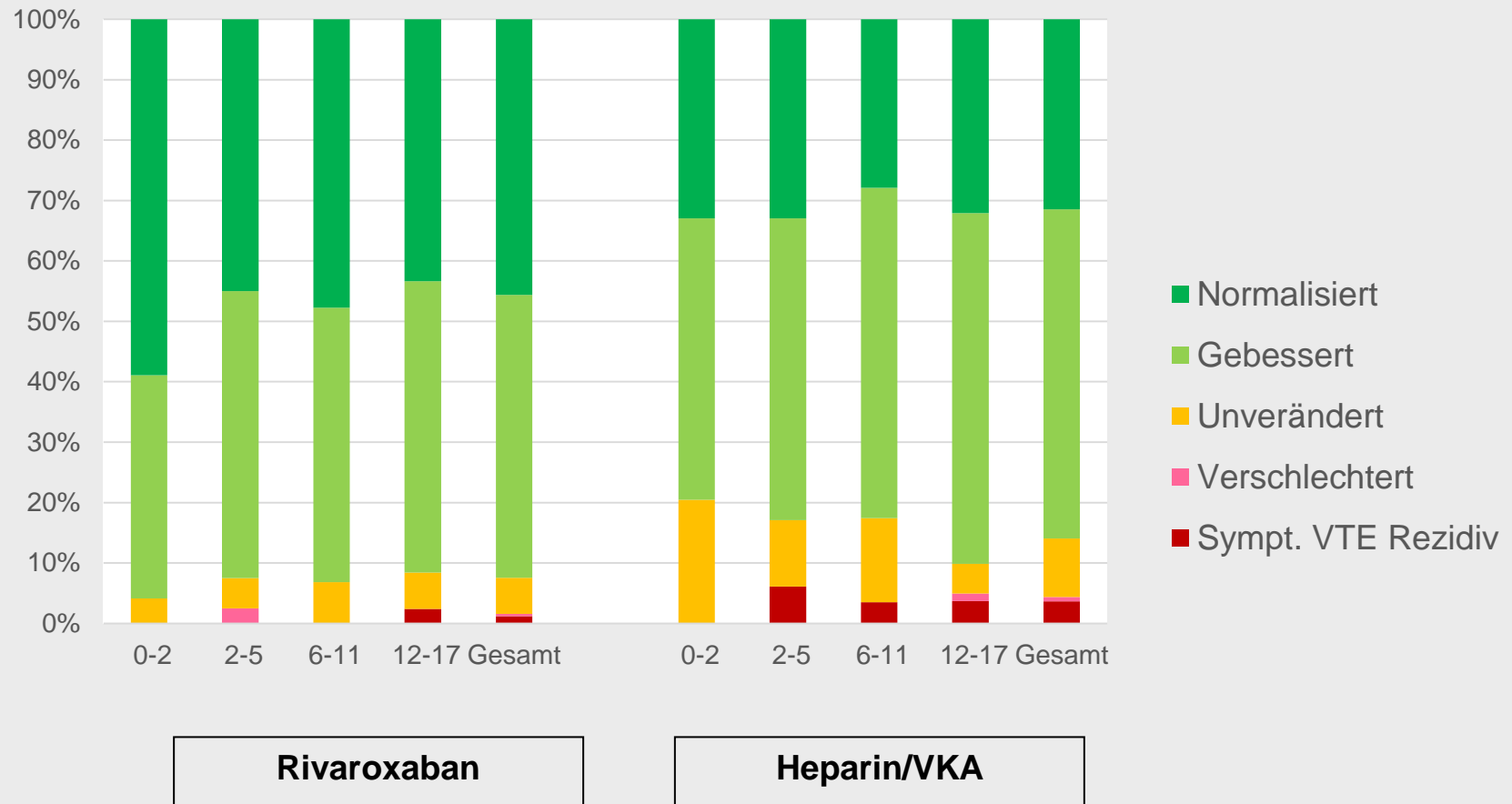
*Male C, et al: Lancet Haematol 2020; 7: e18-e27*

	Rivaroxaban	Comparator	HR (95% CI)
Wirksamkeitspopulation	335	165	
<b>Prim. Wirksamkeitsendpunkt</b>	4 (1%)	5 (3%)	0.40 (0.11-1.41)
Cerebrale/ Sinusthrombose	0	1	
Katheterassoziierte VTE	0	0	
Nicht- Katheterassoziierte VTE	4	4	
Prim. Wirksamkeitsendpunkt oder Verschlechterung	5 (1%)	6 (4%)	0.41 (0.12-1.36)
<b>Prim. Wirksamkeitsendpunkte oder schwere Blutung</b>	4 (1%)	7 (4%)	0.30 (0.08-0.93)
Mortalität	1 (<1%)	0	
Krebsassoziiert	1	0	

	Rivaroxaban	Comparator	HR (95% CI)
Sicherheitspopulation	329	162	
<b>Schwere oder klinisch relevante Blutung</b>	10 (3%)	3 (2%)	1.58 (0.51-6.27)
Schwere Blutung	0	2 (1%)	
Pulmonal	0	1	
Intracraniell	0	1	
Klinisch relevante nicht schwere Blutung	10 (3%)	1 (1%)	
Gastrointestinal	4	0	
Urogenital	2	0	
Haut	1	0	
Nase oder Mund	3	1	

# Thrombusregression Rivaroxaban vs Heparin/VKA

*Male C, et al: Lancet Haematol 2020; 7: e18-e27*



# Fazit für Klinik und Praxis

## EINSTEIN JUNIOR Phase III

- 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  $\geq 5$  d Heparin (Einverständnisprozess!)
- Rivaroxaban ersetzt nicht VKA oder Heparin für weitere Indikationen wie mechanische HK oder Fremdoberflächen-TE
- Phase 3 Studien mit Apixaban und Dabigatran laufen

# Fazit für Klinik und Praxis

## EINSTEIN JUNIOR Phase III

- 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  $\geq 5$  d Heparin (Einverständnisprozess!)
- Rivaroxaban ersetzt nicht VKA oder Heparin für weitere Indikationen wie mechanische HK oder Fremdoberflächen-TE
- Phase 3 Studien mit Apixaban und Dabigatran laufen