

Dauer der Antikoagulation nach venöser Thromboembolie

Welche ist die optimale Strategie?

Stavros V. Konstantinides

Centrum für Thrombose und Hämostase Mainz

stavros.konstantinides@unimedizin-mainz.de

**THROMBOSE
FORUM 2018**



Disclosures

Vorträge: Bayer HealthCare, Boehringer Ingelheim, MSD, Pfizer –
Bristol-Myers Squibb, Servier

Wiss. Beratung: Bayer HealthCare, Boehringer Ingelheim, Actelion,
Pfizer – Bristol-Myers Squibb

Forschungsförderung an die UM Mainz: Bayer HealthCare, Boehringer
Ingelheim, Daiichi-Sankyo, MSD, Pfizer, Actelion

Fallpräsentation #1

- ❖ 63-jährige Patientin, 169 cm, 60 kg
- ❖ Keine Erkrankungen, keine Medikation bis März 2017
- ❖ Dann akute Lungenembolie 10 Tage nach Reise in die Karibik; starke pleuritische Schmerzen, jedoch keine Rechtsherzbelastung; Venen-Duplex normal
- ❖ Seitdem unter rivaroxaban 20 mg einmal täglich
- ❖ Vorstellung LE-Ambulanz 09/17: Therapie wird insgesamt gut vertragen, selten Epistaxis. Patientin hofft, dass lebenslange Blutverdünnung „nicht wirklich notwendig“ ist.

Was empfehlen Sie?

- a) Die Antikoagulation kann jetzt beendet werden (6 Monate).
- b) Die Antikoagulation soll in (um 50%) reduzierter Dosis fortgeführt werden.
- c) Die Antikoagulation soll in der bisherigen Dosis weitergeführt werden.
- d) Kann mich nicht entscheiden, brauche dazu mehr Informationen (Thrombophilie-Test, D-Dimere)

Fallpräsentation #2

- ❖ 55-jähriger Patient
 - 2005 Mesenterialvenenthrombose, Dünndarmresektion
 - Thrombophilie-Tests, Tumorsuche negativ
 - arterielle Hypertonie, Übergewicht (183 cm, 102 kg), Schlaf-Apnoe
 - Wurde über 5 Jahre mit Marcumar behandelt
- ❖ 06/2016 akute Lungenembolie und TVT, keine Rechtsherzbelastung
 - Seitdem unter apixaban 5 mg zweimal täglich
- ❖ Vorstellung LE-Ambulanz 11/17: Therapie wird gut vertragen, hat erfolgreich um 10 kg abgenommen.

Was empfehlen Sie?

- a) Die Antikoagulation kann jetzt beendet werden (15 Monate).
- b) Die Antikoagulation soll in (um 50%) reduzierter Dosis fortgeführt werden.
- c) Die Antikoagulation soll in der bisherigen Dosis weitergeführt werden.
- d) Am besten Umstellung auf Marcumar wegen atypischer Thrombose

Fallpräsentation #3

- ❖ 68-jährige Patientin
- ❖ 09/2015 segmentale Lungenembolie + 4-Etagen-Thrombose links
 - keine pulmonale Hypertonie, keine Rechtsherzbelastung
 - arterielle Hypertonie, Diabetes, Adipositas (174 cm, 100 kg), chronische interst. Nephritis
 - Heterozygote Faktor V Leiden-Mutation
 - Seitdem laufende Therapie mit Marcumar
- ❖ Vorstellung LE-Ambulanz 12/17: Patientin fühlt sich “wohl”.
 - Echo: LV und RV gut; TR-Jet 3,4 m/s, Akzelerationszeit 80 ms.

Fallpräsentation #3

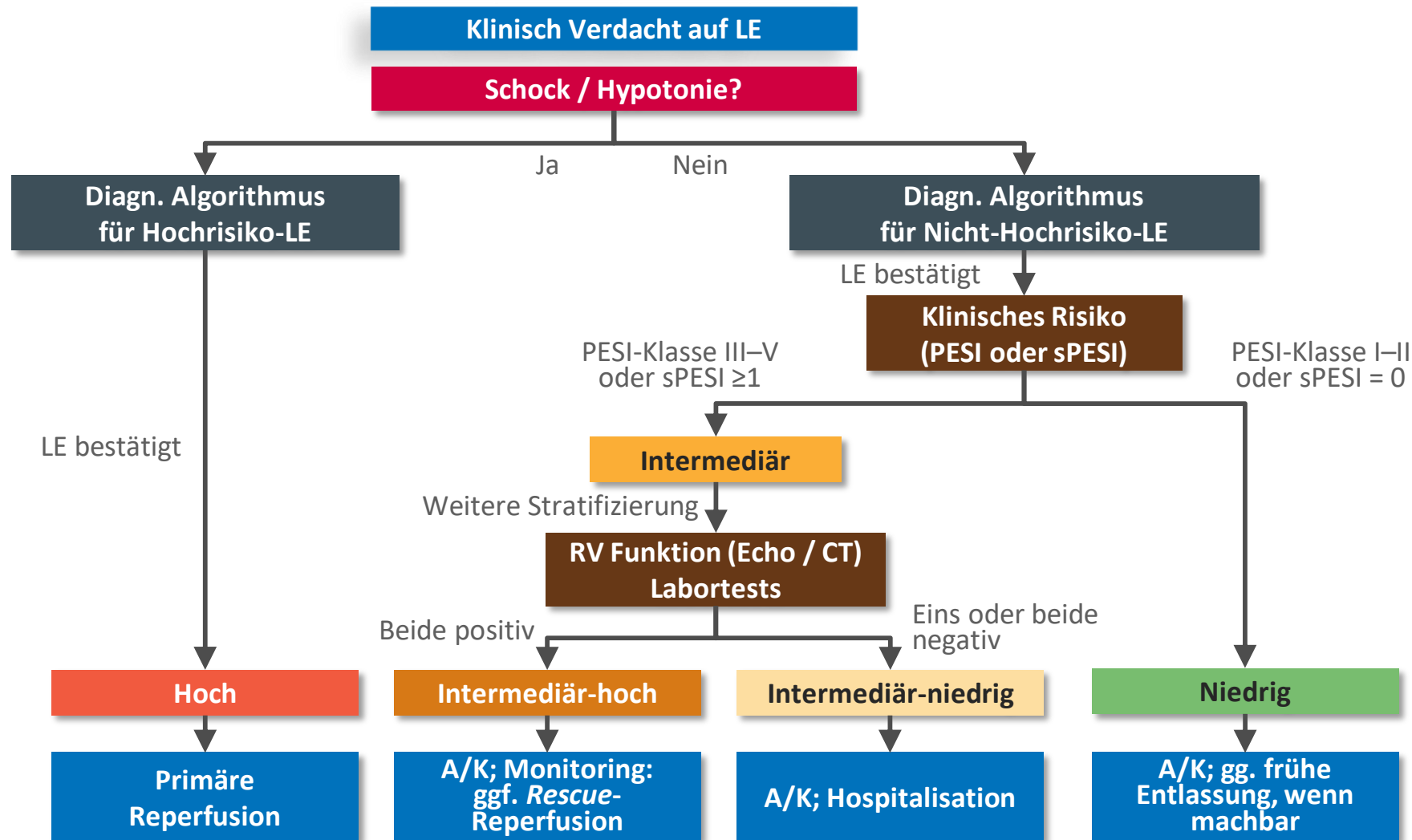
Was empfehlen Sie?

- a) Die Antikoagulation kann jetzt beendet werden.
- b) Die Antikoagulation kann auf einen NOAK/DOAK umgestellt werden.
- c) Die Antikoagulation soll weitergeführt werden, sie hat multiple kardiovask. Risikofaktoren und Faktor V Leiden-Mutation.
- d) Die Antikoagulation soll weitergeführt werden, aus einem anderen Grund (welchem?)

Dauer und Dosis der Antikoagulation nach LE 2018

- 1) Risiko - und Prognose – von VTE-Rezidiven
- 2) Vorteile versus Komplikationen einer chronischen Therapie
- 3) Fortschritte in der NOAK-Ära
- 4) Dauerantikoagulation, für unbestimmte Zeit: Kein Problem, keine Sorgen mehr?

ESC 2014: Behandlung der LE in der Akutphase

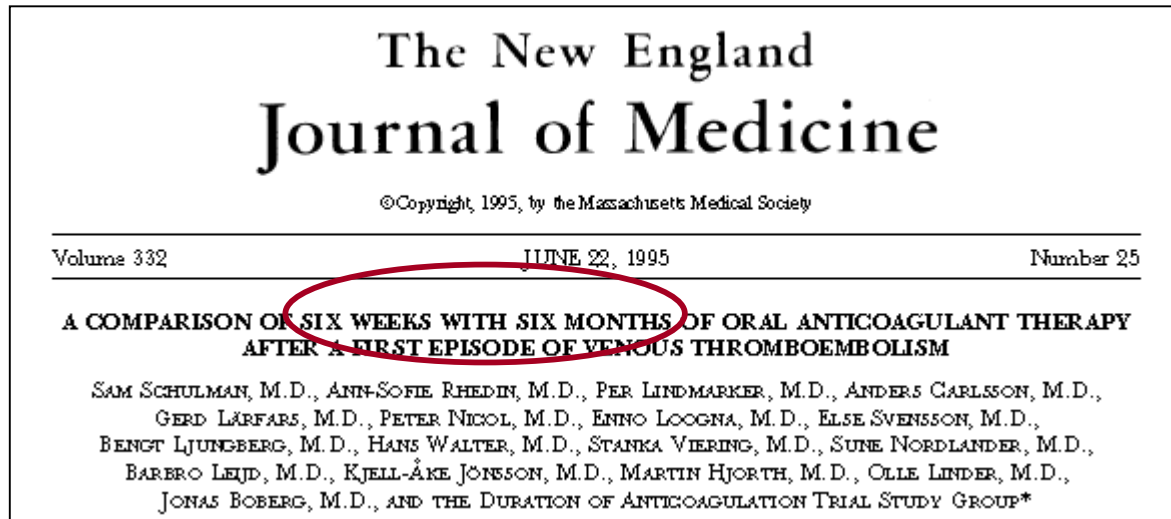


ESC 2014: Behandlung der LE *nach* der Akutphase

Bei Patienten mit unprovoked LE wird eine orale Antikoagulation für mindestens 3 Monate empfohlen.	I	A
Patienten mit einer ersten Episode einer unprovoked LE und niedrigem Blutungsrisiko sollte eine verlängerte orale Antikoagulation in Erwägung gezogen werden.	IIa	B
Bei Patienten, die eine verlängerte Antikoagulation erhalten, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Fortsetzung dieser Behandlung in regelmäßigen Intervallen evaluiert werden.	I	C
Bei Patienten, die eine Behandlung mit oralen Antikoagulanzen ablehnen oder keine oralen Antikoagulanzen tolerieren, kann Aspirin für eine verlängerte sekundäre VTE-Prophylaxe in Erwägung gezogen werden.	IIb	B

Konstantinides S ,et al. *European Heart Journal* 2014; 35:3033-69
Kardiologie 2015; 9:289–294

VTE-Rezidive – effektive Prävention durch VKA 1995



n=902 patients enrolled

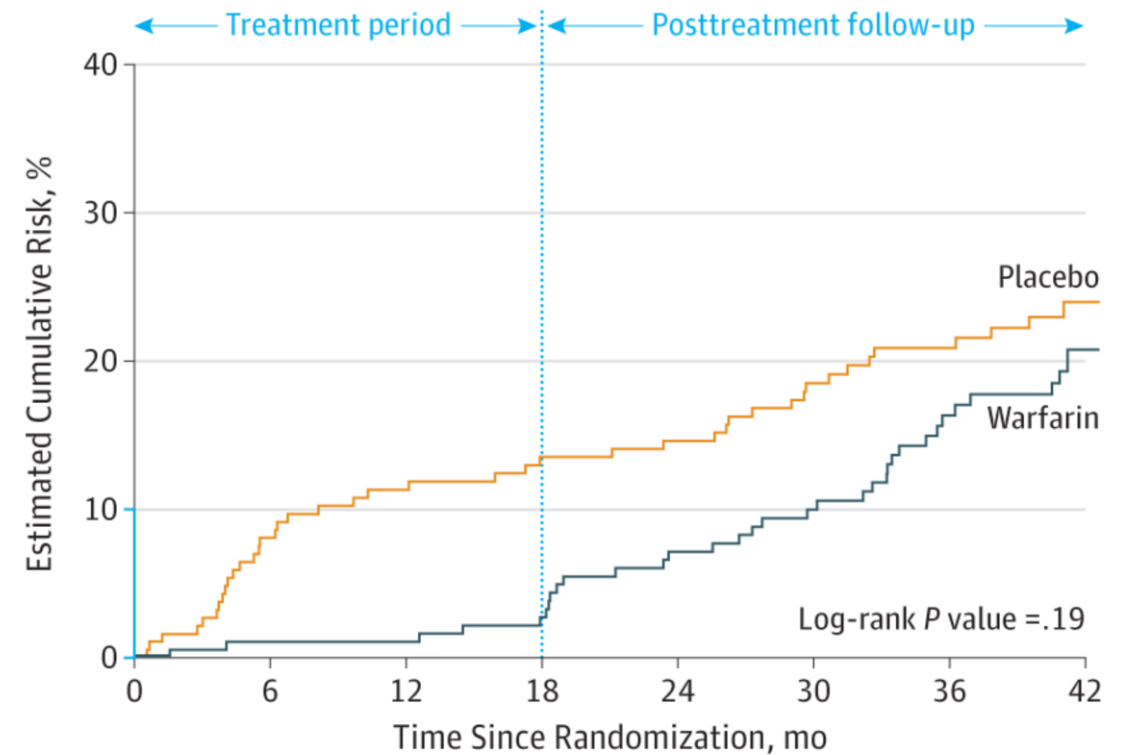
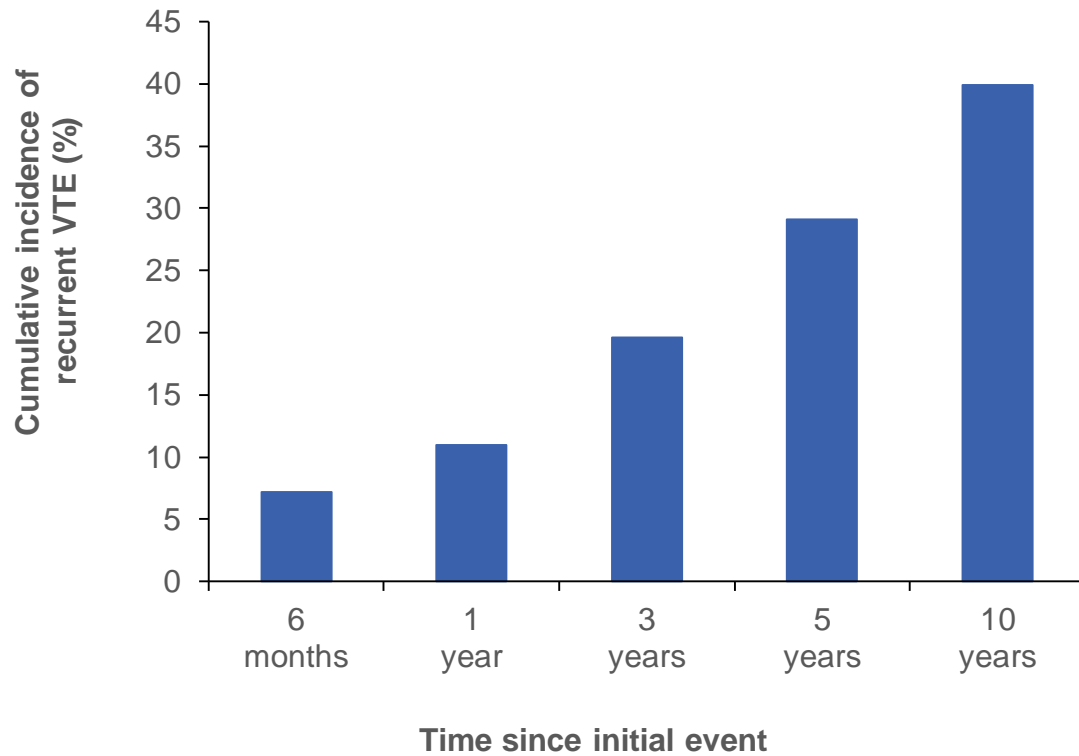
At 2-year follow-up:

18.1% recurrence in the 6-week group versus 9.5% in the 6-month group (OR 2.1, 95% CI 1.4-3.1)

Major bleeding rates similar

VTE-Rezidive – effektive Prävention durch VKA 2015

Kumulative Inzidenz von VTE-Rezidiven über die Zeit



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42
Placebo	187	170	162	158	155	140	117	104
Warfarin	184	182	180	174	168	150	120	110

Wie lebensbedrohlich sind VTE-Rezidive?

The Risk for Fatal Pulmonary Embolism after Discontinuing Anticoagulant Therapy for Venous Thromboembolism

James D. Douketis, MD; Chu Shu Gu, MSc; Sam Schulman, MD, PhD; Angelo Ghirarduzzi, MD; Vittorio Pengo, MD; and Paolo Prandoni, MD, PhD

Background: The long-term risk for fatal pulmonary embolism (PE) after treatment of venous thromboembolism (VTE) may be an important factor in the decision to discontinue this treatment.

Objective: To provide reliable and precise estimates of the annual risk for fatal PE and the case-fatality rate of disease recurrence and to assess these outcomes according to the initial presentation of VTE (deep venous thrombosis [DVT], PE, or both) and its etiology (secondary or idiopathic) in patients who have discontinued anti-coagulant therapy.

Design: Prospective cohort study.

Setting: Academic medical centers.

Patients: Inception cohort of patients with a first episode of symptomatic VTE who discontinued anticoagulant therapy.

Measurements: Incidence rates of any fatal PE (which included sudden death from possible fatal PE) and definite or probable PE per 100 person-years of follow-up and case-fatality rate of recurrent VTE.

Results: Of 2052 patients studied, 1450 had DVT, 310 had PE, and 292 had DVT and PE. The mean duration of previous anti-

coagulant therapy was 6 months (range, 3 to 39 months), and the mean duration of follow-up after discontinuation of treatment was 54 months (range, 1 to 120 months). The annual risk for any fatal PE and definite or probable fatal PE after discontinuation of anti-coagulation was 0.49 events (95% CI, 0.36 to 0.64 events) per 100 person-years and 0.19 events (CI, 0.12 to 0.30 events) per 100 person-years, respectively. The case-fatality rate of recurrent disease was 9.0% (CI, 6.8% to 11.8%) for any fatal PE and 3.8% (CI, 2.4% to 5.9%) for definite or probable fatal PE.

Limitation: The findings are less pertinent to patients with active cancer, permanent immobility, or high-risk thrombophilia.

Conclusion: The risk for fatal PE is 0.19 to 0.49 events per 100 person-years for patients who have finished a course of anticoagulant therapy for a first episode of symptomatic VTE. The case-fatality rate for death from recurrent PE is 4% to 9%. This information helps to inform patient prognosis and may assist clinicians in deciding whether to discontinue anticoagulant therapy for VTE.

Ann Intern Med. 2007;147:766-774.
For author affiliations, see end of text.

www.annals.org

Wie lebensbedrohlich sind VTE-Rezidive?

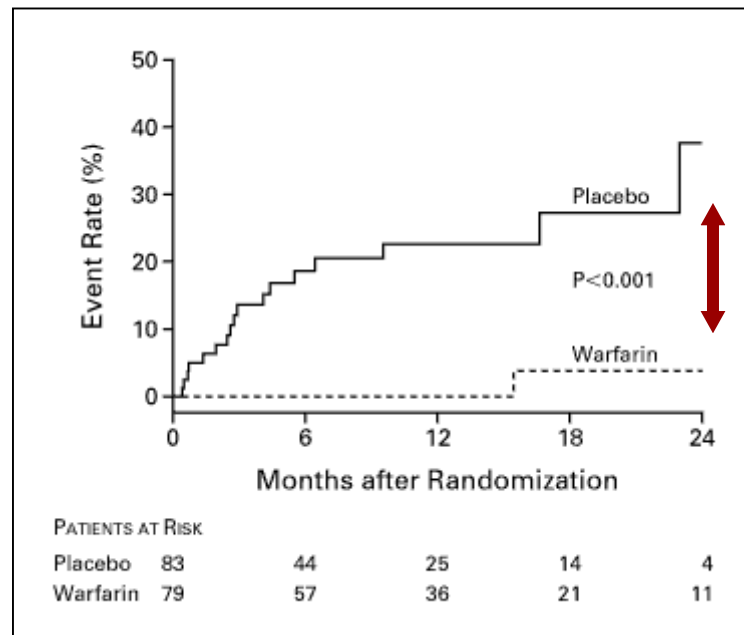
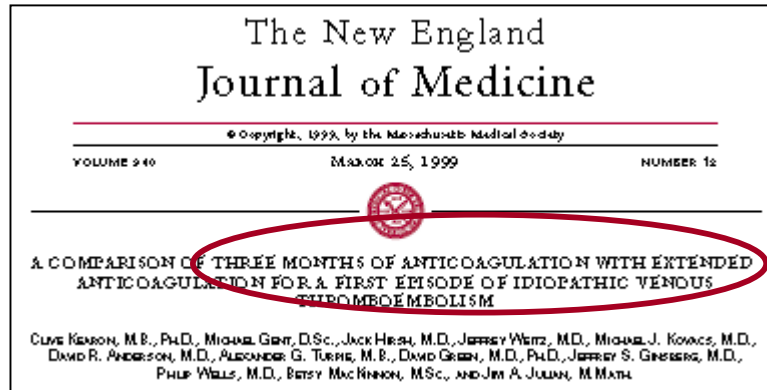
Table 2. Risk for Fatal Pulmonary Embolism after Discontinuing Anticoagulant Therapy*

Patient Group	Person-Years of Follow-up	Fatal PE Events per 100 Person-Years of Follow-up			
		Any Fatal PE†		Definite or Probable Fatal PE	
		Events, n	Risk Estimate (95% CI)	Events, n	Risk Estimate (95% CI)
All patients (n = 2052)	9257	45	0.49 (0.36–0.64)	18	0.19 (0.12–0.30)
Initial disease presentation					
DVT (n = 1450)	6820	31	0.46 (0.32–0.64)	13	0.19 (0.11–0.32)
PE (n = 310)	1297	7	0.54 (0.24–1.07)	3	0.23 (0.06–0.63)
DVT and PE (n = 292)	1140	7	0.61 (0.27–1.22)	2	0.18 (0.03–0.58)
Cause of disease					
Idiopathic (n = 1138)	4844	35	0.72 (0.51–0.99)	12	0.25 (0.13–0.42)
Secondary (n = 914)	4413	10	0.23 (0.12–0.40)	6	0.14 (0.06–0.28)

* DVT = deep venous thrombosis; PE = pulmonary embolism.

† Consists of definite or probable fatal PE plus possible fatal PE (undetermined cause of sudden death).

Douketis JD. *Ann Intern Med* 2007;147:766-774



Nutzen UND Risiken

**Rezidivrate um 90%
gesenkt**



**Major bleeding:
3.8% / Jahr**

ARTICLE

Clinical Impact of Bleeding in Patients Taking Oral Anticoagulant Therapy for Venous Thromboembolism

A Meta-Analysis

Lori-Ann Linkins, MD, FRCP(C); Peter T. Choi, MD, MSc, FRCP(C); and James D. Douketis, MD, FRCP(C)

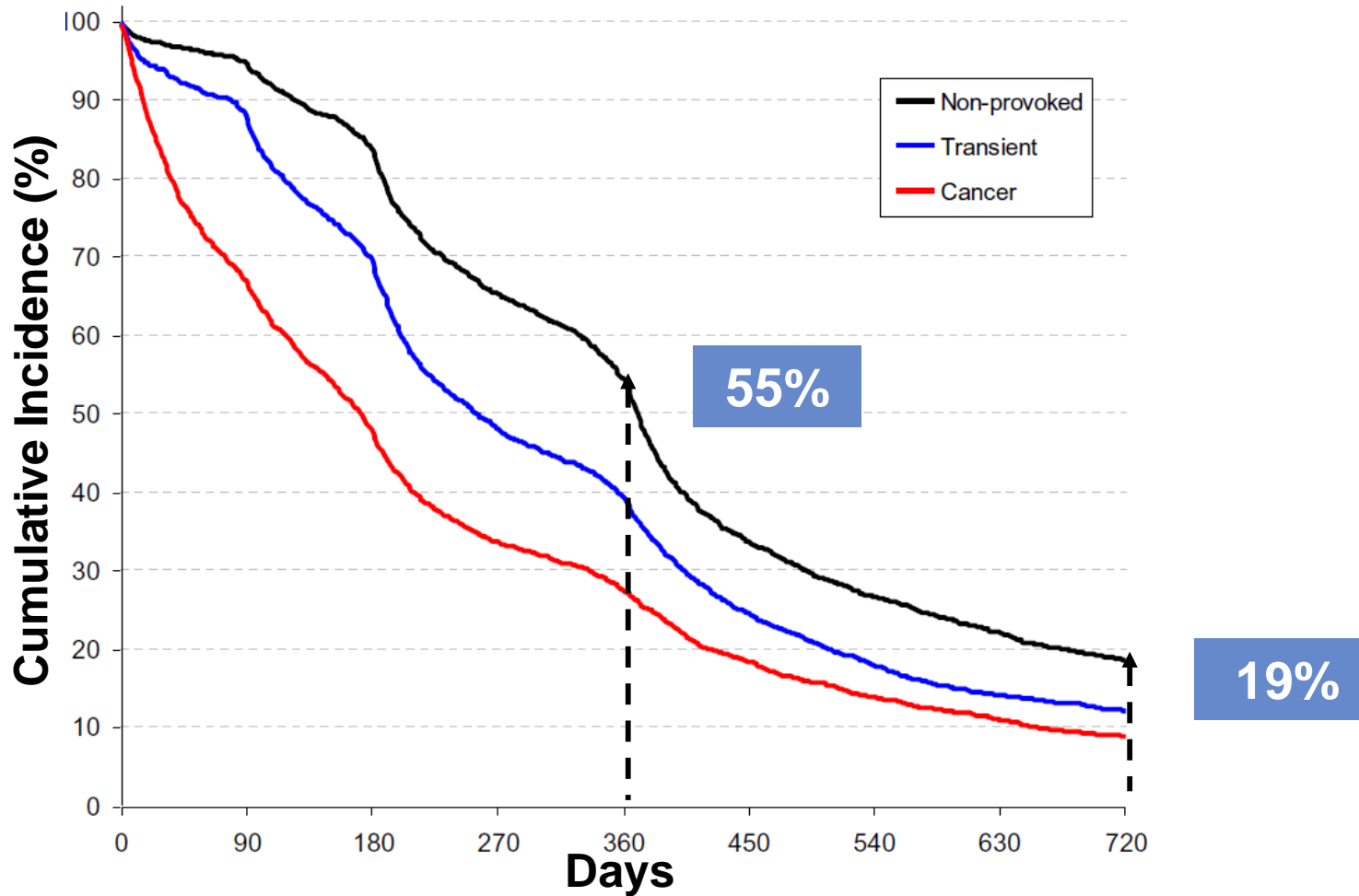
33 Studien; 10.757 Patienten; 4.374 Patienten-Jahre unter OAK

Nach den ersten 3 Monaten unter OAK:

- Major Blutungen: **2,74% p.a.**
- Intrakranielle Blutungen: **0,65% p.a.**
- Tödliche Blutungen: **0,63% p.a.**
- *Case fatality rate*: **9,1%**

Wie lange Antikoagulation in der Praxis?

RIETE Registry (N=6944)



Die „alte“ Frage: Wer hat ein hohes Rezidivrisiko?

Frührezidive¹

- Inadäquate Antikoagulation (keine therap. aPTT bzw. INR)
- Krebs

Spätrezidive^{2,3}

Starke, etablierte Faktoren

- Unprovozierte (vs provozierte) VTE
- Mehr als 1 VTE Ereignis
- Fortdauernde Hormonbehandlung
- Erhöhte D-Dimer-Spiegel nach/während Antikoagulation

Teils kontroverse Faktoren

- Männliches Geschlecht
- Lokalisation: LE/proximale TVT vs distale TVT
- Alter
- Familiäre Anamnese
- Adipositas (erhöhter BMI)
- Krebs
- Antiphospholipidsyndrom
- Hereditäre Thrombophilie

aPTT, activated partial thromboplastin time; BMI, body mass index; INR, international normalized ratio.

1. Heit JA, et al. *Blood* 2011;118:4992–99. 2. Heit JA, et al. *Am J Hematol* 2012;87:S63–7.

3. Zhu T, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:298–310.

VTE-Rezidive: Quantitative Voraussage möglich?

Table 2 Study characteristics

Model	HERDOO2	Vienna	DASH
Year of publication	2008	2010	2012
Country	Four countries (unspecified)	Austria	Austria, Canada, Italy, Switzerland, UK, USA
Study setting	12 tertiary care centres, patients enrolled between October 2001 and March 2006	Recruited from 4 thrombosis centres in Vienna between July 1992 and August 2008	Patient-level meta-analysis of previously published studies (11)
Study design	Prospective cohort study	Prospective cohort study	Individual patient data from 7 prospective studies
Clinical outcome	Recurrent VTE	Recurrent VTE	Recurrent VTE
Key prediction time points (months)	12 months	12, 60 months	12, 24, 60 months
Total sample size	646	929	1818
Events	91	176	239

VTE, venous thromboembolism.

Ensor J, et al. *BMJ Open* 2016;6:e011190

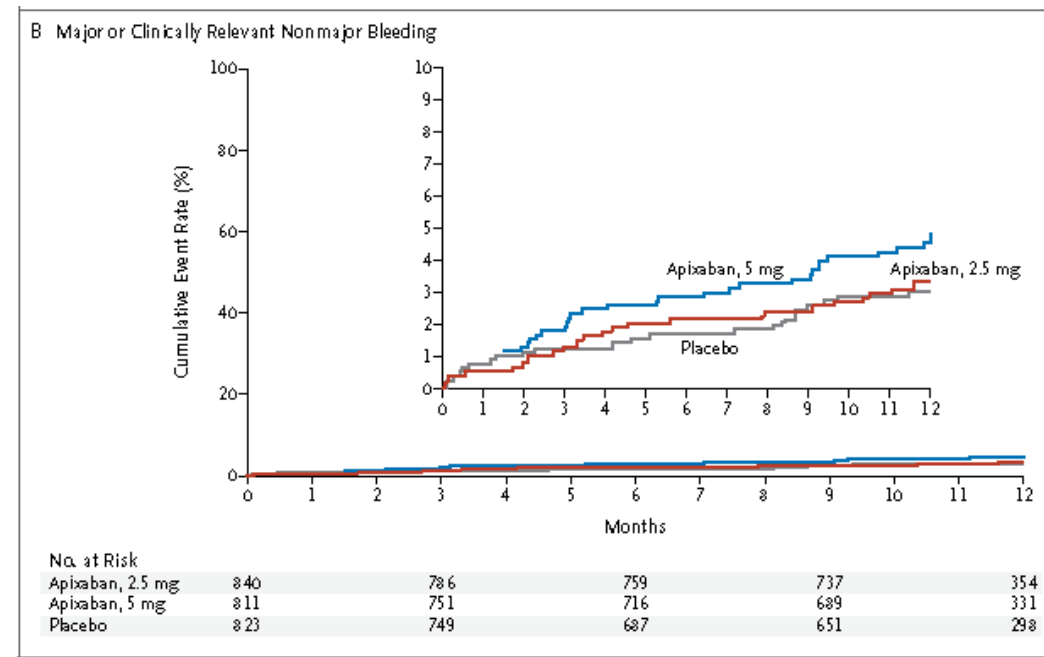
Blutungen unter OAK: Voraussage möglich?

Results of multivariate analysis and score derivation

	p-Value	Points in score
Acti <u>v</u> e cancer	0.0002	2
Male patient with uncontrolled hypert <u>t</u> ension	0.0020	1
An <u>e</u> mia	0.0016	1.5
History of <u>b</u> leeding	0.0059	1.5
Age <u>e</u> ≥60 years	0.0001	1.5
Renal <u>d</u> ysfunction (CrCl 30-60 ml/min)	0.0043	1.5

Sekundärprophylaxe in der NOAK-Ära: AMPLIFY-EXT

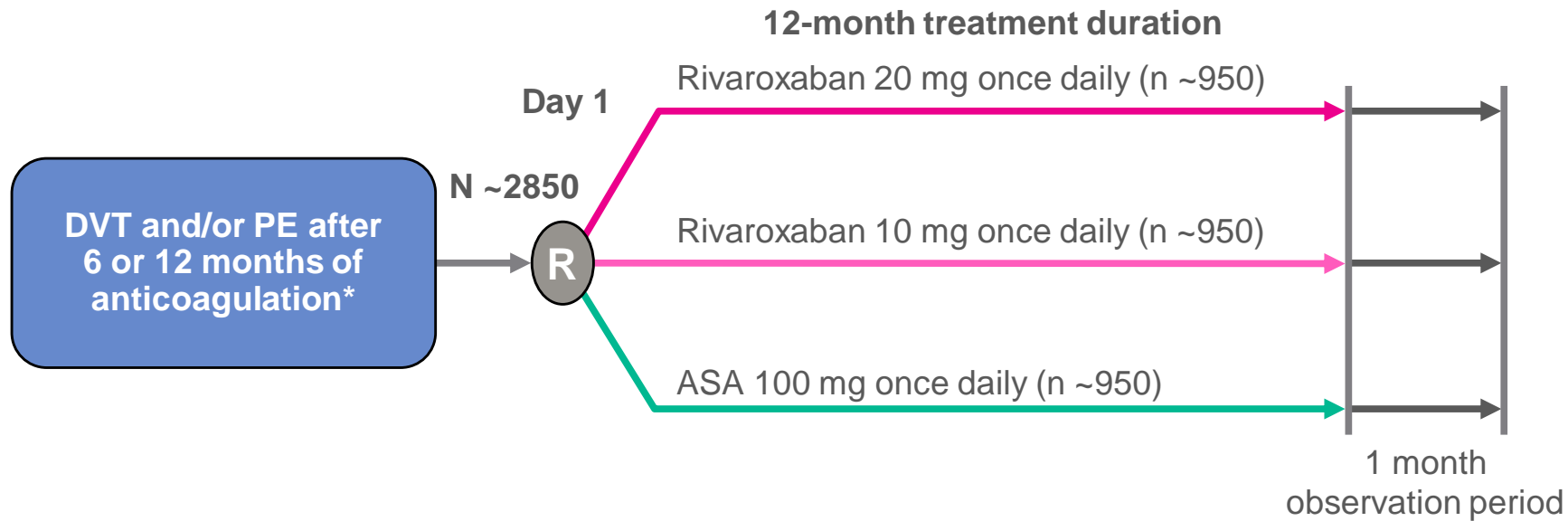
- Two doses of apixaban (2.5 mg and 5 mg, twice daily) versus placebo
- Pts with VTE who had completed 6-12 months of anticoagulation
- study drugs were given for 12 months
- 2482 pts included in ITT
- **Primary EP: 8.8% in placebo vs. 1.7% in EACH apixaban dose**



**Major / CRNM bleeding:
2.7% vs. 3.2% (2.5 mg) vs. 4.3% (5 mg)**

Agnelli G, for the AMPLIFY Investigators. *N Engl J Med* 2013;368:799-808

Sekundärprophylaxe in der NOAK-Ära: EINSTEIN Choice



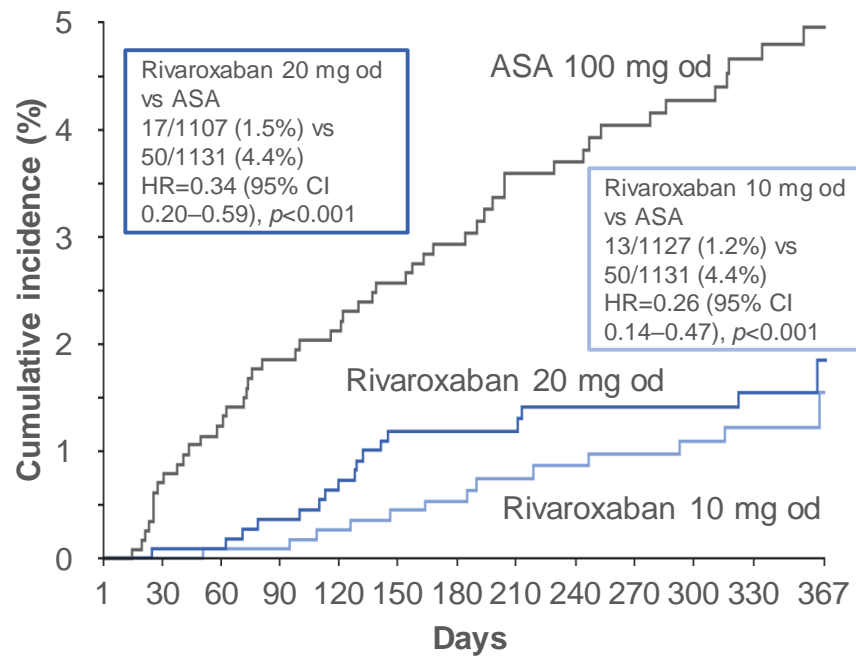
*Completed 6–12 months (± 1 month) with interruption of anticoagulation ≤ 1 week at randomization

www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02064439

Weitz JI, et al. *N Engl J Med* 2017;doi:10.1056/NEJMoa1700518

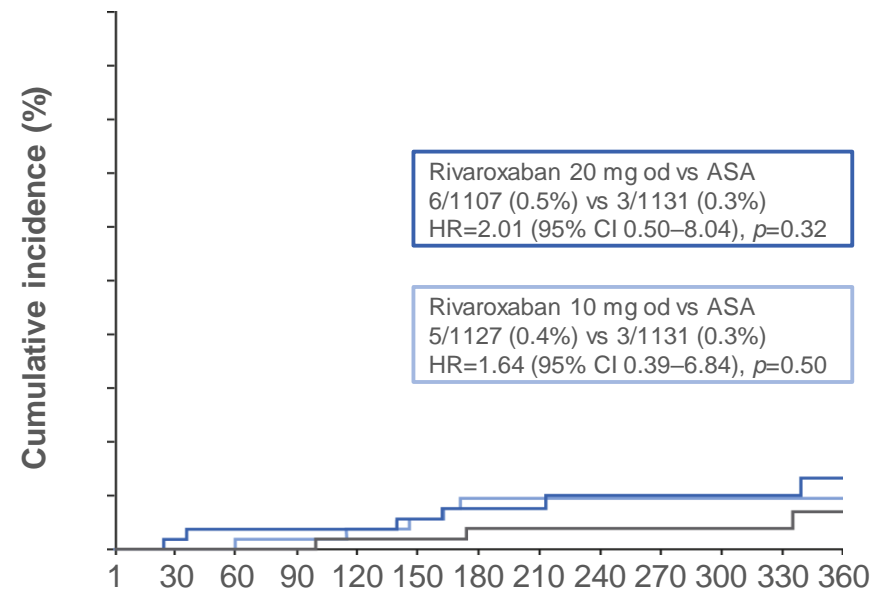
Sekundärprophylaxe in der NOAK-Ära: EINSTEIN Choice

Wirksamkeit*



*Intention-to-treat analysis; #safety analysis; †no events after Day 360 up to Day 480

Major bleeding#



Weitz JI, et al. *N Engl J Med* 2017;doi:10.1056/NEJMoa1700518

Dauer und Dosis der Antikoagulation nach LE 2018

- 1) Risiko - und Prognose – von VTE-Rezidiven
- 2) Vorteile – und Komplikationen – einer chronischen Therapie
- 3) Fortschritte in der NOAK-Ära
- 4) Dauerantikoagulation, für unbestimmte Zeit: Kein Problem, keine Sorgen mehr?

Die „neuen“ Antikoagulationsfragen 2018

Langfristige Antikoagulation prinzipiell für alle, reduzierte Dosis für die meisten (falls Apixaban, Rivaroxaban)

- Bei wem soll die Dosis nach den ersten 6 Monaten mit VOLLER DOSIS weitergeführt werden?
- Wer hat ein Rezidivrisiko, das niedrig genug ist, um die BEENDIGUNG der Antikoagulation zu rechtfertigen?

Verbleibende Frage 1: Für wen volle Dosis noch?

Frührezidive¹

- Inadäquate Antikoagulation (keine therap. aPTT bzw. INR)
- Krebs

Spätrezidive^{2,3}

Starke, etablierte Faktoren

- Unprovoked (vs provozierte) VTE
- Mehr als 1 VTE Ereignis
- Fortdauernde Hormonbehandlung
- Erhöhte D-Dimer-Spiegel nach/während Antikoagulation

Teils kontroverse Faktoren

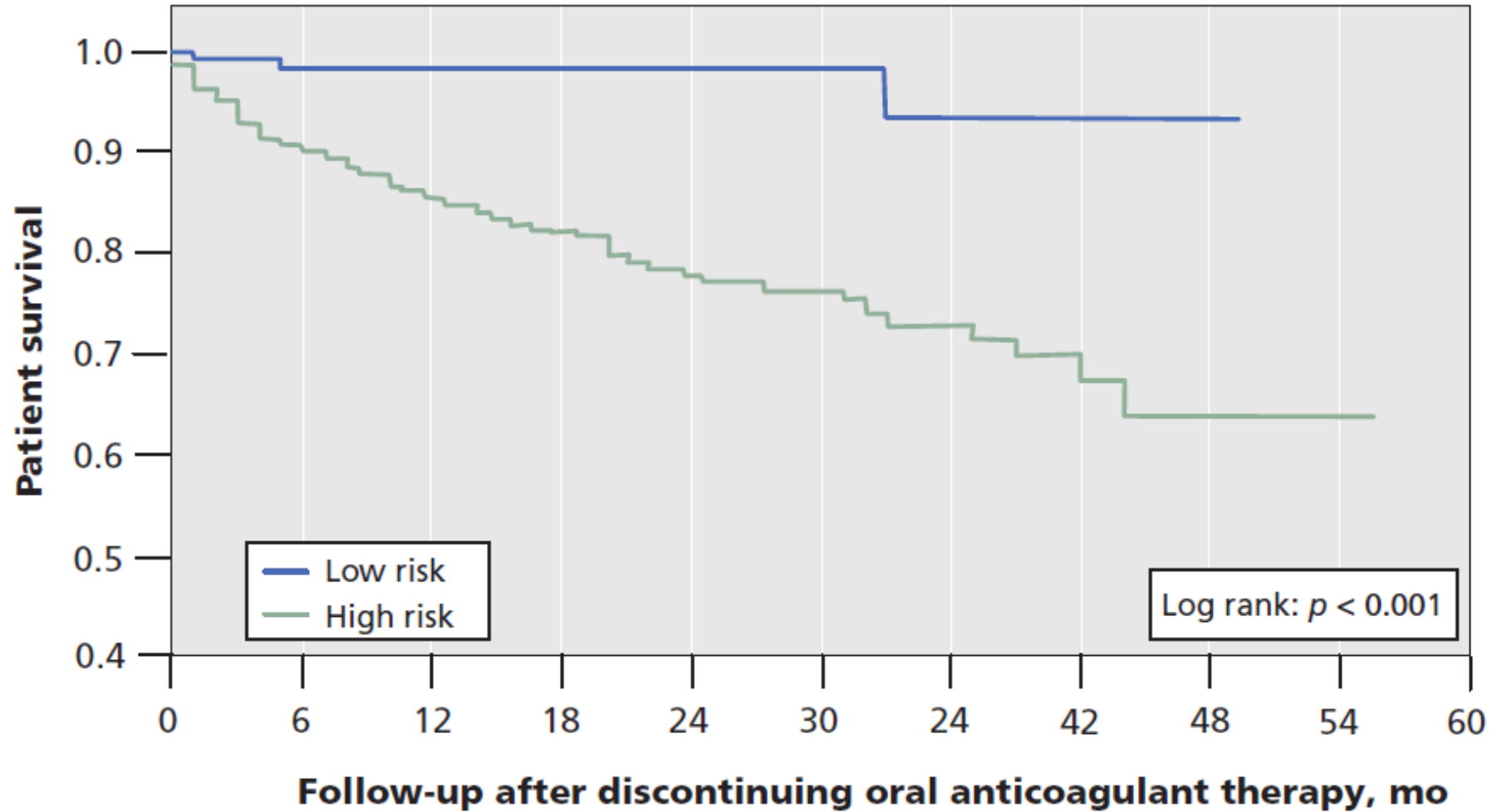
- Männliches Geschlecht
- Lokalisation: LE/proximale TVT vs distale TVT
- Alter
- Familiäre Anamnese
- Adipositas (erhöhter BMI)
- Krebs
- Antiphospholipidsyndrom
- Hereditäre Thrombophilie

aPTT, activated partial thromboplastin time; BMI, body mass index; INR, international normalized ratio.

1. Heit JA, et al. *Blood* 2011;118:4992–99. 2. Heit JA, et al. *Am J Hematol* 2012;87:S63–7.

3. Zhu T, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:298–310.

Verbleibende Frage 2: Für wen Beendigung?



HERDOO2-Validierung: Wie niedrig ist niedriges Risiko?

Erwartet wurde eine VTE-Rezidivrate 1,8% nach einem Jahr bei niedrigem Risiko.

Von 591 Patientinnen mit niedrigem Risiko entwickelten (ohne Therapie) 17 ein VTE-Rezidiv über 564 Patienten-Jahre (3,0% pro Jahr, 95% KI 1,8-4,8%).

Im ... “Worst Case Scenario” für 16 Patientinnen, die nicht zum FU erschienen, und einschließlich der Sinusvenenthrombose wäre das Thrombose-Rezidivrisiko 5,7% (4,1% to 7,8%).

Bei Patientinnen ≥ 50 Jahre mit ≤ 1 HERDOO2-Punkt war das Rezidivrisiko nach Absetzen der Antikoagulanzen hoch (5,7%).

Rodger MA, et al. *BMJ* 2017;356:j1065 | doi: 10.1136/bmj.j1065

Regelmäßiges Follow-up immer notwendig!

Regular Article

THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry

Jan Beyer-Westendorf,¹ Kati Förster,¹ Sven Pannach,² Franziska Ebertz,¹ Vera Gelbricht,¹ Christoph Thieme,¹ Franziska Michalski,¹ Christina Köhler,¹ Sebastian Werth,¹ Kurtulus Sahin,³ Luise Tittl,¹ Ulrike Hänsel,¹ and Norbert Weiss¹

¹Center for Vascular Medicine and Department of Medicine III, Division of Angiology, and ²Department of Medicine I, Division of Gastroenterology, University Hospital "Carl Gustav Carus" Dresden, Dresden, Germany; and ³ClinStat GmbH, Institute for Clinical Research and Statistics, Cologne, Germany

1772 Patienten:

Blutung bei 762 Ptn, 1082 Ereignisse

6% major, 35% CRNM

- Major bleeding-Rate p.a. nach VTE:
- **4,1% (95% KI: 2,5-6,4%)**
- Case fatality rate:
5,1% nach 30 Tage

Beyer-Westendorf J, et al. *Blood* 2014;124:955-962

“Patienten mit VF unter **reduzierter Dosis** Apixaban 2,5 mg 2x tägl. (n=110) hatten mehr Risikofaktoren für Schlaganfall und Blutung [...] ...[sie] hatten mehr thromboembolische Ereignisse in absoluten Zahlen (2,6 vs. 1,6%/J.) und **signifikant mehr Blutungsereignisse (5,3 vs. 2,2%/J.)** im Vergleich zu Patienten unter 5 mg 2x täglich (n=404)...”

Helmert S, et al. *J Thromb Thrombolysis* 2017
DOI 10.1007/s11239-017-1519-8

Fallpräsentation #1

- ❖ 63-jährige Patientin, 169 cm, 60 kg
- ❖ Keine Erkrankungen, keine Medikation bis März 2017
- ❖ Dann akute Lungenembolie 10 Tage nach Reise in die Karibik; starke pleuritische Schmerzen, jedoch keine Rechtsherzbelastung; Venen-Duplex normal
- ❖ Seitdem unter rivaroxaban 20 mg einmal täglich
- ❖ Vorstellung LE-Ambulanz 09/17: Therapie wird insgesamt gut vertragen, selten Epistaxis. Patientin hofft, dass lebenslange Blutverdünnung „nicht wirklich notwendig“ ist.

Was empfehlen Sie?

- a) Die Antikoagulation kann jetzt beendet werden (6 Monate).
- b) Die Antikoagulation soll in (um 50%) reduzierter Dosis fortgeführt werden.
- c) **Die Antikoagulation soll in der bisherigen Dosis weitergeführt werden.**
- d) Kann mich nicht entscheiden, brauche dazu mehr Informationen (Thrombophilie-Test, D-Dimere)

Fallpräsentation #2

- ❖ 55-jähriger Patient
 - 2005 Mesenterialvenenthrombose, Dünndarmresektion
 - Thrombophilie-Tests, Tumorsuche negativ
 - arterielle Hypertonie, Übergewicht (183 cm, 102 kg), Schlaf-Apnoe
 - Wurde über 5 Jahre mit Marcumar behandelt
- ❖ 06/2016 akute Lungenembolie und TVT, keine Rechtsherzbelastung
 - Seitdem unter apixaban 5 mg zweimal täglich
- ❖ Vorstellung LE-Ambulanz 11/17: Therapie wird gut vertragen, hat erfolgreich um 10 kg abgenommen.

Was empfehlen Sie?

- a) Die Antikoagulation kann jetzt beendet werden (15 Monate).
- b) Die Antikoagulation soll in (um 50%) reduzierter Dosis fortgeführt werden.
- c) **Die Antikoagulation soll in der bisherigen Dosis weitergeführt werden.**
- d) Am besten Umstellung auf Marcumar wegen atypischer Thrombose

Fallpräsentation #3

- ❖ 68-jährige Patientin
- ❖ 09/2015 segmentale Lungenembolie + 4-Etagen-Thrombose links
 - keine pulmonale Hypertonie, keine Rechtsherzbelastung
 - arterielle Hypertonie, Diabetes, Adipositas (174 cm, 100 kg), chronische interst. Nephritis
 - Heterozygote Faktor V Leiden-Mutation
 - Seitdem laufende Therapie mit Marcumar
- ❖ Vorstellung LE-Ambulanz 12/17: Patientin fühlt sich “wohl”.
 - Echo: LV und RV gut; TR-Jet 3,4 m/s, Akzelerationszeit 80 ms.

Was empfehlen Sie?

- a) Die Antikoagulation kann jetzt beendet werden.
- b) Die Antikoagulation kann auf einen NOAK/DOAK umgestellt werden.
- c) Die Antikoagulation soll weitergeführt werden, sie hat multiple kardiovask. Risikofaktoren und Faktor V Leiden-Mutation.
- d) Die Antikoagulation soll weitergeführt werden, aus einem anderen Grund (V.a. CTEPH!)**

- ❖ VTE-Rezidive sind häufig.
- ❖ VKA sind hoch effektiv in der Sekundärprophylaxe, aber das Blutungsrisiko hoch.
- ❖ NOAKs sind sicherer, aber ein Restrisiko von Blutungen besteht immer unter ‘real-life’ Bedingungen, im Alltag.
- ❖ ‘Halbdosis’-Dauerantikoagulation mit NOAK (Rivaroxaban, Apixaban) nach den ersten 6 Monaten ist eine empfehlenswerte Option für die Mehrheit der Patienten.
- ❖ Grauzonen verbleiben für Krebs-Patienten, nach wiederholten Rezidiven, bei Antiphospholipid-Syndrom.
- ❖ Das Nutzen-Risiko-Verhältnis und die Verträglichkeit/Komplikationen einer Dauerantikoagulation sollten im Verlauf regelmäßig evaluiert werden.



**THROMBOSE
FORUM 2018**