

Neue Aspekte der Behandlung der tiefen Beinvenenthrombose und Lungenembolie

Kai Helge Schmidt

31.1.2015

Der Fall: Anamnese und klinische Befunde

- 31-jähriger, stark adipöser Mann (BMI: 40 kg/m²) mit sonst unauffälliger Anamnese.
- Stellt sich in der NA vor: Seit einer Woche progressive Dyspnoe, zuletzt bei geringer Belastung. Darüber hinaus thorakales Druckgefühl.
- Keine weiteren kardiovaskulären RF (Rauchen, Diabets, Lipide ↑ usw).
- Keine weiteren Risikofaktoren für Venenthrombose oder Lungenembolie.

Klinischer Befund bei Diagnose:

- RR: 100/70 mmHg, HF: 132/min, Atemfr.: 32/min, SO₂: 95% unter RL.
- Herz- und Lungenauskultation o.p.B.
- Keine Stauung der Jugularvene sichtbar (stark adipös!).
- Keine Zeichen einer tiefen Venenthrombose.

Der Fall: Laborbefunde, Blutgasanalyse

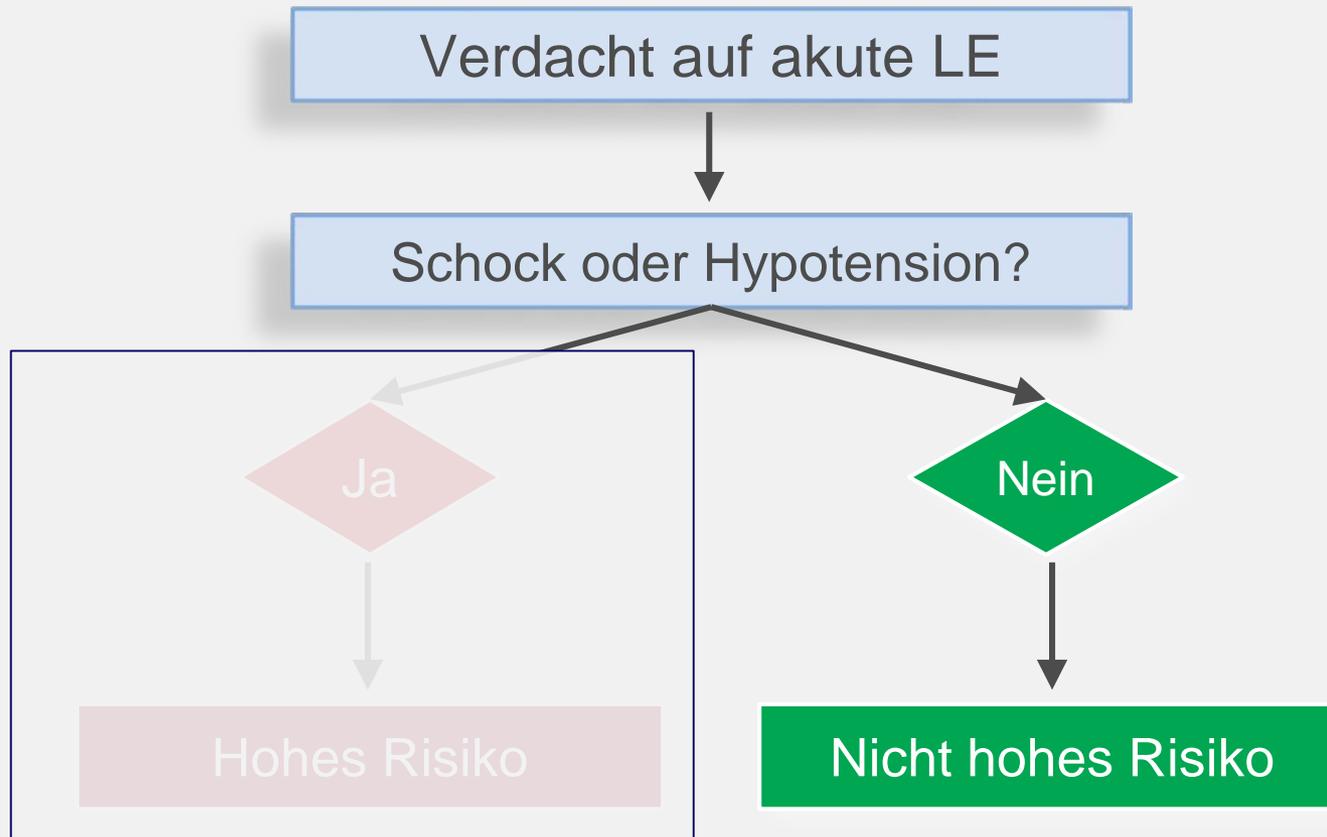
Laborchemie

- Blutbild normal
- Kreatinin: 0,9 mg/dl
- GPT: 86 U/L, GOT: 254 U/L
- Troponin I: 1,4 µg/L

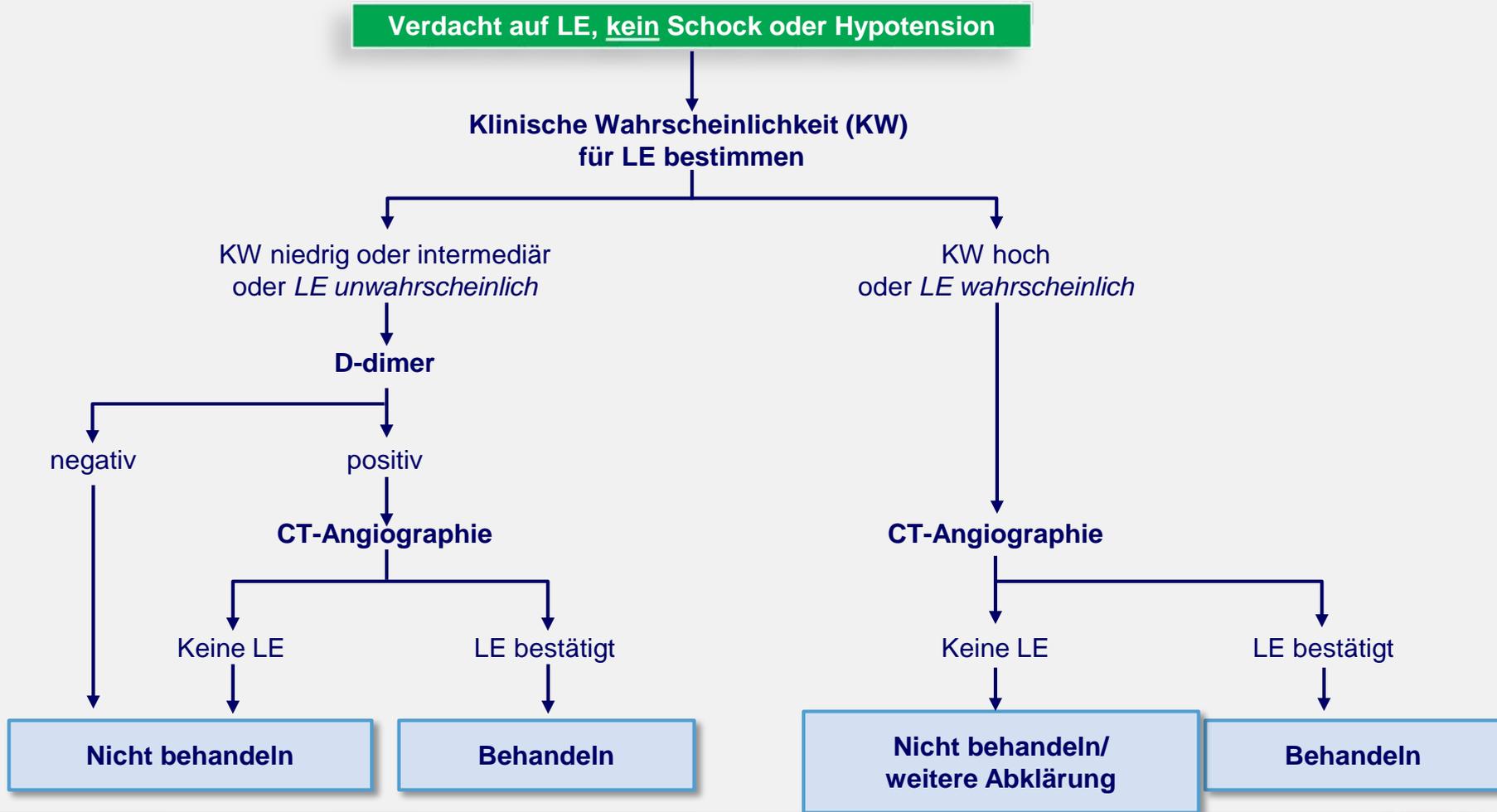
Blutgasanalyse

- pH: 7,45, PaCO₂: 32 mmHg, PaO₂: 80 mmHg. Laktat normal.

Initiale Risikostratifizierung bei Verdacht auf LE



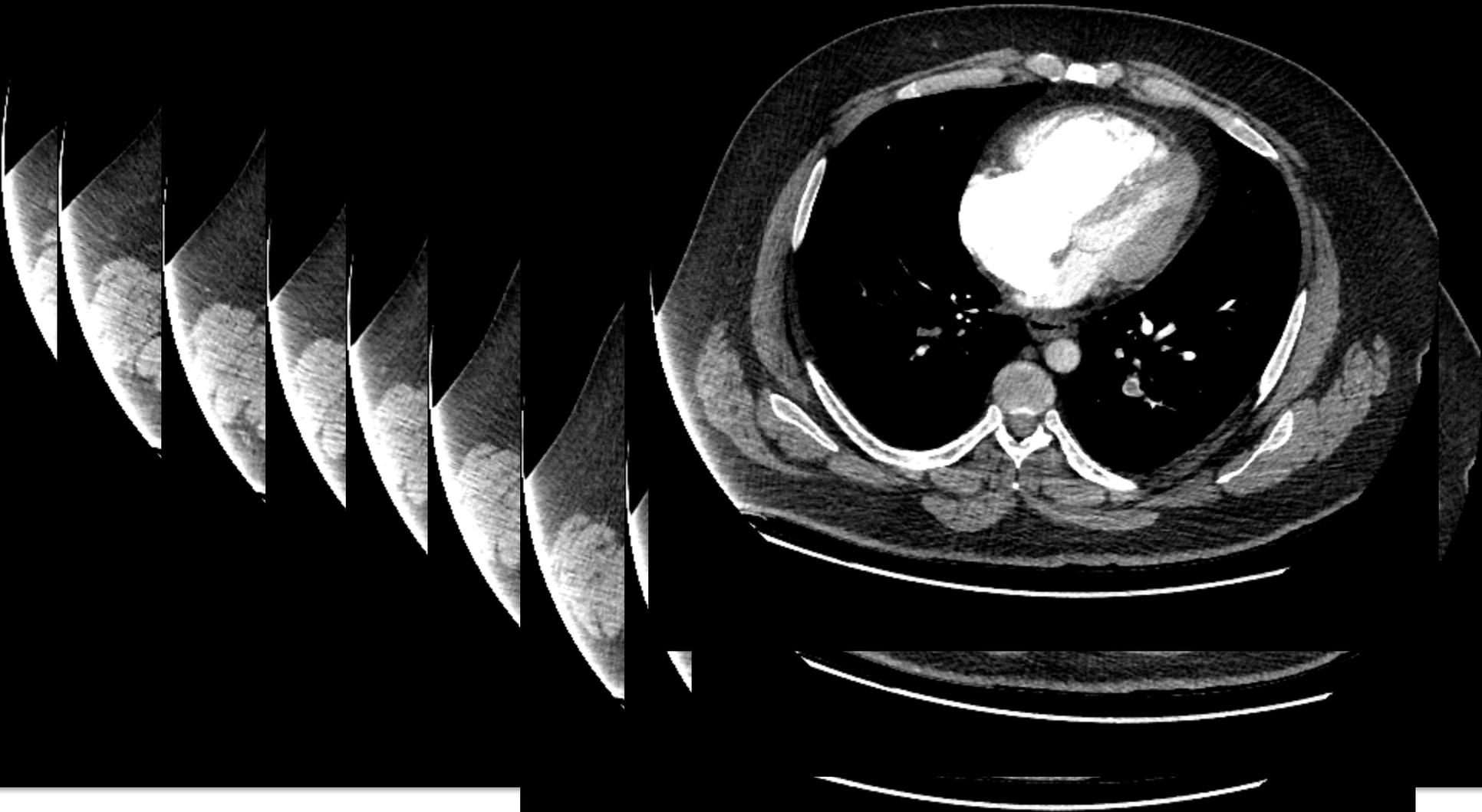
Diagnostischer Algorithmus: Nicht hohes Risiko



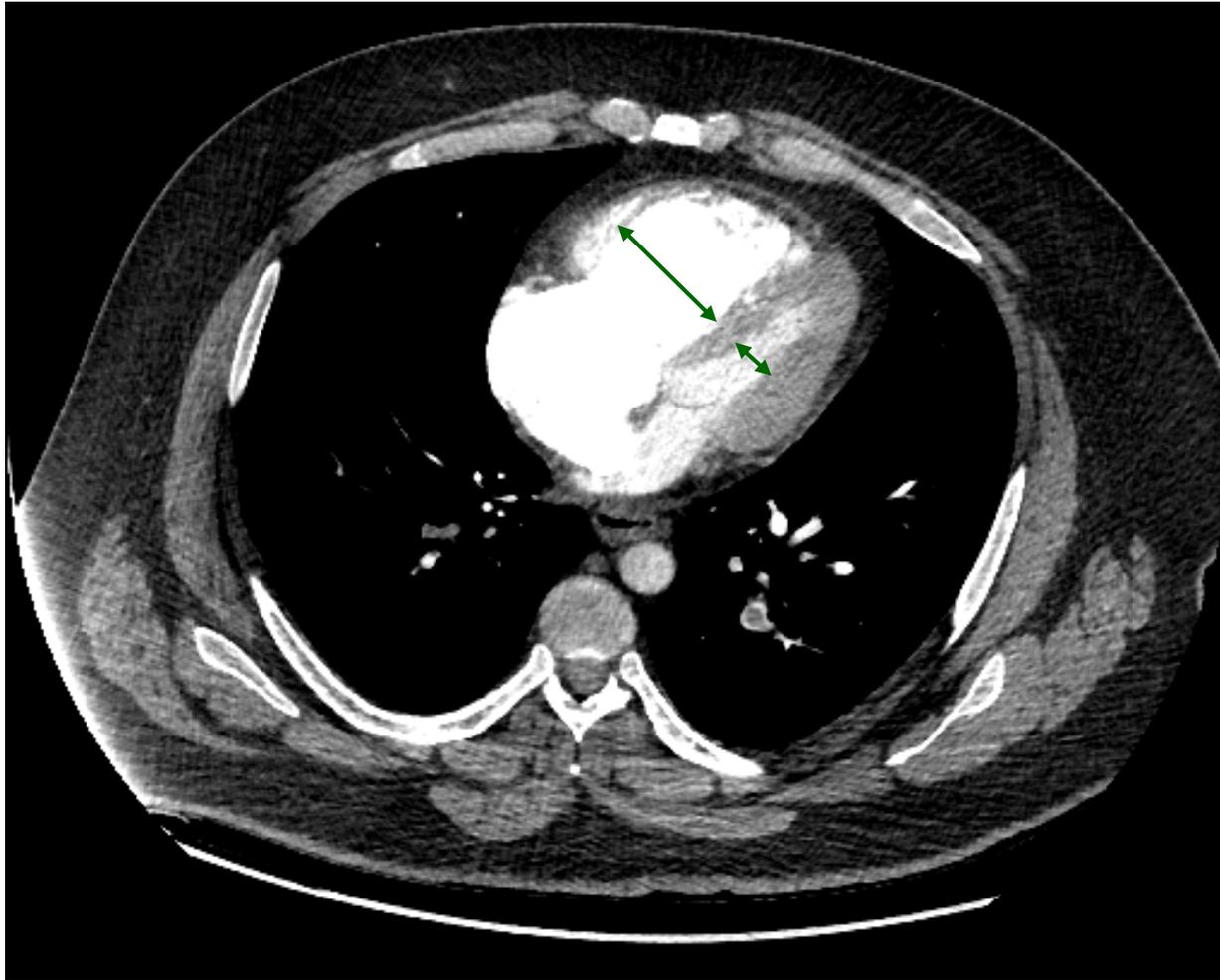
Klinische (Prä-Test) Wahrscheinlichkeit für LE

Clinical prediction rules for pulmonary embolism		
	Clinical decision rule points	
Wells rule	Original version	Simplified version
Previous PE or DVT	1.5	1
Heart rate ≥ 100 b.p.m.	1.5 ✓	1 ✓
Surgery or immobilization within the past 4 weeks	1.5	1
Haemoptysis	1	1
Active cancer	1	1
Clinical signs of DVT	3	1
Alternative diagnosis less likely than PE	3 ✓	1 ✓
Clinical probability		
<i>Three-level score</i>		
Low	0–1	N/A
Intermediate	2–6	N/A
High	≥ 7	N/A
<i>Two-level score</i>		
PE unlikely	0–4	0–1
PE likely	≥ 5	≥ 2

CR-Pulmonalisangiographie



Rechter Ventrikel in der CTPA



RV/LV Durchmesser-Verhältnis = 2,67

Frage 1

In welcher Risikokategorie befindet sich der Patient?

- a) Intermediäres Risiko
- b) Intermediär-niedriges Risiko
- c) Intermediär-hohes Risiko
- d) Niedriges Risiko
- e) Kann noch nicht sagen, ich brauche mehr Informationen (welche? Echokardiographie z.B.?)

Empfehlungen für Risikostratifizierung

Initial risk stratification of suspected or confirmed PE based on the presence of shock or persistent hypotension is recommended to identify patients at high-risk of early mortality.	I	B
In patients not at high-risk, use of a validated clinical risk prediction score, preferably the PESI or sPESI, should be considered to distinguish between low- and intermediate-risk PE.	IIa	B
In patients at intermediate risk, assessment of the right ventricle with echocardiography or CT, and of myocardial injury using a laboratory biomarker, should be considered for further risk stratification.	IIa	B

Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)

Parameter	Originalversion	<i>Simplified PESI</i>
Alter	Alter in Jahren	1 Punkt (wenn Alter >80 Jahre)
Männliches Geschlecht	+10	-
Krebserkrankung	+30	1
Chronische Herzinsuffizienz	+10	1
Chronische Lungenerkrankung	+10	1
Pulsrate $\geq 110/\text{min}$	+20	1
Systolischer Blutdruck <100 mmHg	+30	1
Atemfrequenz >30/min	+20	-
Temperatur <36°C	+20	-
Bewusstseinsstörung	+60	-
Arterielle Hämoglobinsättigung <90%	+20	1

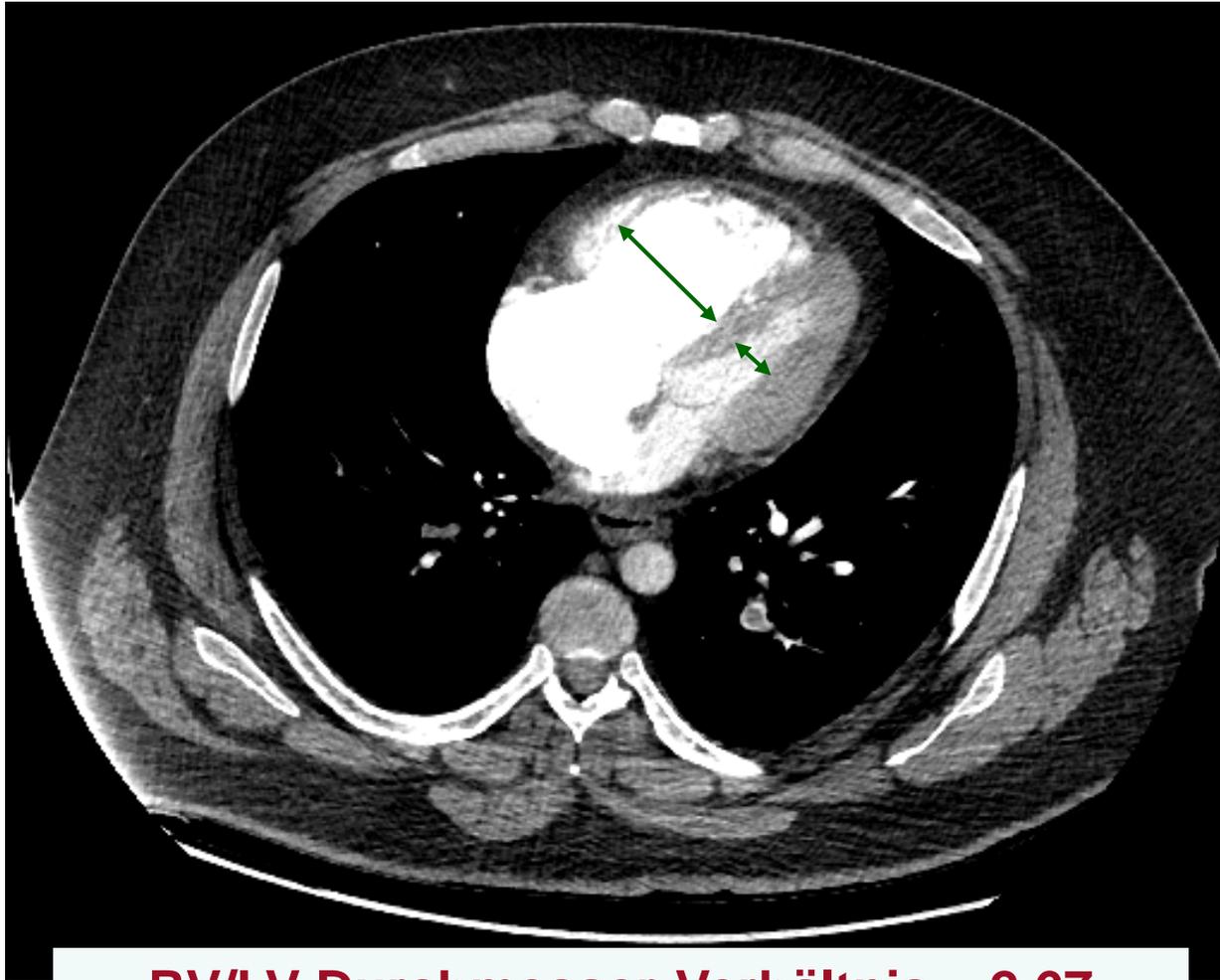
Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)

Parameter	Original version	Simplified version
	Risk strata^a	
	<p>Class I: ≤ 65 points very low 30-day mortality risk (0–1.6%)</p> <p>Class II: 66–85 points low mortality risk (1.7–3.5%)</p> <p>Class III: 86–105 points moderate mortality risk (3.2–7.1%)</p> <p>Class IV: 106–125 points high mortality risk (4.0–11.4%)</p> <p>Class V: > 125 points very high mortality risk (10.0–24.5%)</p>	<p>0 points = 30-day mortality risk 1.0% (95% CI 0.0%–2.1%)</p> <p>≥ 1 point(s) = 30-day mortality risk 10.9% (95% CI 8.5%–13.2%)</p>

Empfehlungen für Risikostratifizierung (2)

Initial risk stratification of suspected or confirmed PE based on the presence of shock or persistent hypotension is recommended to identify patients at high-risk of early mortality.	I	B
In patients not at high-risk, use of a validated clinical risk prediction score, preferably the PESI or sPESI, should be considered to distinguish between low- and intermediate-risk PE.	IIa	B
In patients at intermediate risk, assessment of the right ventricle with echocardiography or CT, and of myocardial injury using a laboratory biomarker, should be considered for further risk stratification.	IIa	B

Rechter Ventrikel in der CTPA



RV/LV Durchmesser-Verhältnis = 2,67
Troponin I: 1,4 µg/L

Risikokategorie des Patienten nach der ESC-LL

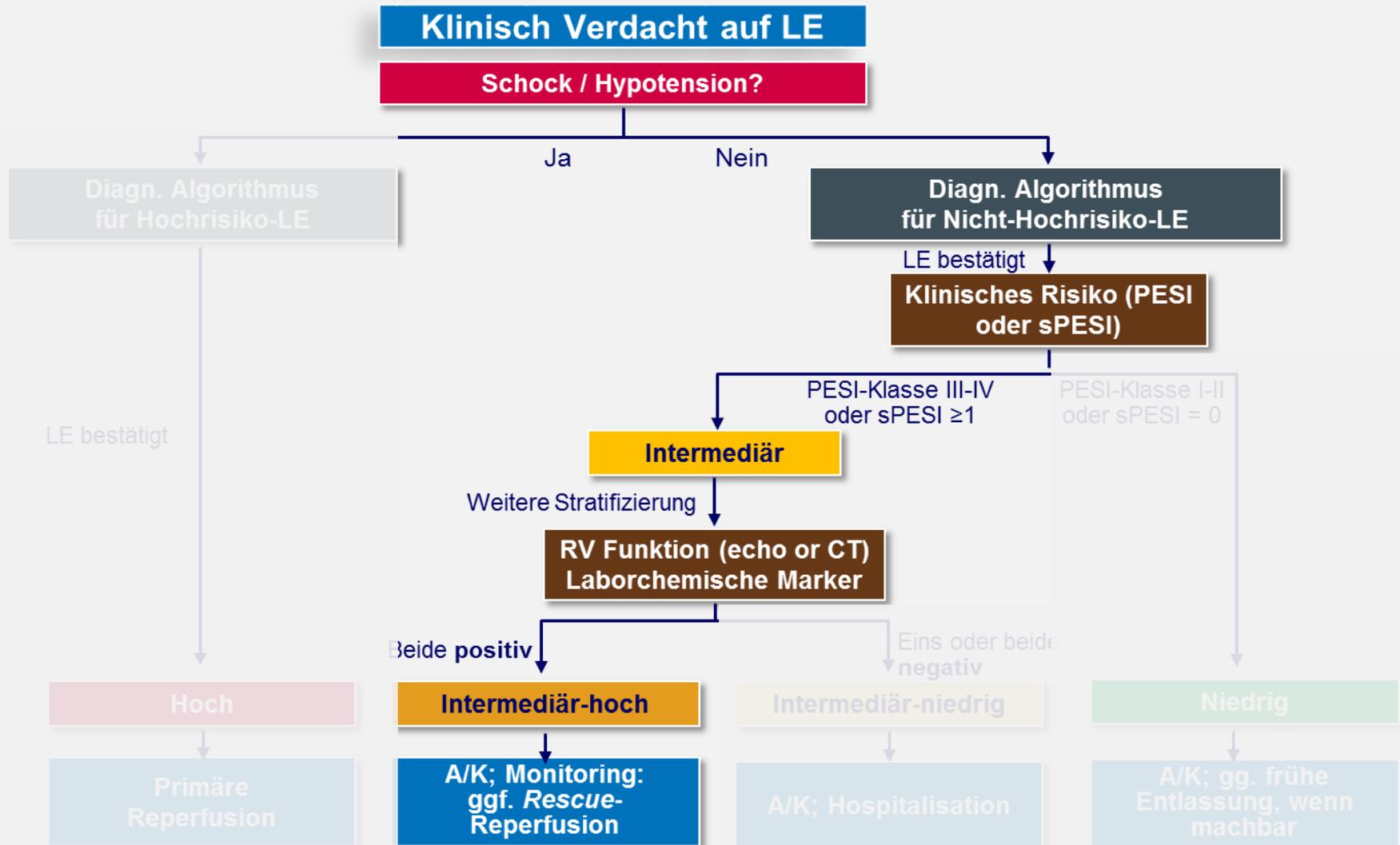
Risiko früher Mortalität		Risikoparameter und Scores			
		Schock oder Hypotension	PESI-Klasse III-V oder sPESI ≥ 1	RV Dysfunktion (Bildgebung)	Kardiale Labormarker
Hoch		+	(+)	+	(+)
Intermediär	Intermediär-hoch	-	+	Beide positiv	
	Intermediär-niedrig	-	+	Eins (oder keins) positiv	
Niedrig		-	-	Bestimmung optional; falls bestimmt, beide negativ	

Frage 1

In welcher Risikokategorie befindet sich der Patient?

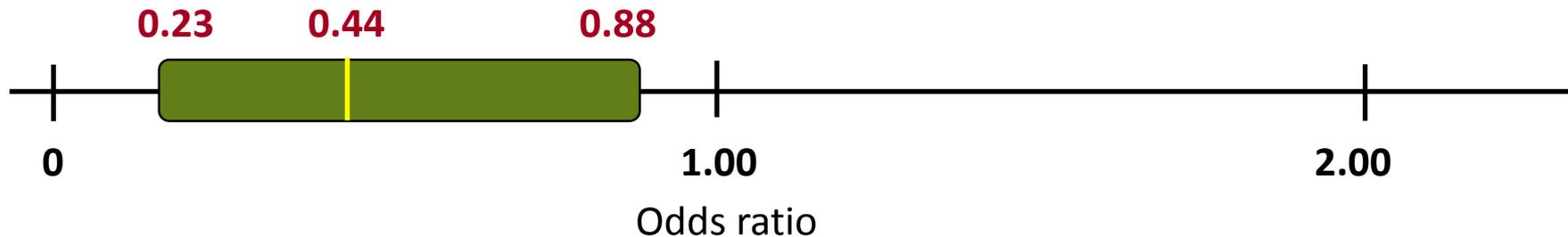
- a) Intermediäres Risiko
- b) Intermediär-niedriges Risiko
- c) Intermediär-hohes Risiko**
- d) Niedriges Risiko
- e) Kann noch nicht sagen, ich brauche mehr Informationen
(welche? Echokardiographie z.B.?)

Risikoadaptiertes management der akuten LE



PEITHO: Primary efficacy outcome

	Tenecteplase (n=506)		Placebo (n=499)		P value
	n	(%)	n	(%)	
All-cause mortality or haemodynamic collapse within 7 days of randomization	13	(2.6)	28	(5.6)	0.015



Thrombolysis superior

PEITHO: Safety outcomes (within 7 days of randomization)

	Tenecteplase (n=506)		Placebo (n=499)		P value
	n	(%)	n	(%)	
Non-intracranial bleeding					
Major	32	(6.3)	6	(1.5)	<0.001

Strokes by day 7	12	(2.4)	1	(0.2)	0.003
Haemorrhagic	10		1		
Ischaemic	2		0		

Empfehlungen für Antikoagulation

Recommendations	Class	Level
PE without shock or hypotension (intermediate or low risk)		
Anticoagulation - new oral anticoagulants		
As an alternative to the combination of parenteral anticoagulation with a VKA, anticoagulation with rivaroxaban (15 mg twice daily for 3 weeks, followed by 20 mg once daily) is recommended.	I	B
As an alternative to the combination of parenteral anticoagulation with a VKA, anticoagulation with apixaban (10 mg twice daily for 7 days, followed by 5 mg twice daily) is recommended.	I	B
As an alternative to VKA treatment, administration of dabigatran (150 mg twice daily, or 110 mg twice daily for patients >80 years of age or those under concomitant verapamil treatment) is recommended following acute-phase parenteral anticoagulation.	I	B
As an alternative to VKA treatment, administration of edoxaban is recommended following acute-phase parenteral anticoagulation.	I	B
New oral anticoagulants (rivaroxaban, apixaban, dabigatran, edoxaban) are not recommended in patients with severe renal impairment.	III	A

- Der Patient erhielt zunächst Enoxaparin s.c.
 - Er wurde über 72 Stunden auf der *Intermediate Care Unit* überwacht.
 - Anschließend erhielt er Rivaroxaban in der zugelassenen Dosis.
 - Verlauf komplikationslos; 6 Tage nach Aufnahme wurde er entlassen.
- **Stellt sich 3 Monate später ambulant vor mit der Frage, ob er das Antikoagulans jetzt absetzen kann.** Er hatte 2 Ereignisse von kleineren Nasenblutungen, weswegen er allerdings nicht zum Arzt musste. Er hat inzwischen dank Diät 8 Kg abgenommen und bewegt sich deutlich mehr als vorher.

Frage 2

Was würden Sie diesem Patienten empfehlen?

- a) Antikoagulation für mindestens 3 weitere Monate fortsetzen, da er eine schwere Lungenembolie hatte.
- b) Die 3-monatige Antikoagulation ist grundsätzlich ausreichend, er kann das Rivaroxaban jetzt absetzen.
- c) Rivaroxaban fortsetzen, Dosis kann aber auf 10 mg täglich reduziert werden.
- d) Ich brauche mehr Informationen (komplettes Thrombophilie-screening? Ausführliche Tumorsuche? D-Dimere? Blutungsscore?)

VTE: Rezidivgefahr nach dem Akutereignis

Kohortendaten der 1980er -1990er

	Kumulative Inzidenz	Projizierte jährliche Inzidenzrate
2 Wochen	2%	55%
3 Monate	6,4%	30%
6 Monate	8%	18%
2 Jahre	17%	8,5%
5 Jahre	24%	4,8%
8 Jahre	30%	3,8%

Welche sind die Risikofaktoren für Rezidive?

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

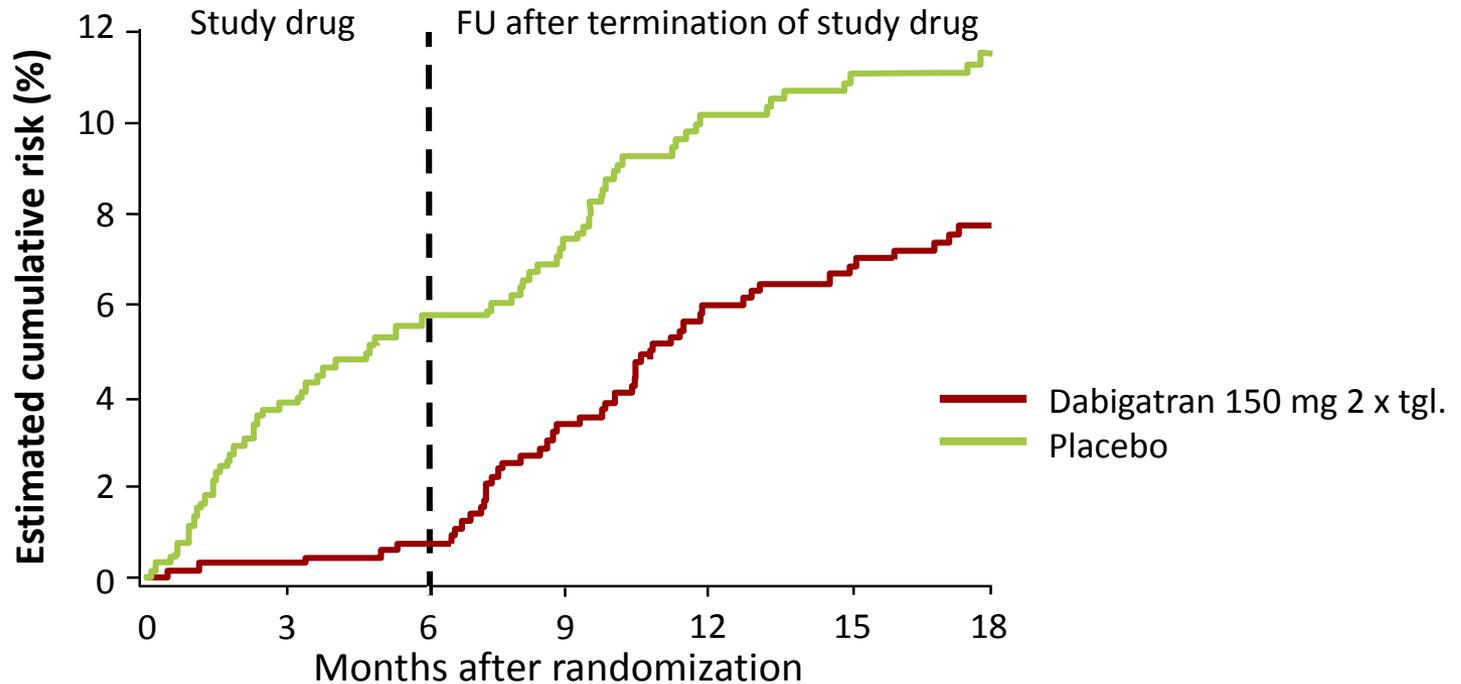
**Es existiert KEIN validierter „Rezidiv-Score“!
Je mehr RF vorhanden desto höheres Risiko**

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.

Rezidive nach LE oder Venenthrombose: Was lernen wir aus der RESONATE Studie?



Patients at Risk

Dabigatran 150 mg 2 x tgl.	681	667	651	591	557	503	186
Entsprechendes Placebo	662	615	586	537	502	461	171

* Symptomatic DVT or symptomatic or fatal PE, or death of unclear cause

**Es besteht keine „sichere“ Zeit
für die Beendigung der Antikoagulation!**

Rezidive nach LE oder Venenthrombose: Zusammenfassung der Evidenz ⇒ Rationale für Leitlinien

- 1) Es existiert kein validierter „Rezidivrisiko-Score“ für VTE.
- 2) Ein unprovoziertes Erstereignis ist der einzige sichere RF.
- 3) Der Nutzen eines Thrombophiliescreenings bzw. einer extensiven Tumorsuche nach LE ist nicht durch Evidenz belegt und daher umstritten.
- 4) Es ist ebenfalls nicht belegt, dass Männer von einer längeren Sekundärprophylaxe mehr profitieren als Frauen.
- 5) Eine negative D-Dimer-Kontrolluntersuchung kann, wenn negativ, Rezidive nicht zuverlässig ausschließen (und ist für NOAK nicht getestet).
- 6) Bisherige Studien (mit VKA) haben gezeigt, dass 3 Monate die Mindestdauer der Antikoagulation sein sollten.
- 7) Das Risiko eines Rezidivs fängt an, sobald die Antikoagulation abgesetzt wird, unabhängig von ihrer Dauer.
- 8) Es bestehen keine validierten Blutungsscores für antikoagulierte Patienten nach einer venösen Thromboembolie.

Empfehlungen: Dauer der Antikoagulation

For patients with PE secondary to a transient (reversible) risk factor, oral anticoagulation is recommended for 3 months.	I	B
For patients with unprovoked PE, oral anticoagulation is recommended for <u>at least 3 months</u> .	I	A
Extended oral anticoagulation should be considered for patients with a first episode of unprovoked PE and low bleeding risk.	IIa	B
Anticoagulation treatment of indefinite duration is recommended for patients with a second episode of unprovoked PE.	I	B
Rivaroxaban (20 mg once daily), dabigatran (150 mg twice daily, or 110 mg twice daily for patients >80 years of age or those under concomitant verapamil treatment) or apixaban (2.5 mg twice daily) should be considered as an alternative to VKA (except for patients with severe renal impairment) if extended anticoagulation treatment is necessary. ^c	IIa	B ^d
In patients who receive extended anticoagulation, the risk–benefit ratio of continuing such treatment should be reassessed at regular intervals.	I	C
In patients who refuse to take or are unable to tolerate any form of oral anticoagulants, aspirin may be considered for extended secondary VTE prophylaxis.	IIb	B

Neue Antikoagulanzen: Verlängerte Prophylaxe

	EINSTEIN-EXT ¹		RE-MEDY ²		RE-SONATE ²		AMPLIFY-EXT ³		
	Riva	Placebo	Dabi	Warf	Dabi	Placebo	Apix 2.5 mg	Apix 5 mg	Placebo
Primary efficacy endpoint, n (%)	8/602 (1.3)	42/594 (7.1)	26/1430 (1.8)	18/1426 (1.3)	3/681 (0.4)	37/662 (5.6)	32/840 (3.8)	34/813 (4.2)	96/829 (11.6)
HR	0.18		1.44		0.08		0.33*	0.36*	NA
95% CI	0.09–0.39		0.78–2.64		0.02–0.25		0.22–0.48	0.25–0.53	NA
P value	<0.001		0.01		<0.001		P<0.001 vs placebo for both 2.5 mg and 5 mg apixaban doses		
Major bleeding, n (%)	4/598 (0.7)	0/590 (0.0)	13/1430 (0.9)	25/1426 (1.8)	2/684 (0.3)	0/659 (0.0)	2/840 (0.2)	1/813 (0.1)	4/829 (0.5)
HR	NA		0.52		NA		0.49*	0.25*	NA
95% CI	NA		0.27–1.02		NA		0.09–2.64	0.03–2.24	NA
P value	0.11		0.06		1.0		P values not reported		

Es liegt kein direkter „Head to Head“ Vergleich der NOAK vor

*RR vs placebo. RR, relative risk.

1. The EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med* 2010;363:2499–510. 2. Schulman S, et al. *N Engl J Med* 2013;368:709–18.

3. Agnelli G, et al. *N Engl J Med* 2013;368:699–708.

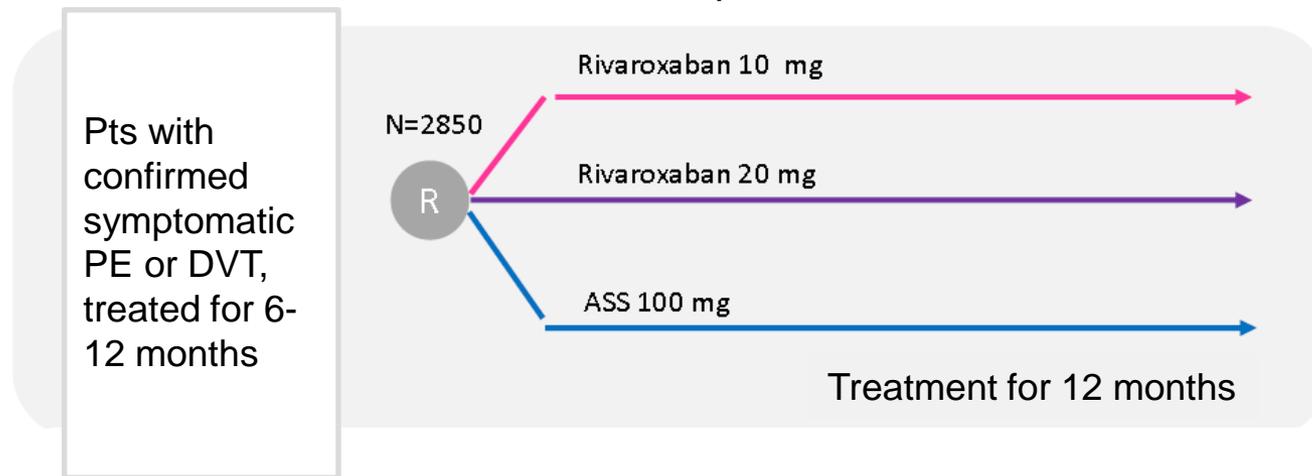
Empfehlungen: Dauer der Antikoagulation mit NOAK und richtige Dosierung

For patients with PE secondary to a transient (reversible) risk factor, oral anticoagulation is recommended for 3 months.	I	B
For patients with unprovoked PE, oral anticoagulation is recommended for at least 3 months.	I	A
Extended oral anticoagulation should be considered for patients with a first episode of unprovoked PE and low bleeding risk.	IIa	B
Anticoagulation treatment of indefinite duration is recommended for patients with a second episode of unprovoked PE.	I	B
<u>Rivaroxaban (20 mg once daily)</u> , <u>dabigatran (150 mg twice daily, or 110 mg twice daily for patients >80 years of age or those under concomitant verapamil treatment)</u> or <u>apixaban (2.5 mg twice daily)</u> should be considered as an alternative to VKA (except for patients with severe renal impairment) if extended anticoagulation treatment is necessary. ^c	IIa	B ^d
In patients who receive extended anticoagulation, the risk–benefit ratio of continuing such treatment should be reassessed at regular intervals.	I	C
In patients who refuse to take or are unable to tolerate any form of oral anticoagulants, aspirin may be considered for extended secondary VTE prophylaxis.	IIb	B

Verlängerte Prophylaxe mit **reduzierter Dosis**: Laufende Studie

Einstein_{Choice} – Extended systemic thromboembolism prevention

Randomized, double-blind controlled, phase-3 trial



L.DE.GM.03.2014.1437

Timelines :

FPFP: Q1 2014
LPLV: Q3 2016

Länder: Deutschland
30 weitere Länder

www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02064439

Frage 2

Was würden Sie dem Patienten empfehlen?

- a) Antikoagulation für mindestens 3 weitere Monate fortsetzen, da er eine schwere Lungenembolie hatte.
- b) Die 3-monatige Antikoagulation ist grundsätzlich ausreichend, er kann das Rivaroxaban jetzt absetzen.**
- c) Rivaroxaban fortsetzen, Dosis kann aber auf 10 mg täglich reduziert werden.
- d) Ich brauche mehr Informationen (komplettes Thrombophilie-screening? Ausführliche Tumorsuche? D-Dimere? Blutingscore?)

www.cth-mainz.de

