

# Akutbehandlung der Venenthrombose und Lungenembolie 2015-2016

Stavros V. Konstantinides, MD, PhD, FESC

Professur *Clinical Trials* und Ärztl. Direktor

Centrum für Thrombose und Hämostase, Universitätsmedizin Mainz

[stavros.konstantinides@unimedizin-mainz.de](mailto:stavros.konstantinides@unimedizin-mainz.de)



Professor of Cardiology

Democritus University of Thrace, Greece



*Lecture fees (moderate):* Bayer HealthCare, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Pfizer – Bristol-Myers Squibb

*Consultancy fees (moderate):* Bayer HealthCare, Boehringer Ingleheim, Daiichi Sankyo, Pfizer – Bristol-Myers Squibb

*Institutional research support:* Bayer HealthCare



## ESC POCKET GUIDELINES



## Management der akuten Lungenembolie

Mehr Infos unter: [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)  
[www.dgk.org](http://www.dgk.org)

on t  
pul  
sis an  
ropo  
pirat  
s Kon  
erson)  
nauric  
an (Th  
g (Aus  
ack (G  
errier  
as H.  
The N

### Leitlinien

Kardologie 2015; 9:289–294  
DOI 10.1007/s12185-015-0598-6  
Online publiziert: 11. Juli 2015  
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –  
Herz- und Kreislaufforschung e.V.  
Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg  
– All rights reserved 2015

S. Konstantinides<sup>1</sup> · J. Bauersachs<sup>2</sup> · E. Mayer<sup>3</sup> · R. Hambrecht<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Zentrum für Thrombose und Hämostase (CTH), Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz, Deutschland  
<sup>2</sup> Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland  
<sup>3</sup> Abteilung für Thromboseerregung, Karlsruher Institut für Technologie, Karlsruhe, Deutschland  
<sup>4</sup> Klinik für Kardiologie und Angiologie, Klinikum links der Rhein GmbH, Bismarck, Deutschland

## Kommentar zur 2014-ESC-Leitlinie zum Management der akuten Lungenembolie

Erfolgreichere Konzepte in den letzten Jahren dank der Ergebnisse wegweisender Studien wesentliche Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der venösen Thromboembolie (VTE) und insbesondere der akuten Lungenembolie (LE) erzielt wurden, die bei der Aktualisierung in der ESC-Leitlinie zum Management der akuten Lungenembolie im Jahr 2014 berücksichtigt wurden [1]. In der neuen Version, die nach von der European Respiratory Society (ERS) gebilligt und übernommen wurde, wurden viele Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf LE aktualisiert, während die Empfehlungen zur Risikostratifizierung und Therapie grundlegend überarbeitet worden sind. Darüber hinaus wurden neue Abschnitte zu den Langzeitkomplikationen der akuten LE sowie zu ihrem Management in speziellen Patientengruppen hinzugefügt. Die Revision der Leitlinie kommt zugunsten, da in den kommenden Jahren aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerung in Europa mit einer steigenden Inzidenz von akuter LE auszugehen ist. Hier wird über bedeutende Änderungen der neuen Leitlinie gegenüber der verpublizierten Version aus dem Jahr 2008 informiert.

### Vereinfachte Scores zur Lungenembolieerregung

#### Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit

Angesichts der eingeschränkten Sensitivität und Spezifität einzelner Symptome, klinischer Befunde und Untersuchungen (Thoraxröntgen, Elektrokardiographie, Plektanalspalpe) hat sich ihre Kombination im Rahmen validierter Scores für die Einschätzung der klinischen (Prä-Test) Wahrscheinlichkeit einer LE als besonders hilfreich erwiesen. Die Bedeutung dieser Scores wurde bereits in der ESC-Leitlinie von 2008 hervorgehoben. Klarlich wurden sowohl der Wells-Score als auch der revisede Gensler-Score vereinfacht, um ihre Praktikabilität und damit ihre Anwendbarkeit unter den Klinikern zu erhöhen [2, 3]. Die vereinfachten Versionen beider Scores wurden extern validiert und bestätigte [4, 5]. Unabhängig vom verwendeten Score wird eine LE bei etwa 10 % der Patienten in der Kategorie der niedrigen Wahrscheinlichkeit, 30 % in der Kategorie der mittleren Wahrscheinlichkeit und 65 % in jener der hohen Wahrscheinlichkeit erwartet [6]. Wenn dichotomisierte Scores verwendet wurden, beträgt der Anteil der Patienten mit bestätigter LE in der Kategorie „wahrscheinlich“ etwa 12 % [6]. Daraus folgt, dass nach Scores die Diagnose einer LE nicht definitiv bestätigt oder ausgeschlossen können, sondern als weite-

re wichtiger Baustein in der Gesamteinschätzung eines Patienten zu sehen sind.

#### Altersadjustierte D-Dimer-Grenzwerte

Seit längerer Zeit ist bekannt, dass die Spezifität eines positiven D-Dimer-Tests mit zunehmendem Alter abnimmt und bei Patienten über 80 Jahren bei nur 10 % liegt [7]. Der Einsatz altersadjustierter Grenzwerte könnte somit den diagnostischen Stellenwert des D-Dimer-Tests verbessern. In einer kürzlich publizierten Metaanalyse erhielten altersadjustierte Grenzwerte (Alter > 10 µg/l D-Dimer-Konzentration bei Patienten > 50 Jahre) die diagnostische Spezifität von 34 auf 46 % ohne Beeinträchtigung der Sensitivität [8]. Eine multizentrische prospektive Managementstudie untersuchte kürzlich den Stellenwert dieses altersadjustierten Grenzwertes bei 3346 Patienten. Im Fall eines normalen Werts wurde bei den Patienten

- keine computertomographische (CT) Pulmonalangiographie durchgeführt,
- keine Antikoagulation verabreicht und
- sie wurden über 3 Monate im Hinblick auf Rezidive beobachtet.

Im Vergleich zum Standardgrenzwert von 500 µg/l führte die Anwendung des altersadjustierten Werts zu einer

K. Hambrecht für die Kommission für Klinische Kardiologie der DGK

Home | Store | CHEST Journal | News | My Learning | Claim CME | Contact Us | Log In



Search Site

Home | Education | Guidelines & Resources | Publications | NetWorks | Get Involved | About

## News

CHEST News

Health-care News

Press Releases

Blog

CHEST Thought Leaders

Blog Policy Statement and Disclaimer

[Home](#) / [Press Releases](#) / CHEST issues new antithrombotic guideline update for treatment of VTE disease

## CHEST issues new antithrombotic guideline update for treatment of VTE disease

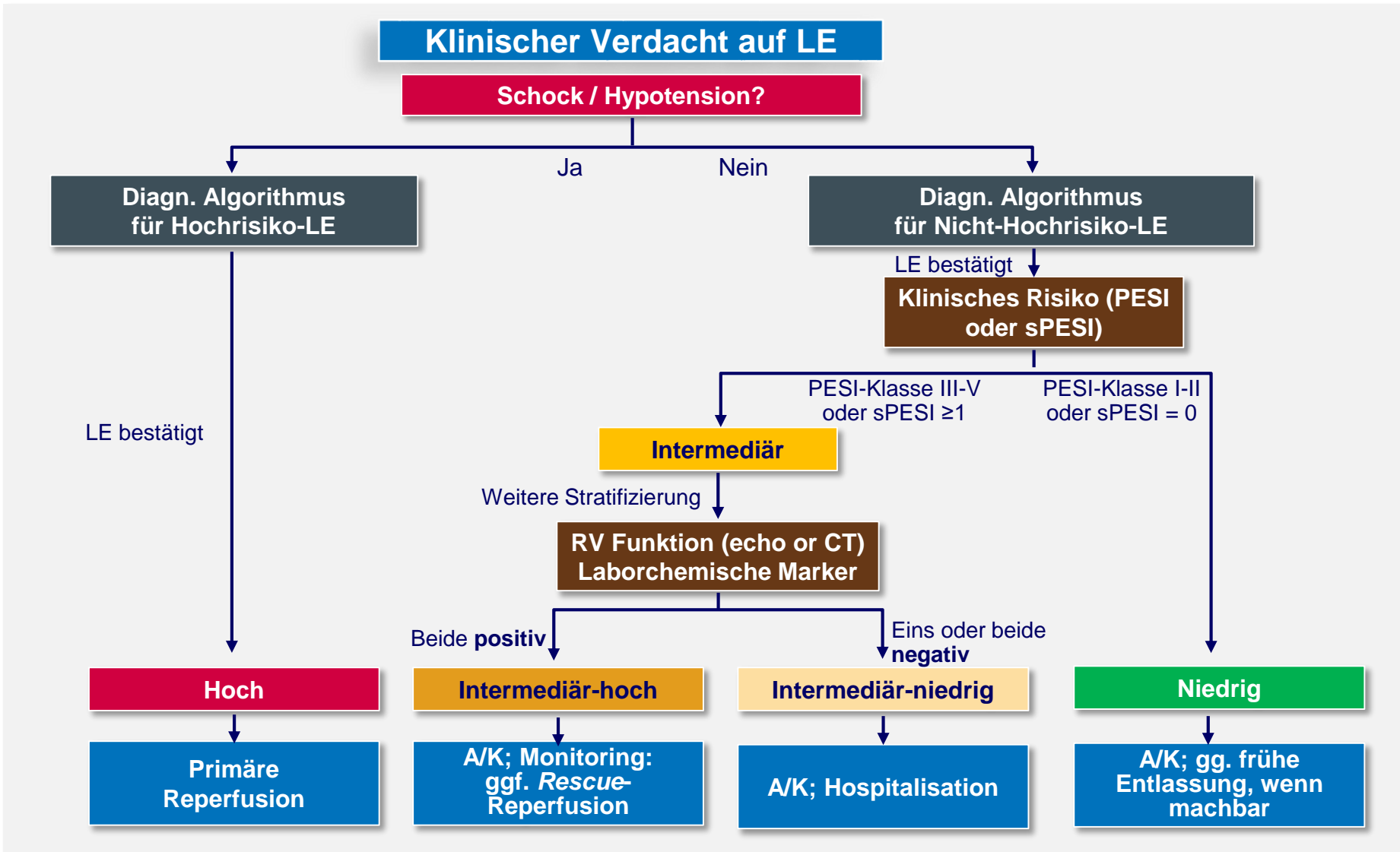
January 7, 2016

Glenview, Ill.— Each year, there are approximately 10 million cases of venous thromboembolism (VTE) worldwide. VTE, the formation of blood clots in the vein, is a dangerous and potentially deadly medical condition and is a leading cause of death and disability worldwide. In this latest evidence-based guideline, *Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline*, from the American College of Chest Physicians, experts provide 53 updated recommendations for appropriate treatment of patients with VTE.

"This guideline article, another from CHEST living guidelines, provides the most up-to-date treatment options for patients with VTE. The guideline presents stronger recommendations and weaker suggestions for treatment based on the best available evidence, and identifies gaps in our knowledge and areas for future research," said lead author Clive Kearon, MD, McMaster University.

Key changes to recommendations in the 9th edition to the 10th edition include:

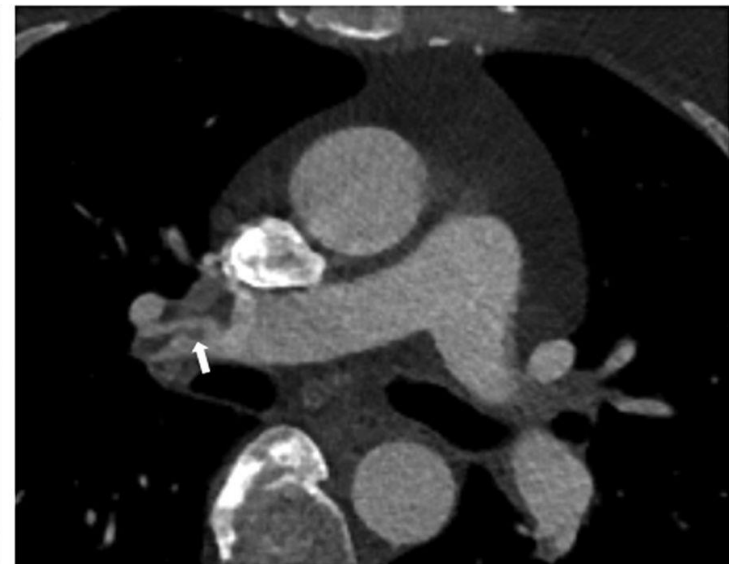
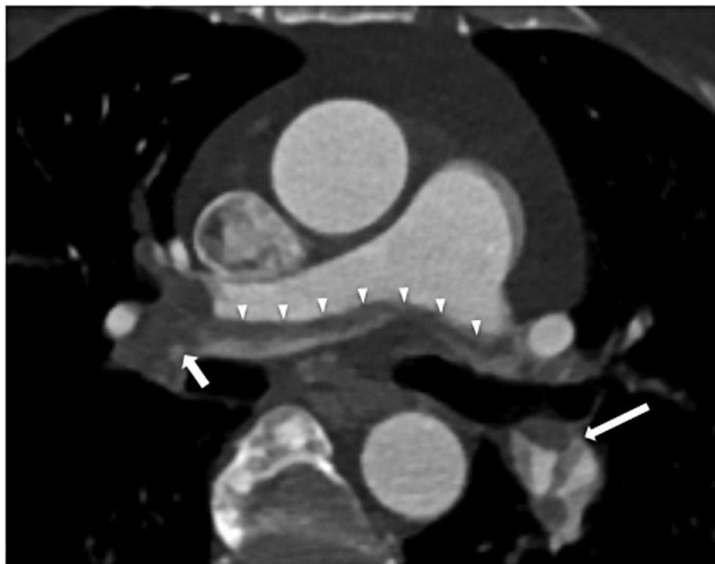
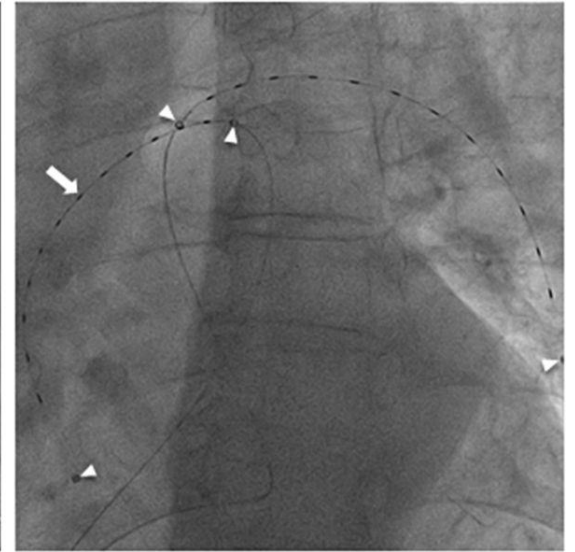
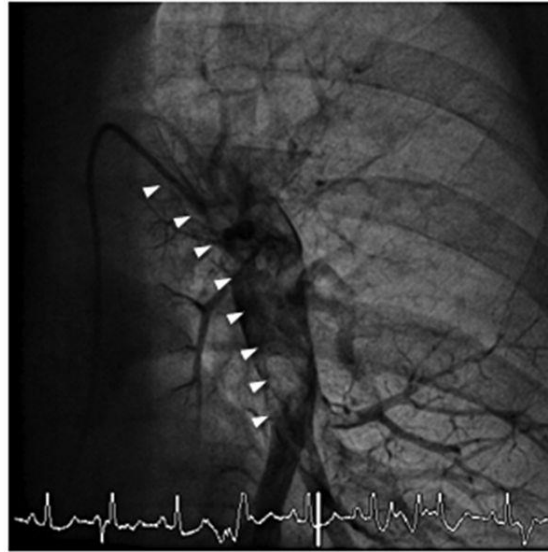
- **Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) are suggested over warfarin for initial and long-term treatment of VTE in patients without cancer.** Since publication of the 9th edition, new studies show that NOACs are as effective as VKA therapy with reduced risk of bleeding and increased convenience for patients and health-care providers.
- **Routine use of compression stockings is out to prevent postthrombotic syndrome in acute DVT.** Based on recent evidence, the 10th edition suggests *not* to routinely use compression stockings to prevent postthrombotic syndrome in patients with acute DVT. Postthrombotic syndrome is a chronic condition of the leg with swelling, pain, skin discoloration, and even ulcers. In the 9th edition, compression stockings were routinely suggested as a preventive measure in these patients.
- **New isolated subsegmental pulmonary embolism treatment recommendations.** The 10th edition suggests which patients diagnosed with isolated subsegmental pulmonary embolism (SSPE) should, and should not, receive anticoagulant therapy.



Reperfusionstrategien, Cava-Filter

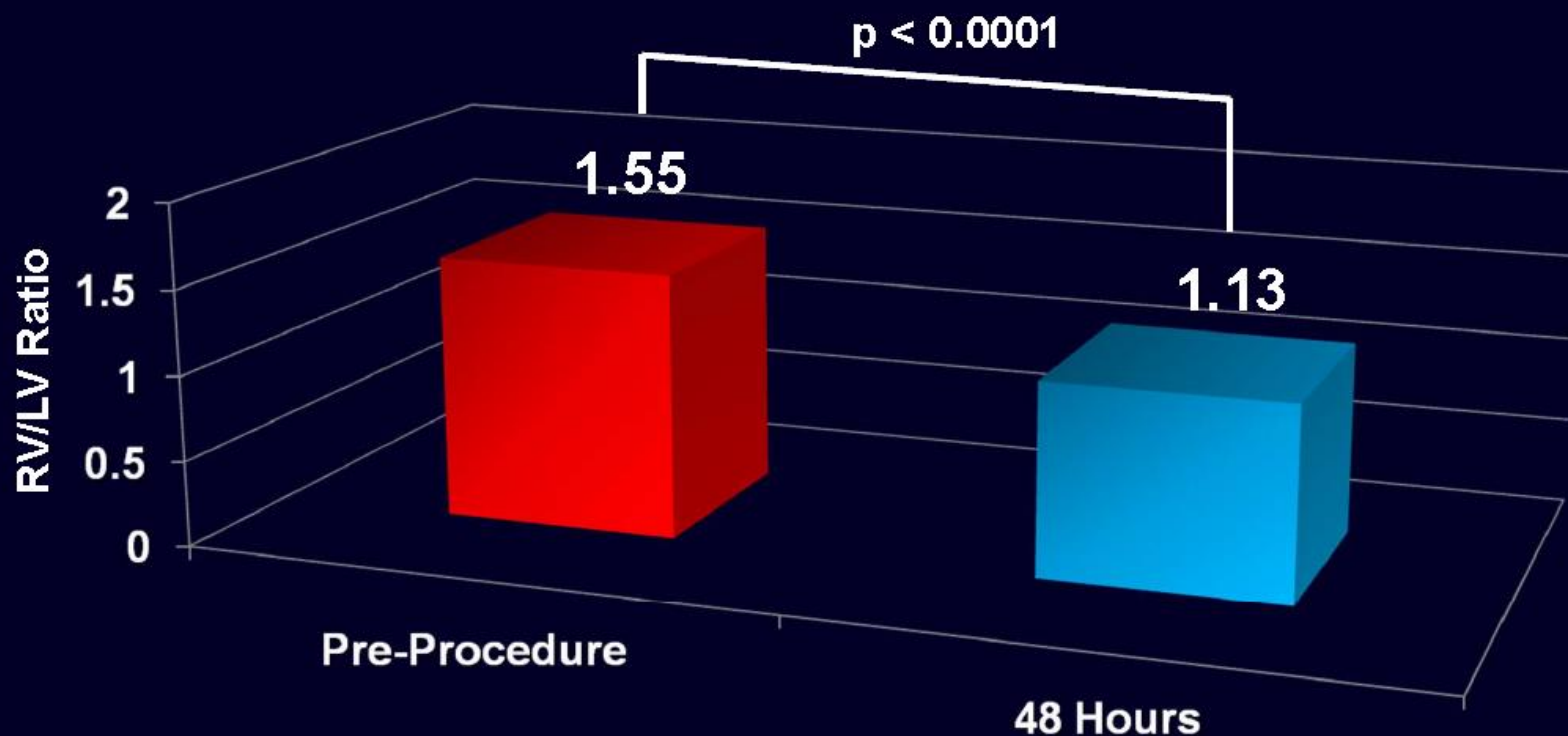
Neue Antikoagulanzen: „real life“

Antidota





# Outcomes: RV/LV Ratio





# Clinical Outcomes

Clinical outcomes*	N = 150
Mean length of stay $\pm$ SD, days	8.8 $\pm$ 5
In-hospital death, n (%)	3 (2)
30-day mortality, n (%)	3 (2.7)
Serious adverse events, n (%)	1 (0.7)
Serious bleeding, n (%)	1 (0.7)
IVC filter placement, n (%)	1 (0.7)
Major bleeding, n (%)	4 (2.7)
GUSTO moderate, n (%)	3 (2.0)
GUSTO severe, n (%)	1 (0.7)
Intracranial hemorrhage, n (%)	0 (0)

- Lysegeschwindigkeit?
- Ultraschall notwendig?
- Verfügbarkeit?
- Kostenerstattung?

\*All death, serious adverse, and bleeding events were adjudicated by an independent safety monitor.

\*\*N = 149 (1 patient lost to follow-up)

## Ultrasound-Assisted Versus Conventional Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis

Rolf P. Engelberger, MD; David Spronk, MD; David P. Faxon, MD; et al.

### LERNKURVE!

NIS data, 3649 pts

Mortality low (1/3) in high-volume centers ( $\geq 6$  p.a.)

Jarrett H. *Circulation* 2015;Epub ahead of print

**Background**—For patients with acute iliofemoral deep vein thrombosis, the addition of intravascular high-frequency ultrasound to catheter-directed thrombolysis.

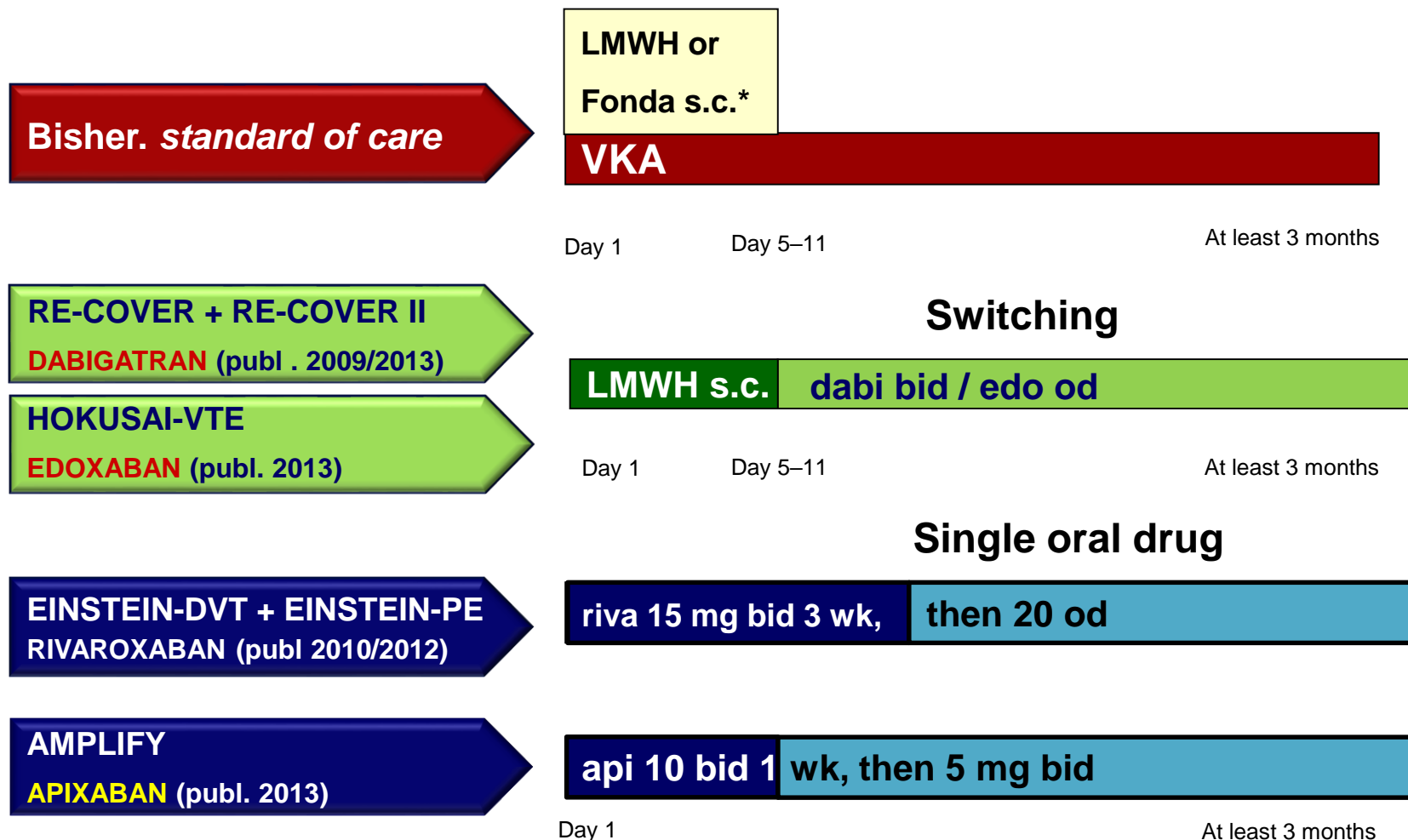
**Methods and Results**—In a controlled trial, patients with acute iliofemoral deep vein thrombosis were randomized to ultrasound-assisted or conventional catheter-directed thrombolysis. The primary endpoint was thrombus load reduction in all patients. The primary endpoint was thrombus load reduction from baseline to 15 hours according to the length-adjusted thrombus load index in standardized venograms and evaluated by a core laboratory blinded to group assignment. The percentage of thrombus load reduction was  $55\% \pm 27\%$  in the ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis group and  $54\% \pm 27\%$  in the conventional catheter-directed thrombolysis group ( $P=0.91$ ). Adjunctive angioplasty and stenting was performed in 19 (80%) patients and in 20 (83%) patients, respectively ( $P>0.99$ ). Treatment-related complications occurred in 3 (12%) and 2 (8%) patients, respectively ( $P>0.99$ ). At 3-month follow-up, primary venous patency was 100% in the ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis group and 96% in the conventional catheter-directed thrombolysis group ( $P=0.33$ ), and there was no difference in the severity of the post-thrombotic syndrome (mean Villalta score:  $3.0 \pm 3.9$  [range 0–15] versus  $1.9 \pm 1.9$  [range 0–7];  $P=0.21$ ), respectively.

**Conclusions**—In this randomized controlled clinical trial of patients with acute iliofemoral deep vein thrombosis treated with a fixed-dose catheter thrombolysis regimen, the addition of intravascular ultrasound did not facilitate thrombus resolution.

**Clinical Trial Registration**—URL: <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: NCT01482273. (*Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8:e002027. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.002027.)

# Was ist neu zu Cava-Filtern? PREPIC-2

Clinical Outcomes	Group, No. With Events (%)		Relative Risk, % (95% CI)	P Value†
	Filter (n = 200) <sup>a</sup>	Control (n = 199)		
<b>At 3 Months</b>				
Recurrent pulmonary embolism (primary efficacy outcome) <sup>c</sup>	6 (3.0)	3 (1.5)	2.00 (0.51-7.89)	.50
Fatal	6 (3.0)	2 (1.0)		
Nonfatal	0 (0.0)	1 (0.5)		
Recurrent deep vein thrombosis	1 (0.5)	1 (0.5)	1.00 (0.06-15.9)	>.99
Recurrent venous thromboembolism	7 (3.5)	4 (2.0)	1.75 (0.52-5.88)	.36
Major bleeding	8 (4.0)	10 (5.0)	0.80 (0.32-1.98)	.63
Death	15 (7.5)	12 (6.0)	1.25 (0.60-2.60)	.55
<b>At 6 Months</b>				
Recurrent pulmonary embolism <sup>c</sup>	7 (3.5)	4 (2.0)	1.75 (0.52-5.88)	.54
Fatal	6 (3.0)	3 (1.5)		
Nonfatal	1 (0.5)	1 (0.5)		
Recurrent deep vein thrombosis	1 (0.5)	2 (1.0)	0.50 (0.05-5.47)	>.99
Recurrent venous thromboembolism	8 (4.0)	6 (3.0)	1.33 (0.47-3.77)	.59
Major bleeding	13 (6.5)	15 (7.5)	0.87 (0.42-1.77)	.69
Death	21 (10.6)	15 (7.5)	1.40 (0.74-2.64)	.29



\*Or UFH or fondaparinux

# ESC Empfehlungen 2014: NOAK



**ACCP 2016:  
NOAK  
bevorzugt (2B)**

## Antikoagulation – neue orale Antikoagulantien

Als Alternative zu der Kombination aus einem parenteralen Vitamin K Antagonisten (VKA) wird eine Antikoagulation mit Rivaroxaban (15 mg zweimal täglich über 7 Tage, anschließend 20 mg einmal täglich) empfohlen.

Als Alternative zu der Kombination aus einem parenteralen Vitamin K Antagonisten (VKA) wird eine Antikoagulation mit Apixaban (10 mg zweimal täglich über 7 Tage, anschließend 5 mg zweimal täglich) empfohlen.

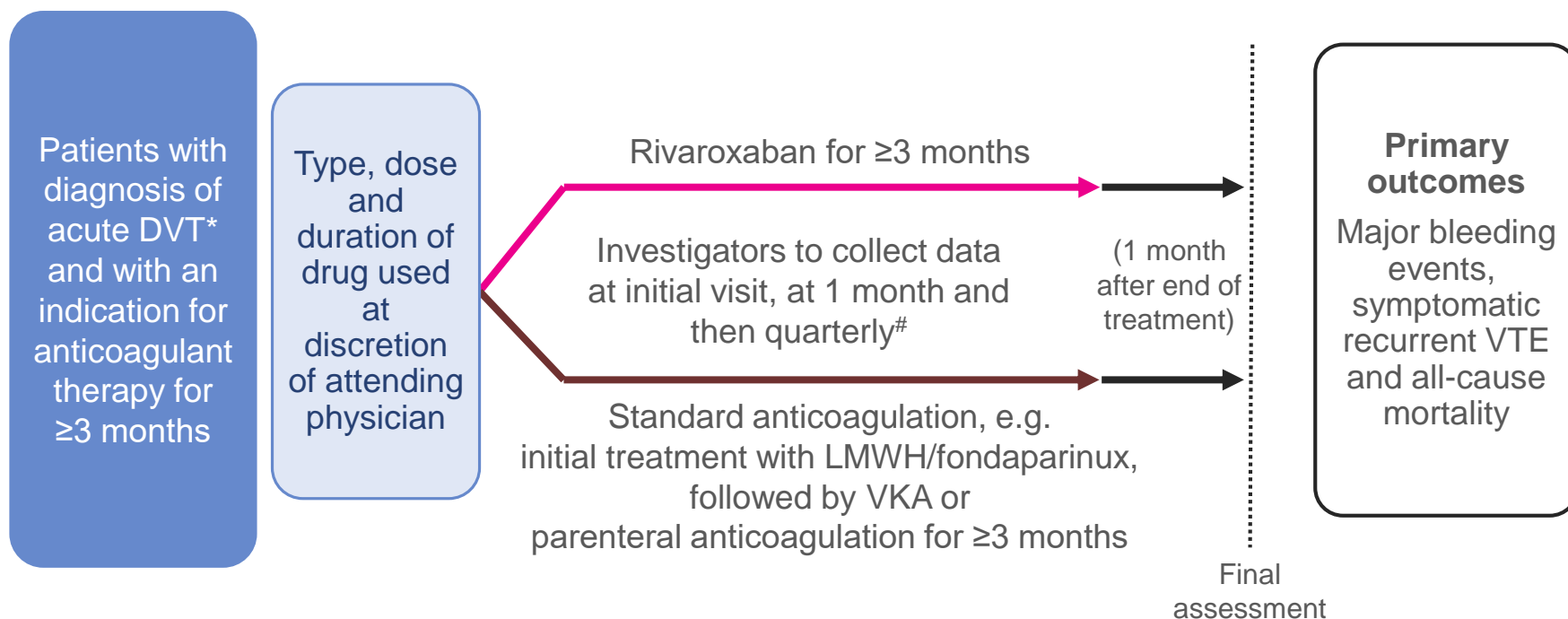
Als Alternative zu einer Behandlung mit VKA wird die Gabe von Dabigatran (150 mg zweimal täglich; oder 110 mg zweimal täglich bei Patienten >80 Jahre und jenen unter gleichzeitiger Verapamilbehandlung) im Anschluss an die parenterale Antikoagulation in der Akutphase empfohlen.

Als Alternative zu einer Behandlung mit VKA wird die Gabe von Edoxaban\* im Anschluss an die parenterale Antikoagulation in der Akutphase empfohlen.

Die neuen oralen Antikoagulantien (Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran, Edoxaban) werden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung nicht empfohlen.<sup>e</sup>

		B
I		B
I		B <sup>d</sup>
I		B
III		A

## Objective: collect real-life data in patients with acute DVT treated with rivaroxaban or standard anticoagulation

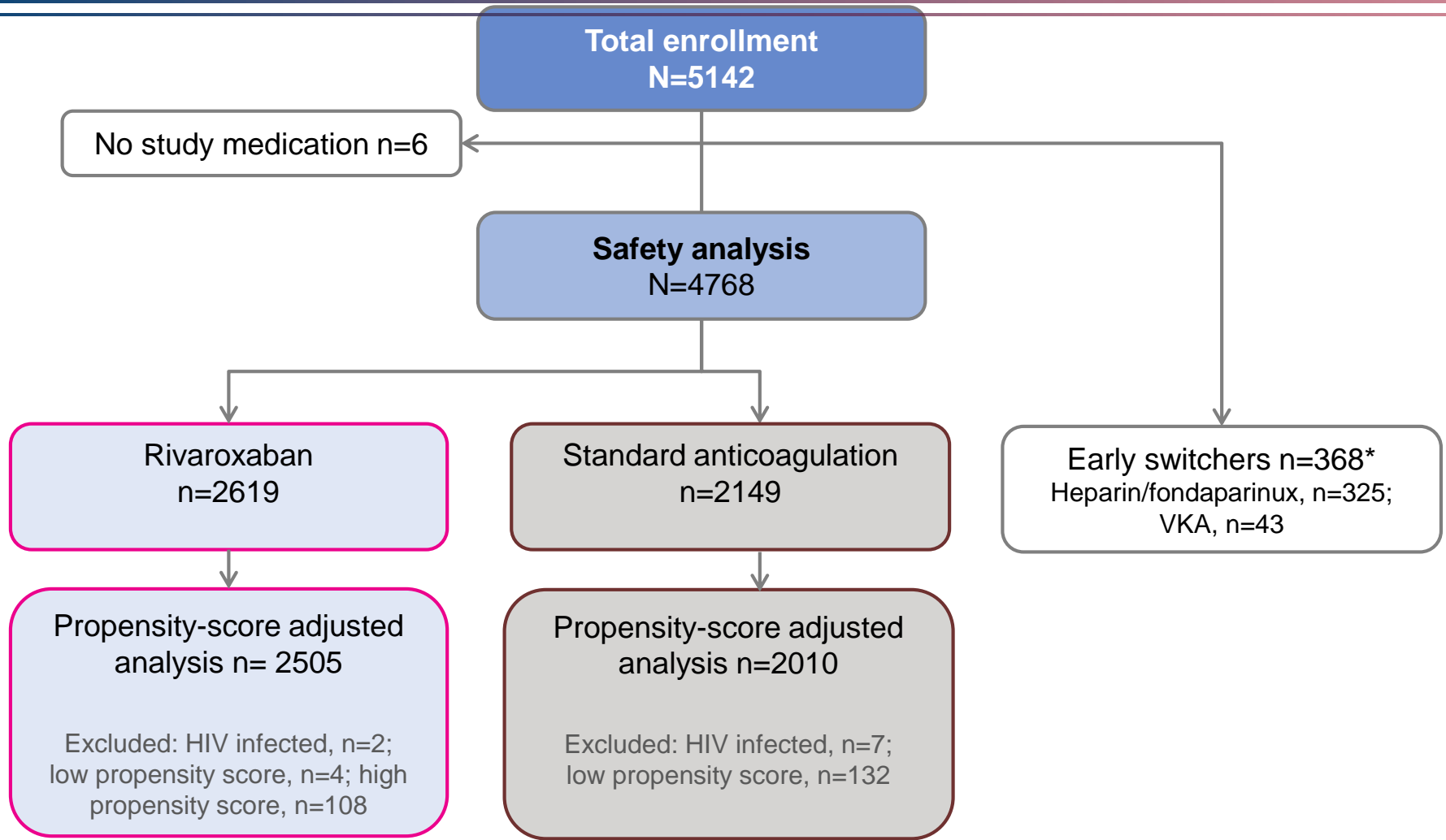


ClinicalTrials.gov NCT01619007; \*After PE EU licence, DVT with concomitant PE permitted; isolated PE excluded

#Data were collected at the initial visit and during routine follow-up visits or via mail, telephone, or email

Ageno W *et al*, *Thromb J* 2014;12:16

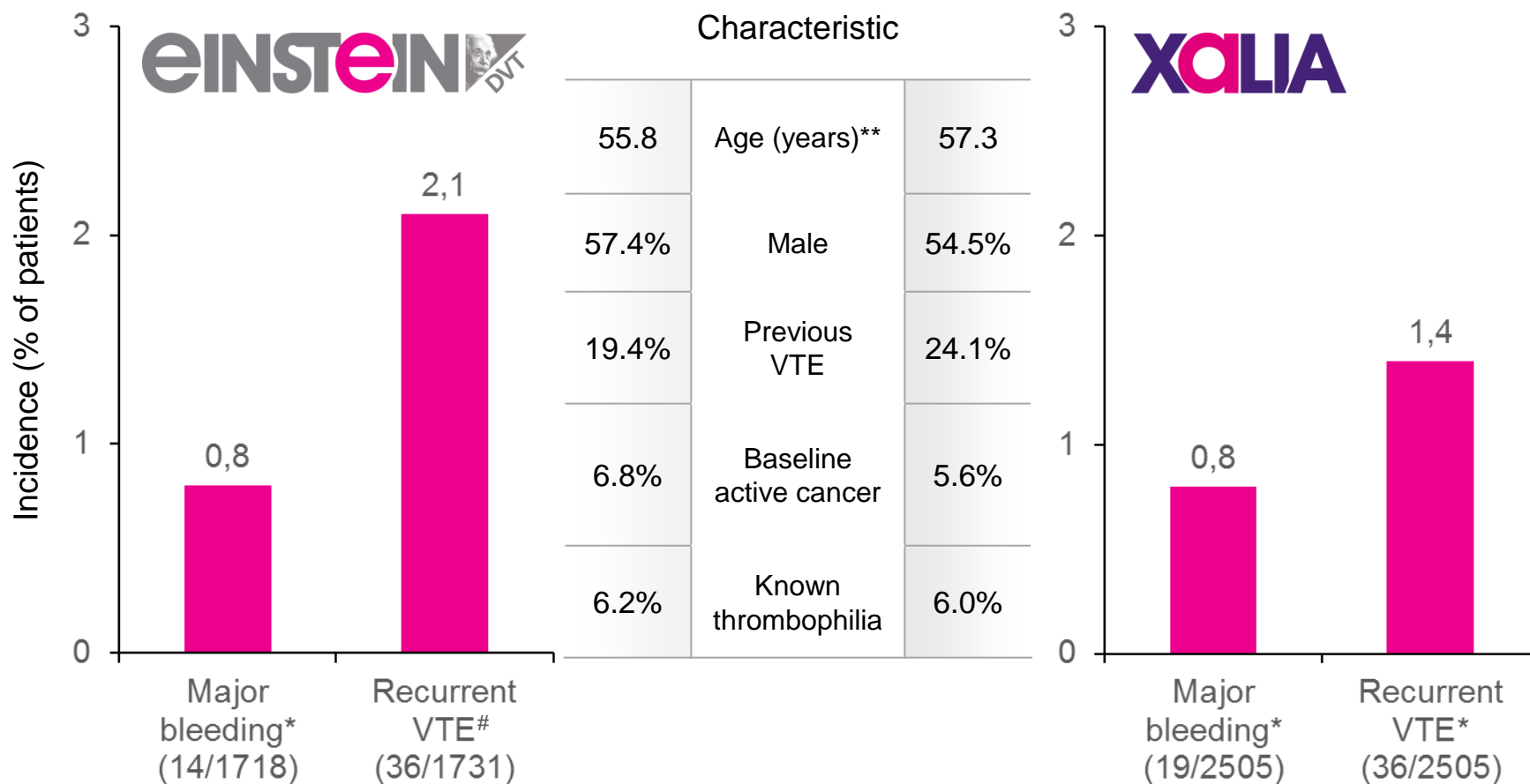
# XALIA patient flow



\*Sensitivity analyses show no effect on study outcomes;

Propensity-score: Carried out to balance covariates across treatment groups and minimize potential bias in the estimate of treatment effects

# XALIA versus EINSTEIN DVT



#ITT analysis; \*Safety population (patients taking  $\geq 1$  dose of study drug); \*\*mean

Propensity-score: Carried out to balance covariates across treatment groups and minimize potential bias in the estimate of treatment effects



# XALIA Baseline-Characteristika

	Rivaroxaban (n=2619)	Standard anticoagulation (n=2149)
Age, years, median (IQR)	59.0 (45.0-71.0)	66.0 (47.0-73.0)
Age, years, mean (SD)	57.3 (16.7)	63.0 (16.9)
<60 years, n (%)	1366 (52.2)	824 (38.8)
≥60 years, n (%)	1253 (47.8)	1325 (61.7)
Male sex, n (%)	1428 (54.5)	1116 (51.9)
Weight, kg, mean (SD)	82.4 (18.0)	80.6 (18.0)
BMI, kg/m <sup>2</sup> , mean (SD)	28.0 (5.2)	28.4 (6.9)
Index diagnosis, n (%)		
DVT without PE	2399 (91.6)	1894 (88.1)
DVT with PE	220 (8.4)	255 (11.9)

# XALIA Baseline-Characteristika

	Rivaroxaban (n=2619)	Standard anticoagulation (n=2149)
First available CrCl, n (%)		
≥80 ml/min	1125 (43.0)	797 (37.1)
≥50–<80 ml/min	419 (16.0)	398 (18.5)
≥30–<50 ml/min	88 (3.4)	157 (7.3)
<30 ml/min	13 (0.5)	61 (2.8)
Not recorded	974 (37.2)	736 (34.2)
Previous VTE, n (%)	630 (24.1)	481 (22.4)
Previous major bleeding episode, n (%)	37 (1.4)	64 (3.0)
Active cancer, n (%)	146 (5.6)	411 (19.1)
Thrombophilia, n (%)	157 (6.0)	112 (5.2)

\*First available measurement of CrCl (not all patients had CrCl at baseline); time in therapeutic range for VKA-treated patients: 56.2%

## THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

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

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

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

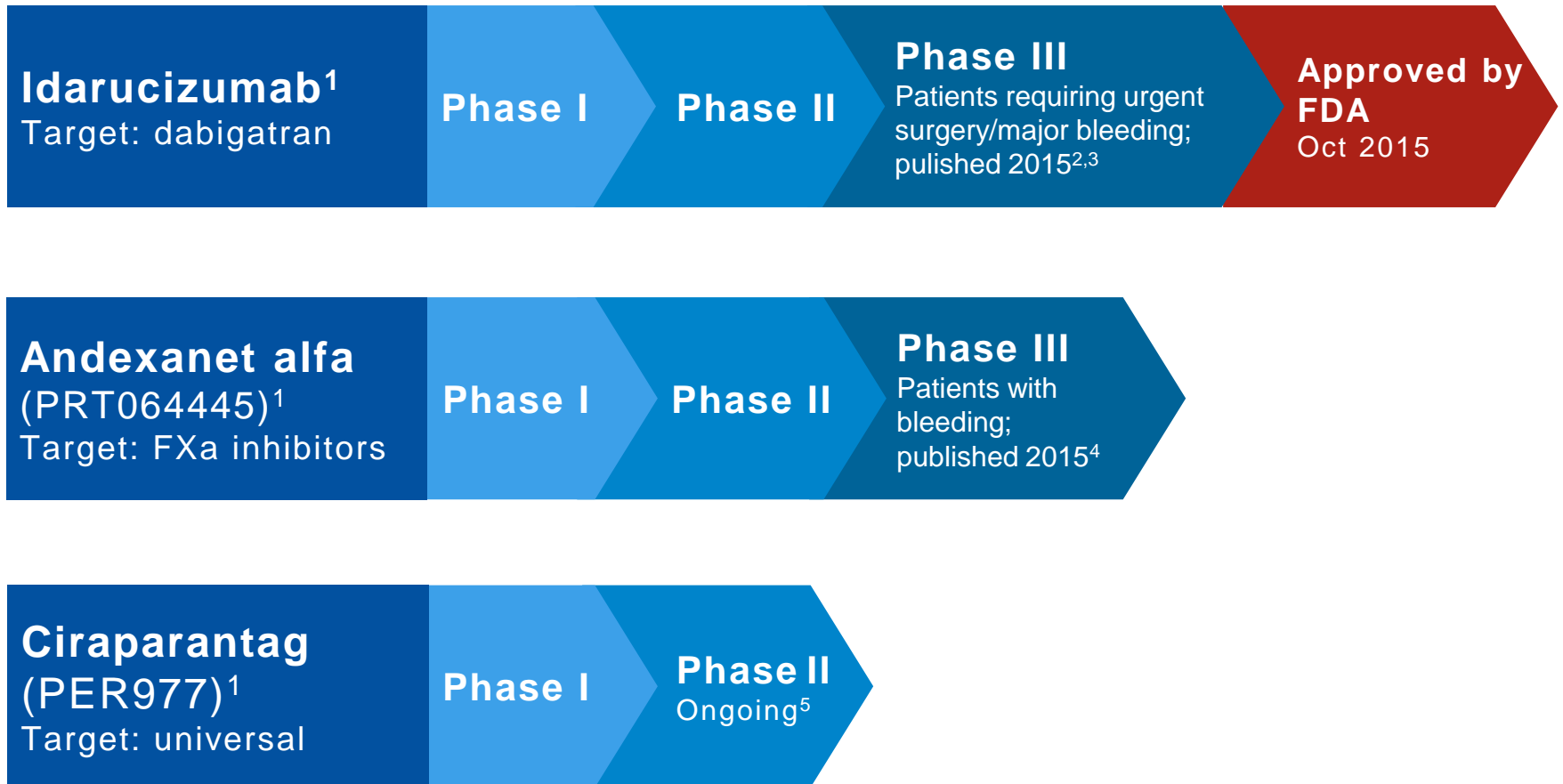
#### Key Points

- In a real-world setting, annualized bleeding rates of major rivaroxaban bleeding are lower than those reported for vitamin K antagonists.
- Treatment of major rivaroxaban bleeding is simple and rarely requires pro-coagulants; outcome at 90 days is better than that reported for vitamin K antagonists.

Worldwide, rivaroxaban is increasingly used for stroke prevention in atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism, but little is known about rivaroxaban-related bleeding complications in daily care. Using data from a prospective, noninterventional oral anticoagulation registry of daily care patients (Dresden NOAC registry), we analyzed rates, management, and outcome of rivaroxaban-related bleeding. Between October 1, 2011, and December 31, 2013, 1776 rivaroxaban patients were enrolled. So far, 762 patients (42.9%) reported 1082 bleeding events during/within 3 days after last intake of rivaroxaban (58.9% minor, 35.0% of nonmajor clinically relevant, and 6.1% major bleeding according to International Society on Thrombosis and Haemostasis definition). In case of major bleeding, surgical or interventional treatment was needed in 37.8% and prothrombin complex concentrate in 9.1%. In the time-to-first-event analysis, 100-patient-year rates of major bleeding were 3.1 (95% confidence interval 2.2-4.3) for stroke prevention in atrial fibrillation and 4.1 (95% confidence interval 2.5-6.4) for venous thromboembolism patients, respectively. In the as-treated analysis, case fatality rates of bleeding leading to hospitalizations were 5.1% and 6.3% at days 30 and 90 after bleeding, respectively. Our data indicate that, in real life, rates of rivaroxaban-related major

bleeding may be lower and that the outcome may at least not be worse than that of major vitamin K antagonist bleeding, and probably better. This trial was registered at [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) as identifier #NCT01588119. (*Blood*. 2014;124(6):955-962)

# NOAK-“Antidot“programm



- ◆ Keine Fälle von Hypersensitivität.
  
- ◆ 5 thrombotische Ereignisse sind aufgetreten.
  - 1 frühes Ereignis (DVT + PE) innerhalb von 72 Std. nach Idarucizumab-Gabe
  - 4 Patienten mit Ereignissen 72 Std. nach der Idarucizumab-Gabe (DVT, DVT+PE+LA-Thrombus, MI, ischämischer Schlaganfall)
  - Keiner dieser 5 Patienten erhielt eine antithrombotische Therapie zum Zeitpunkt der Ereignisse.
  
- ◆ 18 Todesfälle (9 in jeder Gruppe)
  - In Verbindung mit auftretendem Indexereignis und Begleiterkrankungen

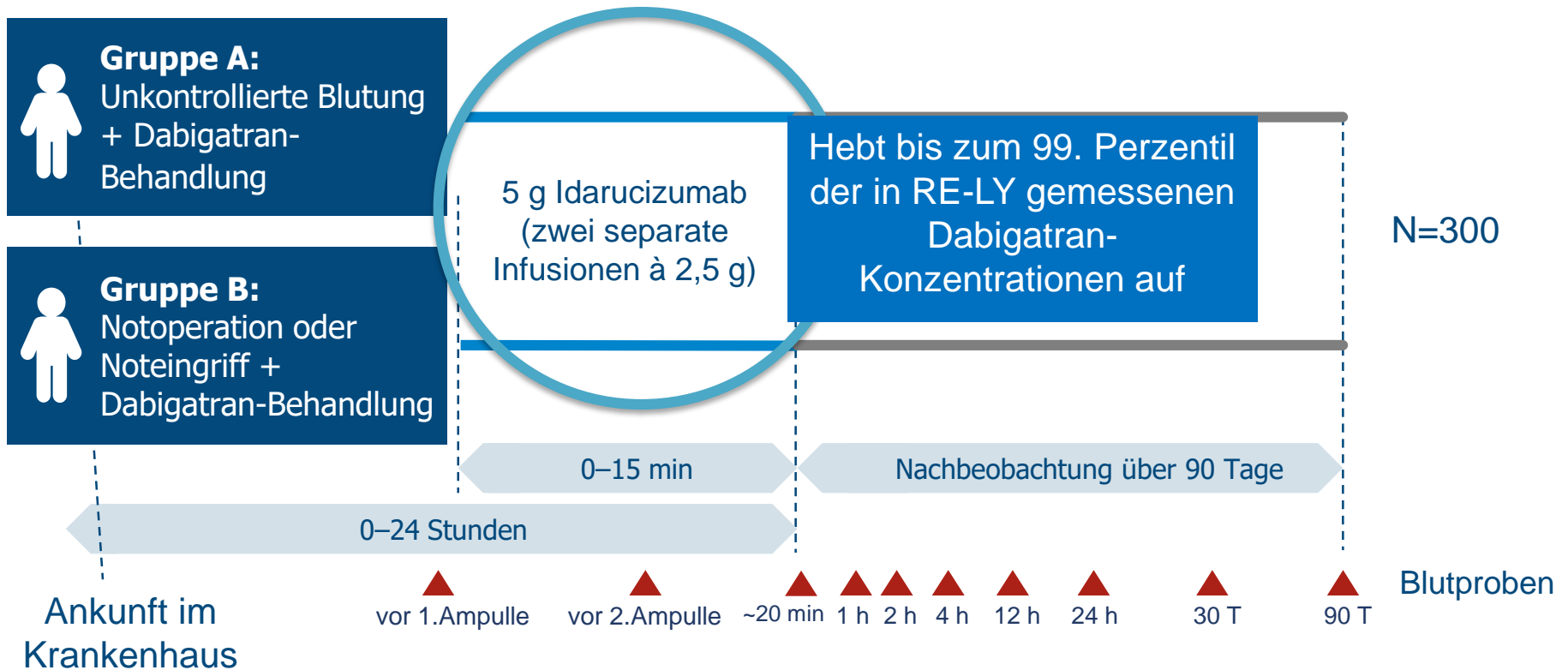
- **Magnetic resonance imaging** in combination with lower-limb CUS in diagnostic workup of suspected PE ([NCT02059551](#))
- Withholding anticoagulation in patients with **subsegmental PE and no cancer**, who have negative serial bilateral lower extremity ultrasound tests and are carefully followed over 3 months ([NCT01455818](#))
- **Out-of-hospital** treatment of patients with 'low-risk' acute PE with rivaroxaban ([EudraCT 2013-001657-28](#))
- Randomized controlled trial with edoxaban versus dalteparin for acute **VTE in cancer** over a 12-month period ([NCT02073682](#))
- **Reduced-dose** (10 mg once daily) versus standard-dose (20 mg once daily) rivaroxaban versus aspirin in the long-term prevention of recurrent symptomatic VTE in patients who have completed 6 or 12 months of anticoagulation ([NCT02064439](#))



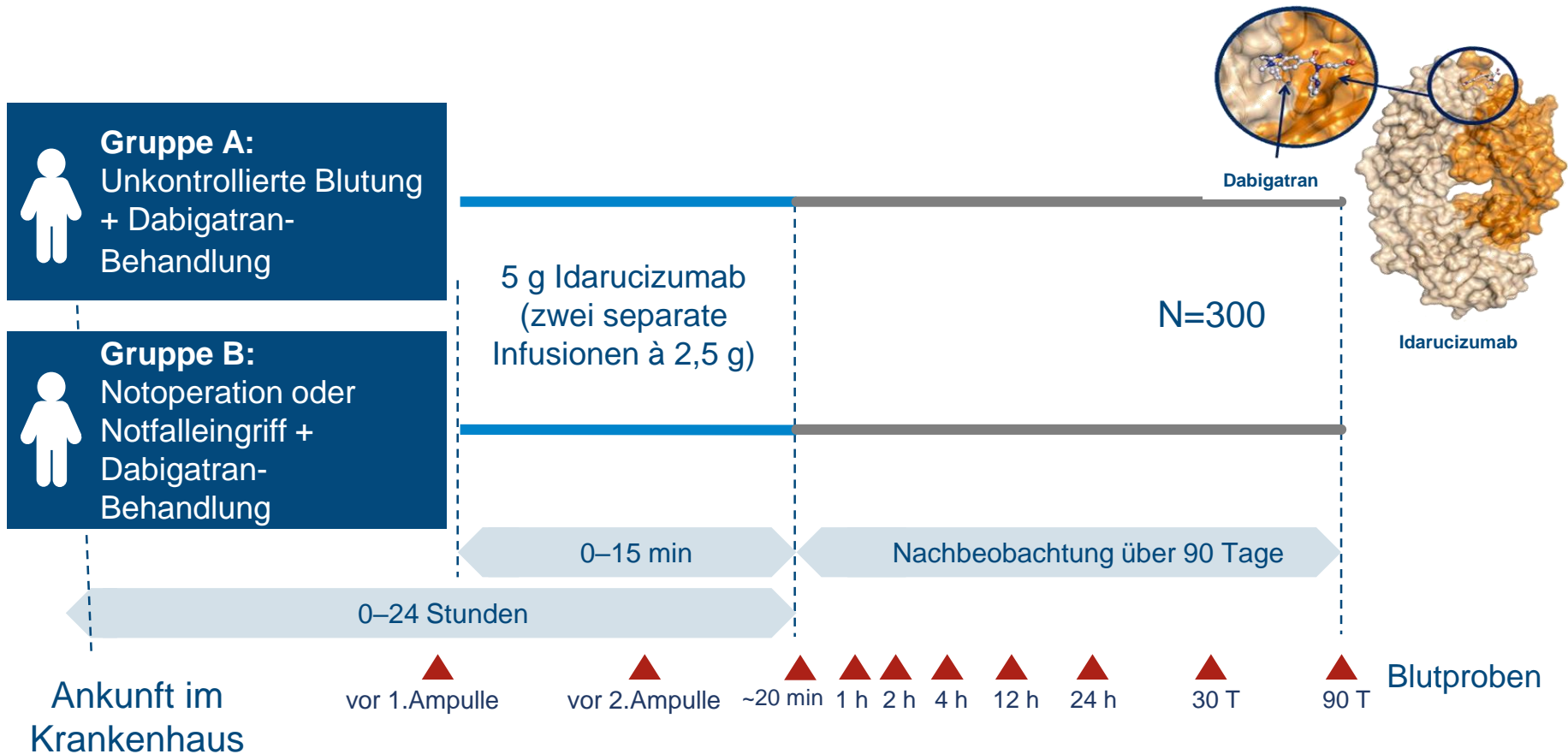
- ◆ Psychologischer Bedarf: groß
- ◆ Tatsächlicher Bedarf? Fraglich
- ◆ In fast allen Fällen reicht „konventionelles“ (konservatives oder chirurgisches) Management der Blutung aus.
- ◆ Missbrauch des Antidots kann zu vermehrten Thrombosen führen
- ◆ Kann das Antidot „Leben retten“?



# Idarucizumab: REVERSE-AD



# Idarucizumab: REVERSE-AD





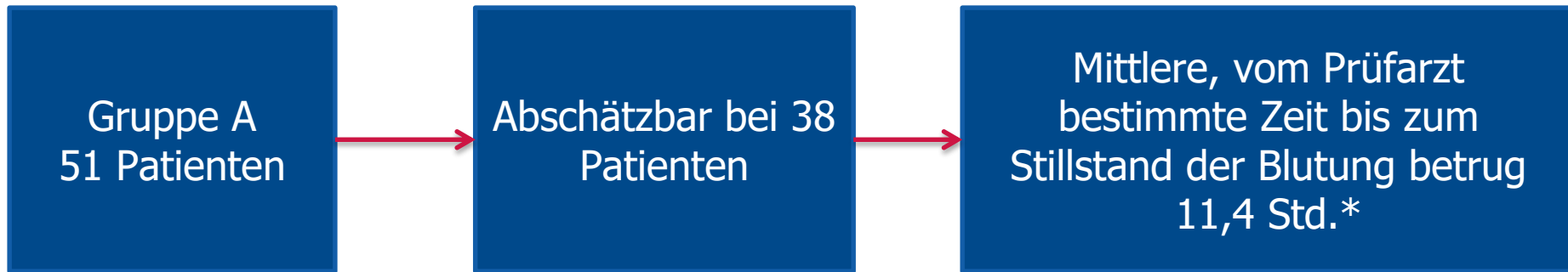
The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

# Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity

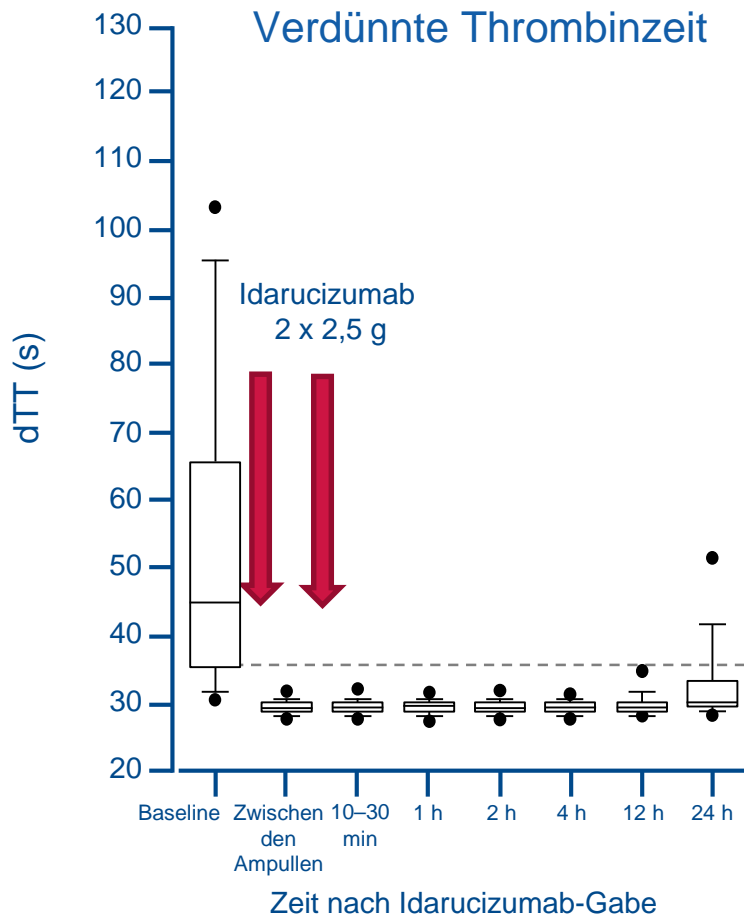
Deborah M. Siegal, M.D., John T. Curnutte, M.D., Ph.D., Stuart J. Connolly, M.D.,  
Genmin Lu, Ph.D., Pamela B. Conley, Ph.D., Brian L. Wiens, Ph.D.,  
Vandana S. Mathur, M.D., Janice Castillo, B.S., Michele D. Bronson, Ph.D.,  
Janet M. Leeds, Ph.D., Florie A. Mar, Ph.D., Alex Gold, M.D.,  
and Mark A. Crowther, M.D.

*N Engl J Med* 2015;373:2413-2424

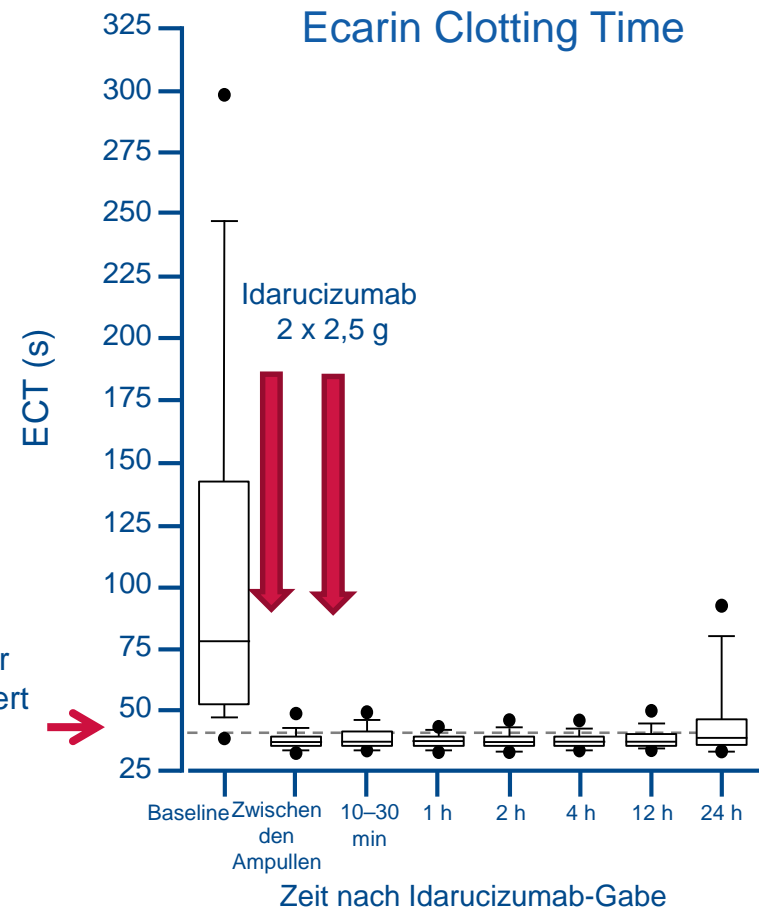


- Die Beurteilung des Stillstands der Blutung kann sich bei inneren Blutungen in begrenzten Körperregionen, wie z. B. bei intramuskulären oder intrakraniellen Blutungen, als schwierig darstellen.

# Primärer Endpunkt in Gruppe A, dTT, ECT



Oberer  
Normwert



# Time course of anti-F Xa activity

