26. Intensivkurs für Klinische Hämostaseologie

VASC® Center for Vascular Research

Antikoagulantien: Evidenz und Leitlinien

Rupert Bauersachs
CTH – Professorship for
Vulnerable Individuals and Populations (VIP)

CCB HERZ GEFÄSSE RHYTHMUS

CTH Centrum für Thrombose und Hämostase Mainz

© VASC | 2022

Antikoagulantien: Evidenz und Leitlinien

Disclosures

- **Forschungsunterstützung / Studienleitung:**
  - Bayer, BMS, Viatris, Bay.StMGP
- **Vortrags- /Beratertätigkeit:**
  - Bayer, BMS, Daiichi-Sankyo, Pfizer, Viatris

© VASC | 2022

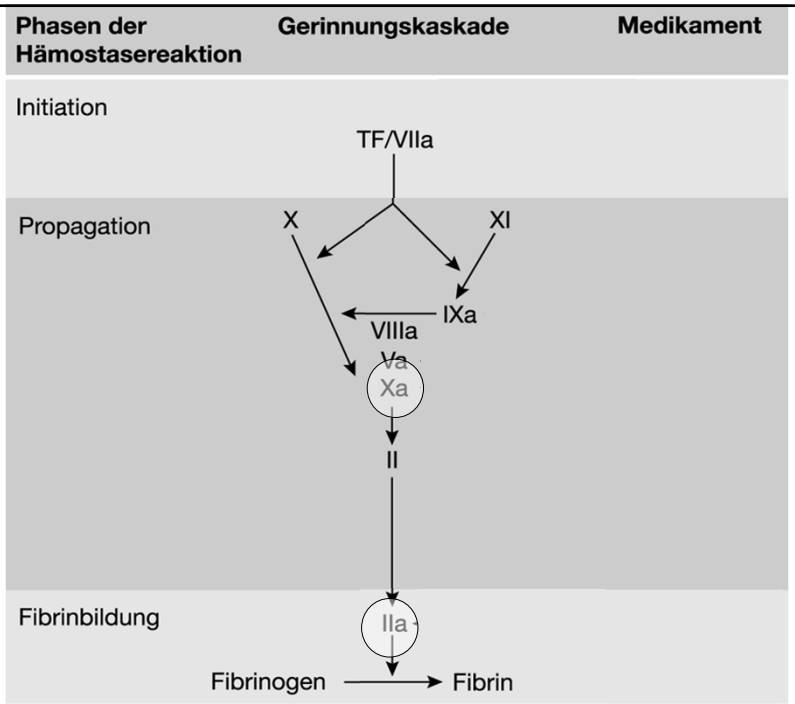
Antikoagulantien: Evidenz und Leitlinien

- **Einteilung**
  - Akuttherapie
  - Parenteral
  - HIT
- **Oral (VKA/DOAKs)**
  - Sekundärprophylaxe
  - Langzeittherapie
  - Bes. Patienten / Indikationen

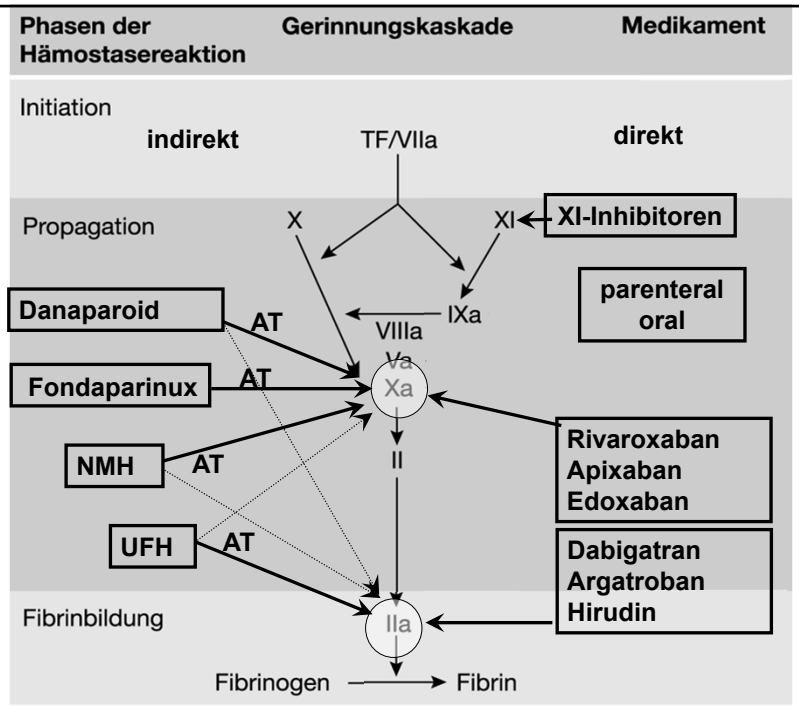
– **Evidenz**

– **Leitlinien**

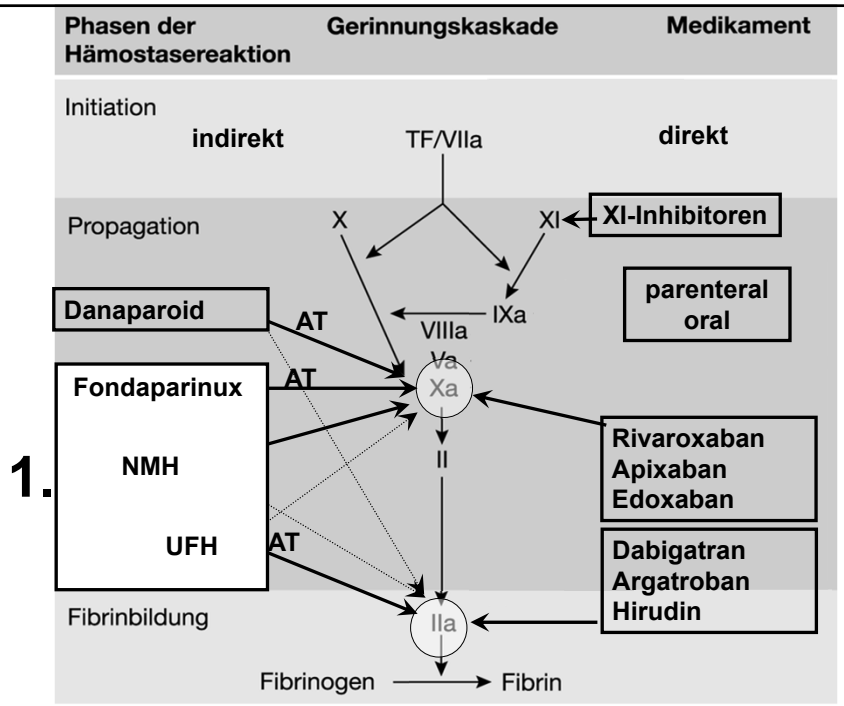
© VASC | 2022



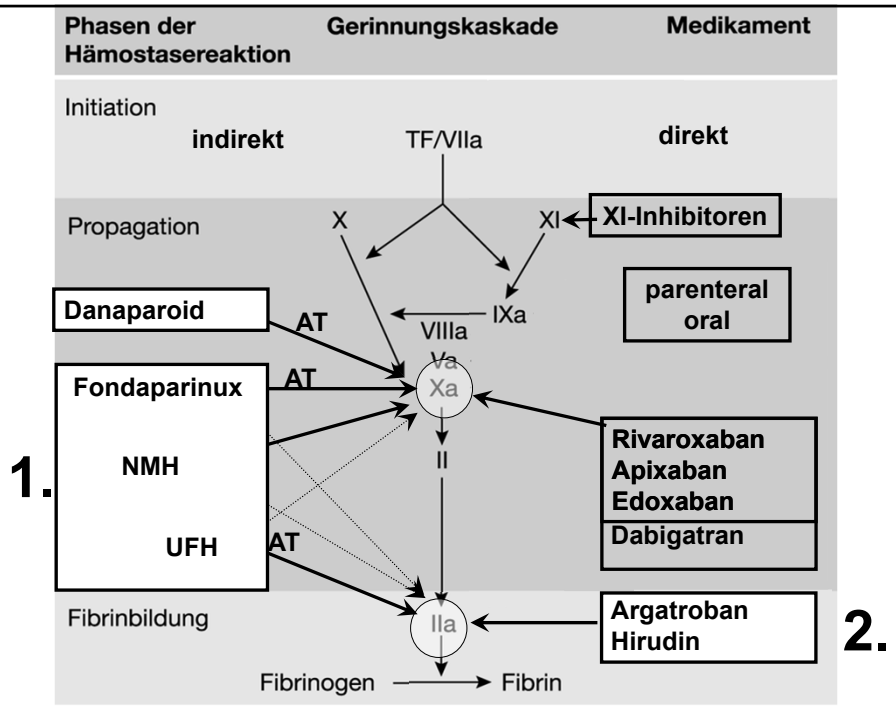
Bauersachs, R.M. Neue Antikoagulanzien Hämostaseologie 2008: 28



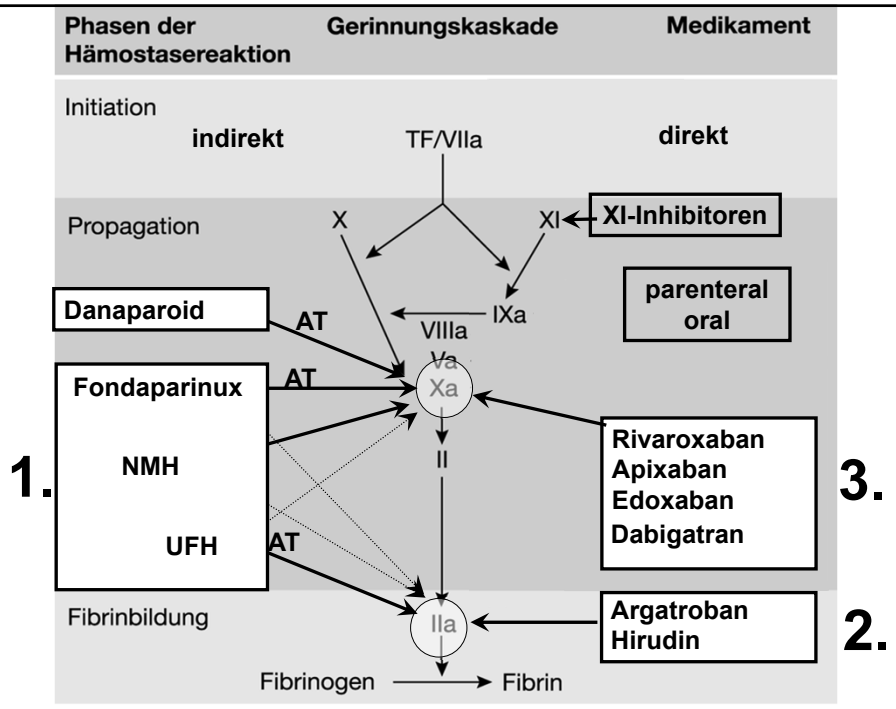
Bauersachs, R.M. Neue Antikoagulanzien Hämostaseologie 2008: 28



Bauersachs, R.M. Neue Antikoagulanzien Hämostaseologie 2008: 28

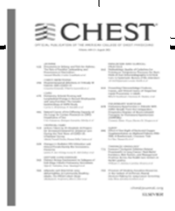


Bauersachs, R.M. Neue Antikoagulanzien Hämostaseologie 2008: 28

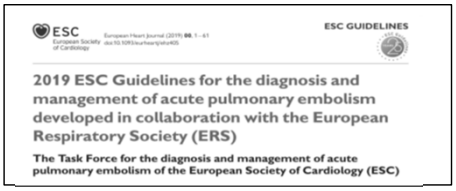


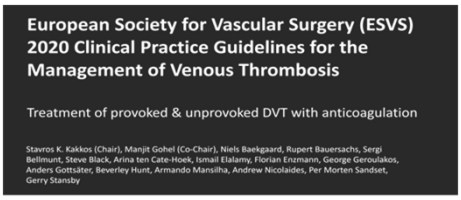
Bauersachs, R.M. Neue Antikoagulanzien Hämostaseologie 2008: 28

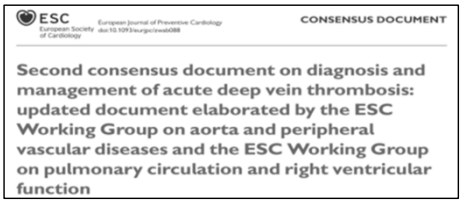
Antikoagulantien: Evidenz und Leitlinien



- **Einteilung**
  - Akuttherapie
  - Parenteral
  - HIT
- **Oral (VKA/DOAKs)**
  - Sekundärprophylaxe
  - Langzeittherapie
  - Bes. Patienten







© VASC | 2022

Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, , Bauersachs R et al: Eur J Vasc Endovasc Surg 2021

Konstantinides SV , et al: Eur Heart J 2020; 41: 543-603
Mazzolai L,, et al Eur J Prev Cardiol. 2021 Jul 13.2021/07/14.

Stevens SM, Woller SC, et al. Chest. 2021 Aug 2.2021/08/06 .

Risikostratifizierung: ESC-Leitlinien

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

*sPESI: simplified Pulmonary Embolism Severity Index

RV: rechter Ventrikel

© VASC | 2022

Konstantinides SV , et al: Eur Heart J 2020; 41: 543-603

Risikostratifizierung: ESC-Leitlinien

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

*sPESI: simplified Pulmonary Embolism Severity Index

Hestia Kriterien (modifiziert)
Hämodynamisch instabil?
O_2 nötig für SO_2>90% ?
Aktive Blutung/Blutungsrisiko?
Lyse/Embolektomie nötig?
LE trotz Antikoagulation?
i.v.-Analgesie
Medizinische / soziale Gründe für Hospitalisierung
CrCl < 15 ml/min
Schwere Leberinsuffizienz
Schwangerschaft
Z.n. HIT?
Falls eine Antwort : ja => keine ambulante Behandlung

© VASC | 2022

RV: rechter Ventrikel

Konstantinides SV , et al: Eur Heart J 2020; 41: 543-603

HoT-PE Studie
Ambulante Therapie der LE?

HoT-PE

EudraCT Nr. 2013-001657-28

- ✓Start mit jeglicher AK; dann Umstellung auf Rivaroxaban
- ✓Primär ambulant oder Entlassung < 48 h
- ✓Studienziel: < 6 Ereignisse bei Zwischenanalyse

Recommendation	Class[a]	Level[b]
Carefully selected patients with low-risk PE should be considered for early discharge and continuation of treatment at home, if proper outpatient care and anticoagulant treatment can be provided.[c 178,206,317–319]	IIa	A

© ESC 2019

Hestia Kriterien (modifiziert)
Hämodynamisch instabil?
O_2 nötig für SO_2>90% ?
Aktive Blutung/Blutungsrisiko?
Lyse/Embolektomie nötig?
LE trotz Antikoagulation?
i.v.-Analgesie
Medizinische / soziale Gründe für Hospitalisierung
CrCl < 15 ml/min
Schwere Leberinsuffizienz
Schwangerschaft
Z.n. HIT?
Falls eine Antwort : ja => keine ambulante Behandlung

© VASC | 2022

Barco S, Schmidtmann I, Ageno W, et al: Eur Heart J 2020; 41: 509-518

Therapie mit Antikoagulantien
Wirksamkeit der initialen Antikoagulation

JUNE 18, 1960 THE LANCET 1309

ANTICOAGULANT DRUGS IN THE TREATMENT OF PULMONARY EMBOLISM
A CONTROLLED TRIAL

D. W. BARRITT
M.D. Lond., M.R.C.P.
S. C. JORDAN
M.B. Brist.
From the Departments of Medicine and Cardiology, United Bristol Hospitals

TABLE II—RESULTS IN FIRST 35 CASES

Group	Total	Deaths from pulmonary embolism	Non-fatal recurrences	Other deaths
Untreated ..	19	5	5	0
Treated ..	16	0	0	1

© VASC | 2022

Heparin-Dosisanpassung nach PTT (Standard-Heparin)

PTT Verlängerung	1 <1.2	1.2 1.49	1.5 2.49	2.5 3.0	>3.0
PTT (s)	<35	35 45	46 70	71 90	>90
Zusatz-Bolus (IE)	6.000	3.000	**± 0**		
Tagesdosis (IE)	+ 6.000	+ 3.000	**± 0**	- 3.000	- 5.000
Infusions-Pause					1 h

aPTT nach 24 h

aPTT Kontrolle nach 6 h

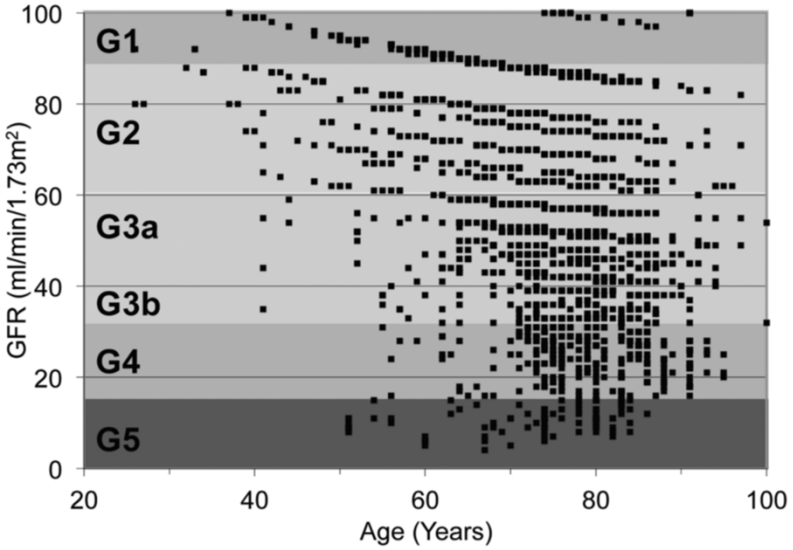
Smythe MA et al J ThrombThrombolysis 2016; 41: 165-186

© VASC | 2022

Alter und Nierenfunktion
bei angiologischen Patienten

KDIGO

N=2.150



Bauersachs RM, Herold J. Oral Anticoagulation in the Elderly and Frail. Hamostaseologie. 2020 Jan 30;40(1):74–83.2020/01/31.

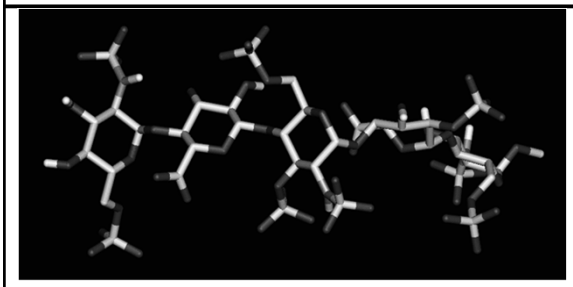
Heparine, Fondaparinux und Niere (Therapeutischer Einsatz-VTE)

Creatinin-Clearance (ml/min)		15	20	30
Clivarin	Reviparin	**Kontraindiziert**		
Fraxiparin	Nadroparin	**Kontraindiziert**		
Arixtra	Fondaparinux	**Kontraindiziert**		
Mono-Embolex	Certoparin	**Vorsicht, aXa Spiegel**		
Clexane	Enoxaparin	**½ Dosis , aXa-Spiegel**		
Fragmin	Dalteparin	**Vorsicht, aXa-Spiegel**		
innohep	Tinzaparin	**Vorsicht, aXa-Spiegel**		
Calciparin	UFH	**Kontraindiziert:** schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion Sorgfältige Überwachung und Kontrolle		

Stand 6/2022

Fondaparinux: Indirekter Faktor Xa-Inhibitor

Indikationen:



- Fünffachzucker
- = minimale Zucker-sequenz, für die
- AT-vermittelte
- FX Hemmung
- Kein tierisches Produkt
- Hohe Bioverfügbarkeit

➢Fertigspritzen 1.5 mg, 2.5mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg
➢Therapeutische Dosierung:
- –1 x 7,5 mg/d (50-100kg)
- –1 x 5 mg (<50 kg)
- –1 x 10 mg (>100 kg)

Heparin-induzierte Thrombozytopenie

Zu Beginn sollte ein Basisgerinnungsstatus inkl. Thrombozyten-Zahl erhoben werden.
NMH über 5 Tage: Kontrolle der Thrombozytenzahl sinnvoll.
Fondaparinux: kein Risiko für HIT II

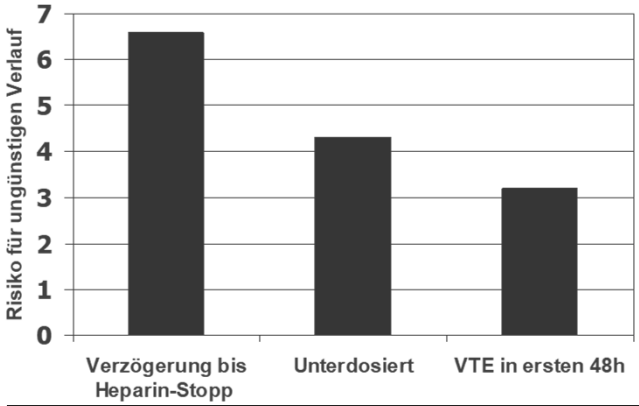
S2k-Leitlinie: Nr. 065 - 002. VASA 2016; 45: 1-48

Heparin-induzierte Thrombozytopenie Therapie

Heparin absetzen!

Alternative Antikoagulation ansetzen!

Risikofaktoren für ungünstigen Verlauf bei dokumentierter HIT



Tod (60d), Amputation, schwere Blutung, VTE, ATE, DIC

Elalamy, I et al Thrombosis Research 124 (2009) 554–559

Antikoagulation bei HIT Mögliche Antikoagulanzien

Hirudin (Refludan®)

Danaparoid (Orgaran®)

Argatroban (Argatra®)

[Fondaparinux (Arixtra®)]

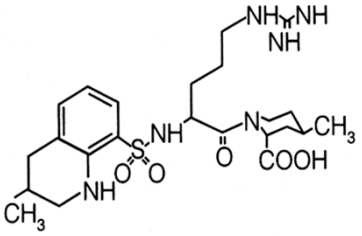
Argatroban: Direkter Thrombininhibitor (Argatra®)

- **Zulassung: HIT-Patienten**

- **Start mit 0.5-1.0 µg/kg/min i.v. * (Fl 2.0µg/kg/min)**
- **Ziel: 1.5–3.0 x APTT**
- **Kurze HWZ: 40-50 min**
- **Keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz**
- **Bei Leberinsuffizienz ist die Ausscheidung verlangsamt => Dosisanpassung**

70 kg: 50 (bis 200 mg/d)

*Schmitz-Rixen T, Adili F, Bauersachs R, et al Gefäßchirurgie 2014; 7: 667-674



(Peptidomimetikum, MW 526.65)

- **Umstellung auf VKA:**
- Auswirkung auf Quick/INR
  1. Kurzzeitig absetzen,
  2. INR checken
  3. Ggf Infusion fortsetzen

Therapiephasen

Principal-Treatment*
Treatment Phase**

Initial
0-21 Tage

-Parenteral + VKA

-Parenteral 5d vor Dabigatran, Edoxaban

-Apixaban 2x 10 mg für 7 d

-Rivaroxaban 2x15 mg für 21d

Erhaltungstherapie
≈ 3-6 Months

-VKA

-Dabigatran, Edoxaban

-Apixaban, Rivaroxaban

-NMH

Verlängerte Erhaltungstherapie > 3-6 Monate ohne Stop-Datum

- VKA

- Dabigatran, Edoxaban

-Apixaban, Rivaroxaban

-NMH

* Kakkos SK, et al.Eur J Vasc Endovasc Surg 2021

**Stevens SM, et al. Chest. 2021 Aug 2.2021/08/06

Hach-Wunderle V et al. VASA 2016;45(S90).
.

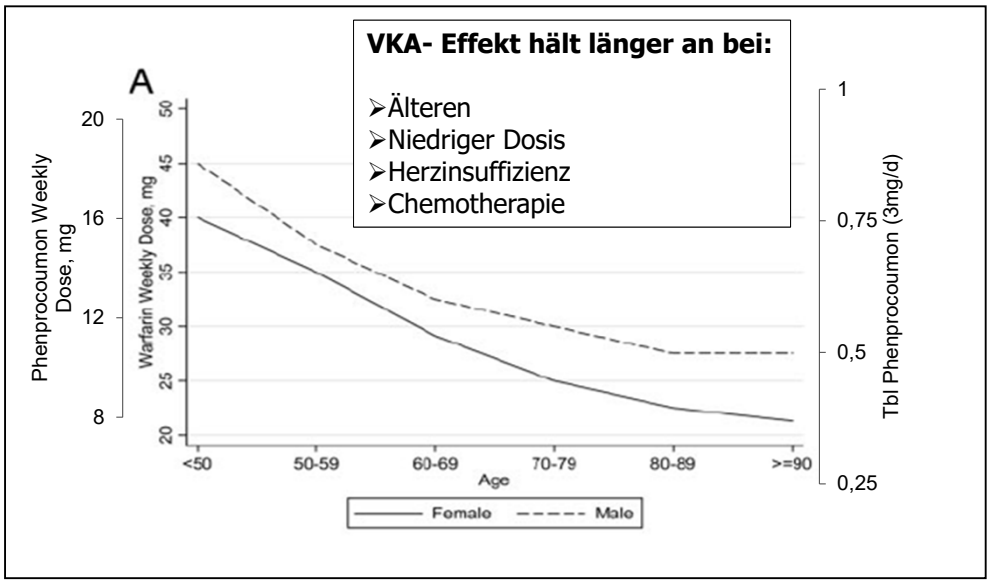
Konstantinides SV et al. Eur Heart J. 2020 Jan 21;41(4):543-603.
Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, Bauersachs R, et al Eur J Prev Cardiol. 2021 Jul 13.2021/07/14.

29

Antikoagulantien: Evidenz und Leitlinien

- **Einteilung**
  - Akuttherapie
  - Parenteral
  - HIT
- **Oral (VKA/DOAKs)**
  - Sekundärprophylaxe
  - Langzeittherapie
  - Bes. Patienten

VKA-Erhaltungsdosis und Alter



van Leeuwen, Y., F. R. Rosendaal, et al. (2008). Thromb Res **123(2): 225-30.**
Garcia D, Regan S, Crowther M, Hughes RA, Hylek EM.. Chest 2005 Jun; 127(6):2049-56

Checkliste für Vitamin K-Antagonisten

- ☑ **Kontraindikationen? ***
- ☑ **Re-Operationen, Biopsie, Eingriffe, Chemotherapie mit Thrombopenie absehbar? => OAK ggf. aufschieben und Fortsetzung der Heparinisierung**
- ☑ **Ausgangs-Quick normal? Blutbild?**
- ☑ **Beginn am 1. - 2. Tag, Einnahme vorzugsweise abends**
- ☑ **Meist Phenprocoumon Tbl zu 3 mg (z.B. Marcumar®, Falithrom®)**
- ☑ **Anhaltszahlen für Initialdosis bei normalem Ausgangs-Quick:**
- ☑ **Normalgewichtiger Mann: Tag 1: 3 Tbl; Tag 2: 3 Tbl.; Tag 3: 2 Tbl.**

  Frau: Tag 1: 3 Tbl; Tag 2: 2Tbl.; Tag 3: 2 Tbl.
- ☑ **ggf. an früherer Dosis orientieren!**
- ☑ **Beginn mit niedrigerer Initialdosis bei:**
  - **Hinweis auf Protein C oder S -Mangel**
  - **anamnest. Phenprocoumon-Nekrose**
  - bei erniedrigtem Ausgangs-Quick
  - bei älteren/multimorbiden Patienten

- ☑ **Warfarin (Coumadin® 5 mg): Tag 1: 1 Tbl; Tag 2: 1 Tbl.; Tag 3: 1 Tbl...**

- ☑ **Ausstellen eines Antikoagulationsausweises!**

- ☑ **Kontrolle INR am 3. Tag und Dosisanpassung**
- ☑ **Wochenende berücksichtigen!**
- ☑ **Zielbereich INR 2,0 - 3,0**
- ☑ **Zielbereich meist nach 5 - 8 Tagen erreicht**
- ☑ **Heparin absetzen, sobald INR stabil zwischen 2.0 und 3.0**
- ☑ **Bis dahin Thrombozytenkontrolle**
- ☑ **Spätere Anpassung nach Wochendosis !**

*** Kontraindikationen:**
erhöhte Blutungsneigung, Thrombopenie, akute oder drohende Blutungen, floride gastrointestinale Ulcera, schwere Lebererkrankungen, stark eingeschränkte Nierenfunktion, schwere, nicht einstellbare Hypertonie (über 180/105), proliferative Retinopathie, Schädel-Hirn-Trauma, hämorrhagischer Insult, Hirntumor, nach neurochirurgischen Eingriffen, Endokarditis, Lungen-Tbc, Schwangerschaft, Suizidalität und weitere Erkrankungen, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen.

Bauersachs RM. [Treatment options in deep vein thrombosis]. MMW Fortschr Med. 2005 Nov 4;147(47):40-2, 4-6.

Therapie: Wahl des Antikoagulans
(Nicht-Krebs-Patienten)

Empfehlungen 16 / 19			Akute Phase			Behandlungsphase		
Für Patienten mit provozierter und unprovoziert proximaler TVT wird für die Haupt-Behandlungsphase ein DOAK empfohlen statt Behandlung mit NMH/VKA.	I	A	Wenn OAK bei Patienten eingeleitet wird, bei denen eine Indikation für ein NOAK (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban) gegeben ist, wird NOAK empfohlen. Auswahl: Patienten-Präferenz, ggf. auch Kosten, Applikations-weg, Monitoring-Möglichkeiten	I	A	Für VTE empfehlen wir Apixaban, Dabigatran, Edo-xaban oder Rivaroxaban vs VKA (erste 3 Mon.) Obwohl Evidenz moderat, wählten wir eine starke Empfehlung (Sehr starke Betonung von Vermeidung eines grösseren Schadens bei vergleichbarem Benefit)	strong	moderate

Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, , Bauersachs R et al: Eur J Vasc Endovasc Surg 2021

Konstantinides SV , et al: Eur Heart J 2020; 41: 543-603
Mazzolai L,, et al Eur J Prev Cardiol. 2021 Jul 13.2021/07/14.

Stevens SM, Woller SC, et al. Chest. 2021 Aug 2.2021/08/06 .

NOAKs und Niere (Therapeutischer Einsatz - VTE)*

Creatinin-Clearance (ml/min)		15	20	30	30-50
Pradaxa	Dabigatran	Kontraindiziert			2x150 / 2x110 Überwachung
Xarelto*	Rivaroxaban	2x 15mg, dann 1x 20 mg oder 1x 15 mg (mit Vorsicht)			
Eliquis*	Apixaban	2x 10 mg, dann 2x 5 mg (mit Vorsicht)			
Lixiana	Edoxaban	1x30 mg			
Marcumar	Phen-procoumon	Kontraindiziert: manifeste Niereninsufizienz			

Creatinin /GFR

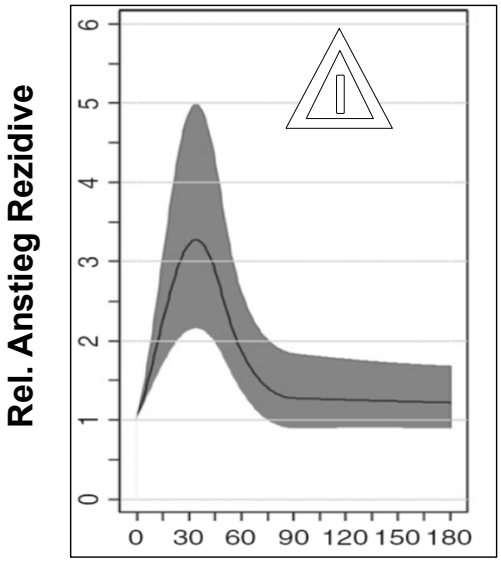
in den Leitlinien bei Basislaborwerten NICHT genannt!

***Dosisanpassung anders als bei Vorhofflimmern!**

Apixaban:
Crea 1,5, ≥80J, ≤60 kg

Stand 6/2022

Absetzen – Rezidive?



Tage nach Absetzen

© VASC | 2021

Martinez C et al J Thromb Haemost 2016; 14: 1374-1383

Therapiedauer

Rezidivrisiko	Dauer	Risikofaktoren (RF)
Hoch	**Unbefristete AK, sofern Blutungsrisiko nicht hoch**	• Aktiver Krebs • Schwere Thrombophilie, APS • Persistierende starke RF, chronisches Rheuma
Mittel	**Equipoise (Absetzen unklar)** **Erwäge verlängerte AK, vorzugsweise mit niedrigstem Blutungsrisiko**	• Aktive Autoimmunerkrankung • Unprovozierte VTE, Rezidiv VTE • Schwache, transiente RF, ZB Reise • Adipositas, Herzinsuffizienz • LE versus TVT • Männer
Niedrig	**Stopp AK (3 Mo.)**	• Starke transiente RF (z.B., OP, Beinverletzung mit reduzierter Bewegung, Bettlägrigkeit im Khs.) Kombinations-Pille/Hormone - jetzt abgesetzt • Schwangerschaft, Wochenbett • Distale TVT

© VASC | 2022

Nach: Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, , Bauersachs R et al: Eur J Vasc Endovasc Surg 2021

Nach:Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, Bauersachs R, et al Eur J Prev Cardiol. 2021 Jul 13.2021/07/14.

Therapiedauer

Rezidivrisiko	Dauer	Risikofaktoren (RF)
Hoch	**Unbefristete AK, sofern Blutungsrisiko nicht hoch**	• Aktiver Krebs • Schwere Thrombophilie, APS • Persistierende starke RF, chronisches Rheuma
Mittel	**Equipoise (Absetzen unklar)** **Erwäge verlängerte AK, vorzugsweise mit niedrigstem Blutungsrisiko**	• Aktive Autoimmunerkrankung • Unprovozierte VTE, Rezidiv VTE • Schwache, transiente RF, ZB Reise • Adipositas, Herzinsuffizienz • LE versus TVT • Männer
Niedrig	**Stopp AK (3 Mo.)**	• Starke transiente RF (z.B., OP, Beinverletzung mit reduzierter Bewegung, Bettlägrigkeit im Khs.) Kombinations-Pille/Hormone - jetzt abgesetzt • Schwangerschaft, Wochenbett • Distale TVT

© VASC | 2022

Nach: Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, , Bauersachs R et al: Eur J Vasc Endovasc Surg 2021

Nach:Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, Bauersachs R, et al Eur J Prev Cardiol. 2021 Jul 13.2021/07/14.

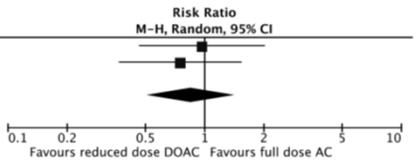
Meta-Analyse: Reduzierte DOAK-Dosis in der verlängerten Sekundärprophylaxe

Rezidiv VTE

Reduzierte Dosis vs *volle* Antikoagulation

Study or Subgroup	Reduced dose DOAC Events	Total	Full dose anticoagulation Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Amplify-EXT 2013	14	840	14	813	48.8%	0.97 [0.46, 2.02]
Einstein CHOICE 2017	13	1127	17	1107	51.2%	0.75 [0.37, 1.54]
Total (95% CI)		**1967**		**1920**	**100.0%**	**0.85 [0.51, 1.42]**
Total events	27		31			

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 0.23$, df = 1 (P = 0.63); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: Z = 0.62 (P = 0.54)



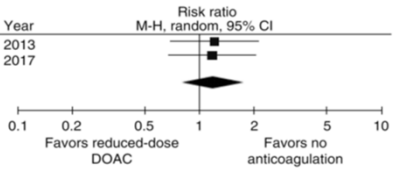
Schwere und nicht-schwere Blutungen

0.85 (0.51-1.42)

Reduzierte Dosis vs *keine* Antikoagulation

Study or Subgroup	Reduced-dose DOAC Events	Total	No anticoagulation Events	Total	Weight	Risk ratio M-H, random, 95% CI	Year
AMPLIFY-EXT 2013	27	840	22	829	49.6%	1.21 (0.70–2.11)	2013
EINSTEIN CHOICE 2017	27	1127	23	1131	50.4%	1.18 (0.68–2.04)	2017
Total (95% CI)		1967		1960	100.0%	1.19 (0.81–1.77)	
Total events	54		45				

Heterogeneity: $Tau^2 = 0.00$; $Chi^2 = 0.00$, d.f = 1 ($P = 0.94$); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 0.89$ ($P = 0.37$)



1.19 (0.81-1.77)

© VASC | 2022

Herold J, Bauersachs R. J Thromb Haemost. 2021 Sep;19(9):2357-8.2021/08/2
Vasanthamohan L, Boonyawat K et al. J Thromb Haemost. 2021 Sep;19(9):2359-60.2021/08/27.

Therapieentscheidung bei Thrombophilie

CHEST

- **R67: Bei TVT und APS, triple-positiv oder Z.n. arterieller oder Kleingefäß-thrombose, sollten DOAKs nicht eingesetzt werden (IIIB)**
- R68: Bei TVT mit triple-positivem APS sollte VKA mit INR 2-3 erwogen werden (IIaB)
- **R69: Bei TVT und Hochrisiko-Thrombophilie sollte der Follow-up durch Thrombophilie-Experten erfolgen (IC)**

- Bei bestätigtem APS schlagen wir VKA (Ziel INR 2,5) vor DOAK vor (weak, low evidence).
- Triple-pos. APS=> VKA bevorzugt vor DOAK;
- Triple-pos. APS =>Consensus für Wechsel von DOAK zu VKA.

Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, , Bauersachs R et al: Eur J Vasc Endovasc Surg 2021
Konstantinides SV , et al: Eur Heart J 2020; 41: 543-603
Mazzolai L,, et al Eur J Prev Cardiol. 2021 Jul 13.2021/07/14.
Stevens SM, Woller SC, et al. Chest. 2021 Aug 2.2021/08/06 .

Verlängerte Therapie

CHEST

- Nicht alle unprovozierten VTE erhalten automatisch eine verlängerte Therapie…
- …abhängig von Patientenpräferenz und mutmaßlichem Risiko für Rezidiv oder Blutung
- …re-evaluieren, mind. 1x/Jahr oder bei Status-Veränderung, gemeinsam mit Patienten
- Kein vordefinierter Stopp-Zeitpunkt; Studien haben Patienten für 2-4 Jahre untersucht: Nutzen/Risiko danach ist unklar
- Reduzierte Dosis Apixaban / Rivaroxaban statt voller Dosis (weak, very low evidence).
- Sofern verfügbar, niedrige Dosis vorgeschlagen, mit Berücksichtigung von BMI, Nierenfunktion, Adhärenz und Kosten
- Sollte AK beendet werden, wird ASS vorgeschlagen (weak, low evidence).

© VASC | 2022

Stevens SM, Woller SC, et al. Chest. 2021 Aug 2.2021/08/06 .

Antikoagulantien: Evidenz und Leitlinien

- **Einteilung**
  - Akuttherapie
  - Parenteral
  - HIT
- **Oral (VKA/DOAKs)**
  - Sekundärprophylaxe
  - Langzeittherapie
  - **Bes. Patienten /Indikationen**

- **Distale Thrombose**
- **Oberflächliche Venenthrombose**
- **Krebs**
- **APS**
- **KHK, AVK**
- **Kinder**

© VASC | 2022

ESC Consensusdokument TVT:
Rezidiv-RF bei distaler Thrombose=> individualisierte Behandlung

Niedrig	Gips, Immobilisation, Trauma, Langstreckenreise (Voraussetzung vollständige Mobilisation erreicht	**NMH* für 4-6 Wochen, gegebenenfalls niedrigere Dosis, oder Ultraschall-Überwachung**	**Individuelle Abwägung!** **Falls AC => 3 Monate** **NOAKs vor NMH oder VKA** **Falls keine AC => Kontrolle nach 1 Woche**
	Während oraler Kontrazeption oder Hormonersatztherapie (vorausgesetzt Therapie wurde unterbrochen		
Hoch	Z.n. VTE, Männer, > 50 Jahre, Krebs, unprovoziert, Immobilisation, prädisponierende Faktoren (z. B. CEDE), bekannte Thrombophilie, Bifurkation und oder ≥ 1 Unterschenkelvene, bilateral, axiale versus Muskelvenenthrombose	**Volle Antikoagulation ≥ 3 Monate****	

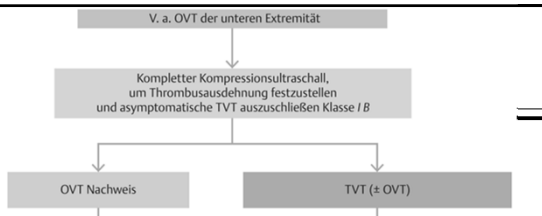
* bzw. Fondaparinux 2.5 mg ** Krebs > 3 Monate

© VASC | 2022

Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, Bauersachs R, et al
Eur J Prev Cardiol. 2021 Jul 13.2021/07/14.

Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, , Bauersachs R et al:
Eur J Vasc Endovasc Surg 2021

Oberflächliche Venenthrombose (OVT)



© VASC | 2022

Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, ,
Bauersachs R et al: Eur J Vasc Endovasc Surg 2021

Bauersachs RM. Oberflächliche Venenthrombose
Dtsch Med Wochenschr 2021; 146: 1–6

Krebs und Thrombose

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

Antikoagulantien: Evidenz und Leitlinien

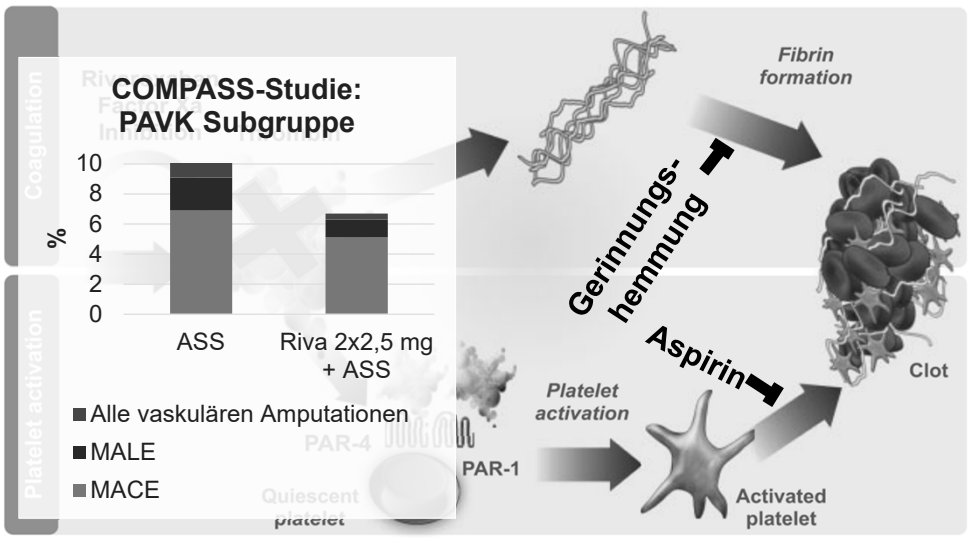
- **Einteilung**
  - Akuttherapie
  - Parenteral
  - HIT
- **Oral (VKA/DOAKs)**
  - Sekundärprophylaxe
  - Langzeittherapie
  - **Bes. Patienten /Indikationen**

- **Distale Thrombose**
- **Oberflächliche Venenthrombose**
- **Krebs**
- **APS**
- **KHK, AVK**
- **Kinder**

© VASC | 2022

Dualer Pathway: Hemmung von Plättchen und Gerinnung

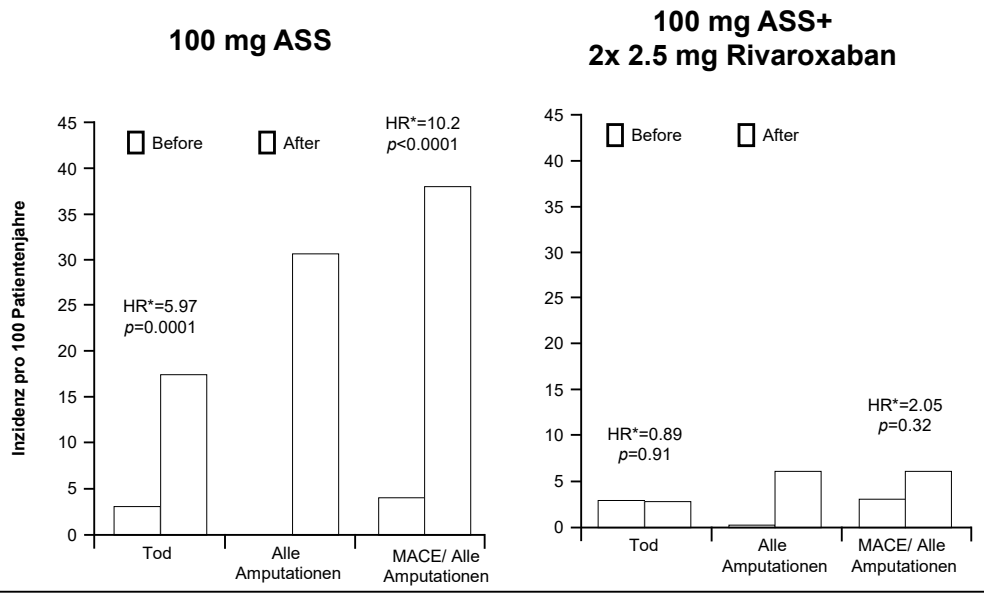
Dualer Pathway: Hemmung von Plättchen und Gerinnung



© VASC | 2022

Bauersachs R, Zannad F: Thromb Haemost 2018; 118: S12-S22

MALE-Prognose
Nach randomisierter Behandlungsgruppe



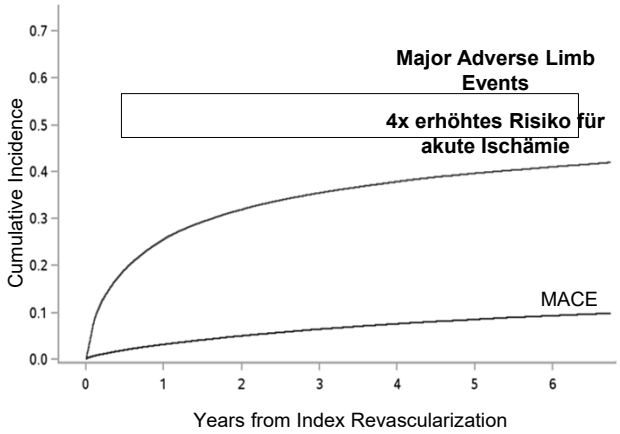
© VASC | 2022

*HR determined by time-dependent Cox model

Anand SS *et al.* ACC 2018: Abstract 407-16

Das Risiko für MALE ist nach einer peripheren Revaskularisation deutlich erhöht

› **„Premier Healthcare"-Datenbank**
N = 393.017 Patienten nach peripherer Revaskularisation



Outcome nach akuter Extremitäten-Ischämie

- ~4% versterben initial
- ~1/5 → Majoramputation
- ~1/3 → Längerer ICU-Aufenthalt
- ~3/4 → Größere OP

Schlechter Outcome nach Hospitalisierung:

~15% verstorben oder dauerhaft behindert

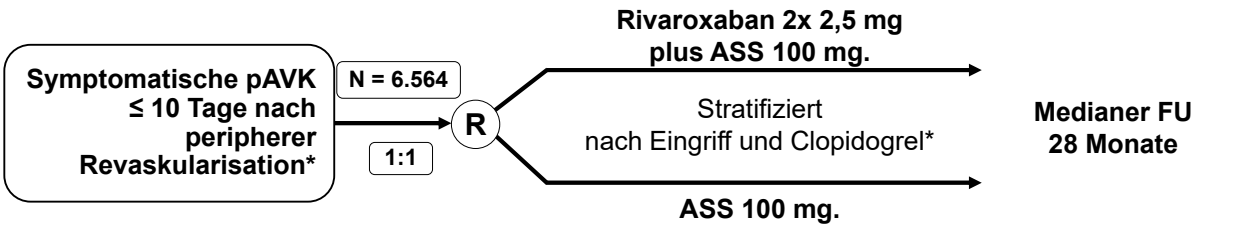
Median follow-up 2.7 years.
Hess CN *et al*. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:498–508. Fowkes et al. Circulation 2017; Bonaca…Sabatine et al. JACC 2017; Bonaca…Morrow et al. Circulation 2016

VOYAGER PAD: Rivaroxaban nach peripherer Revaskularisation (Randomisiert, doppelblind, Phase-III)

Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Kombinierter Endpunkt:

ALI, gefäßbedingte Major-Amputation, MI, ischämischer Schlaganfall, kardiovaskulär bedingter Tod

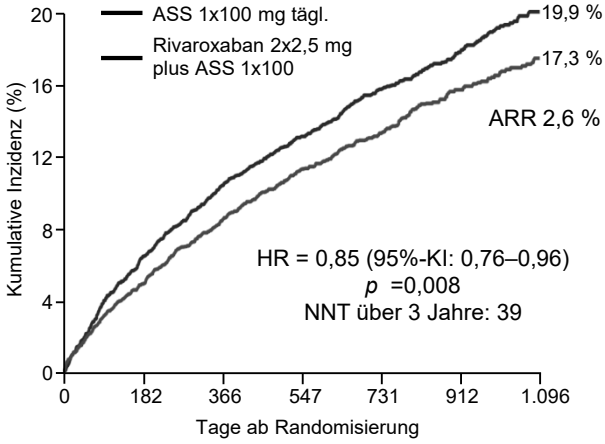
Primärer Sicherheitsendpunkt: Schwere Blutungen (TIMI-Klassifikation)

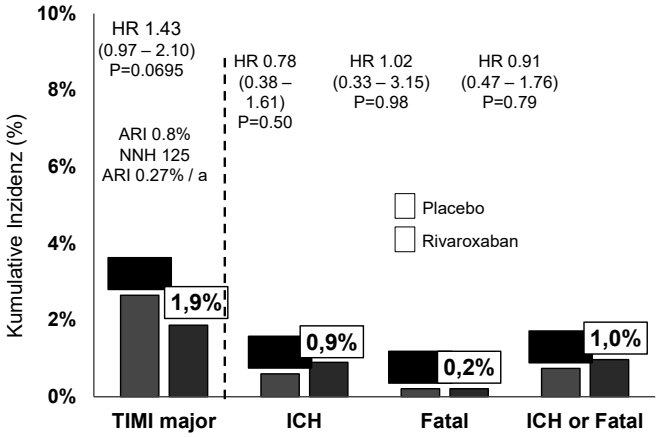


*Clopidogrel bis 6 Monate erlaubt

VOYAGER: Primäre Endpunkte

› **Kumulative Inzidenz von ALI, gefäßbedingter Major-Amputation, MI, ischämischem Schlaganfall und kardiovaskulär bedingtem Tod**





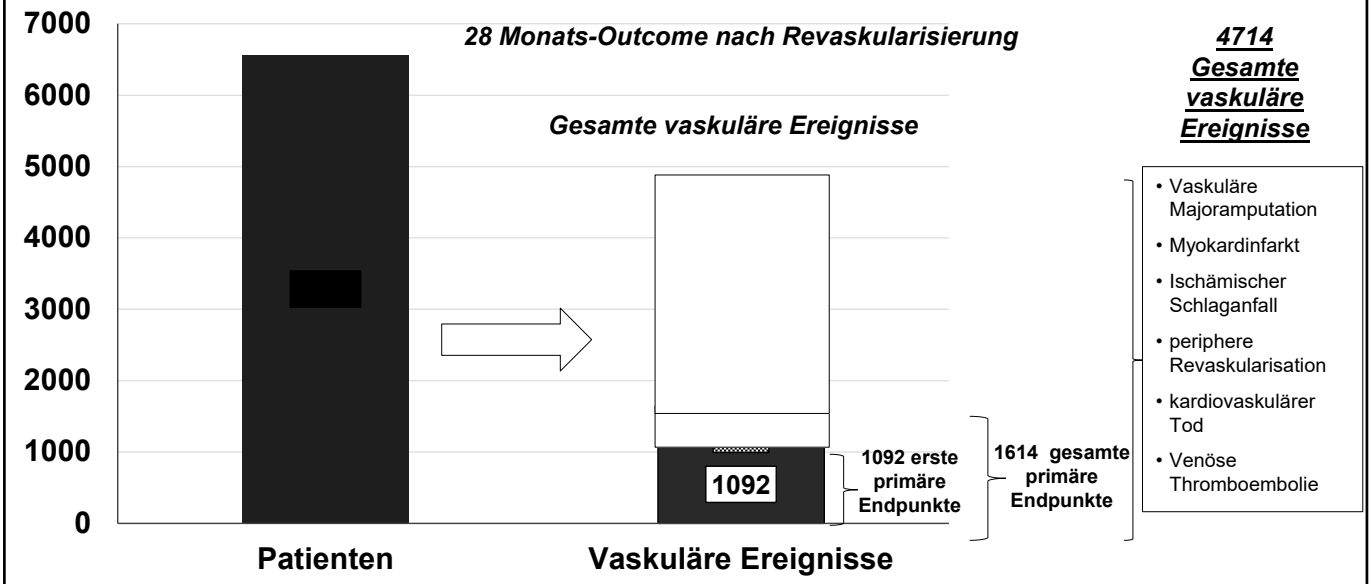
Prim. Sicherheits-EP

PAVK: Verlauf nach Revaskularisierung
Erste und gesamte vaskuläre Ereignisse

› The primary composite efficacy outcome was assessed in a time-to- first-event analysis from randomization to the **first occurrence of any component of the outcome.**

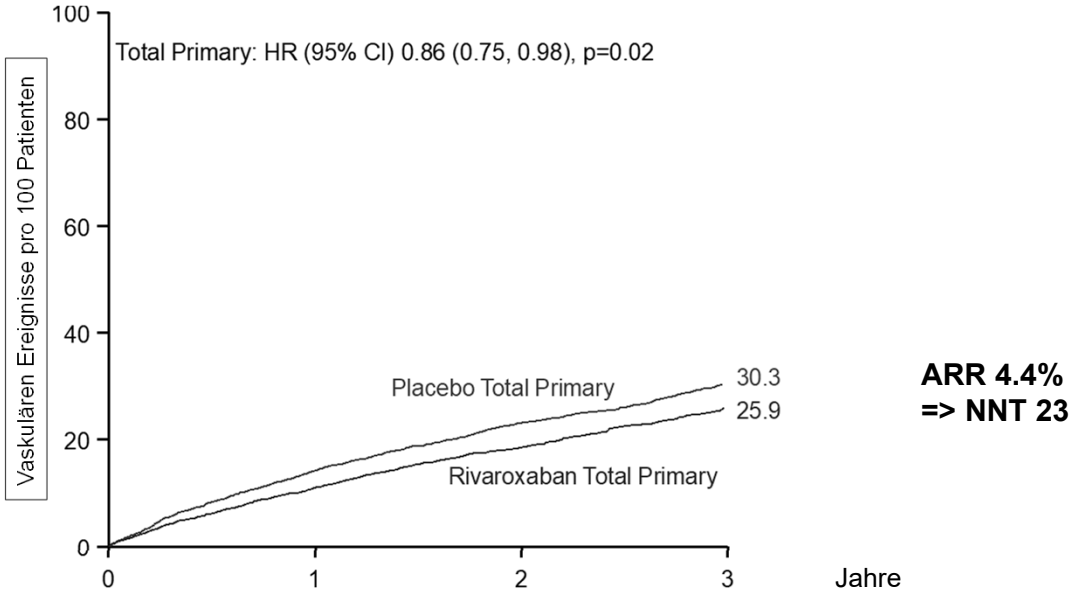
Bauersachs RM, Szarek M, Brodmann M, et al: J Am Coll Cardiol. 2021 Jul 27;78(4):317-26.2021/05/20.

PAVK: Verlauf nach Revaskularisierung
Erste und gesamte vaskuläre Ereignisse



Bauersachs RM, Szarek M, Brodmann M, et al: J Am Coll Cardiol. 2021 Jul 27;78(4):317-26.2021/05/20.

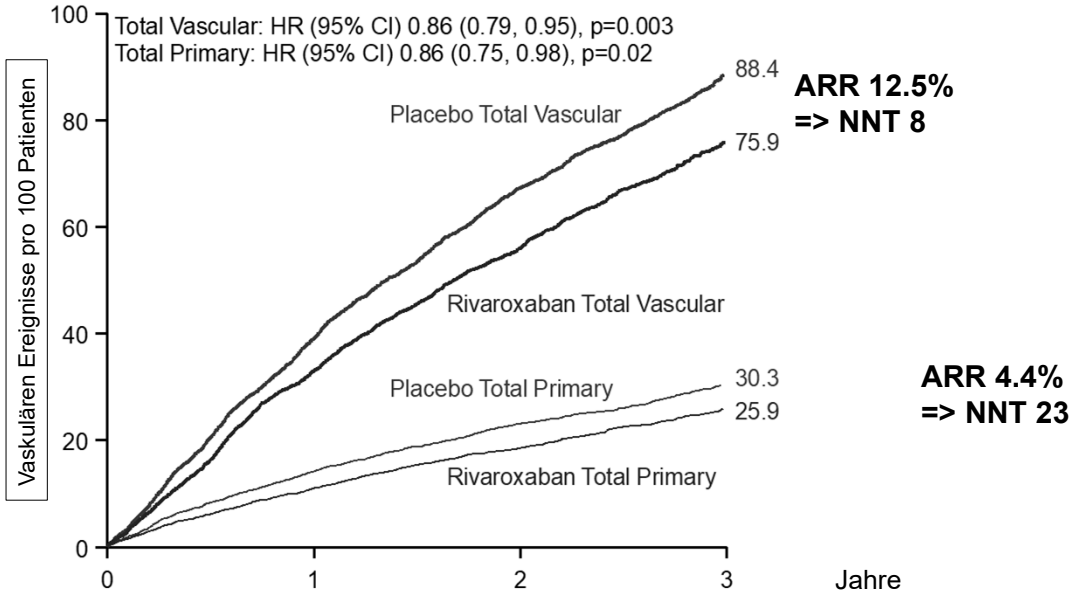
Auftretende Ereignisse pro 100 Patienten



ARR 4.4%
=> NNT 23

Bauersachs RM, Szarek M, Brodmann M, et al: J Am Coll Cardiol. 2021 Jul 27;78(4):317-26.2021/05/20.

Auftretende Ereignisse pro 100 Patienten

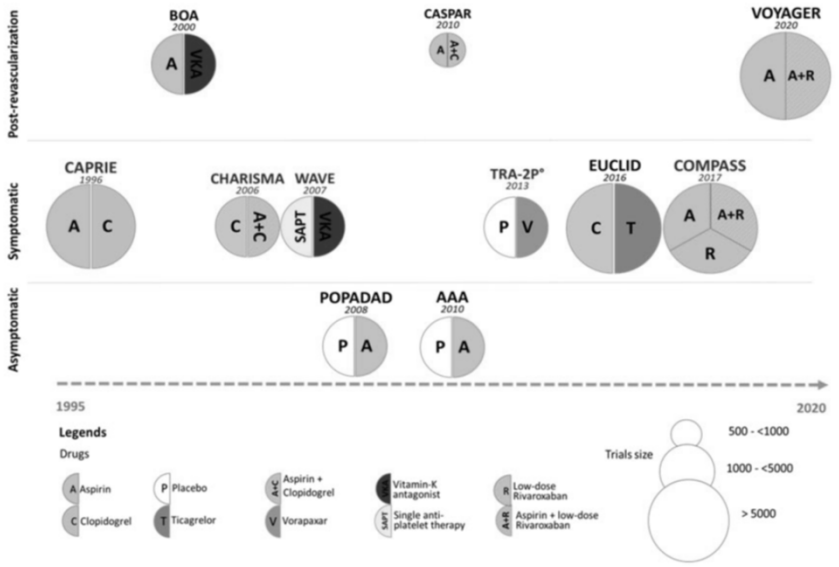


ARR 12.5%
=> NNT 8

ARR 4.4%
=> NNT 23

Bauersachs RM, Szarek M, Brodmann M, et al: J Am Coll Cardiol. 2021 Jul 27;78(4):317-26.2021/05/20.

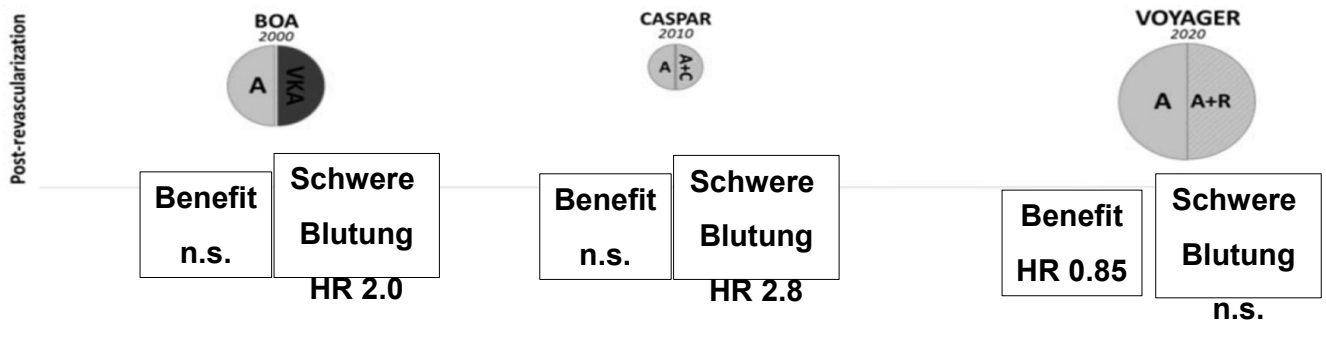
ESC 2021: Antithrombotic Therapies in Aortic and Peripheral Arterial Diseases



© VASC | 2021

Aboyans V, Bauersachs R, Mazzolai L et al Eur Heart J. 2021 Jul 19.2021/07/20.

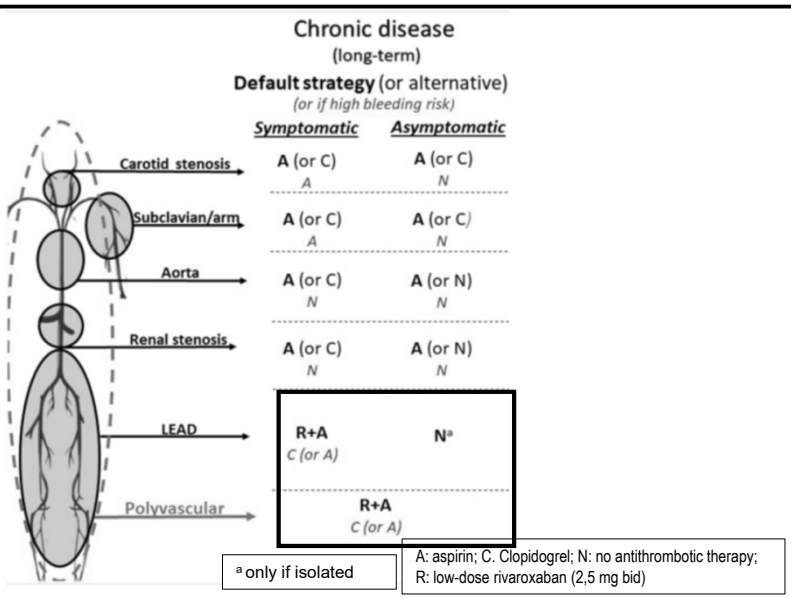
ESC 2021: Antithrombotic Therapies in Aortic and Peripheral Arterial Diseases



© VASC | 2021

Aboyans V, Bauersachs R, Mazzolai L et al Eur Heart J. 2021 Jul 19.2021/07/20.

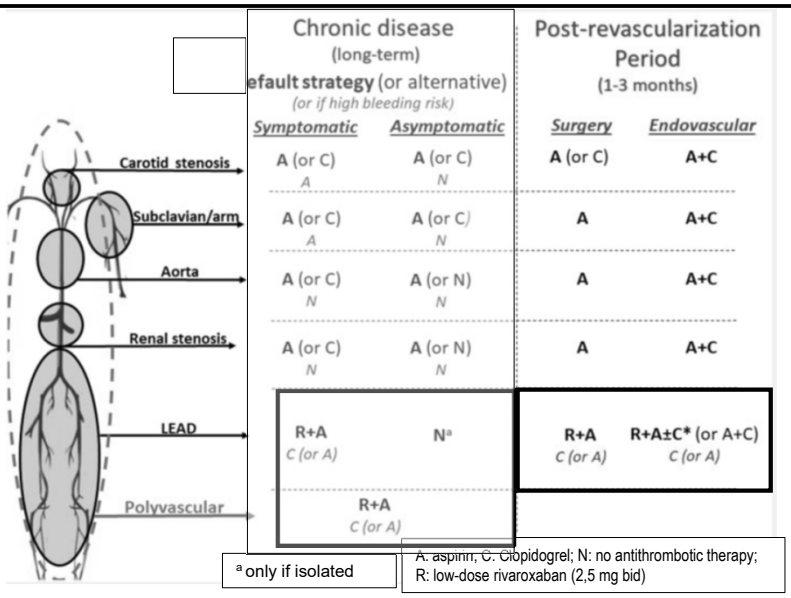
ESC 2021: Antithrombotic Therapies in Aortic and Peripheral Arterial Diseases



© VASC | 2021

Aboyans V, Bauersachs R, Mazzolai L et al Eur Heart J. 2021 Jul 19.2021/07/20.

ESC 2021: Antithrombotic Therapies in Aortic and Peripheral Arterial Diseases



***Ohne:**

- Z.n. ICH /ischämischen Schlaganfall,
- intrakranielle Läsion
- kürzliche GI Blutung
- GI-bedingte Anämie
- GI-Läsionen mit Blutungsrisiko
- Leberinsuffizienz
- Blutungsdiathese
- extremes Alter oder Fragilität
- Dialyse / eGFR <15 ml/min

© VASC | 2021

Aboyans V, Bauersachs R, Mazzolai L et al Eur Heart J. 2021 Jul 19.2021/07/20.

VTE bei Kindern: State of the Art

› **VTE-Inzidenz: 1/100.000 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 Antikoagulanzien
  (UFH, NMH, Fondaparinux, VKA)
- Keine Aussagen zu DOAKs

VTE: venöse Thromboembolie
ZVK: zentraler Venenkatheter
UFH: unfraktioniertes Heparin
NMH: niedermolekulares Heparin
VKA: Vitamin-K-Antagonist
LL: Leitlinien

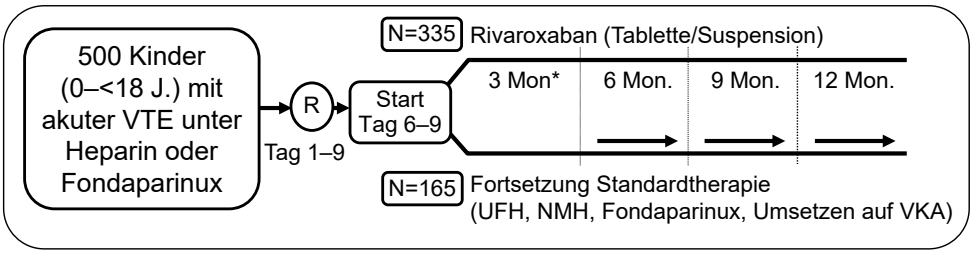
MA-M_RIV-DE-1679-1

Monagle P, et al: ASH 2018 Guidelines for treatment of pediatric VTE. Blood Adv 2018; 2: 3292-3316

67

EINSTEIN JUNIOR Phase III

› **Offene, randomisierte (2:1) Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Körpergewichts-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 Jahren mit katheterbedingter VTE: Behandlung für 1 Monat, Verlängerung um maximal zwei Blöcke von jeweils 1 Monat. Entscheidung zum Abbruch oder zur Fortsetzung der Behandlung nach dem Zeitraum von 3 Monaten oder 1 Monat.

VTE: venöse Thromboembolie
ZVK: zentraler Venenkatheter
UFH: unfraktioniertes Heparin
NMH: niedermolekulares Heparin
VKA: Vitamin-K-Antagonist

MA-M_RIV-DE-1679-1

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

68

EINSTEIN JUNIOR Phase III

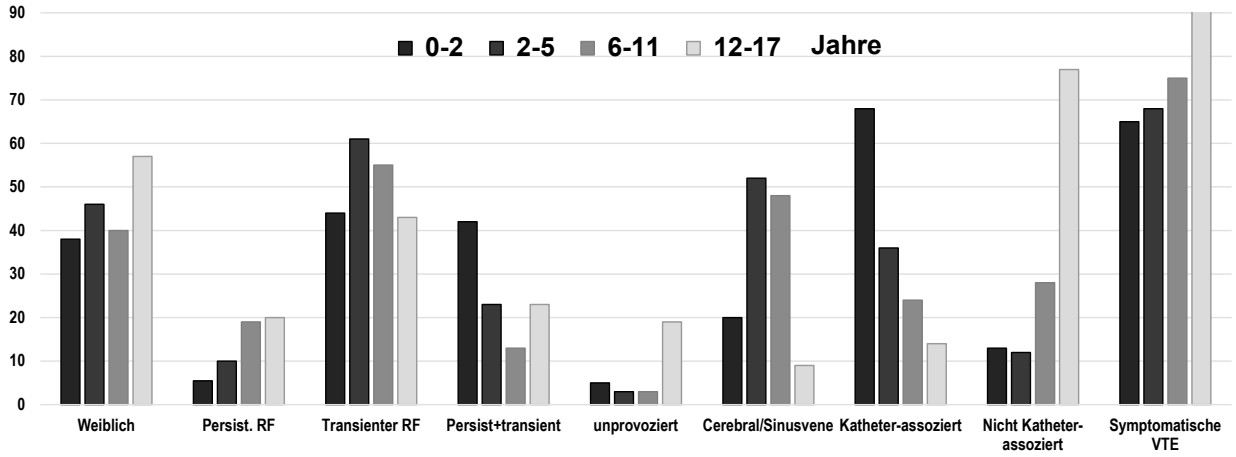
Körpergewicht (kg)		Darreichungsform	Einzeldosis			Tagesdosis
Min.	Max.		1x tgl	2x tgl	3x tgl	
2,6	<3	Orale Suspension			0,8 mg	2,4 mg
3	<4	Orale Suspension			0,9 mg	2,7 mg
4	<5	Orale Suspension			1,4 mg	4,2 mg
5	<6	Orale Suspension			1,6 mg	4,8 mg
6	<7	Orale Suspension			1,6 mg	4,8 mg
7	<8	Orale Suspension			1,8 mg	5,4 mg
8	<9	Orale Suspension			2,4 mg	7,2 mg
9	<10	Orale Suspension			2,8 mg	8,4 mg
10	<12	Orale Suspension			3,0 mg	9 mg
12	<20	Orale Suspension		5 mg		10 mg
20	<30	Tablette/Orale Suspension		5 mg		10 mg
30	<50	Tablette/Orale Suspension	15 mg			15 mg
≥50		Tablette/Orale Suspension	20 mg			20 mg

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

MA-M_RIV-DE-1679-1

69

Patientencharakteristika und Risikofaktoren



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

MA-M_RIV-DE-1679-1

46

EINSTEIN JUNIOR Phase III

› Ergebnisse

	Rivaroxaban	Komparator	HR (95% KI)
Prim. Wirksamkeitsendpunkt*	**4/335 (1%)**	**5/165 (3%)**	**0,40 (0,11-1,41)**
Hauptsicherheitsendpunkt: Schwere oder klinisch relevante nicht schwere 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	

* rezidivierende symptomatische nicht-tödliche VTE oder tödliche VTE

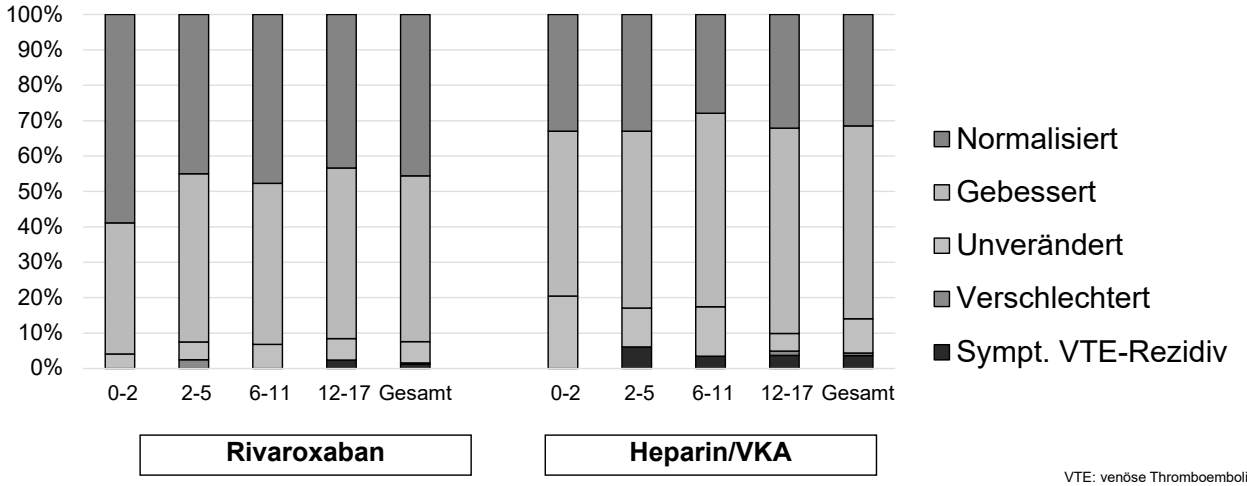
Male C, et al: Lancet Haematol 2020; 7: e18-e27

MA-M_RIV-DE-1679-1

71

Thrombusregression Rivaroxaban vs. Heparin/VKA

› Ergebnisse



VTE: venöse Thromboembolie
VKA: Vitamin-K-Antagonist

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

MA-M_RIV-DE-1679-1

72

EINSTEIN JUNIOR (Rivaroxaban) Zusammenfassung

- 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!)

VTE: venöse Thromboembolie

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

73

MA-M_RIV-DE-1679-1

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 (maximale Tagesdosis)
  - Körpergewicht von **50 kg oder mehr:**
    Es wird eine einmal tägliche Dosis von 20 mg Xarelto empfohlen (maximale Tagesdosis)

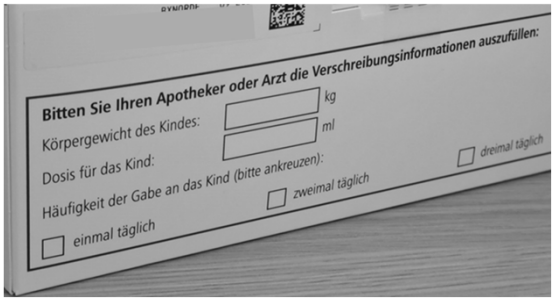
* nach mindestens 37 Schwangerschaftswochen geboren, mindestens 10-tägiger oraler Ernährung und mit einem Gewicht von mindestens 2,6 kg

74

MA-M_RIV-DE-1679-1

VTE bei Kindern und Jugendlichen

Xarelto 1 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
(verfügbar seit 1. Juni 2021)



Beispiel: Packung für Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 4 kg

75

MA-M_RIV-DE-1679-1

DIVERSITY: Dabigatran bei Kindern/Jugendlichen

Offene, multizentrische randomisierte, nicht-Unterlegenheits-Studie

Kinder, von Geburt bis <18a
Bestätigte VTE
≤3 Wochen UFH / LMWH

Screening (3 Wochen)
5-21 d Parenteral

R 2:1

N=176 → 2x tgl Dabigatran, 12 Wochen → Kapseln, Pellets, Lösung

N=90 → Standard therapie

Standard therapie
Follow-up 4 Wo.

Geburt < 6 Monate: 14

≥6 Monate <2a: n=21

Primärer kombinierter Wirksamkeits Endpunkt	Sekundäre Endpunkte	PK/PD Parameter
• Anteil der Kinder mit kompletter Thrombus-Auflösung ohne VTE -Rezidiv oder -Tod	• Komponenten des prim. EP • schwere Blutungen • CRNMB; leichte Blutungen • AEs	• Plasma Dabigatran-Konzentration • Gerinnungsparameter: dTT, aPTT, und ECT

27

Halton J, Brandao LR, Luciani M, et al: Lancet Haematol 2021; 8: e22-e33

MA-M_RIV-DE-1679-1

DIVERSITY: Dabigatran bei Kindern/Jugendlichen

Evaluierbare Patienten	Geburt < 6 Monate		≥6 Monate <2a		≥2a <18 a	
	Standard (n = 3)	DE (n = 11)	Standard (n = 10)	DE (n = 11)	Standard (n = 77)	DE (155/154)
Komb. Wirksamkeitsendpunkt*, n (%)	**1 (33.3)**	**7 (63.6)**	**6 (60.0)**	**6 (54.5)**	**31 (40.3)**	**68 (43.9)**
Komplette Thrombusauflösung, n (%)	1 (33.3)	7 (63.6)	6 (60.0)	6 (54.5)	31 (40.3)	68 (43.9)
Rez. VTE, n (%)	0	0	0	0	7 (9.1)	7 (4.5)
VTE-Tod, n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	0
Schwere Blutung, n (%)	0	1 (9.1)	0	0	2 (2.6)	3 (1.9)
Klinisch relevante nicht schwere Blutung, n (%)	0	0	0	0	1 (1.3)	2 (1.3)
Leichte Blutung, n (%)	0	3 (27.3)	0	2 (18.2)	21 (27.3)	28 (18.2)

***Thrombusauflösung, keine rez. VTE, kein VTE-Tod**

Halton J, Brandao LR, Luciani M, et al: Lancet Haematol 2021; 8: e22-e33

MA-M_Pradaxa-0179

27

DIVERSITY: Dabigatran bei Kindern/Jugendlichen

Körpergewicht/Alter-Kombinationen		Einzeldosis in mg	Tagesgesamtdosis in mg
Körpergewicht in kg	Alter in Jahren		
11 bis < 13	8 bis < 9	75	150
13 bis < 16	8 bis < 11	110	220
16 bis < 21	8 bis < 14	110	220
21 bis < 26	8 bis < 16	150	300
26 bis < 31	8 bis < 18	150	300
31 bis < 41	8 bis < 18	185	370
41 bis < 51	8 bis < 18	220	440
51 bis < 61	8 bis < 18	260	520
61 bis < 71	8 bis < 18	300	600
71 bis < 81	8 bis < 18	300	600
> 81	10 bis < 18	300	600

***Thrombusauflösung, keine rez. VTE, kein VTE-Tod**

Halton J, Brandao LR, Luciani M, et al: Lancet Haematol 2021; 8: e22-e33

MA-M_Pradaxa-0179

27

Fazit für Klinik und Praxis

EINSTEIN JUNIOR / DIVERSITY

- Außerordentlich schwieriges Kollektiv
- Regime beginnt mit ≥ 5 d bzw 3 Wochen Heparin (Einverständnisprozess!)
- Bei Kindern mit akuter VTE war Rivaroxaban oder Dabigatran vergleichbar wirksam und sicher wie Standardtherapie
- Vorteil der oralen Applikation
- EINSTEIN JUNIOR / DIVERSITY => neue Therapieoptionen
- Kein Ersatz von VKA oder Heparin bei weiteren Indikationen wie mechanische HK oder Fremdoberflächen-TE
- Studien mit Apixaban und Edoxaban laufen
- Studien zu Antiphospholipid-AK /APS wären wünschenswert

MA-M_RIV-DE-1679-1

25-28

Take-Home Message: Kinder und Jugendliche

Bisher bei Antikoagulation keine belastbare Evidenz, dafür hohe Belastung der Kinder (und Eltern)

- Mit Einstein Junior und Diversity erstmals große randomisierte Studien
- Tabletten, Suspension, Pellets) einfache, sichere und wirksame neue Therapieoptionen
- Mit Rivaroxaban: Rezidiv-VTE plus schwere Blutung 70% ↓↓ als Standardtherapie
- Viele zusätzliche wichtige Informationen zur Pathophysiologie, Risikofaktoren und Verlauf von VTE bei Kindern

80

MA-M_RIV-DE-1679-1

Antikoagulantien: Evidenz und Leitlinien
Zusammenfassung

- **Einteilung**
  - Akuttherapie
  - Parenteral
  - HIT
- **Oral (VKA/DOAKs)**
  - Sekundärprophylaxe
  - Langzeittherapie
  - Bes. Patienten / Indikationen

Hämostaseologische Kompetenz und Interdisziplinarität

mehr denn je gefragt

- **Distale Thrombose**
- **Oberflächliche Venenthrombose**
- **Krebs**
- **APS**
- **KHK, AVK**
- **Kinder**