



Antikoagulation bei Leberzirrhose

CHARITÉ-
KRANKENHAUS

Disclosures

Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM

**Principal Investigator,
Consultant or Speakers Bureau:**

**Aspen, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim,
Daiichi-Sankyo, Leo Pharma, Novartis, Pfizer,
Sanofi-Aventis**

Antikoagulation bei Leberzirrhose

Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM

AGENDA

Hämostase bei Leberinsuffizienz

Leberzirrhose und venöse Thromboembolie

Antikoagulation bei VTE und Leberzirrhose

Antikoagulation bei Leberzirrhose

Antikoagulation bei Leberzirrhose

Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM

AGENDA

Hämostase bei Leberinsuffizienz

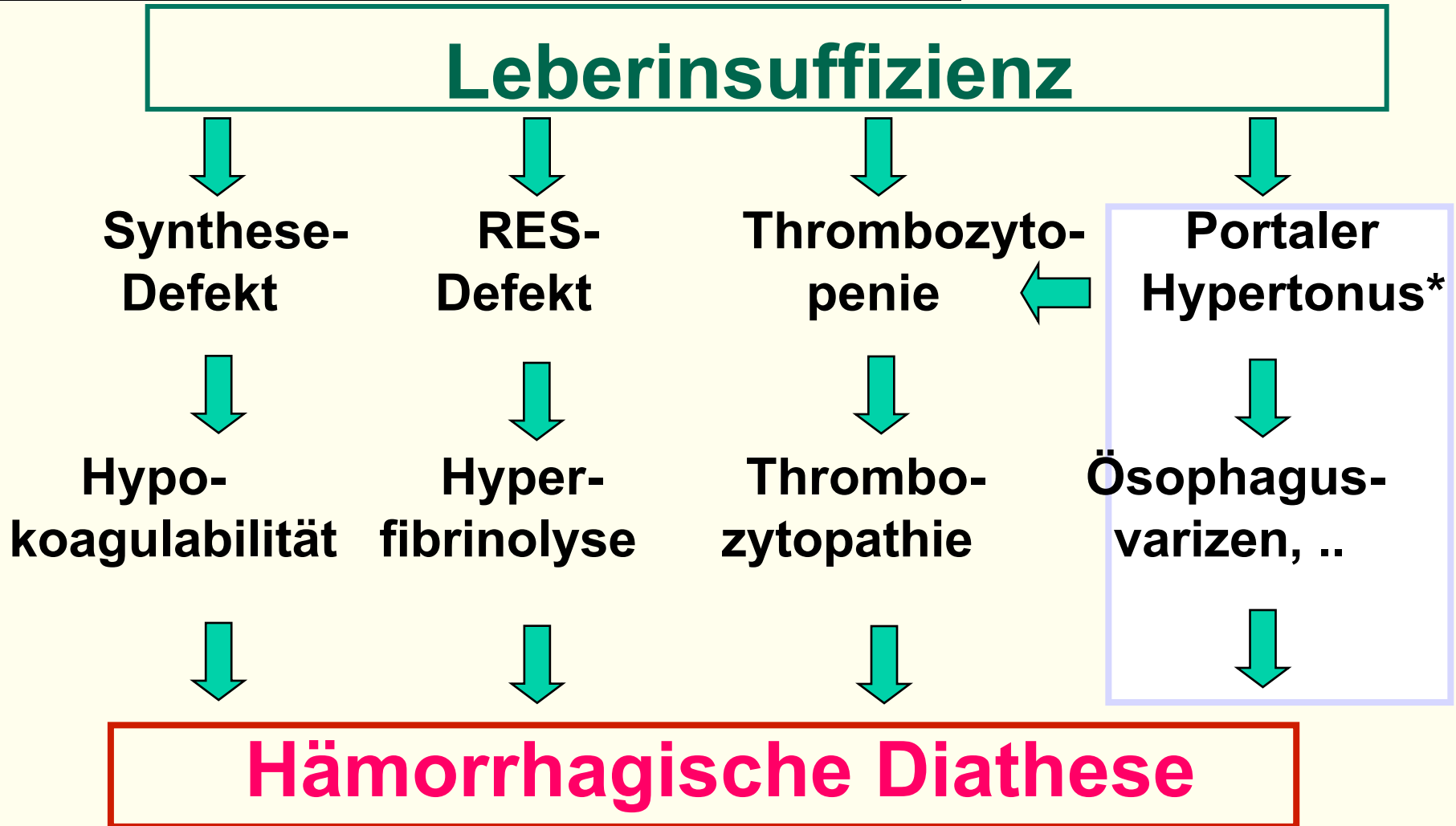
Leberzirrhose und venöse Thromboembolie

Antikoagulation bei VTE und Leberzirrhose

Antikoagulation bei Leberzirrhose

Hämostase und Leberinsuffizienz

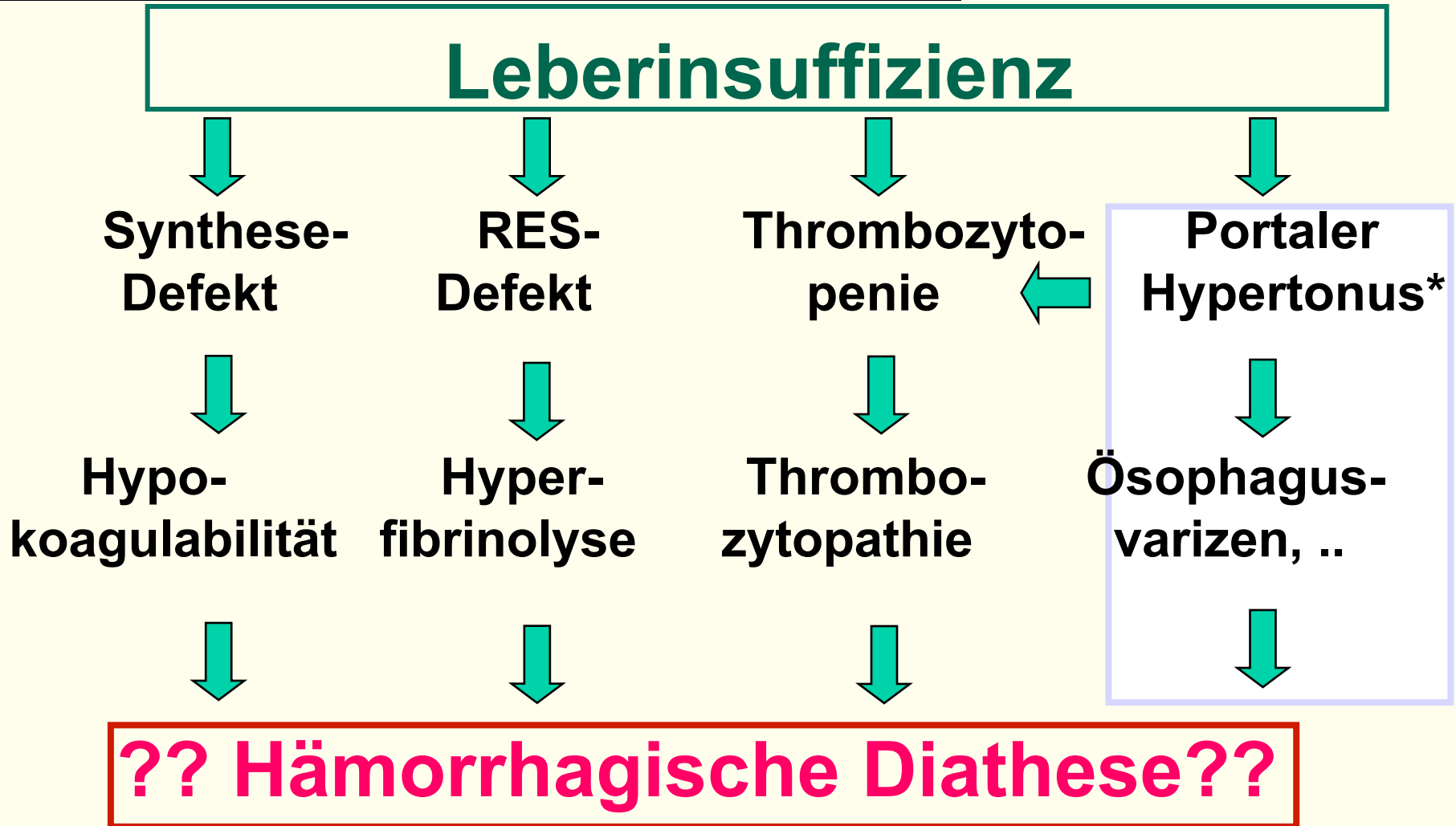
Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM



* „Ungefilterter“ systemischer Einstrom gastrointestinaler „Mediatoren“!
➡ „SEPSIS“

Hämostase und Leberinsuffizienz

Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM



* „Ungefilterter“ systemischer Einstrom gastrointestinaler „Mediatoren“!

➡ „SEPSIS“

Hämostase und Leberinsuffizienz

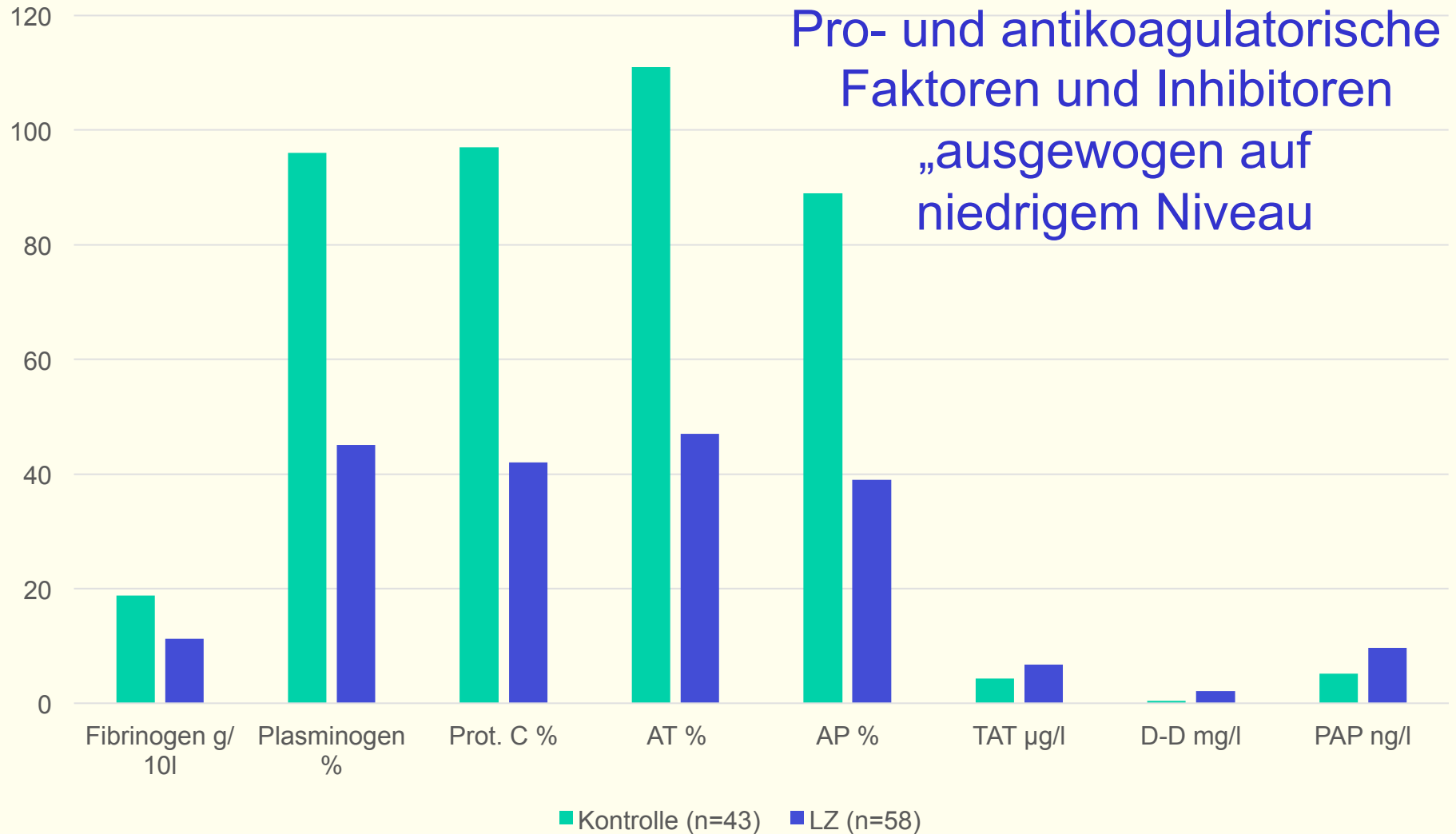
Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM

Quick ↓ (INR↑) aPTT ↑	D-Dimer↑	D-Dimer↑	(vWF/FVIII↑)	Thrombo ↓
hypokoagulo- pathisch	profibrino- lytisch	pro- thrombogen	endotheliale Dysfunktion	
Faktoren ↓	t-PA ↑	Akutphase (vWF↑, F VIII↑)	Prostacyclin ↑,	Thrombo- zytopenie
Vitamin K↓	Antiplasmin ↓	ADAMTS13↓	NO ↑	Thr-pathie
Hypo/Dys-Fib.	TAFI ↓	Protein C ↓	vWF/FVIII↑	
		Protein S ↓		
		Antithrombin↓		
		TFPI↓		
		Plasminogen↓		
		PAI-1↑		

Toxineinschwemmung, Infektion, Sepsis, Nierenfunktionsstörung

Hämostase und Leberinsuffizienz

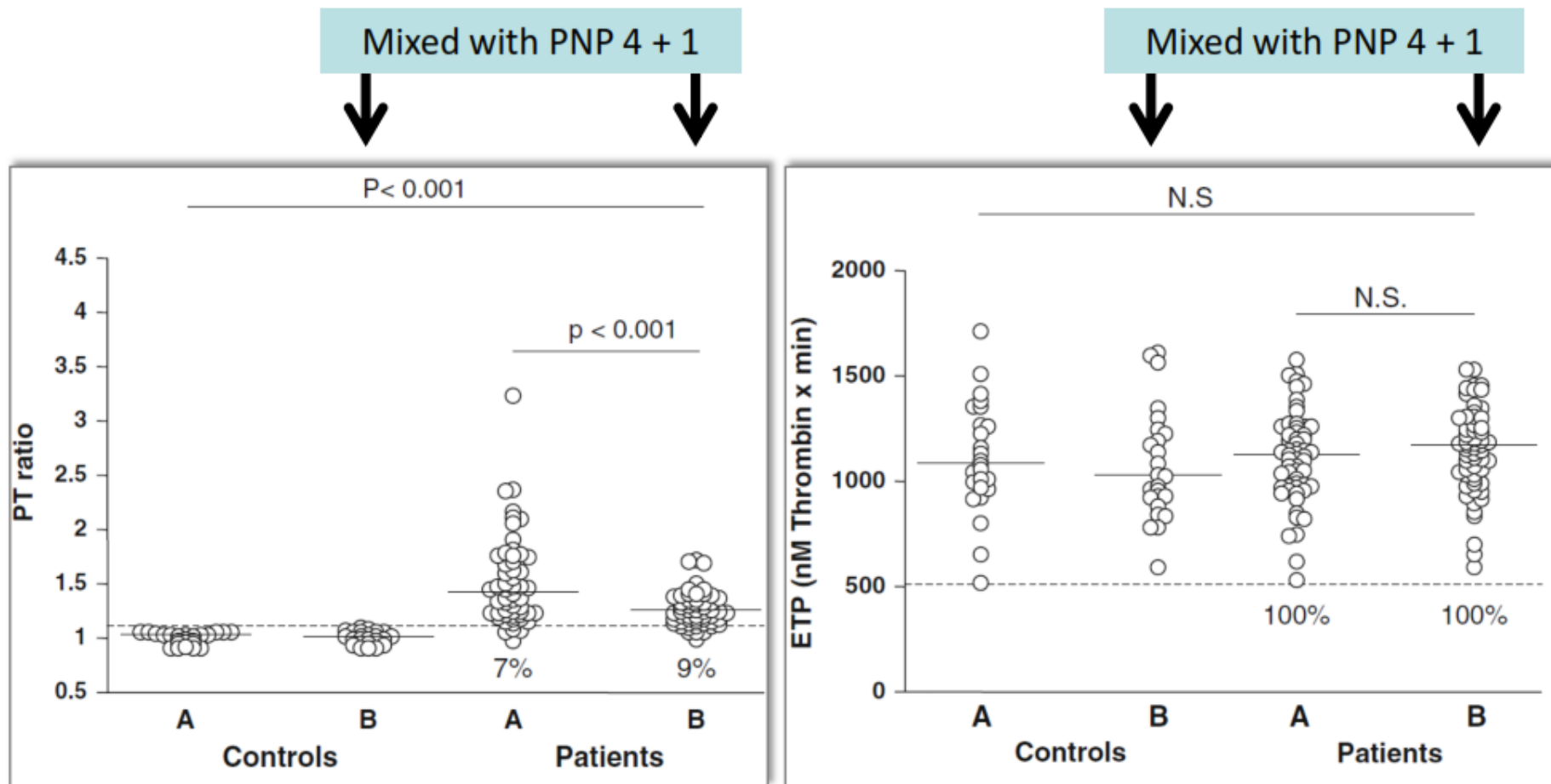
Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM



Riess H et al. 1994

Leberinsuffizienz und Thrombingeneration !!

Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM



PNP pooled normal plasma
ETP Endogenes Thrombinpotential

Tripodi et al. Intern Emerg Med 2012

Antikoagulation bei Leberzirrhose

Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM

AGENDA

Hämostase bei Leberinsuffizienz

Leberzirrhose und venöse Thromboembolie

Antikoagulation bei VTE und Leberzirrhose

Antikoagulation bei Leberzirrhose

Gesundheitsrisiken durch VTE

Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD Study)

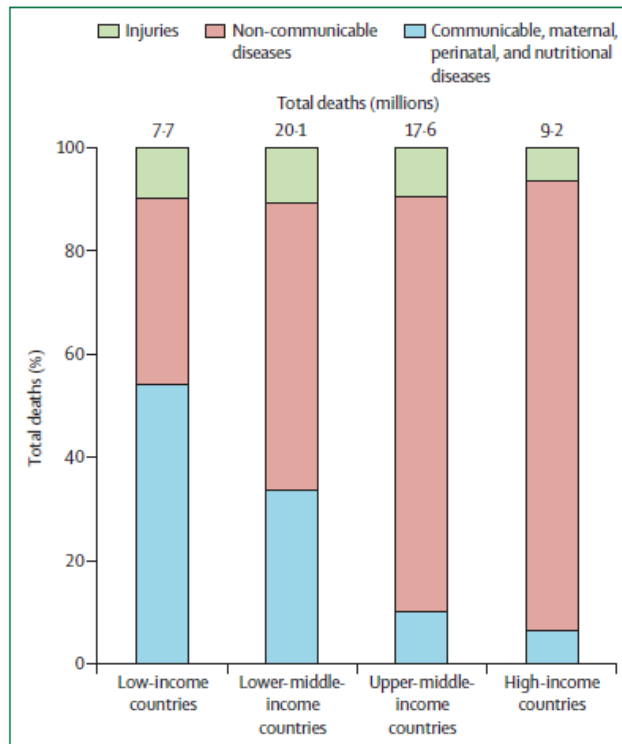


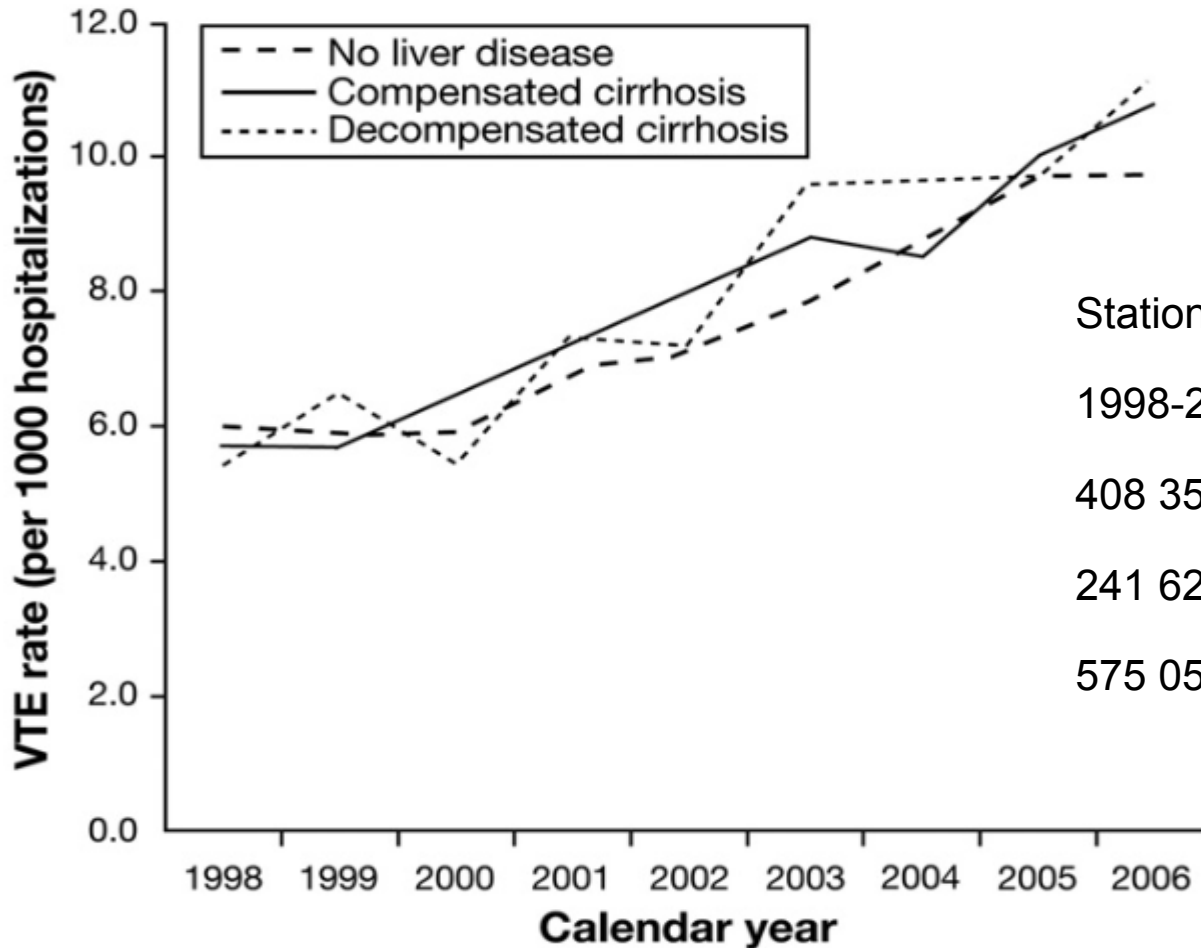
Figure 12: Deaths by broad groups of cause across different income levels, 2011

- 2/3 der Todesfälle: Nicht übertragbare Erkrankungen
- Dabei führend sind Kardiovaskuläre Erkrankungen:
 - akutes Koronarsyndrom
 - Schlaganfall
 - **venöse Thromboembolie**
- Jedes Jahr > 100.000 Menschen allein in Deutschland
- Einer von zehn Todesfällen in der EU durch VTE
- Dies sind mehr Todesfälle durch venöse Thromboembolie (VTE) als durch Prostata- und Brustkrebs, AIDS und Verkehrsunfälle zusammen!

Jamison DT, Summers LH, Alleyne G, Arrow KJ, Berkley S, Binagwaho A, Bustreo F, Evans D, Feachem RG, Frenk J, Ghosh G, Goldie SJ, Guo Y, Gupta S, Horton R, Kruk ME, Mahmoud A, Mohohlo LK, Ncube M, Pablos-Mendez A, Reddy KS, Saxenian H, Soucat A, Ulltveit-Moe KH, Yamey G. Global health 2035: a world converging within a generation. Lancet 2013;382:1898-1955

VTE und Leberzirrhose

Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM



Stationäre Aufnahmen ohne VTE

1998-2006 US Datenprojekt

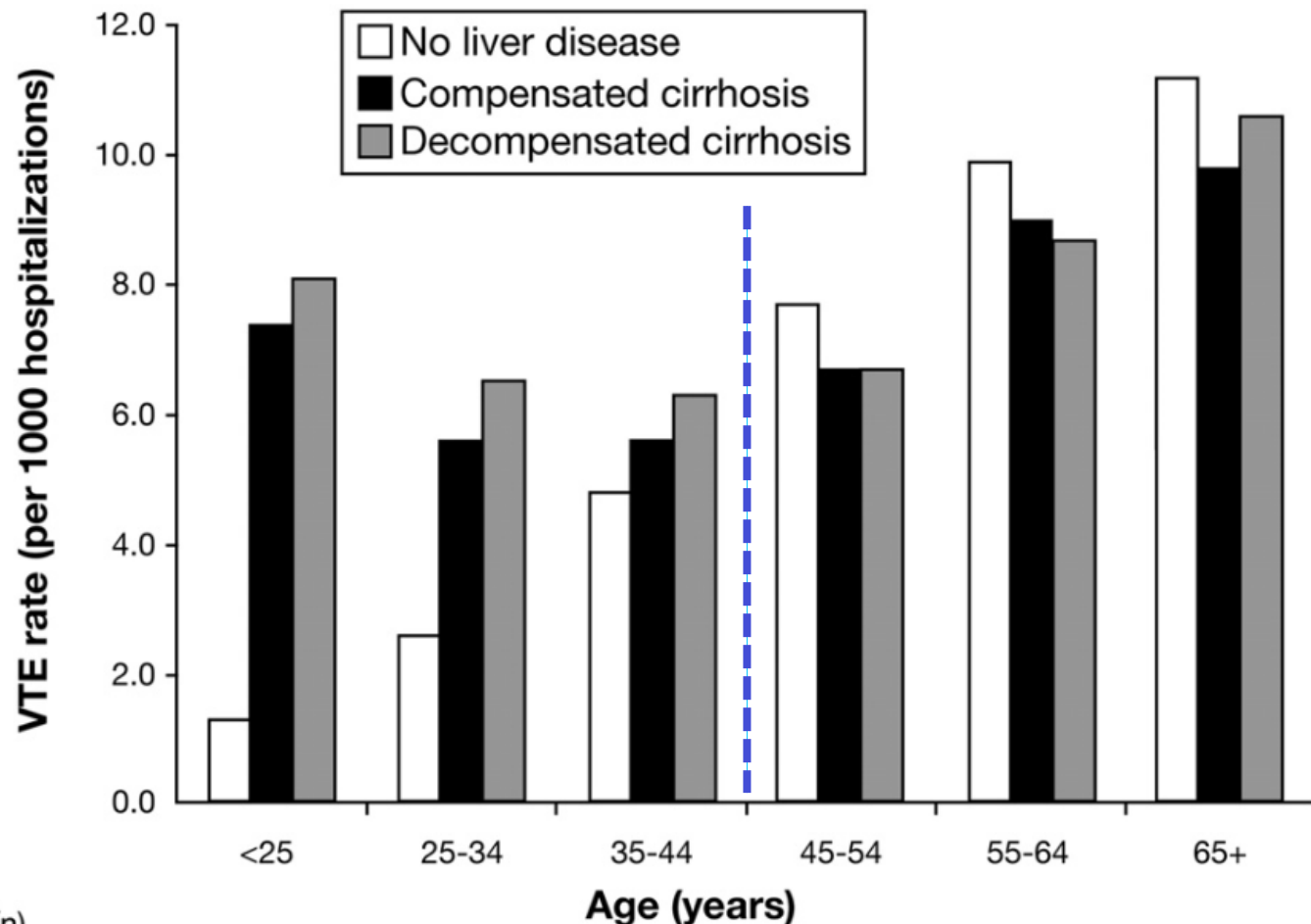
408 353 mit komp.Zirrhose OR 1,23

241 626 mit dekomp. Zirrhose OR 1,39

575 057 ohne Lebererkrankung

VTE und Leberzirrhose

Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM



Sample size (n)

No liver disease	74593	71574	62804	64954	69810	230871
Compensated cirrhosis	3028	10316	47890	116012	89727	141232
Decompensated cirrhosis	889	6372	31717	77164	53702	71769

VTE und Leberzirrhose

Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM

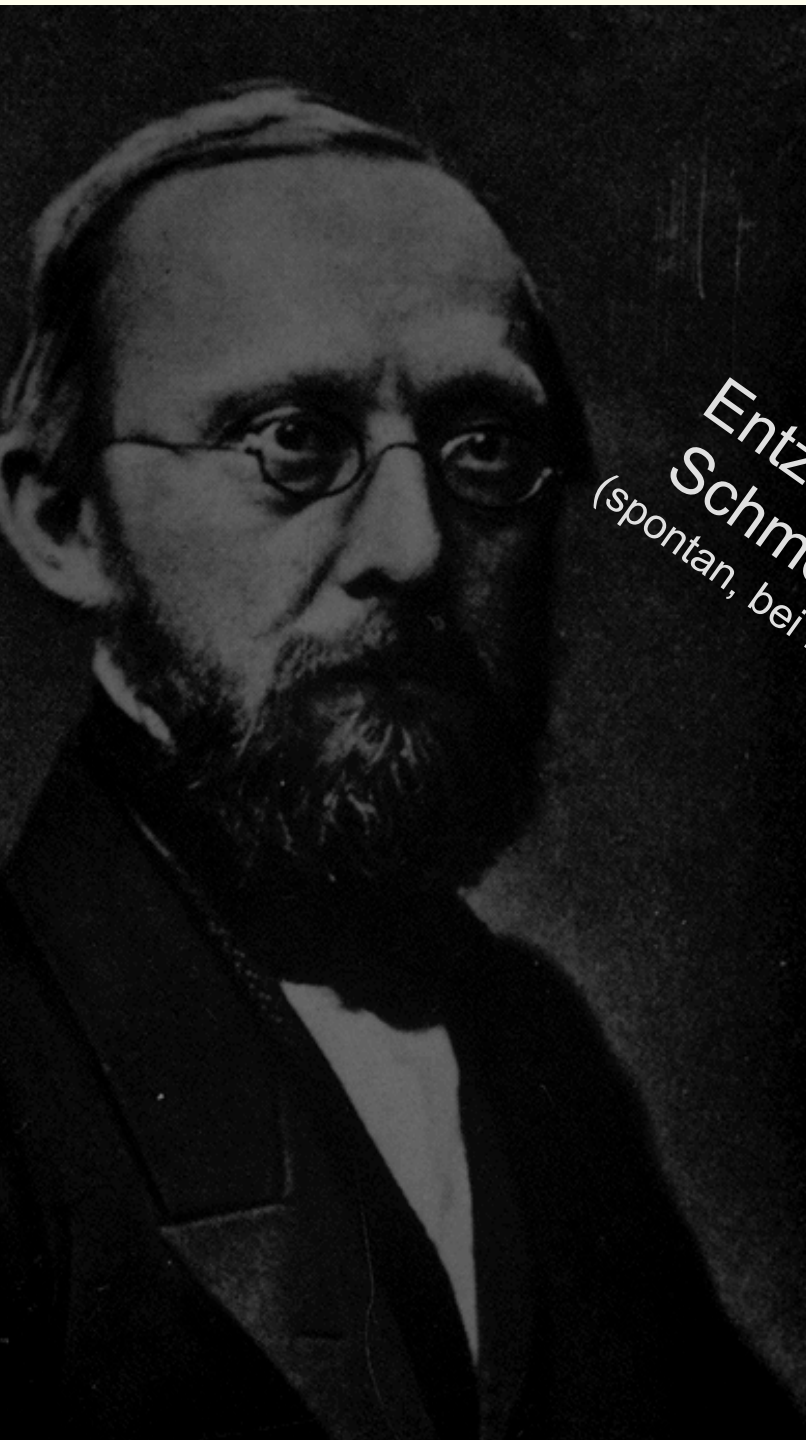
Dänische Case-control-Studie (1980-2005)
an 99,444 VTE Patienten und 496,872 Kontrollen

Relative risks^a (odds ratios) and 95% CIs for VTE

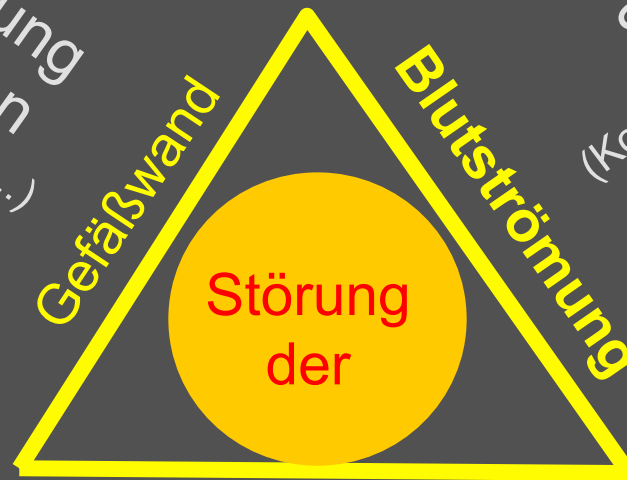
Variable	All venous thromboembolism		Unprovoked venous thromboembolism	
	Crude RR	Adjusted ^b RR	Crude RR	Adjusted ^c RR
Liver cirrhosis	2.60 (2.34–2.88)	1.74 (1.54–1.95)	2.88 (2.52–3.29)	2.06 (1.79–2.38)
Non-cirrhotic liver disease	2.54 (2.36–2.73)	1.87 (1.73–2.03)	2.84 (2.59–3.11)	2.10 (1.91–2.31)
Liver cirrhosis and HCC	2.64 (2.38–2.93)	1.75 (1.56–1.97)	2.90 (2.54–3.32)	2.08 (1.81–2.40)

HCC, hepatocellular carcinoma.

^aComputed with conditional logistic regression. ^bAdjusted for cancer, fractures, trauma, surgery, pregnancy, Charlson Index, psychiatric diseases, and obesity. ^cAdjusted for Charlson Index, psychiatric diseases, and obesity.



Entzündung
Schmerzen
(spontan, bei Druck,..)



Stauung
(Kollateralen/-dilatation)
Schwellung

Blut-
zusammensetzung

BKS / BSG
Thrombophilie

Leberzirrhose und venöse Thromboembolie

Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM

VTE	„Pathophysiologie“	Prevalenz	Mortalität
Pfortader-thrombose	Flussverlang-sammung (Stase), Entzündung (lokal/ systemisch), Thrombophilie	7 - 25 % OR 17	(Blutung↑) (LTX-SAE↑) ((OR 6))
TVT / LE	Thrombophilie, Entzündung (lokal/ systemisch), Hypoalbuminämie	1 - 8 % OR 2,1-3,6	OR 1,66-2,16 (de-/komp.)

Review: Rodriguez-Castro et al. *Liver International* (2012)
Hugenholtz et al, *Blood Rev* (2014),
Aggarwal et al. *World J Gastroenterol* (2014)

Antikoagulation bei Leberzirrhose

Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM

AGENDA

Hämostase bei Leberinsuffizienz

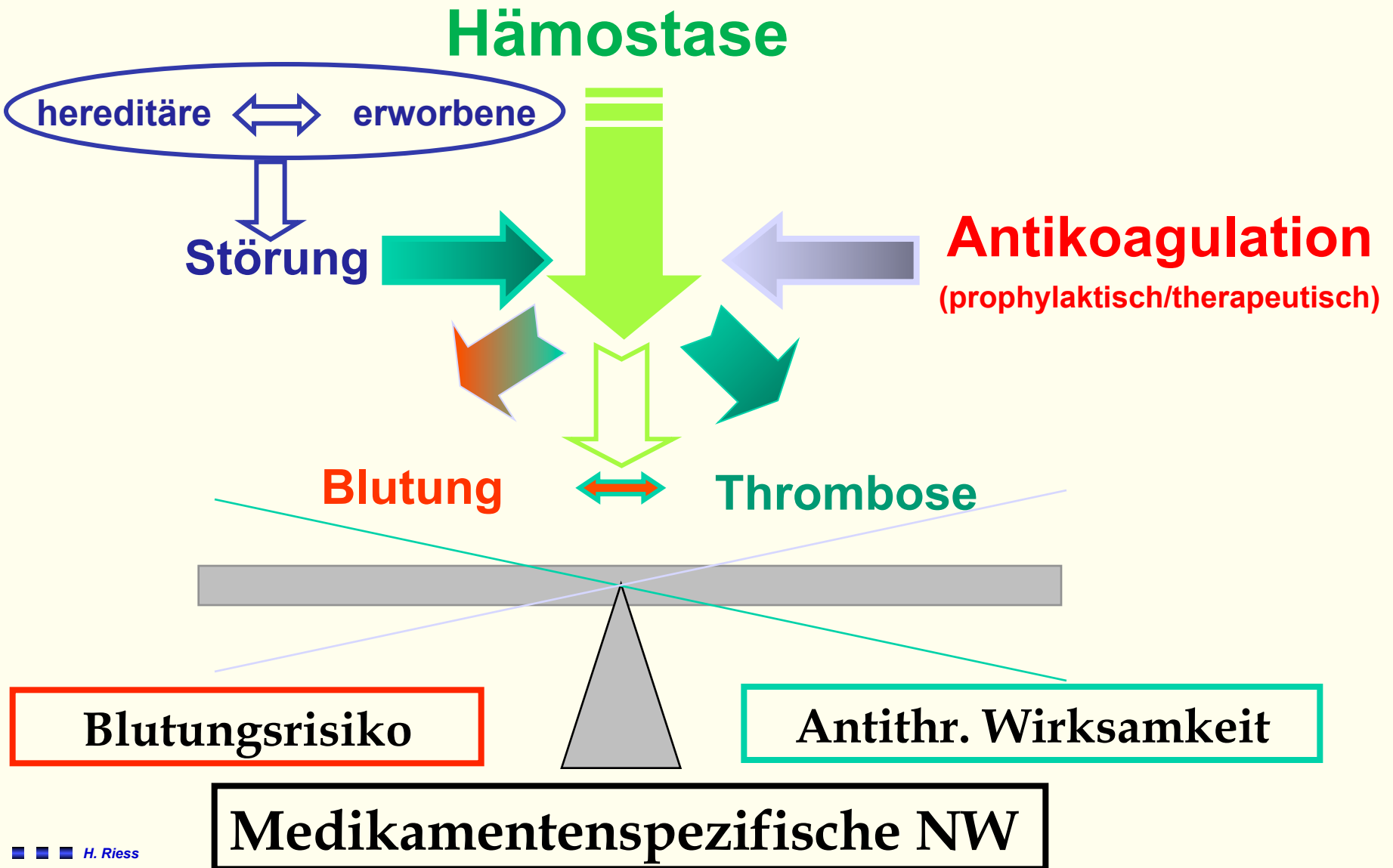
Leberzirrhose und venöse Thromboembolie

Antikoagulation bei VTE und Leberzirrhose

Antikoagulation bei Leberzirrhose

Antikoagulation zur VTE-Prophylaxe bzw. Therapie

Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM



Bedeutung der VTE-Prophylaxe bei Leberzirrhose

Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM

Retrospektive Kohortenstudie 1-12/2009 Saudi Arabien

226 Patienten mit Leberzirrhose (ICD)

zur Inzidenz von VTE (ca. 3%) und der Häufigkeit
von VTE-Prophylaxemaßnahmen

DVT prophylaxis	VTE 6	No VTE 220	OR(95%CI)	P value
All Patients				
Pharmacologic	1/6 (16.7%)	26/220 (11.8%)	1.49 (0.16-13.2)	0.54
Mechanical	2/6 (33.3%)	25/220 (11.9%)	3.9 (0.68-22.4)	0.15
None	3/6 (50%)	169/220 (78%)	0.28 (0.08-1.6)	0.13

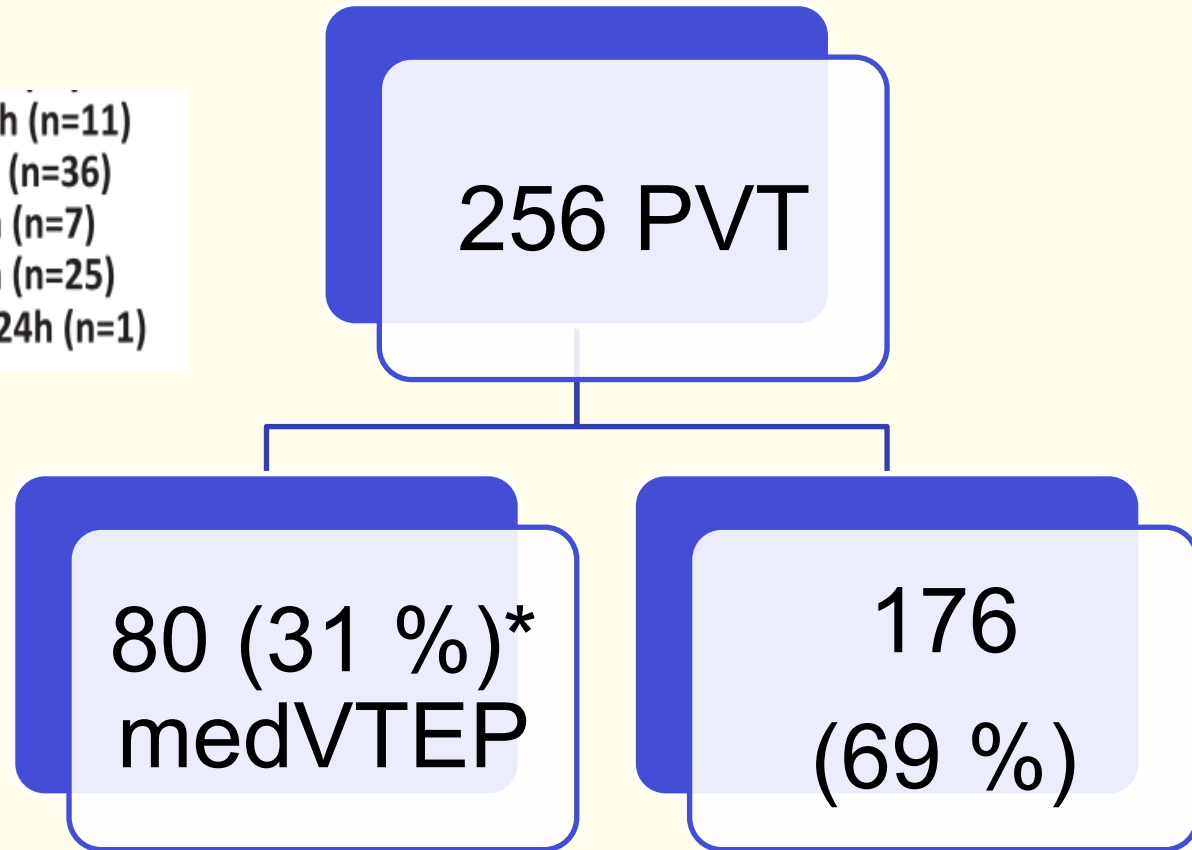
Prophylaxe der Pfortaderthrombose bei Leberzirrhose

Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM

Retrospektive Analyse, USA, 1-12/2012, chron. Lebererkrankungen, INR $\geq 1,5$

- Heparin 5000 units SQ q12h (n=11)
- Heparin 5000 units SQ q8h (n=36)
- Enoxaparin 30 mg SQ q24h (n=7)
- Enoxaparin 40 mg SQ q24h (n=25)
- Fondaparinux 2.5 mg SQ q24h (n=1)

*: älter,
mehr antithromb. Med.
höheres Bili
mehr Thrombozyten



ORs: medVTEP: 3,64, INR:1,31, Thrombo: 0,99

Medikamentöse VTE-Prophylaxe (medVTEP) bei Lebererkrankungen

Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM

Hemorrhage Classification	VTE Prophylaxis (n=80)	No VTE Prophylaxis (n=176)	p-Value
Overall hemorrhage, n (%)	14 (17.5)	13 (7.4)	0.02
Major hemorrhage, n (%)	4 (5.0)	5 (2.8)	0.47
Minor hemorrhage, n (%)	10 (12.5)	8 (4.5)	0.02

VTE = venous thromboembolism.

Outcome	VTE Prophylaxis (n=80)	No VTE Prophylaxis (n=176)	p-Value
Overall mortality, n (%)	6 (7.5)	16 (9.1)	0.67
Hemorrhage-associated mortality, n (%)	1 (1.3)	2 (1.1)	1.00
PRBC transfusion incidence, n (%)	21 (26.3)	33 (18.8)	0.17
Units PRBC transfused, median (raw range)	2 (1–11)	3 (1–12)	0.20
Thrombosis, n (%)	1 (1.3)	7 (4.0)	0.25

VTE = venous thromboembolism; PRBC = packed red blood cell.

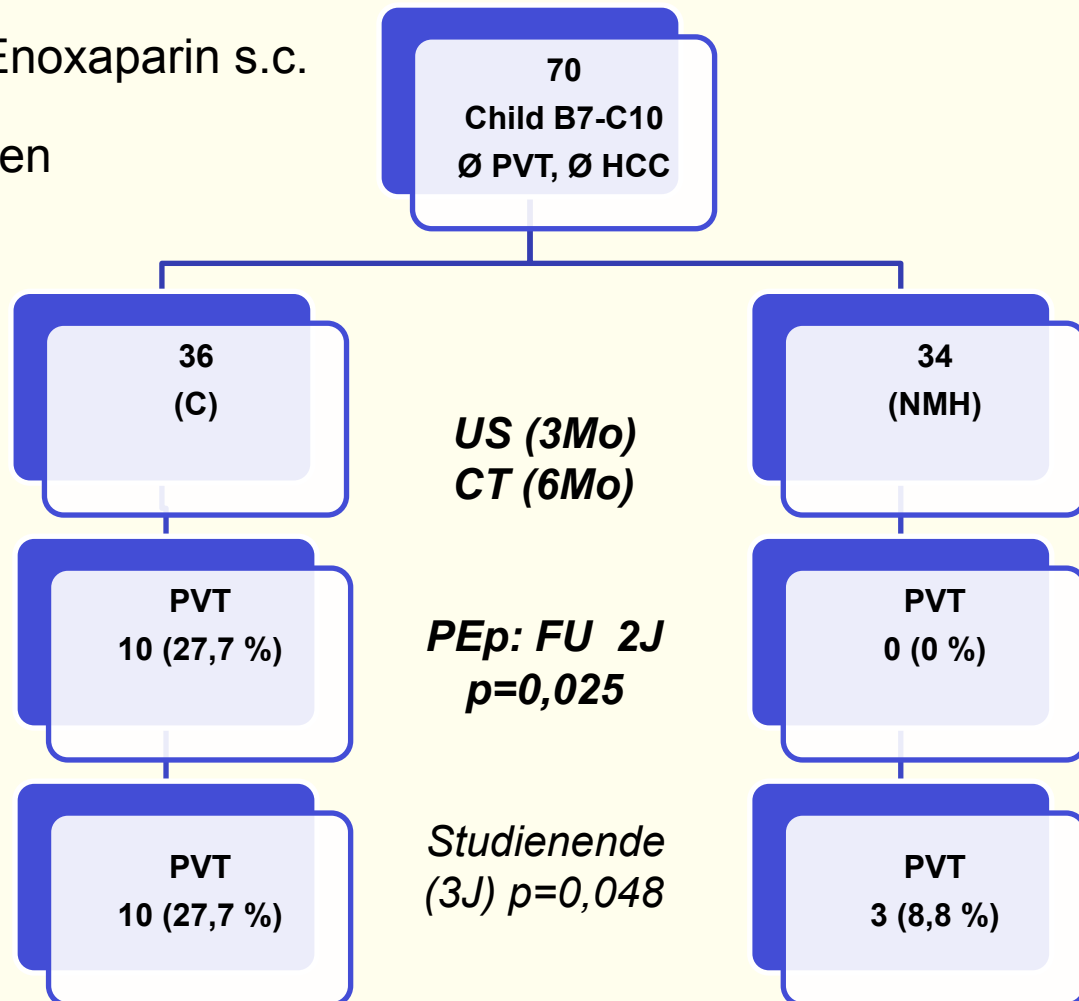
Prophylaxe der PVT durch Antikoagulation bei Leberzirrhose ?

Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM

Offene, prospektiv randomisierte Studie

NMH: 4000 anti-XaE/d Enoxaparin s.c.

für 48 Wochen



Villa et al. Gastroenterology 2012

Prophylaxe der PVT durch Antikoagulation bei Leberzirrhose ?

Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM

Offene, prospektiv randomisierte Studie

NMH: 4000 anti-XaE/d Enoxaparin s.c.

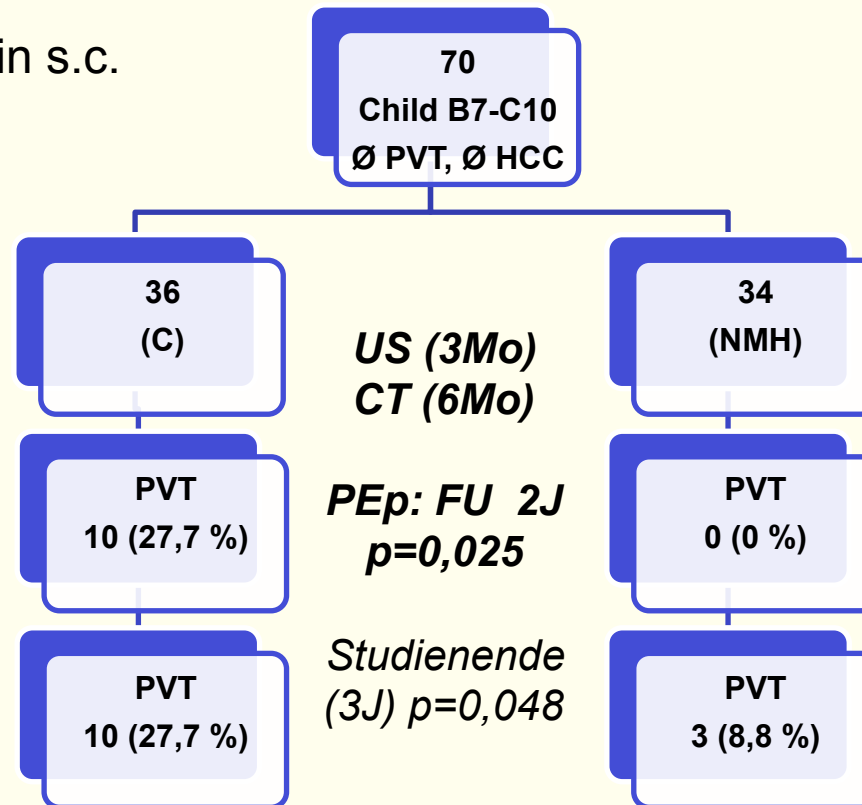
für 48 Wochen

Sicherheit:

Reversible Zunahme der
Thrombozytopenie unter
Enoxaparin

(baseline → 48 Wo → 96 Wo
100 ± 42 → 56 ± 78 → 103 ± 63)

Keine vermehrten Blutungen



VTE, Antikoagulation und Thrombozytopenie

Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM

Safety and Efficacy of Anticoagulation Therapy With Low Molecular Weight Heparin for Portal Vein Thrombosis in Patients With Liver Cirrhosis

Lucio Amitrano, MD, Maria Anna Guardascione, MD,* Antonella Menchise, MD,*
Rossana Martino, MD,* Mariano Scaglione, MD,† Sabrina Giovine, MD,†
Luigia Romano, MD,† and Antonio Balzano, MD**

N	28
NMH (Enoxaparin)	200 U/kg/d
Dauer	≥ 6 Monate → 11 Monate
Thrombozyten bei Beginn	59 000 (23-138 000) /μl
Thrombozyten am Ende	58 000 (24-131 000) /μl
Keine rel. Blutungskomplikationen	Hkt 31 (25-45) → 32 (25-40)
2x hypertensive Gastropathie	Hb↓ 1,5 bzw 2 g/dl → Fe-Subst.

(J Clin Gastroenterol 2010;44:448–451)

Antikoagulation bei nicht-maligner PVT

Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM

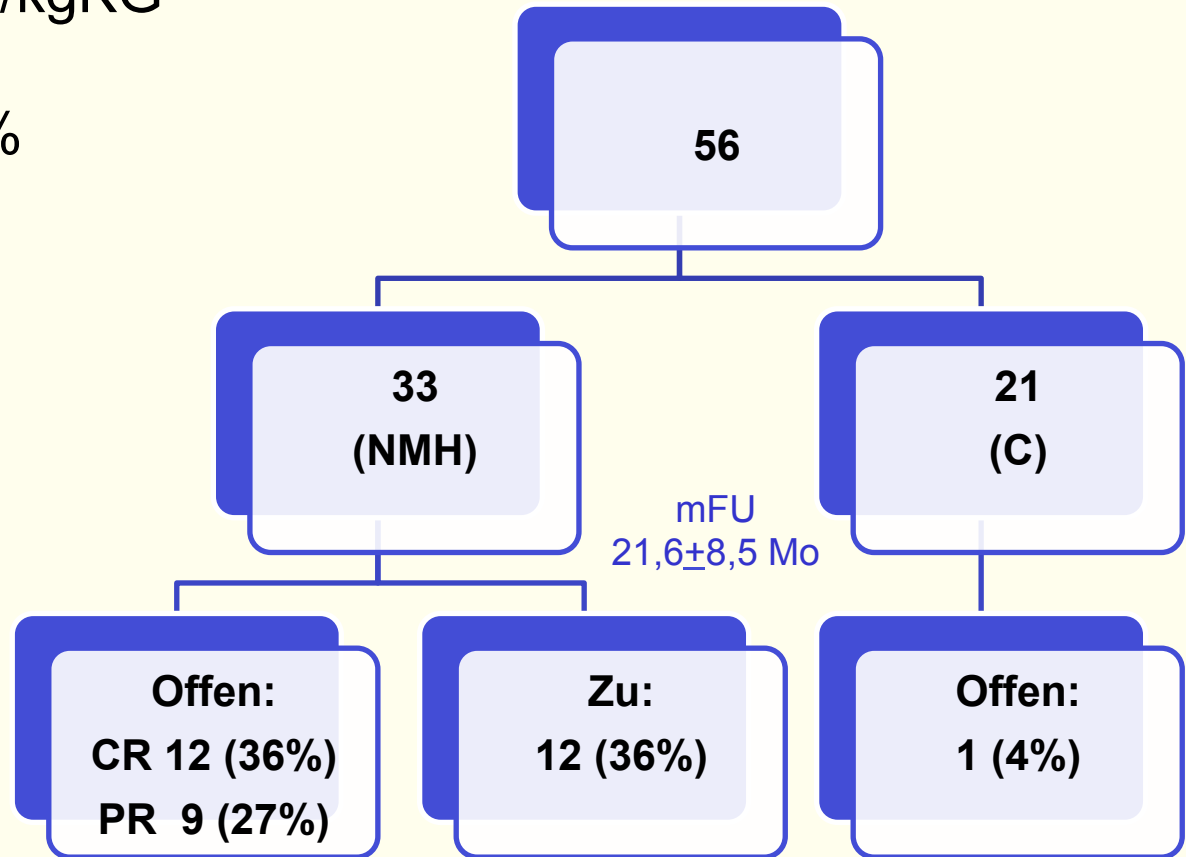
ANTIKOAGULATION:

Nadroparin 95 anti-XaE/kgKG

≥14 Tage nach Banding

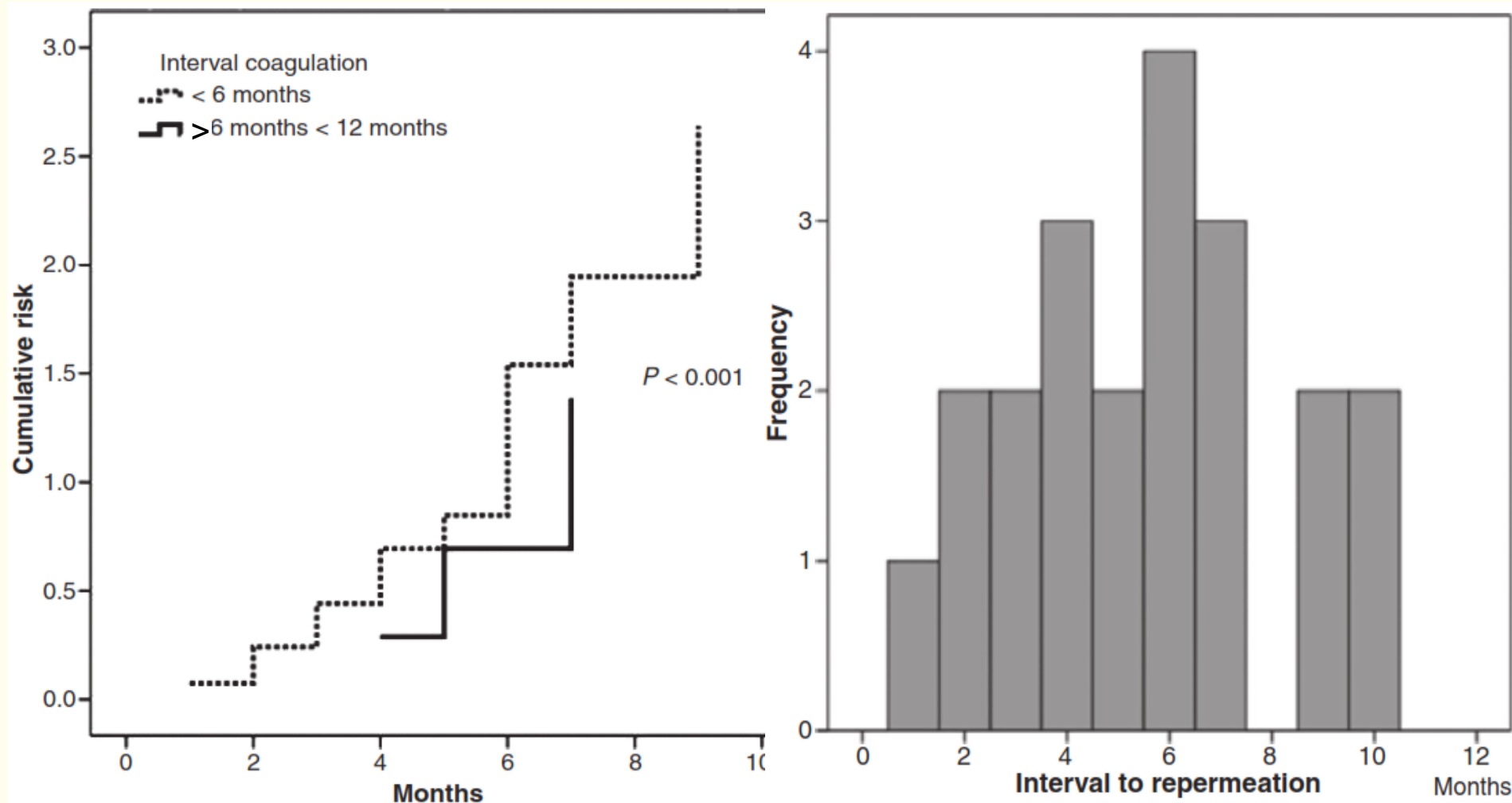
Dosisreduktion um 40 %

bei Thr < 50 000/μl



Antikoagulation bei nicht-maligner PVT

Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM



Antikoagulation bei Pfortaderthrombose und Leberzirrhose

Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM

Series published on anticoagulation therapy for portal vein thrombosis in cirrhosis patients

Reference	Patients treated (n)	Treatment protocol	Repermeation (n)	Complications
Senzolo (2)	33	LMWH 95 anti-Xa U/Kg body weight tid*	12 complete 9 partial	1 HIT; 1 non-variceal bleeding
Delgado (65)	55	LMWH in 47 patients; 21 were shifted to VKA after a mean of 17 days VKA in 8 patients Target INR: 2.5 (range 2–3)	25 complete 8 partial	5 non-variceal bleeding 6 variceal bleeding
Amitrano (19)	28	Enoxaparin 200 U/kg/d	21 complete 2 partial	None related to anticoagulation
Francoz (5)	19	LMWH 5700 UI/d; followed by VKA Target INR range 2–3	8 complete	None related to anticoagulation

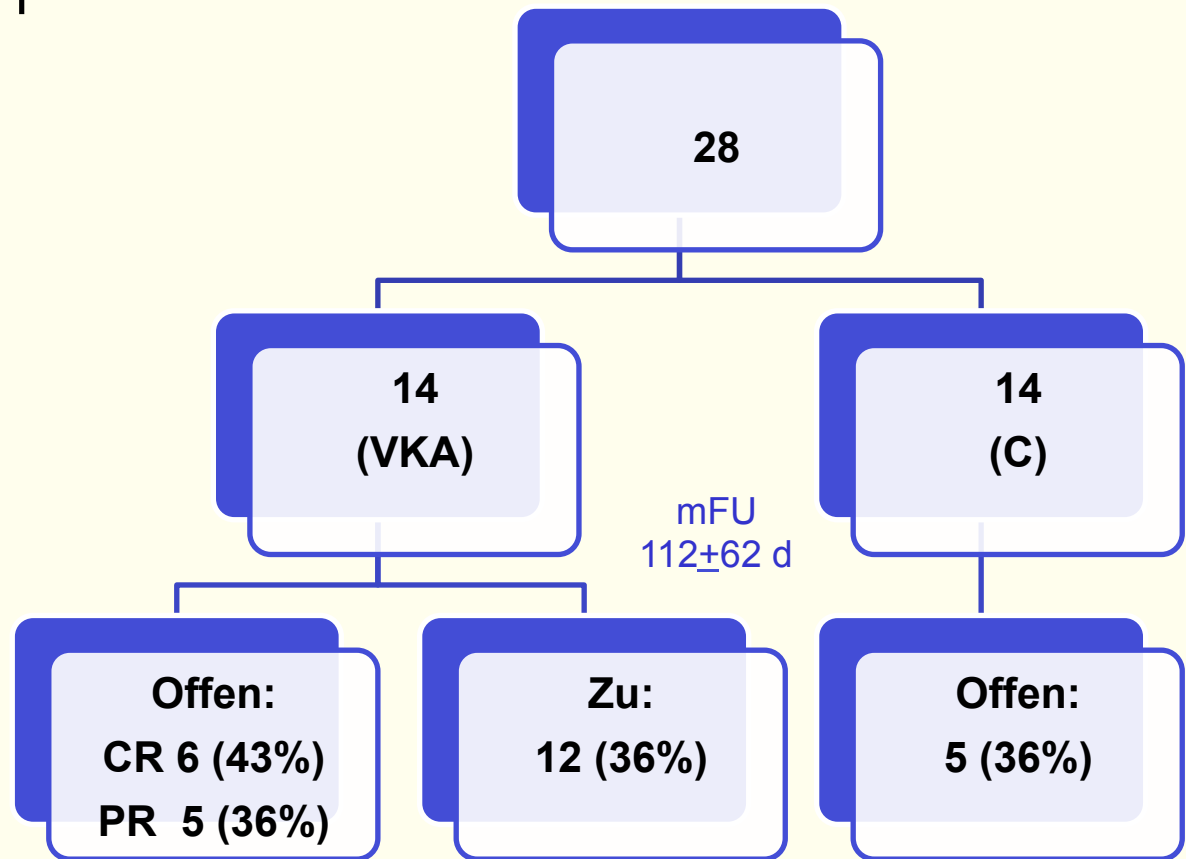
*LMWH dose was reduced by 40% in patients with platelet count below 50 000 u/L.

Review: Rodriguez-Castro et al. Liver International (2012)

Antikoagulation bei nicht-maligner PVT

Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM

ANTIKOAGULATION:
Warfarin INR $1,91 \pm 0,41$



Antikoagulation bei Leberzirrhose

Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM

AGENDA

Hämostase bei Leberinsuffizienz

Leberzirrhose und venöse Thromboembolie

Antikoagulation bei VTE und Leberzirrhose

Antikoagulation bei Leberzirrhose

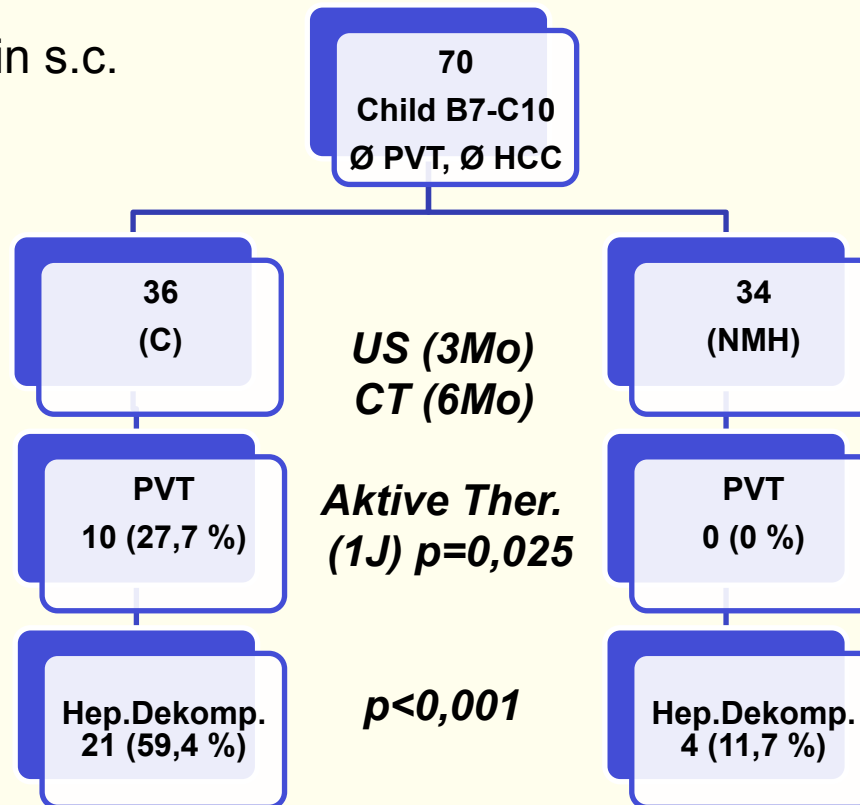
Prophylaxe der PVT durch Antikoagulation bei Leberzirrhose ?

Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM

Offene, prospektiv randomisierte Studie

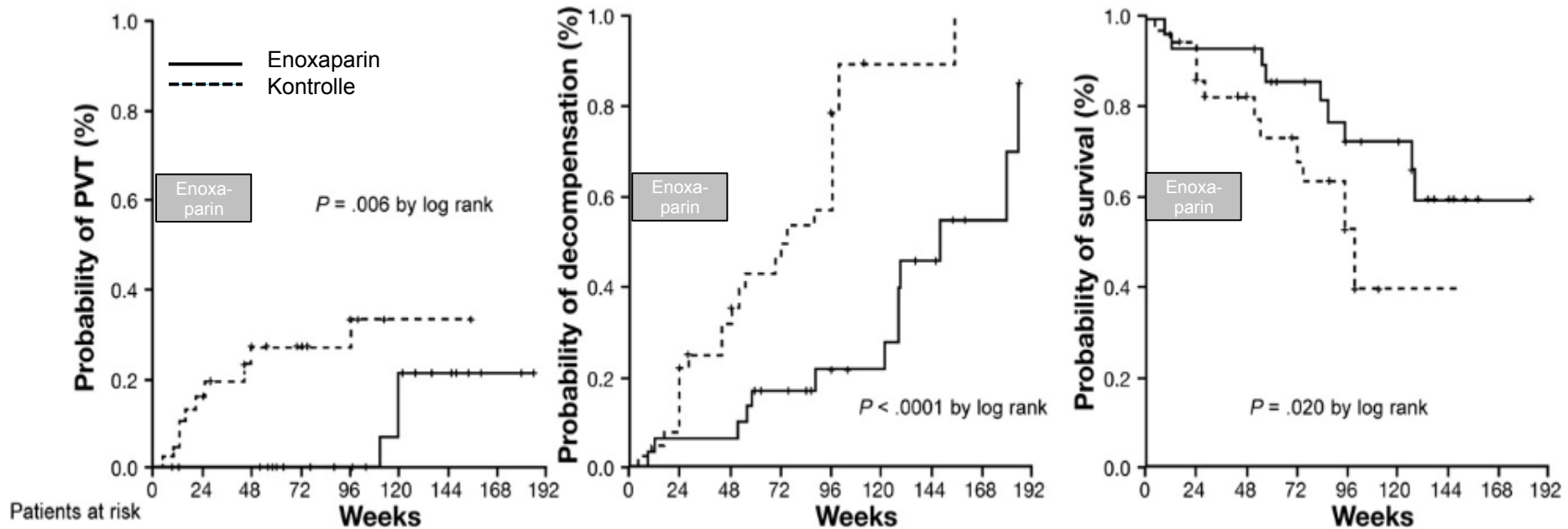
NMH: 4000 anti-XaE/d Enoxaparin s.c.

Für 48 Wochen



Prophylaxe der PVT durch Antikoagulation bei Leberzirrhose ?

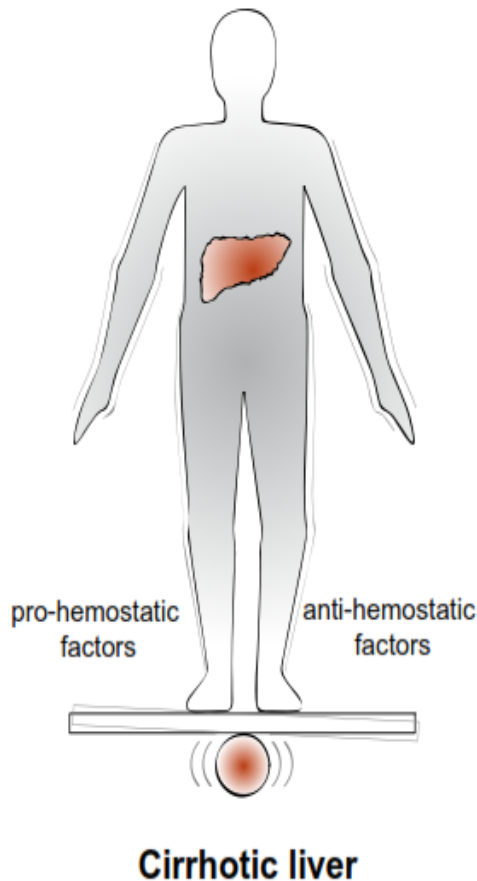
Charité - Universitätsmedizin Berlin – CVK und CCM



	Bilirubin level, mg%	P	Albumin level, g/L	P	INR, %	P	Creatinine level, mg%	P
Enoxaparin-treated patients								
Baseline (n = 30)	2.3 ± 1.3	.039	3.2 ± 0.6	.018	1.3 ± 0.2	.004	0.7 ± 0.2	.338
48 weeks	1.7 ± 1.0		3.7 ± 0.4		1.2 ± 0.2		0.7 ± 0.1	
Baseline (n = 25)	2.1 ± 1.0	.845	3.2 ± 0.4	.991	1.3 ± 0.1	1.000	0.7 ± 0.2	.377
96 weeks	2.0 ± 1.3		3.3 ± 0.7		1.3 ± 0.1		0.7 ± 0.1	
Controls								
Baseline (n = 32)	2.4 ± 2.0	.780	3.2 ± 0.6	.614	1.3 ± 0.3	.401	0.7 ± 0.4	.021
48 weeks	2.6 ± 3.4		3.1 ± 0.5		1.4 ± 0.4		0.9 ± 0.5	
Baseline (n = 27)	2.2 ± 1.8	.164	3.1 ± 0.6	.113	1.3 ± 0.3	.880	0.8 ± 0.5	.030
96 weeks	4.4 ± 6.2		2.8 ± 0.7		1.9 ± 1.2		1.5 ± 1.1	

NOTE. Data were analyzed by paired *t* test comparing baseline levels with data at 48 and 96 weeks. Villa et al. Gastroenterology 2012

Zusammenfassung



- Die Parameter der „Routinegerinnung“ (Quick, aPTT, Thrombozyten) spiegeln nicht die in-vivo Situation wider !
- Patienten mit Leberzirrhose haben ein (erhöhtes) VTE-Risiko !
→ VTE-Prophylaxe erwägen !!
- Bei VTE ist eine therapeutische Antikoagulation (bevorzugt NMH) sicher durchführbar !
- Die Antikoagulation ist zur Therapie und Prophylaxe der PVT geeignet !
- Ein positiver Effekt der Antikoagulation auf die Leberzirrhose wird vermutet !

Vielen Dank..



...für Ihre Aufmerksamkeit!