

26.01.2018

# Erhöhtes Thromboserisiko bei Zirrhose Antikoagulation sinnvoll?

---

Eckart Schott

Klinik für Innere Medizin II – Gastroenterologie, Hepatologie und Diabetologie  
Helios Klinikum Emil von Behring

- **Stellt die Leberzirrhose per se eine Indikation zur Antikoagulation dar?**
- **Stellt die Leberzirrhose ein Thromboserisiko dar?**
- **Stellt die Thrombose ein Risiko für eine Leberfibrose dar?**
- **Ist Antikoagulation bei Pfortaderthrombose sinnvoll?**
- **Wie führt man bei Leberzirrhose eine Antikoagulation durch?**
- **Verschlechtert Antikoagulation bei Zirrhose das Outcome bei GI-Blutungen?**

**Stellt die Leberzirrhose per se eine Indikation zur Antikoagulation dar?**

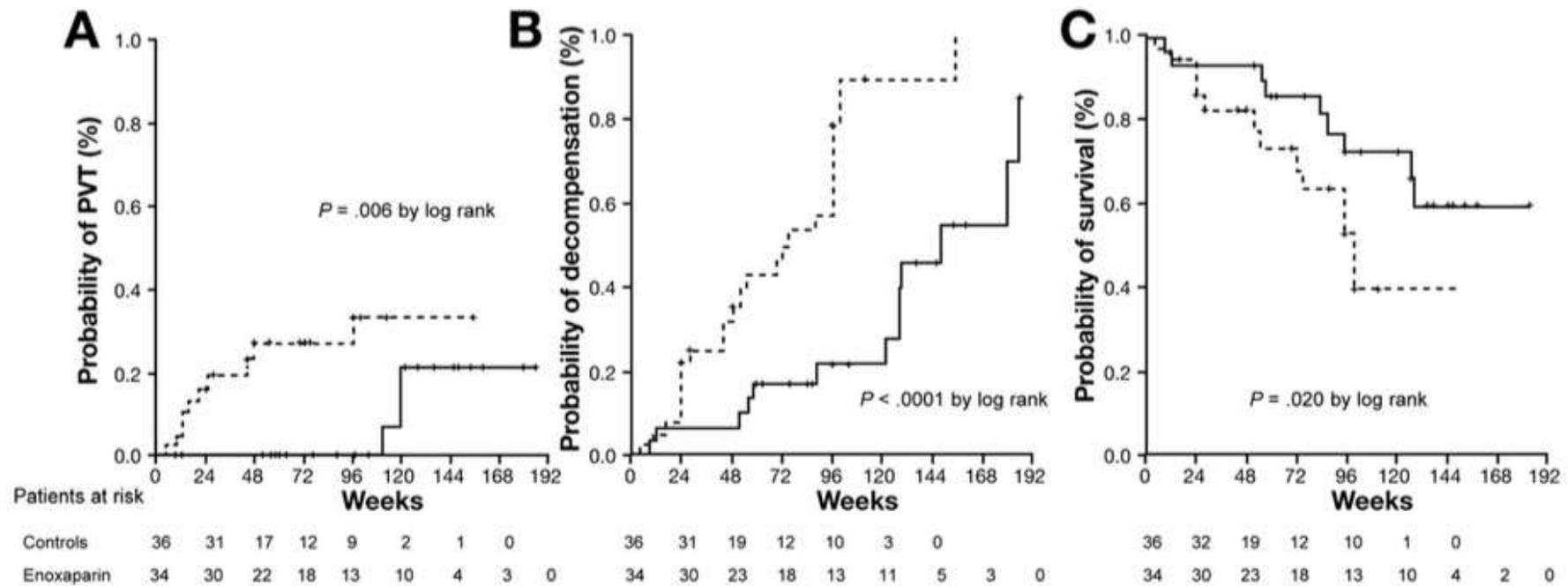
**—**

## **Enoxaparin Prevents Portal Vein Thrombosis and Liver Decompensation in Patients With Advanced Cirrhosis**

ERICA VILLA,\* CALOGERO CAMMÀ,<sup>‡</sup> MARCO MARIETTA,<sup>§</sup> MONICA LUONGO,\* ROSINA CRITELLI,\* STEFANO COLOPI,<sup>||</sup> CRISTINA TATA,<sup>||</sup> RAMONA ZECCHINI,\* STEFANO GITTO,\* SALVATORE PETTA,<sup>‡</sup> BARBARA LEI,\* VERONICA BERNABUCCI,\* RANKA VUKOTIC,\* NICOLA DE MARIA,\* FILIPPO SCHEPIS,\* AIMILIA KARAMPATOU,\* CRISTIAN CAPORALI,<sup>||</sup> LUISA SIMONI,<sup>¶</sup> MARIAGRAZIA DEL BUONO,\* BEATRICE ZAMBOTTO,\* ELENA TUROLA,\* GIOVANNI FORNACIARI,<sup>#</sup> SUSANNA SCHIANCHI,<sup>#</sup> ANNA FERRARI,\* and DOMINIQUE VALLA<sup>\*\*.</sup><sup>††.</sup><sup>§§</sup>

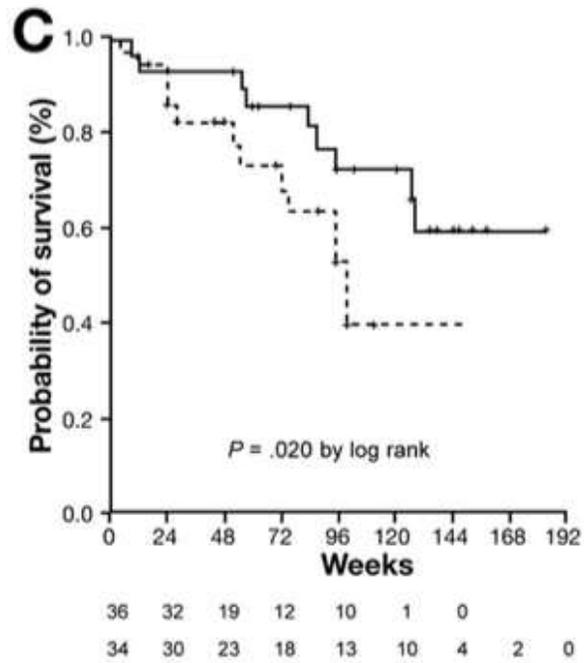
*\*Department of Gastroenterology, Azienda Ospedaliero-Universitaria and University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; †Sezione di Gastroenterologia, Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, University of Palermo, Palermo, Italy; §Department of Haematology, ||Department of Radiology, ¶Haematology Laboratory, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Modena, Italy; #Azienda Santa Maria Nuova, Reggio Emilia, Italy; \*\*Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon, APHP, Clichy, France; and ††Université Paris-Diderot, and §§INSERM U773-CRB3, Paris, France*

# Thromboseprophylaxe bei Zirrhose

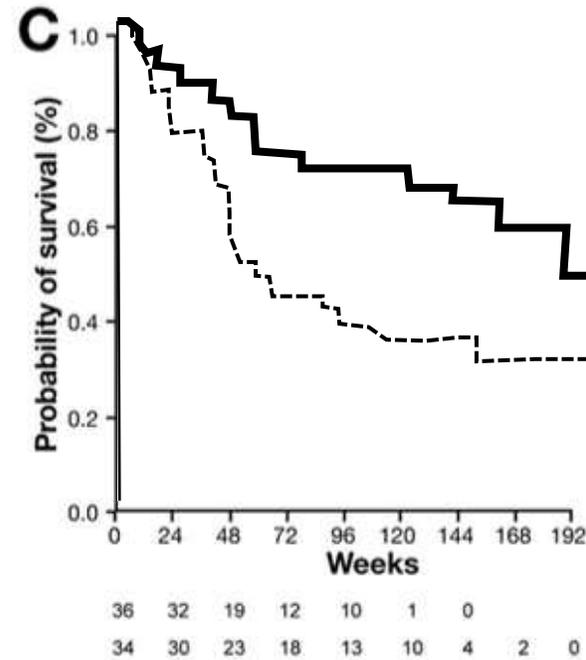


# Thromboseprophylaxe bei Zirrhose

2012



2016



**Stellt die Leberzirrhose ein  
Thromboserisiko dar?**

—

# Thromboserisiko bei Zirrhose

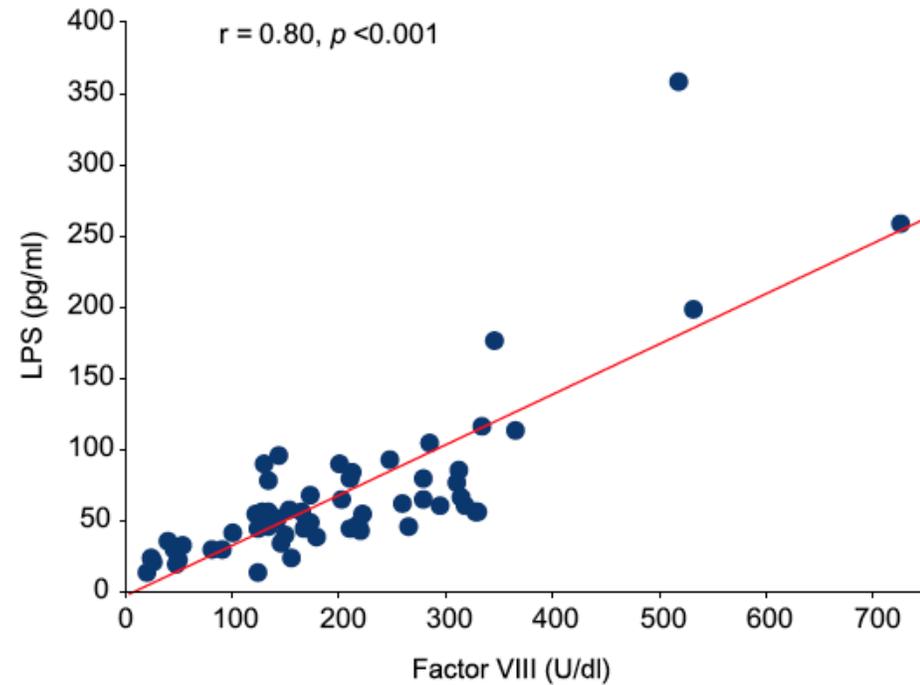
Serum von 131 Patienten mit Zirrhose und 134 gesunden Probanden

Parameters	Patients		Controls		P value
	N	Median (range)	N	Median (range)	
PT ratio <sup>a</sup>	124	1.20 (0.95–3.31)	32	0.99 (0.88–1.13)	<.001
Factor VIII (%) <sup>b</sup>	130	157 (87–378)	35	107 (84–160)	<.001
Factor V (%) <sup>b</sup>	84	80 (19–177)	30	125 (60–209)	<.001
Protein C (%) <sup>b</sup>	84	44 (11–95)	34	101 (76–134)	<.001
Antithrombin (%) <sup>b</sup>	131	60 (13–96)	36	99 (80–124)	<.001
Factor II (%) <sup>b</sup>	116	46 (10–89)	13	87 (55–139)	<.001

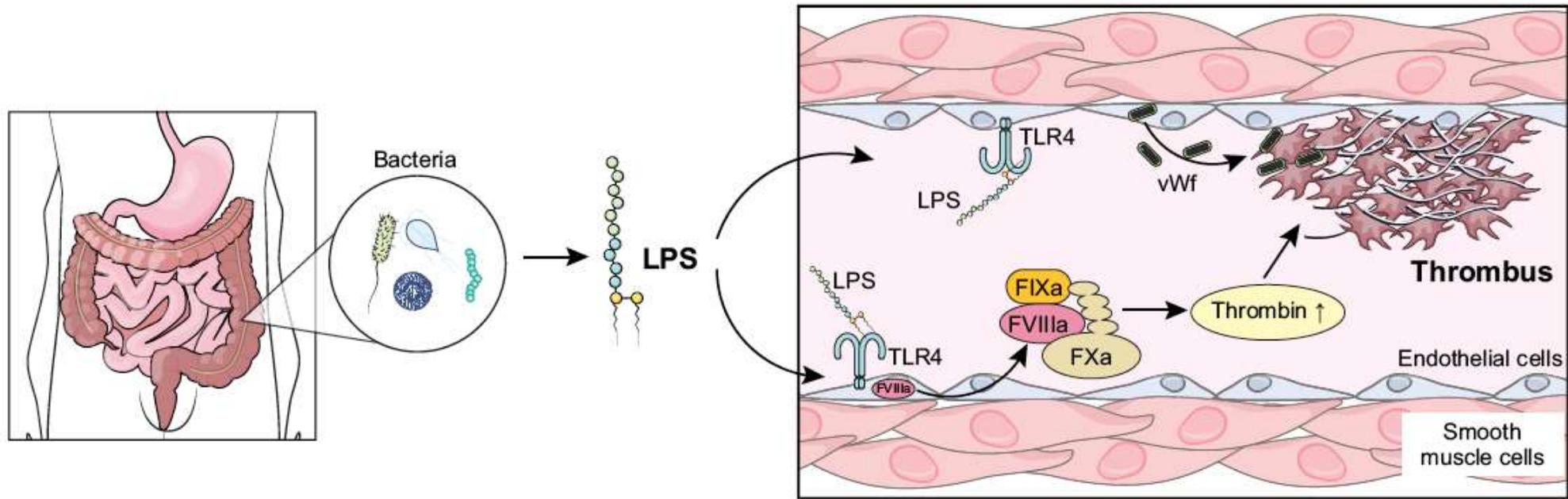
# Thromboserisiko bei Zirrhose

	Controls (N = 61)	Cirrhotic patients (N = 61)	p value
Age, years	65 ± 9	63.2 ± 13.3	0.1968 <sup>¶</sup>
Male, n (%)	42 (69)	42 (69)	0.1000 <sup>*</sup>
Comorbidities			
CVD, n (%)	12 (35)	12 (20)	0.1000 <sup>*</sup>
Diabetes, n (%)	17 (28)	17 (28)	0.1000 <sup>*</sup>
Factor VIII (U/dl)	39.0 [26.0–47.0]	172.0 [130.0–278.0]	<0.001 <sup>§</sup>
vWf (U/dl)	57.0 [48.0–65.0]	265.0 [185.0–366.0]	<0.001 <sup>§</sup>
LPS (pg/ml)	23.0 [7.0–34.0]	55.8 [42.2–79.9]	<0.001 <sup>§</sup>
16S rDNA (% positivity)**	3	88	<0.001 <sup>§</sup>

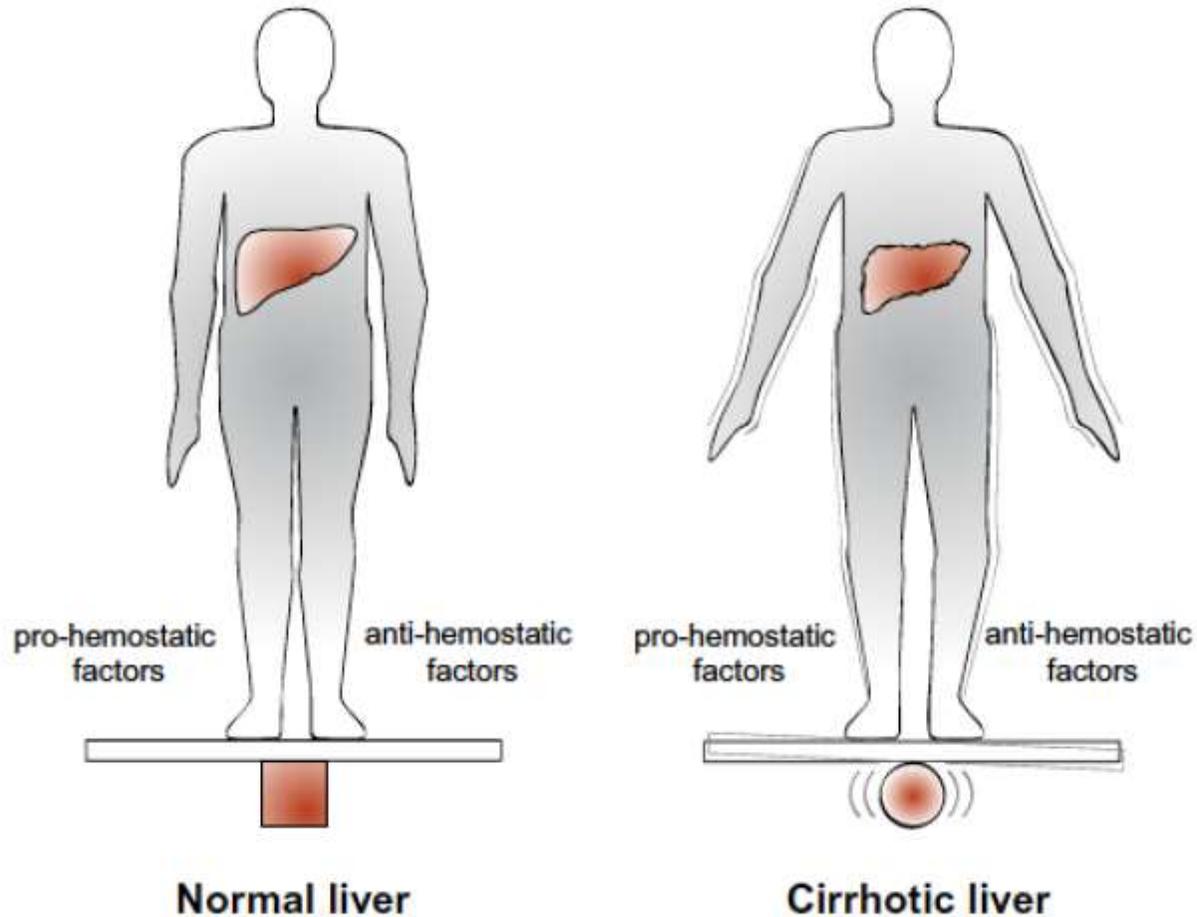
# Thromboserisiko bei Zirrhose



# Thromboserisiko bei Zirrhose



# Thromboserisiko bei Zirrhose



## Prokoagulatorische Imbalance bei Patienten mit Leberzirrhose

- **Vermindertes Protein C/S**
- **Erhöhter Faktor VIII/vWF**

# Thromboserisiko bei Zirrhose

- Pfortaderthrombose
  - Prävalenz 1% bei kompensierter Zirrhose und 8-25% bei dekomensierter Zirrhose (Francoz C, Gut 2005)
  - Inzidenz auf der Warteliste 7%/Jahr (Francoz C, Gut 2005)
  - Prothrombinmutation und Faktor V Leiden spielen eine Rolle (Erkan O, Eur J Gastroenterol Hepatol 2005)
  - Kein erhöhtes Risiko durch Propranolol (Nery F, Hepatology 2015)
- Tiefe Beinvenenthrombose und Lungenarterienembolie
- Arterielle Thrombosen

# Thromboserisiko bei Zirrhose

- Pfortaderthrombose
- Tiefe Beinvenenthrombose und Lungenarterienembolie
  - 0.5-6.3% bei hospitalisierten Patienten (Gulley D et al. Dig Dis Sci 2008)
  - Eine erhöhte INR führt nicht zu einem reduzierten Risiko (Dabbagh O et al. Chest 2010)
  - 1.7x höheres Risiko als Normalbevölkerung (Sogaard KK et al. Am J Gastroenterol 2009)
  - Erhöhte Mortalität nach 30 Tagen im Vergleich zur Normalbevölkerung (Sogaard KK et al. Am J Gastroenterol 2009)
- Arterielle Thrombosen

# Thromboserisiko bei Zirrhose

- Pfortaderthrombose
- Tiefe Beinvenenthrombose und Lungenarterienembolie
- Arterielle Thrombosen
  - Prävalenz der KHK 20% bei Zirrhose versus 10% in der Normalbevölkerung (Kalaitzakis et al. Dig Dis Sci 2010)
  - Arteriosklerose ist die häufigste Todesursache bei Patienten mit NASH (Argo CK et al. Clin Liv Dis 2009)
  - Hohe Prävalenz (37.6%) der KHK bei Patienten, die zur LTx evaluiert werden (Mc Avoy NC et al. Liver Transpl 2008)

**Stellt die Thrombose ein Risiko für eine Leberfibrose dar?**

—

# Prothrombotische Faktoren fördern Fibrose

## Assoziation von fortgeschrittener Fibrose und Protein C/AT III Spiegeln bei chron. Hepatitis C

	Overall Patient Group, N = 62	F0-F3, N = 30	F4-F6, N = 32	Controls, N = 31
Fibrinogen, g/L	3.14 ± 0.60	3.17 ± 0.55	3.11 ± 0.65	3.21 ± 0.36
aPTT, s	32.83 ± 4.02	32.03 ± 2.73	34.32 ± 4.24 <sup>b</sup> ; **P = .014; ***P = .002	31.25 ± 3.11
INR	1.07 ± 0.11	1.04 ± 0.10	1.11 ± 0.12 <sup>b</sup> ; **P = .047; ***P = .02	1.05 ± 0.11
PC, %	68.13 ± 24.51 <sup>b</sup> ; ∞P < .001	89.25 ± 10.05 <sup>b</sup> ; *P < .001	48.33 ± 15.86 <sup>b</sup> ; **P < .001; ***P < .001	111.86 ± 10.90
AT, %	91.02 ± 13.87 <sup>b</sup> ; ∞P = .01	99.64 ± 9.01	82.95 ± 12.79 <sup>b</sup> ; **P < .001; ***P < .001	99.48 ± 9.26

Variable	Coefficient	95% CI	P Value
Univariate analysis advanced fibrosis			
PC	-0.1	-0.1 to -0.04	.0001
AT	-0.05	-0.08 to -0.01	.0001
AST	0.06	-1.9 to 0.04	.001
ALT	0.9	0.8 to 0.9	.004
INR	0.1	0.05 to 0.1	.001
Multivariate analysis advanced fibrosis			
AT	-0.09	-0.1 to -0.04	.003
PC	-0.06	-0.1 to 0.02	.0001
Multivariate analysis mild fibrosis			
PC	0.9	0.9 to 0.7	.001

# Prothrombotische Faktoren fördern Fibrose

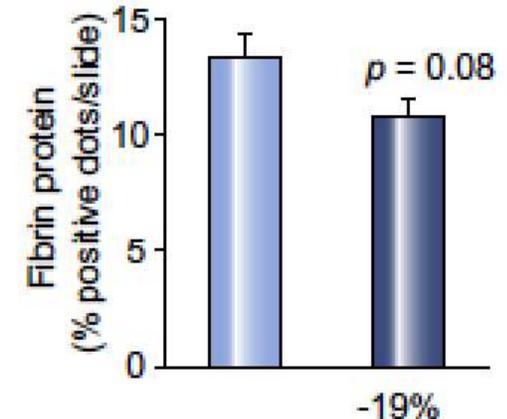
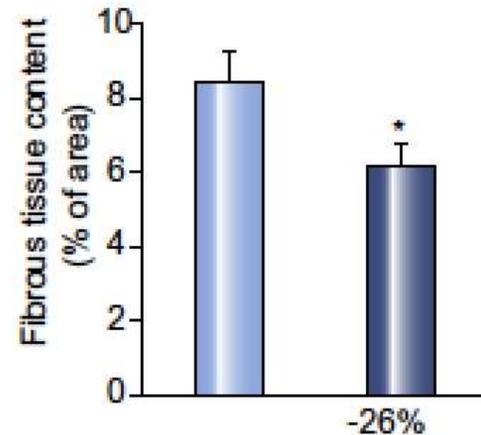
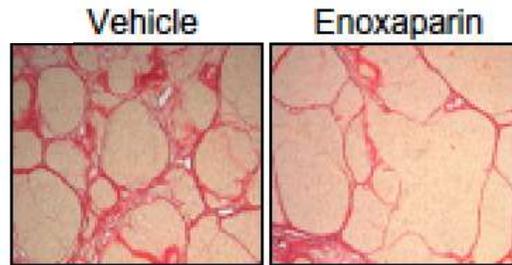
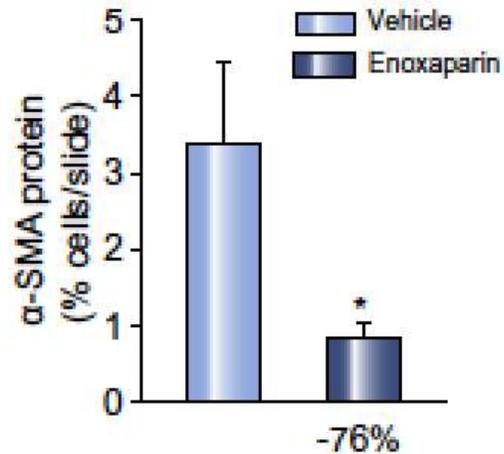
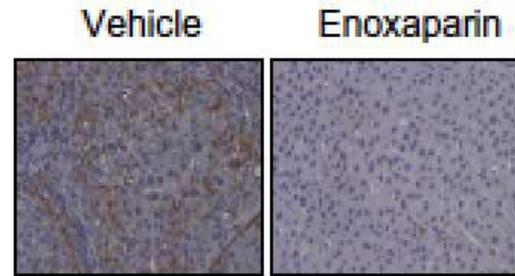
## Assoziation von prothrombotischen Variationen mit Fibrose Rotterdam Studie (1055 Probanden)

	Total cohort (n = 1055)	LS <8.0 kPa (n = 954)	LS ≥8.0 kPa (n = 101)	OR (95%CI)*	p value*
FVL mutation†	49 (4.6%)	41 (4.3%)	8 (7.9%)	2.00 (0.90-4.46)	0.09
Prothrombin G20210A gene variant‡	20 (1.9%)	16 (1.7%)	4 (4.0%)	2.04 (0.66-6.28)	0.2
FVL mutation or Prothrombin G20210A gene variant°	68 (6.4%)	56 (5.9%)	12 (11.9%)	2.09 (1.07-4.07)	0.03
Blood group type non-O*	568 (55.0%)	513 (54.9%)	55 (55.6%)	0.92 (0.60-1.40)	0.7

Plomben E et al. J Hepatol 2015

# Prothrombotische Faktoren fördern Fibrose

## Enoxaparin im Rattenmodell (CCl<sub>4</sub>)



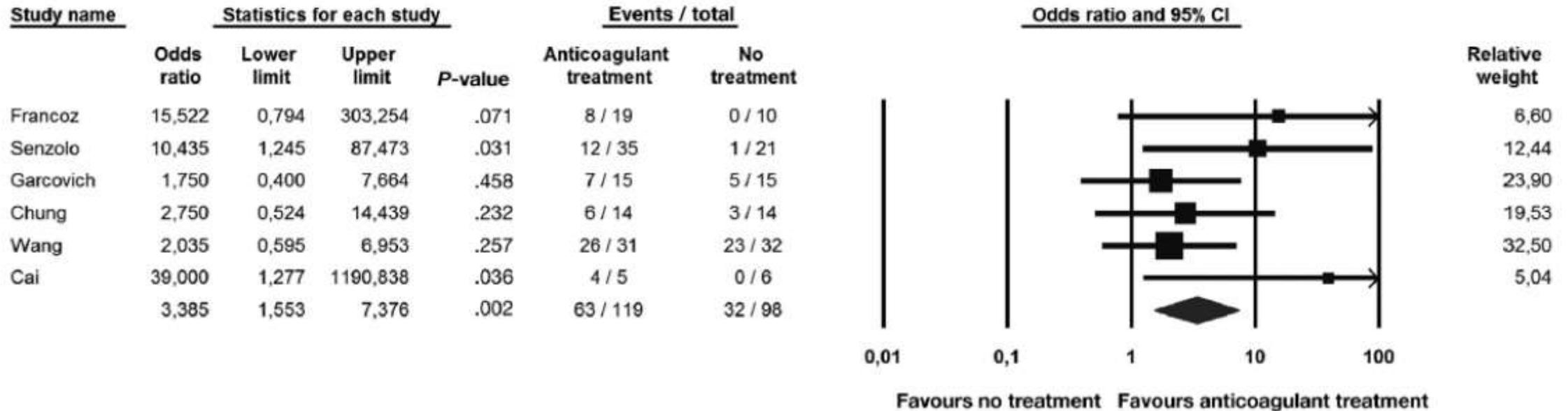
**Ist Antikoagulation bei  
Pfortaderthrombose sinnvoll?**

—

# Antikoagulation bei Pfortaderthrombose und Zirrhose

**A**

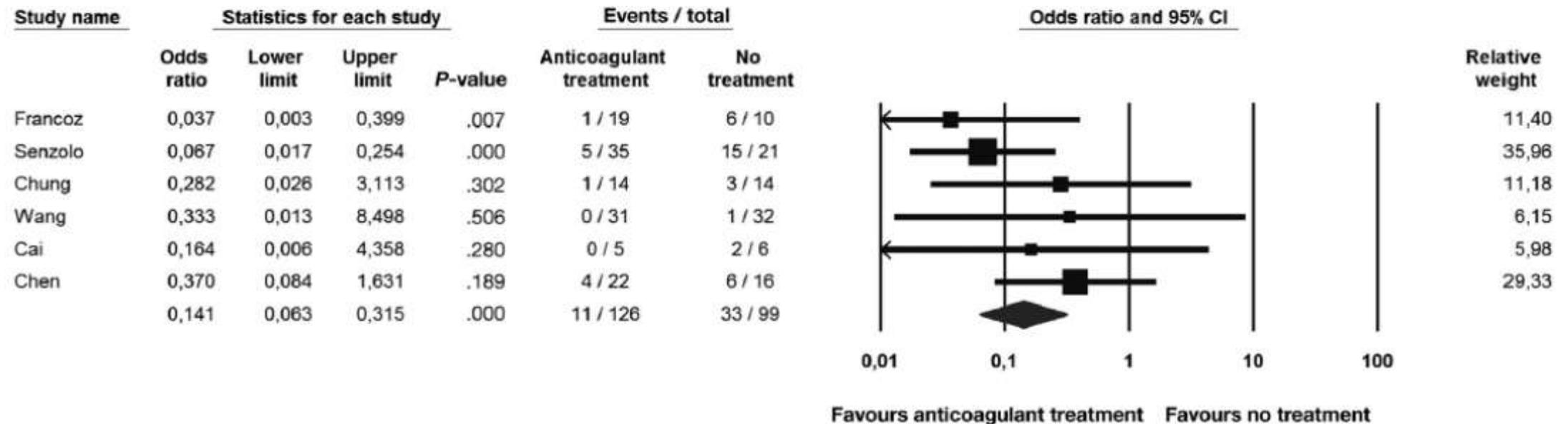
## Complete recanalization of PVT



# Antikoagulation bei Pfortaderthrombose und Zirrhose

**B**

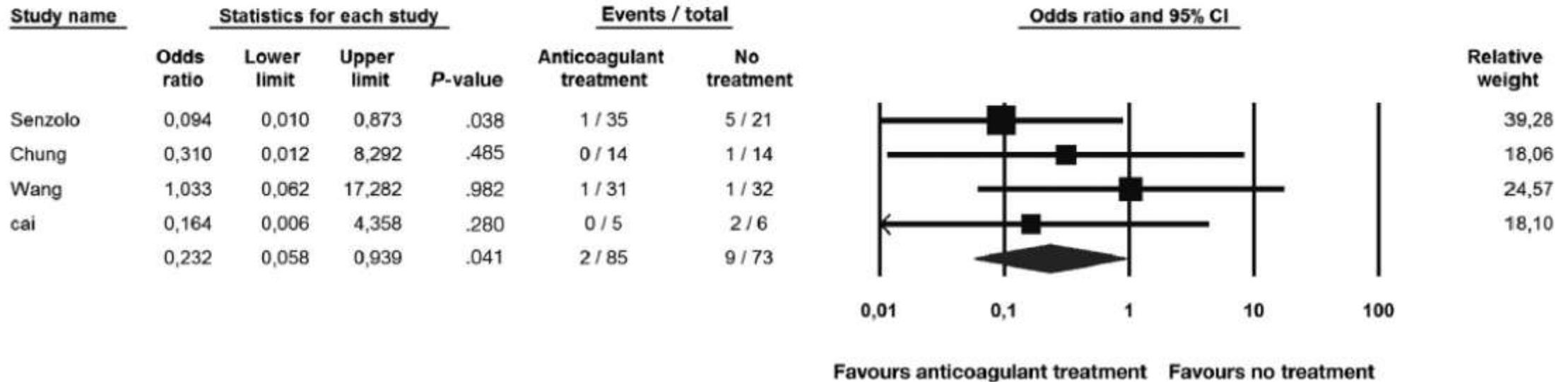
## Progression of PVT



# Antikoagulation bei Pfortaderthrombose und Zirrhose

C

## Variceal bleeding



# Antikoagulation bei Pfortaderthrombose und Zirrhose

Study-Level Factors	Complete Recanalization of PVT			Progression of PVT			Variceal Bleeding		
	Pooled OR Over Subgroup	95% CI	<i>P</i>	Pooled OR Over Subgroup	95% CI	<i>P</i>	Pooled OR Over Subgroup	95% CI	<i>P</i>
Duration of anticoagulation ( <i>per mo</i> )	0.872	0.661–1.152	.389	1.100	0.826–1.467	.550	1.264	0.986–1.620	.206
Type of anticoagulation									
LMWH (vs untreated)	8.386	3.287–21.393	.011	0.062	0.040–0.097	<.001	0.103	0.040–0.264	.041
Warfarin (vs untreated)	2.232	0.742–6.720	.226	0.338	0.238–0.479	.004	0.713	0.318–1.600	.499
Warfarin (vs LMWH)	0.266	0.062–1.131	.147	5.446	3.089–9.960	.004	6.925	2.002–23.952	.0924
Warfarin (vs LMWH), adjusted by study design	0.057	0.002–1.651	.194	2.060	0.749–5.664	.256	4.368	0.158–119.78	.545
R (vs P)	0.420	0.075–2.349	.379	5.890	3.642–9.526	.002	6.476	1.284–32.661	.152

**Wie führt man bei Leberzirrhose  
eine Antikoagulation durch?**

—

# Monitoring bei Patienten mit Zirrhose

- INR erhöht, PTT verlängert
- Faktor Xa vermindert
  
- INR/PTT unbrauchbar
- Anti-Faktor Xa Aktivität wahrscheinlich auch unbrauchbar
- a.e. endogene Thrombinbildung (nicht allgemein verfügbar)
  
- Plasma von Patienten mit Zirrhose scheint empfindlicher für den Effekt von Heparin zu sein, obwohl sie niedrigere Antithrombinspiegel aufweisen.

# DOACs bei Leberzirrhose

	DOAC group (n = 20)	Traditional group (n = 19)	p value
Bleeding events			
Any bleeding events	4 (20 %)	3 (16 %)	0.99
Major bleeding events	1 (5 %)	2 (11 %)	0.6
Anticoagulation medication			NA
Rivaroxaban	9 (45 %)	–	
Apixaban	11 (55 %)	–	
LMWH	–	6 (32 %)	
VKA	–	13 (68 %)	

*VTE* venous thromboembolism, *CTP* Child–Turcotte–Pugh, *LMWH* low molecular weight heparin, *NASH* nonalcoholic steatohepatitis, *VKA* vitamin K antagonists, *INR* international normalized ratio

# DOACs bei Leberzirrhose

**Table 2** Bleeding events

	Any	Major	Moderate	Mild
Traditional group (LMWH and/or warfarin)	3/19 (16 %)	<i>Fatal</i> ICH (1) <i>Non-fatal</i> Retroperitoneal (1)	GI bleed (1)	–
DOAC group (factor Xa inhibitors)	4/20 (20 %)	<i>Non-fatal</i> ICH (1)	GI bleed (1)	Vaginal bleeding (1) GI bleed (1)

*ICH* intracranial hemorrhage, *GI* gastrointestinal, *LMWH* low molecular weight heparin, *DOAC* direct oral anticoagulants

**Verschlechtert Antikoagulation bei  
Zirrhose das Outcome bei GI-Blutungen?**

—

# Blutungsrisiko

## GI-Blutungen bei 52 Patienten mit Antikoagulation und Zirrhose verglichen mit 104 Patienten ohne Antikoagulation mit Zirrhose Re-Blutung nach 5 Tagen

Variable	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value
Age, years	0.95 (0.91-99)	0.018		
Anticoagulation	1.59 (0.7-3.8)	0.290		
Reason for anticoagulation		0.571		
Nonanticoagulation	1 (Reference)			
Anticoagulation for PVT	1.6 (0.4-6.48)			
Anticoagulation for CVD	1.58 (0.6-4.1)			
Source of bleeding		0.078		0.040
Peptic lesions	1 (Reference)		1 (Reference)	
PH	3.7 (1.04-13.2)		5.1 (1.01-23.4)	
Vascular lesions	6.3 (1.05-37.6)		13.8 (1.71-110.3)	
SOFA score	1.17 (0.8-1.6)	0.031	1.3 (1.0-1.6)	0.047
Child score	1.03 (0.8-1.3)	0.836		
MELD XI	1.02 (0.9-1.11)	0.640		
CCI	.8 (0.6-1.09)	0.171		
PVT (%)	3.3 (1.2-9.5)	0.018	3.6 (1.3-9.7)	0.013
Shock	2.6 (0.9-7.2)	0.062		

# Blutungsrisiko

## GI-Blutungen bei 52 Patienten mit Antikoagulation und Zirrhose verglichen mit 104 Patienten ohne Antikoagulation mit Zirrhose Mortalität nach 6 Wochen

Variable	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)	P Value
Anticoagulation	2.5 (0.9-6.95)	0.076		
Reason for anticoagulation:		0.085		0.07
Non-anticoagulation	1 (Reference)		1 (Reference)	
Anticoagulation for PVT	0.92 (0.1-7.98)		1.08 (0.1- 10.5)	
Anticoagulation for CVD	3.2 (1.1-9.25)		3.9 (1.1-13.2)	
Bilirubin	1.2 (1.06-1.4)	<0.01		
Child score	1.48 (1.02-2.1)	0.009		
MELD XI	1.17 (1.06-1.3)	0.002		
MELD	1.17 (1.07-1.3)	0.001		
SOFA score	1.5 (1.2-1.98)	<0.001	1.7 (1.3- 2.2)	<0.001
CCI	1.3 (1.03-1.75)	0.026	1.5 (1.1-3.0)	0.012

- **Stellt die Leberzirrhose per se eine Indikation zur Antikoagulation dar?**  
**Wahrscheinlich schon**
- **Stellt die Leberzirrhose ein Thromboserisiko dar?**  
**Ja!**
- **Stellt die (Mikro-)Thrombose ein Risiko für eine Leberfibrose dar?**  
**Wahrscheinlich**
- **Ist Antikoagulation bei Pfortaderthrombose sinnvoll?**  
**Ja!**
- **Wie führt man bei Leberzirrhose eine Antikoagulation durch?**  
**Am besten NMH, DOACs möglicherweise sicher**
- **Verschlechtert Antikoagulation bei Zirrhose das Outcome bei GI-Blutungen?**  
**Eher nicht**

26.01.2018

**Vielen Dank für  
Ihre Aufmerksamkeit**

—