



# **Fortschritte in der Akutbehandlung und der Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien**

Teil 1

Autoren:

PD Dr. med. Peter Kuhlencordt

Prof. Dr. med. Ulrich Hoffmann



Bristol-Myers Squibb



## Einführung

Unter der venösen Thromboembolie (VTE) versteht man das Erkrankungsspektrum der tiefen Beinvenenthrombose (TVT) und der Lungenembolie (LE). Die venöse Thromboembolie (VTE) ist eine häufige und potenziell tödliche Erkrankung mit einer jährlichen Inzidenz von 0,1 %–0,27 %.<sup>1–3</sup> Das kumulative Mortalitätsrisiko nach durchgemachter VTE liegt nach einem Jahr bei 22 % und nach 5 Jahren bei 35 %.<sup>1</sup> Etwa 20 % der Patienten mit LE sterben vor Erreichen des Krankenhauses bzw. am ersten Tag nach Diagnose, wobei die Dunkelziffer vermutlich deutlich höher liegt. Typische Beschwerden bei einer TVT umfassen Schmerzen, Schwellung, Funktionseinschränkung der Extremität; sie kann jedoch auch oligosymptomatisch auftreten. Eine akute LE kann zu thorakalen Schmerzen, Luftnot und Hypoxie sowie letztlich zum Rechtsherzversagen mit Kreislaufchock und Tod führen. Chronische Komplikationen der TVT sind in bis zu 30–50 % die Entwicklung eines post-thrombotischen Syndroms und im Falle einer LE die Entwicklung eines chronischen thromboembolischen pulmonalarteriellen Hypertonus (CTEPH) in 1 %–4 % der Fälle.<sup>4,5</sup> Die sofortige therapeutische Antikoagulation, die zunächst parenteral und überlappend mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) durchgeführt wird, reduziert die VTE-Rezidivrate und die assoziierte Mortalität und Morbidität der Erkrankung effektiv,<sup>6</sup> birgt aber das Risiko von Blutungskomplikationen. Bei einer schweren Blutung, die in bis zu 2,4 % der Fälle in den ersten drei Monaten der VKA-Therapie auftreten kann, ist mit einer blutungsassoziierten Mortalität von bis zu 33 % zu rechnen.<sup>7</sup>

## Pathophysiologie

Die Terminologie VTE trägt der gemeinsamen Pathophysiologie der TVT und LE Rechnung. Als Triggerfaktoren einer Thrombose wurde von Robert Virchow der Endothelzellschaden, die Stase und die veränderte Rheologie des Blutes als sogenannte Virchow-Trias postuliert, die nach wie vor Gültigkeit hat. In Abhängigkeit von der Balance zwischen Thrombusneubildung und der endogenen, körpereigenen Thrombolyse kommt es zu thromboembolischen Ereignissen. Das Risiko für eine Rezidiv-VTE ist nach OP- oder traumaassoziiierter VTE praktisch vernachlässigbar (<1 %/Jahr). Risikofaktoren für die Entstehung von Thrombosen sind transientser Natur (i.R. einer Operation, Schwangerschaft) oder können endogen bestehen (männliches Geschlecht,

positive Familienanamnese, aktive Tumorerkrankung) und können sich zu einem jährlichen Rezidivrisiko von mehr als 6 % addieren. Prognostisch spielt die Differenzierung zwischen provozierte VTE (im Sinne eines transienten Risikofaktors, auch als sekundäre Thrombose bezeichnet; z. B. perioperativ) mit einer relativ geringen Rezidivrate von einer idiopathischen VTE mit einem deutlich höheren Rezidivrisiko eine besondere Rolle.<sup>8</sup> Eine hohe Thrombuslast ist ebenso wie ein anhaltender, positiver D-Dimer-Test ein Risikofaktor für eine Rezidivthrombose. Interessanterweise bekommen Patienten mit initialer TVT dreimal häufiger als Rezidivereignis wieder eine TVT und bei initialer LE dreimal häufiger als Rezidivereignis eine LE.<sup>9</sup>

## Diagnostik

Der diagnostische Algorithmus für eine TVT (Abb. 1) sieht eine Stratifizierung nach klinischer Wahrscheinlichkeit vor,<sup>10</sup> die standardisiert durch Anwendung des Wells-Scores<sup>27</sup> (Tab. 1) erfasst werden kann. Bei einer niedrigen klinischen Wahrscheinlichkeit sollte die Bestimmung des D-Dimer-Wertes erfolgen. Bei negativem D-Dimer-Test kann eine TVT prak-

tisch ausgeschlossen werden (hoher negativ-prädiktiver Wert). Ein positives D-Dimer-Ergebnis ist dagegen immer ein unspezifischer Befund, sodass dann eine Kompressionssonographie zum definitiven Ausschluss einer TVT erfolgen muss. Nach Studienlage sollten ab Alter > 50 Jahre altersadaptierte D-Dimer-Spiegel verwendet werden

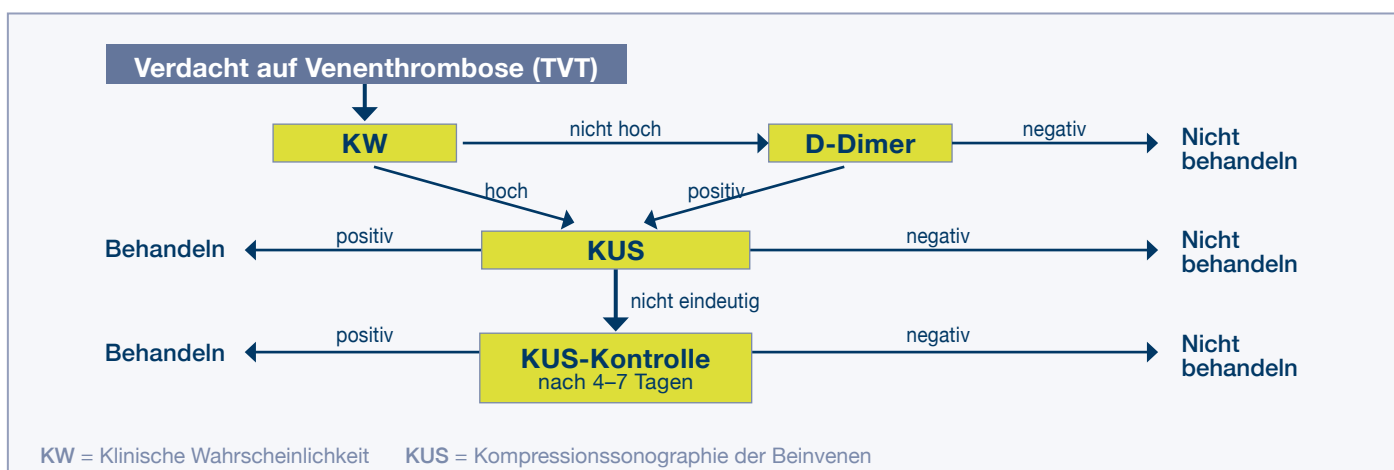


Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Venenthrombose (TVT).

Quelle: S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie [AWMF-Leitlinien-Register Nr. 065/002](#)

Tabelle 1: Wells-Score – klinische Wahrscheinlichkeit einer TVT.

Kriterium	Punkte
Aktive Tumorerkrankung	1
Lähmung oder Immobilisation der Beine	1
Bettruhe >3 Tage, große Chirurgie (< 12 Wochen)	1
Schmerz, Verhärtung entlang der tiefen Venen	1
Schwellung ganzes Bein	1
Unterschenkel-Umfang >3 cm zur Gegenseite	1
Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1
Kollateralvenen	1
Früher dokumentierte TVT	1
Alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich wie TVT	-2

Wells et al. N Engl J Med 2003

(Alter x 10 µg/l), da die noch als „normal“ zu wertenden endogenen D-Dimer-Konzentrationen mit steigendem Lebensalter zunehmen.<sup>11</sup>

Ergibt sich eine hohe klinische Wahrscheinlichkeit, sollte primär eine Kompressionssonographie folgen. In geübter Hand hat die Kompressionssonographie eine ausgezeichnete Sensitivität und Spezifität. Nach einer initial negativen Kompressionssonographie bei Verdacht auf TVT konnte gezeigt werden, dass die Rate von Rezidivereignissen in den nächsten drei Monaten verschwindend gering ist.<sup>12,13</sup> Bei Patienten mit Verdacht auf Lungenembolie ist der Nachweis einer TVT hochprädictiv für das Vorliegen einer LE. Aus diesem Grund kann bei Patienten mit Verdacht auf LE durch den Nachweis einer proximalen TVT in der Kompressionssonographie auf eine zusätzliche CTA verzichtet werden, was gerade bei

älteren Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion oder bei Schwangeren klinisch von besonderer Bedeutung ist.<sup>14</sup> Im Falle der negativen Kompressionssonographie muss sich bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit für eine Lungenembolie allerdings zwingend weitere Bildgebung (z. B. Ventilations-Perfusions-Szintigraphie oder CT) anschließen.

Bei Verdacht auf LE und hämodynamisch stabilem Patienten wird der diagnostische Algorithmus ebenfalls von der klinischen Wahrscheinlichkeit bestimmt, die mittels Genfer-Score oder eines modifizierten Wells-Score (Tab. 2 und Tab. 3) ermittelt werden kann.<sup>15,16</sup> Bei niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit sollte eine D-Dimer-Bestimmung (altersadaptiert, s.o.) erfolgen (Abb. 2). Ein negativer Befund schließt eine LE aus. Ein positiver D-Dimer-Test hingegen ist immer unspezifisch, sodass dann eine Spiral-CTA er-

Tabelle 2: Wells Score – klinische Wahrscheinlichkeit einer LE

Kriterium	Punkte
Frühere TVT oder LE	1,5
FrISCHE OP oder Immobilisation der Beine	1,5
Bekannte Tumorerkrankung	1
Hämoptysen	1
Herzfrequenz > 100/min	1,5
Klinische Zeichen einer TVT	3
Alternative Diagnose unwahrscheinlich	3

LE unwahrscheinlich: 0–4 Punkte, LE wahrscheinlich: &gt;4 Punkte

Wells PS et al. Ann Int Med 1998

**Tabelle 3:** Genfer Score – klinische Wahrscheinlichkeit einer LE.

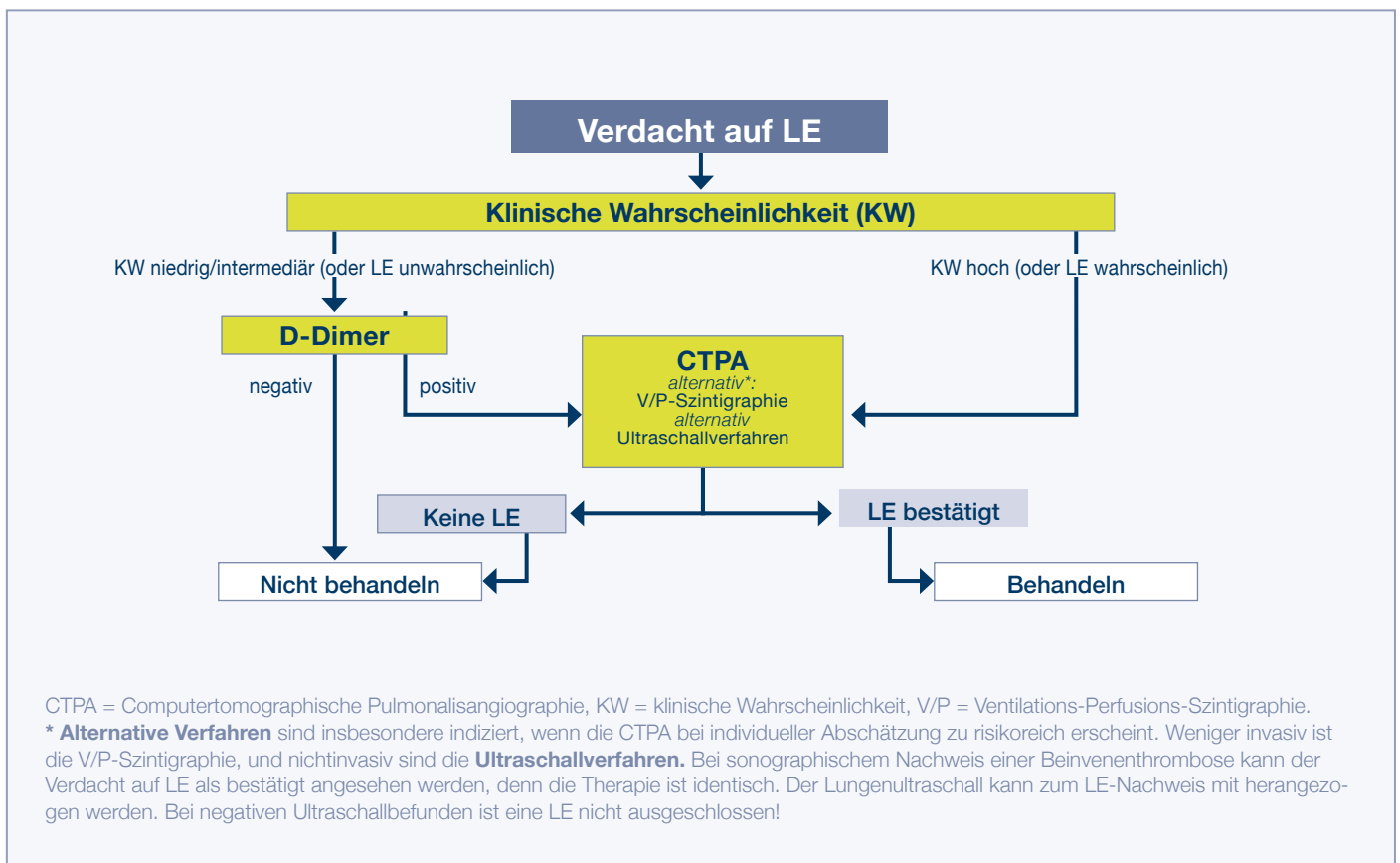
Kriterium	Punkte
Alter > 65 Jahre	1
Frühere TVT oder LE	3
OP oder Fraktur innerhalb des letzten Monats	2
Aktive Tumorerkrankung	2
Einseitiger Beinschmerz	3
Hämoptysen	2
Herzfrequenz 75–94/min	3
Herzfrequenz >95/min	5
Schmerz bei Palpation entlang einer tiefen Vene, einseitiges Ödem	4

Klinische Wahrscheinlichkeit für LE: niedrig 0–3 Punkte, mittel 4–10 Punkte, hoch ≥ 11 Punkte

Le Gal et al. Ann Int Med 2006

folgen sollte. Bei instabilen Kreislaufverhältnissen (Schock oder persistierende Hypotension/systolischer Blutdruck ≤ 90 mmHg, der sich nicht durch eine Herzrhythmusstörung oder eine Sepsis erklärt) sollte umgehend eine CTA erfolgen, sofern die klinische Situation dies zulässt.<sup>17</sup> Ist eine CTA kurzfristig nicht verfügbar, sollte die Verdachtsdiagnose einer LE durch den Nachweis von Rechtsherzbelastungszeichen in der transthorakalen Echokardiographie untermauert

werden und die CTA zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen (Abb. 3). Eine nachgewiesene LE ist bei hämodynamischer Instabilität sofort behandlungsbedürftig. Können eine LE in der CTA oder Rechtsherzbelastungszeichen in der Echokardiographie ausgeschlossen werden, erfolgt die weitere differenzialdiagnostische Abklärung der Kreislaufinsuffizienz.



**Abbildung 2:** Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf LE – Teil 1.

Quelle: S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie [AWMF-Leitlinien-Register Nr. 065/002](#)

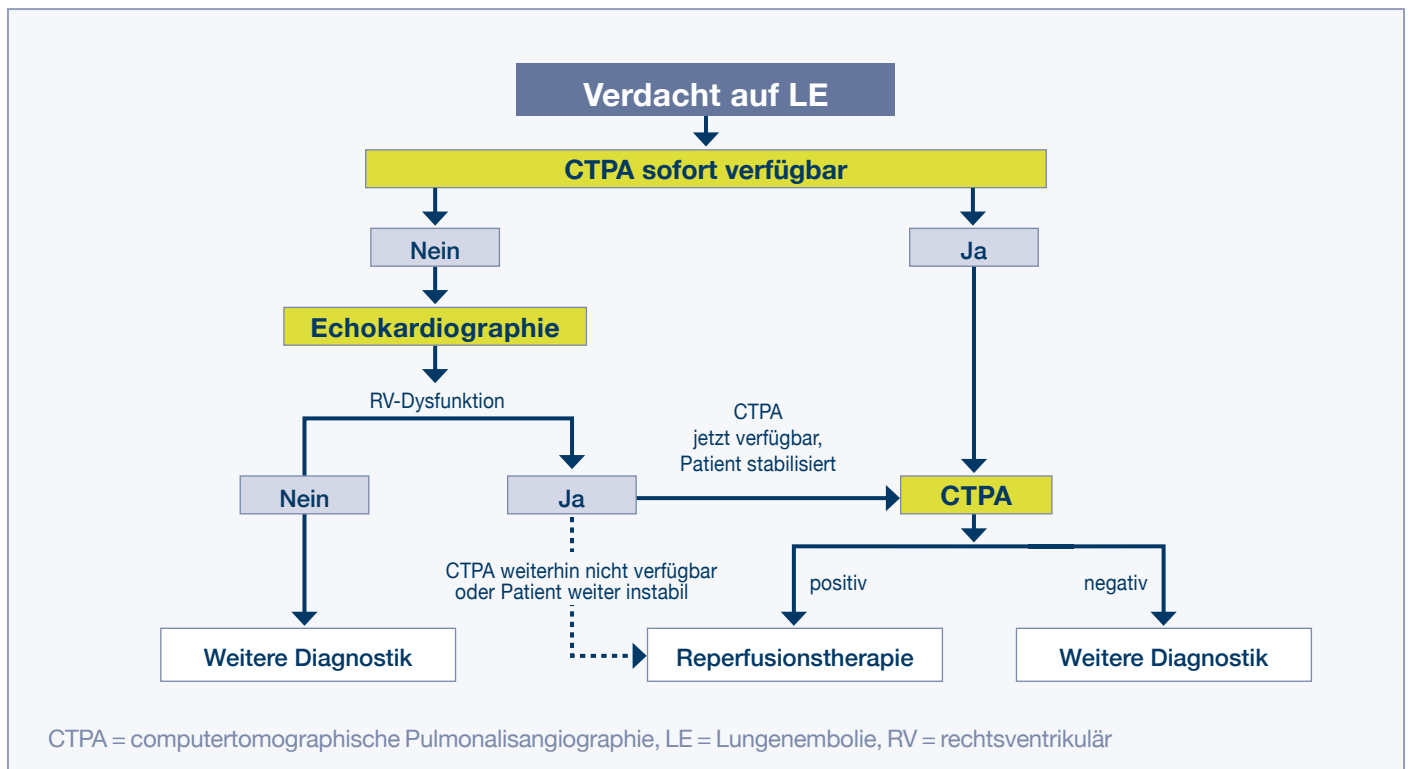


Abbildung 3: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf LE – Teil 2.

Quelle: S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie AWMF-Leitlinien-Register Nr. 065/002

## Akutbehandlung und Sekundärprophylaxe

Das Ziel der Akutbehandlung und der Sekundärprophylaxe ist die Verhinderung des appositionellen Thrombuswachstums, die Vermeidung einer (Rezidiv-)Lungenembolie und die Reduktion der VTE-assoziierten Morbidität und Mortalität. Der bisherige Standard für die Phase der Akutbehandlung und Sekundärprophylaxe bestand in der Gabe von rasch wirksamem niedermolekularem Heparin (NMH),

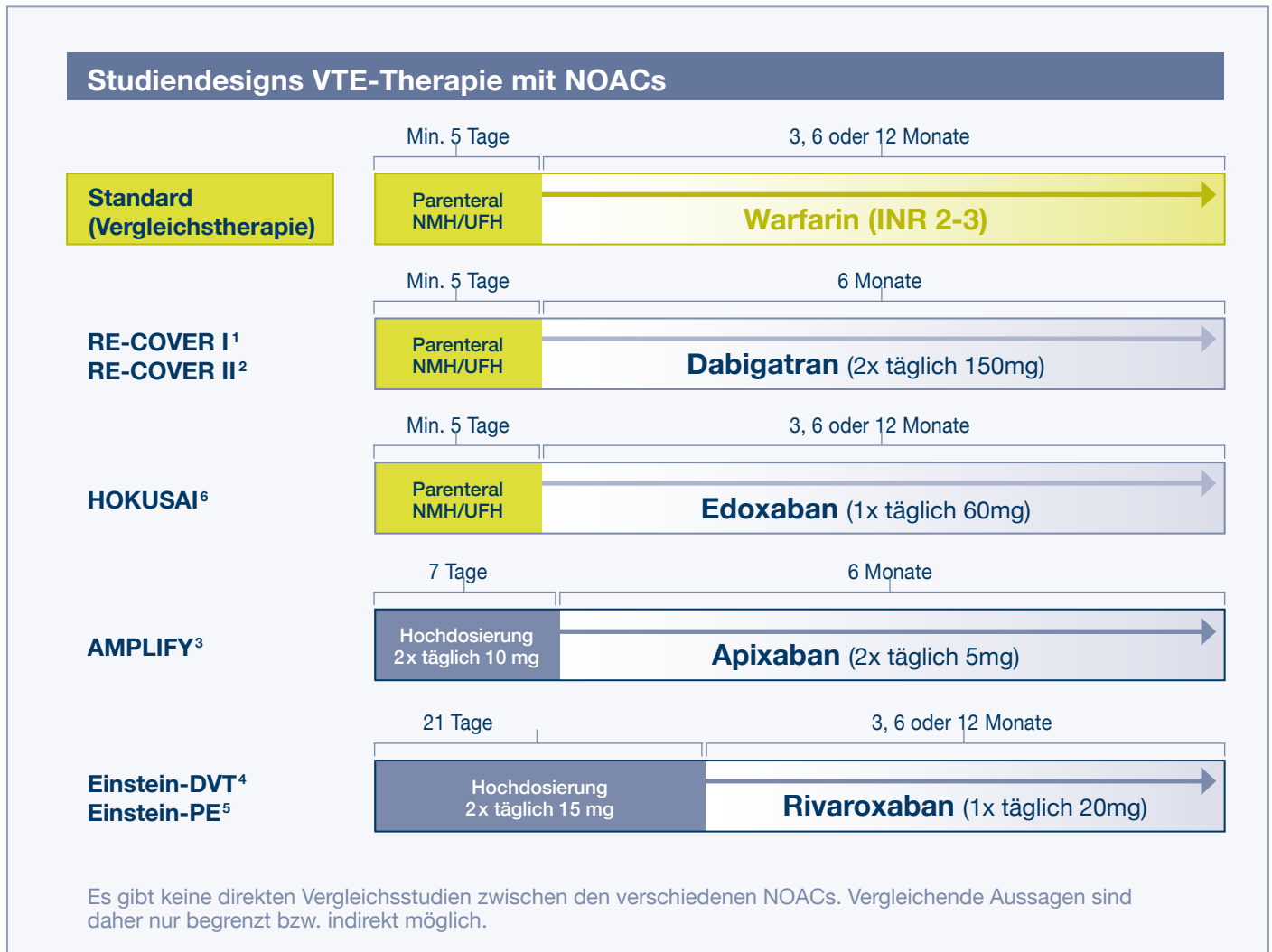
Fondaparinux s.c. oder unfractioniertem Heparin, gefolgt von der überlappenden Gabe eines Vitamin-K-Antagonisten mit einem INR-Zielbereich von 2–3.

Seit Kurzem sind die nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOAK) Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran und Edoxaban für die Behandlung und die Sekundär-

Tabelle 4: Therapie der VTE.

	Initial	Erhaltung
<b>Rivaroxaban</b>	15 mg, 1-0-1/d für 21 Tage	20 mg/d, 1-0-0/d Dosisreduktion (15 mg/d) nach individ. Einschätzung
<b>Dabigatran</b>	Heparin mind. 5 Tage	150 mg, 1-0-1/d Dosisreduktion (110 mg/d, 1-0-1/d) bei Alter > 80 Jahre oder Verapamil-Komedikation nach individ. Einschätzung, wenn Alter zwischen 75–80 Jahre, Pat. mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion, Gastritis, Ösophagitis oder gastroösophagealem Reflux
<b>Apixaban</b>	10 mg, 1-0-1/d für 7 Tage	5 mg, 1-0-1/d
<b>Edoxaban</b>	Heparin mind. 5 Tage	60 mg/d, 1-0-0/d Dosisreduktion (30 mg/d) abh. von Gewicht, Nierenfunktionsstörung, gleichzeitige Anwendung von PpP-Inhibitoren

Abbildung 4: Therapieschemata niedermolekulare Heparine (NMH) und orale Antikoagulanzen (OAK).



Quellen: 1. RE-COVER: Schulman S et al. NEJM 2009; 361:2342-52. 2. RE-COVER II: Schulman S et al. Lancet 2013. 3. AMPLIFY: Agnelli G. et al. NEJM 2013; 369:799-80. 4. EINSTEN-DVT: The EINSTEN. Investigators NEJM 2010; 363: 2499-2510. 5. EINSTEN-PE: The EINSTEN-PE Investigators NEJM 2012; 366: 1287-97. 6. The HOKUSAI VTE Investigators: NEJM 2013;369:1406-15; NMH: Niedermolekulares Heparin;UFH: Unfraktioniertes Heparin.

prophylaxe der VTE zugelassen (Tab. 4). Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban sind selektive, direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, Dabigatran ist ein direkter Faktor-II-Antagonist. Verglichen mit den Vitamin-K-Antagonisten machen fixe Ein- oder Zweimaldosierung, fehlende Notwendigkeit eines Routinemonitorings und wenige Medikamenten- sowie fehlende Nahrungsmittelinteraktionen die Behandlung mit den direkten oralen Antikoagulanzen deutlich einfacher.

Zu beachten sind die unterschiedlichen Konzepte und Dosierungen bei der Behandlung der VTE, die entsprechend in den Zulassungsstudien geprüft und bei der Zulassung der Substanzen festgeschrieben wurden (Abb. 4). In den Zulassungsstudien verfolgten Apixaban und Rivaroxaban den Ansatz, mit der jeweiligen Substanz ohne Vorschaltung einer Heparintherapie direkt zu beginnen. Hierbei wird initial über 1 bzw. 3 Wochen eine höhere Dosierung verwendet, um dann auf die Erhaltungsdosis zu wechseln.

Beim Einsatz von Dabigatran und dem erst kürzlich zugelassenen Faktor-Xa-Inhibitor Edoxaban zur Behandlung der VTE wird die Akutbehandlung mit einer mindestens 5-tägi-

gen Therapie mit NMH begonnen, um dann auf die Standarddosierung von Dabigatran oder Edoxaban zu wechseln. Eine überlappende Gabe, wie bei Vitamin-K-Antagonisten, ist hier nicht nötig.

Die direkten oralen Antikoagulanzen werden in unterschiedlichem Ausmaß renal eliminiert. Dies ist besonders relevant bei Dabigatran, welches unterhalb einer glomerulären Filtrationsrate von 30 ml/min kontraindiziert ist. Nicht empfohlen werden die Faktor-Xa-Hemmer Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban unterhalb einer GFR von 15 ml/min.

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Apixaban in der Behandlung der VTE wurden in der AMPLIFY-Studie gegen die Standardtherapie (NMH/Warfarin) untersucht.<sup>18</sup> Die Therapie wurde mit 10 mg Apixaban zweimal täglich p.o. für die ersten sieben Tage begonnen und anschließend mit einer Erhaltungstherapie von 5 mg zweimal täglich über 6 Monate fortgeführt. Apixaban war gegenüber einer NMH-Vitamin-K-Antagonisten-Therapie mit Ziel-INR von 2–3 hinsichtlich der Wirksamkeit (VTE-Rezidiv oder VTE-bedingter Tod) nicht unterlegen. Schwere Blutungen traten

unter Apixaban dagegen deutlich seltener (relatives Risiko: 0,31; 95-%-KI: 0,17–0,55;  $p < 0,001$ ) gegenüber der Kombinationstherapie mit NMH/Vitamin-K-Antagonisten auf. Die Rate schwerer und klinisch relevanter nicht schwerer Blutungen wurden gegenüber der Standardtherapie ebenfalls signifikant gesenkt (relatives Risiko: 0,44; 95-%-KI: 0,36 – 0,55).

Rivaroxaban war im EINSTEIN-Studienprogramm (EINSTEIN-TVT und PE) ebenfalls der Standardtherapie, bestehend aus NMH/Warfarin, in der Verhinderung von VTE-Rezidiven oder VTE-bedingtem Tod nicht unterlegen.<sup>19,20</sup> In der gepoolten Analyse beider Studien zeigte sich eine signifikante Reduktion von schweren Blutungen (HR: 0,54; 95-%-KI: 0,37 – 0,79), während schwere plus klinisch signifikante nicht schwere Blutungen nicht signifikant unterschiedlich oft auftraten (HR: 0,93; 95-%-KI: 0,81 – 1,06).<sup>21</sup> Die Therapie wurde mit zweimal 15 mg Rivaroxaban pro Tag über 21 Tage, gefolgt von einer Einmalgabe von 20 mg pro Tag über 3, 6 oder 12 Monate (im Mittel 7 Monate) durchgeführt.

Das RECOVER-Studienprogramm zum Einsatz von Dabigatran bei VTE bestand aus zwei identischen Studien (RECOVER I und II).<sup>22,23</sup> In den Studien wurde eine initiale therapeutische Antikoagulation mit Enoxaparin für mindestens fünf Tage, gefolgt von Dabigatran 150 mg zweimal täglich, mit der Standardtherapie NMH/Vitamin-K-Antagonisten über 6 Monate verglichen. Auch hier konnte eine Nichtunterlegenheit hinsichtlich der Wirksamkeit (VTE-Rezidiv und VTE-bedingter Tod) gegenüber NMH/Warfarin nachgewiesen werden. In der gepoolten Analyse beider Studien war die Anzahl schwerer Blutungen für den Zeitraum nach Enoxaparin-Gabe unter Dabigatran vs. Warfarin signifikant geringer (HR: 0,60; 95-%-KI: 0,36–0,99). Der Kombinationsendpunkt schwere und nicht schwere, klinisch relevante Blutungen zeigte für diese Studienphase ebenfalls eine signifikante Reduktion unter Dabigatran (HR: 0,56; 95-%-KI: 0,45 – 0,71).<sup>22,23</sup>

In der HOKUSAI-VTE-Studie<sup>24</sup> wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit von Edoxaban, einem weiteren Faktor-Xa-Inhibitor, gegenüber der Standardtherapie aus NMH/Warfarin getestet. Die Behandlungsdauer betrug minimal drei Monate und konnte dann frei vom behandelnden Arzt bis zu einer maximalen Behandlungsdauer von 12 Monaten festgelegt werden. Die Behandlung im Edoxaban-Arm erfolgte nach einer Akutbehandlung mit Enoxaparin (0,1 ml/10 kg KG, zweimal täglich) für mindestens fünf Tage, gefolgt von 60 mg Edoxaban einmal täglich. Eine Dosisreduktion auf 30 mg/Tag Edoxaban erfolgte bei eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 50–30 ml/min), Körpergewicht < 60 kg oder Komedikation mit einem starken P-Glykoprotein-Inhibitor. In der Kontrollgruppe wurde Warfarin parallel mit Enoxaparin begonnen, Ziel-INR

2–3. In Bezug auf die Wirksamkeit (VTE-Rezidiv und VTE-bedingter Tod) belegte die Studie eine Nichtunterlegenheit zur Standardtherapie. Die Rate schwerer Blutungen war nicht signifikant unterschiedlich (HR: 0,84; 95-%-KI: 0,59–1,21), klinisch relevante nicht schwere Blutungen wurden signifikant seltener unter Edoxaban verglichen mit NMH/Warfarin beobachtet (HR: 0,80; 95-%-KI: 0,68 – 0,93).

Gesamthaf betrachtet, besitzen die neuen oralen Antikoagulanzen eine vergleichbare Wirksamkeit, aber verbesserte Sicherheit im Vergleich zur Standardtherapie mit NMH/Warfarin. Dieses Ergebnis lässt sich auch den in den letzten Monaten publizierten Metaanalysen der oben aufgeführten Studien entnehmen.<sup>25,26</sup> Aufgrund dieses Profils empfehlen sowohl die aktuellen Leitlinien zur Lungenembolie der European Society of Cardiology als auch die ganz aktuelle nationale Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie der Deutschen Gesellschaft für Angiologie die neuen oralen Antikoagulanzen als Alternative zu der bisherigen Standardtherapie.<sup>10,17</sup>

## Literaturverzeichnis

1. Martinez C et al. *Thromb Haemost* 2014;112(2):255–263
2. Carrier M et al. *Ann Intern Med* 2010;152(9):578–589
3. Tagalakis V et al. *Am J Med* 2013;126(9):e13–e21
4. Pengo V et al. *N Engl J Med* 2004;350(22):2257–2264
5. Kahn SR et al. *Arch Int Med* 2004;164(1):26
6. Kearon C et al. *N Engl J Med* 1999;340(12):901–907
7. Nieto JA et al. *J Thromb Haemost* 2008;100(5):789–796
8. Prandoni P et al. *Haematologica* 2007;92(2):199–205
9. Douketis JD et al. *JAMA* 1998;279(6):458–462
10. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 065/002
11. Schouten HJ et al. *BMJ* 2012;344:e2985
12. Schellong et al. *Thromb Haemost* 2003;89(2):228–234
13. Elias A et al. *Thromb Haemost* 2003;89(2):221–227
14. Le Gal G et al. *Thromb Haemost* 2006;95(6):963–966
15. Le Gal G et al. *Ann Int Med* 2006;144(3):165–171
16. Wells PS et al. *Ann Int Med* 1998;129(12):997–1005
17. Konstantinides SV et al. *Eur Heart J* 2014;35(43):3033–3069
18. Agnelli G et al. *N Engl J Med* 2013;369(9):799–808
19. EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499–2510
20. EINSTEIN-PE Investigators. *N Engl J Med* 2012;366(14):1287–1297
21. Prins MH et al. *Thromb J* 2013;11(1):21
22. Schulman S et al. *N Engl J Med* 2009;361(24):2342–2352
23. Schulman S et al. *Circulation* 2014;129(7):764–772
24. Büller HR et al. *N Engl J Med* 2013;369(15):1406–1415
25. Hirschl M et al. *Vasa* 2014;43(5):353–364
26. van Es N et al. *Blood* 2014;124(12):1968–1975
27. Wells et al. *N Engl J Med* 2003;25;349(13):1227–35