



Verlängerte Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien und spezielle Patientengruppen

Teil 2

Autoren:

PD Dr. med. Peter Kuhlencordt

Prof. Dr. med. Ulrich Hoffmann



Bristol-Myers Squibb



Verlängerte Sekundärprophylaxe und Dauer der Antikoagulation

Die verlängerte Sekundärprophylaxe bezeichnet den Zeitraum nach der Akut- und Sekundärprophylaxe. Letztere liegt typischerweise im Bereich von ca. 3–6 Monaten. Eine kürzere Behandlungsdauer führt zu erheblich höheren Rezidivraten.¹ Überlegungen zur Dauer der Antikoagulation und damit auch zur verlängerten Sekundärprophylaxe nach dem Zeitraum von 3–6 Monaten werden grundsätzlich getragen von der Abwägung des Rezidivrisikos gegenüber dem Blutungsrisiko. Am Anfang der Überlegungen steht die Unterscheidung von einer provozierten versus nicht provozierten (idiopathischen) VTE. Das niedrige Rezidivrisiko einer provozierten VTE rechtfertigt in aller Regel nur eine kurzdauernde Antikoagulation über drei Monate. Gleiches gilt für die reine Unterschenkelvenenthrombose, dies auch im Falle eines Rezidivereignisses.² Für die nicht provozierte VTE liegt das Rezidivrisiko nach Beendigung der Antikoagulation mit ca. 40% in fünf Jahren deutlich höher.³ In dieser Gruppe gilt, dass eine Antikoagulation über einen Mindestzeitraum von 3–6 Monaten durchgeführt werden sollte und danach in Abhängigkeit von Rezidiv- und Blutungsrisiko über eine längerfristige Behandlung entschieden wird. Diese Entscheidung sollte in regelmäßigen Abständen, i. e. alle 12 Monate, hinterfragt und neu gefällt werden. Rezidiv-VTE stellen grundsätzlich eine Indikation für eine indefinite Behandlung dar, die ebenfalls in 12-monatigen Abständen neu gestellt und an eine aktuelle Beurteilung von Rezidiv- und vor allem Blutungsrisiko gekoppelt sein sollte (Tab. 1).

Risikofaktoren, die mit einem erhöhten Rezidivrisiko nach idiopathischer VTE einhergehen, beinhalten das männliche Geschlecht, ein aktives Tumorleiden, klinische Zeichen einer Lungenembolie, erhöhte D-Dimere nach Absetzen der Antikoagulation oder das Ausmaß der Residualthrombose im Ultraschall.^{4–9} Registerdaten belegen, dass Patienten mit stattgehabter Lungenembolie zum überwiegenden Teil als Rezidiv wieder einer Lungenarterienembolie erleiden, wohingegen Patienten mit einer stattgehabten Thrombose meist auch wieder ein Thromboserezidiv bekommen.¹⁰ Dieser Sachverhalt wird im Falle der Lungenembolie ein Argument liefern, die Antikoagulationsdauer länger zu gestalten. Eine Übersicht der Faktoren, die in die Überlegungen für oder gegen eine verlängerte Sekundärprophylaxe eingehen, ist in Tabelle 2 zusammengefasst. Auf der Basis dieser Erkenntnisse sind mehrere Scores entwickelt worden, die erlauben sollen, Hochrisikopatienten von solchen mit niedrigem Rezidivrisiko abzugrenzen, die nur eine kurze Therapiedauer benötigen.^{11,12} Ihre Validierung in einem prospektiven Setting steht allerdings noch aus.

Basierend auf Daten mit Vitamin-K-Antagonisten beträgt das Risiko für eine schwere Blutung in den ersten drei Monaten bis ca. 3%, innerhalb des ersten Jahres der Therapie in Abhängigkeit der Risikofaktoren bis zu 6%. Die Sterblichkeitsrate nach einer schweren Blutung bzw. einem VTE-Rezidiv beträgt in den ersten drei Monaten ca. 15% bzw. 20%.

Tabelle 1: Indikation und Dauer der Behandlung einer Rezidiv-VTE.

Indikation	Dauer	Empfehlung
Erstes Ereignis		
bei transientem Risikofaktor (z.B. Operation)	3 Monate	1 A
bei idiopathischer Genese – distal	3 Monate	2 B
bei idiopathischer Genese – proximal	>3 Monate	1 A
bei geringem Blutungsrisiko und gutem Monitoring	zeitlich unbegrenzt	1 A
Bei aktiver Tumorerkrankung		
NMH	3–6 Monate	1 A
dann NMH oder VKA	zeitlich unbegrenzt	1 C
Rezidiv bei idiopathischer Genese	zeitlich unbegrenzt	1 A
Risiko-Nutzen-Analyse bei zeitlich unbegrenzter Antikoagulation	regelmäßig	1 C

* Evidenzgrad:

1/2 = starke/schwache Empfehlung

A = exzellente, z. B. 2 Studien mit Evidenzgradgrad I (= randomisierte kontrollierte Studien)

B = gute Studienlage, z. B. 1 Studie mit Evidenzgradgrad I

C = schlechte Studienlage, z. B. Studien mit Evidenzgradgrad II (= Kohorten- oder Outcome-Studien)

Das Vorliegen einer laborchemisch charakterisierten Thrombophilie hat in den meisten Fällen keinen Einfluss auf die Dauer der Antikoagulation.

NMH: niedermolekulares Heparin; VKA: Vitamin-K-Antagonist

distal = Unterschenkelvenen; proximal = V. poplitea, Oberschenkel- und Beckenvenen sowie V. cava inferior

Tabelle 2: Einflussfaktoren pro/kontra eine verlängerte VTE-Sekundärprophylaxe.

Kriterium	PRO fortgesetzte Therapie	KONTRA fortgesetzte Therapie
Risikofaktor	fortbestehend	passager
Fortbestehend	unklar	getriggert
Passager	ja	nein
Blutungsrisiko	gering	hoch
Bisherige Antikoagulationsqualität	gut	schlecht
D-Dimere (nach Therapieende)	erhöht	normal
Residualthrombus	vorhanden	fehlend
Geschlecht	Mann	Frau
Thrombusausdehnung	langstreckig	kurzstreckig
Thrombuslokalisation	proximal	distal
Schwere Thrombophilie	ja*	nein**
Patientenpräferenz	dafür	dagegen

* z. B. Antiphospholipid-Syndrom ** z. B. Heterozygote Faktor-V- oder heterozygote Prothrombinmutation

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

Während die Mortalität nach schwerer Blutung in der Folgezeit (3–10 Monate) konstant hoch bei 18% verbleibt, sinkt diese für das VTE-Rezidiv deutlich auf 2–3%.¹³ Gerade bei hohem Blutungsrisiko spielt dieser Zusammenhang in der Abwägung von Nutzen und Risiko eine wichtige Rolle. Bisher gibt es keinen prospektiv untersuchten Blutungsscore für die Abschätzung des Blutungsrisikos bei Patienten mit VTE. Für eine orientierende Abschätzung des Blutungsrisikos wird häufig der HAS-BLED-Score verwendet, der allerdings für Patienten mit absoluter Arrhythmie/Vorhofflimmern validiert wurde.¹⁴ Spezifische Scores zur Abschätzung des Blutungsrisikos bei VTE-Patienten existieren derzeit nicht.

Im Bestreben, das Blutungsrisiko zu reduzieren, wurde eine geringere Intensität der Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten in einem INR-Bereich von 1,5–2 im Vergleich zur Standardantikoagulation mit einem INR von 2–3 untersucht. Es fand sich eine verminderte Wirksamkeit hinsichtlich der Verhinderung von Rezidiven auf ca. 60%, ohne dass jedoch eine Verringerung der Blutungsraten zu verzeichnen war.¹⁵ Als Alternative zur oralen Antikoagulation in der verlängerten Sekundärprophylaxe wurde zudem der Stellenwert von Aspirin 100 mg gegenüber Placebo untersucht. Die Wirksamkeit von ASS in der Verhinderung von Rezidiven betrug ca. 30% bei gegenüber Placebo leicht erhöhtem Blutungsrisiko.^{16,17} Ein direkter Vergleich der Blutungsraten

von Vitamin-K-Antagonisten und ASS liegt bislang nicht vor. Die neue nationale Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Angiologie hält hierzu fest, dass angesichts der geringeren Wirksamkeit der oben aufgeführten Alternativen und der Verfügbarkeit hochwirksamer NOAKs mit geringerer Blutungshäufigkeit im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten beiden Regimes kein klarer Stellenwert zugeordnet werden kann.

Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Apixaban, Rivaroxaban und Dabigatran wurden in separaten Phase-III-Studien in der verlängerten Sekundärprophylaxe gegen Placebo untersucht.^{18,19,20} Eingeschlossen wurden Patienten, die eine Standardtherapie über 6–12 Monate mit einem Antikoagulans wegen einer VTE abgeschlossen hatten und bei denen unklar war, ob sie von einer weiteren Therapie profitieren würden. Die Behandlung wurde über weitere 6 bzw. 12 Monate durchgeführt. Die Resultate dieser Studien belegten einheitlich, dass sich mit den jeweiligen therapeutischen Dosierungen (Apixaban 5mg 2x tgl., Dabigatran 150mg 2x tgl., Edoxaban 60mg 1x tgl. Rivaroxaban 20mg 1x tgl.) erwartungsgemäß eine hohe Wirksamkeit der aktiven Behandlung gegenüber Placebo erzielen lässt. Das Risiko für nicht schwere klinisch relevante Blutungen war – ebenso erwartungsgemäß – gegenüber Placebo erhöht (Ausnahme Apixaban vs. Placebo RR 1,29, 95% CI: 0,72-2,33). Im Gegensatz zu den anderen erwähnten

Tabelle 3: Therapieschemata der verlängerten Sekundärprophylaxe der VTE.

	Erhaltung
Rivaroxaban	20 mg/d, 1-0-0/d Dosisreduktion (15 mg/d) nach individ. Einschätzung
Dabigatran	150 mg, 1-0-1/d Dosisreduktion (110 mg/d, 1-0-1/d) bei Alter \geq 80 Jahre oder Verapamil-Komedikation nach individ. Einschätzung, wenn Alter zwischen 75–80 Jahre, Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion, Gastritis, Ösophagitis oder gastroösophagealem Reflux und sonstige Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko
Apixaban	Nach vorausgegangener 6-monatiger Antikoagulation 2,5 mg, 1-0-1/d
Edoxaban	60 mg/d, 1-0-0/d Dosisreduktion (30 mg/d) abh. von Gewicht \leq 60 kg KG, Nierenfunktionsstörung (GFR 15–50 ml/min), gleichzeitige Anwendung von Pgp-Inhibitoren (Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol)

Studien wurde in der AMPLIFY-Extension-Studie ein dritter Arm mit einer prophylaktischen Dosierung (2 x 2,5 mg) von Apixaban mitgeführt. Interessanterweise zeigte sich hier eine gleich gute Wirksamkeit der prophylaktischen verglichen mit der therapeutischen Dosierung bei Blutungsraten auf Placeboniveau.

Dieser Befund hat die Diskussion um die Intensität der oralen Antikoagulation in der verlängerten Sekundärprophylaxe nach Abschluss einer Standardbehandlungsphase wieder entfacht und wird möglicherweise dazu führen, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der verlängerten Antikoagulation in prophylaktischer Dosierung neu bewertet werden muss. Die ESC-Leitlinien für die Lungenembolie und die nationale DGA-Leitlinie zur Venenthrombose und Lungenembolie führen die neuen oralen Antikoagulanzen für die Behandlung in der verlängerten Sekundärprophylaxe als Alternative zum Vitamin-K-Antagonisten auf, wobei Apixaban explizit in einer prophylaktischen Dosierung von 2x2,5 mg aufgeführt wird (Zulassung für die verlängerte Sekundärprophylaxe einer VTE mit Apixaban nur für diese Dosierung) (Tab. 3). Gesamthaft für alle NOAKs lässt sich feststellen, dass die in den Studien ermittelten Blutungswahrscheinlichkeiten die Entscheidung für oder gegen eine verlängerte Sekundärprophylaxe und der Wahl des NOAKs mit beeinflussen können.

Eine interessante Beobachtung kommt von der 12-monatigen Nachbeobachtungsphase der RESONATE-Studie (Dabigatran vs. Placebo in der verlängerten Sekundärprophylaxe). Es ließ sich zeigen, dass der Vorteil einer verlängerten Sekundärprophylaxe (Verhinderung von Rezidiven) auch nach Beendigung der Antikoagulation erhalten blieb und es nicht zu einem übermäßigen „Nachholen“ der Rezidive nach Behandlungsende kam, wie dies in vorherigen Studien mit einer verlängerten Behandlung der VTE mit Warfarin beobachtet wurde.²⁰ Die einzige Studie (REMEDY), die ein neues orales Antikoagulans in der verlängerten Sekundärprophylaxe mit Warfarin verglichen hat, betrifft die Substanz Dabigatran. Sie adressierte damit Patienten, bei denen eine längere Antikoagulationsdauer nach Standardbehandlung indiziert war. Die Resultate hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit waren vergleichbar mit denen der RECOVER-Studien in der Standardbehandlung.

Spezielle Patientengruppen



Tumorpatienten:

Tumorpatienten mit VTE weisen im Vergleich mit VTE-Patienten ohne Tumor ein signifikant erhöhtes Rezidiv- und Blutungsrisiko auf.²¹ Im Falle einer tumorassoziierten

VTE empfehlen die aktuellen Leitlinien unverändert primär die NMH-Therapie für einen Zeitraum von 3–6 Monate, da NMH in kontrollierten Studien an Malignompatienten gegenüber Vitamin-K-Antagonisten signifikant geringere VTE-Rezidivraten über diesem Zeitraum aufwiesen.²² Die Wirksamkeit und die Sicherheit der NOAKs im Vergleich zu NMH wurden bisher nicht vergleichend untersucht. Entsprechende Studien rekrutieren derzeit Patienten. Eine aktuelle Metaanalyse basierend auf den Zulassungsstudien der NOAKs legt nahe, dass gegenüber Vitamin-K-Antagonisten die Wirksamkeit und die Sicherheit der NOAKs bei Tumorpatienten vergleichbar sind.²³ Eine verlängerte Sekundärprophylaxe sollte bei weiter aktiver Tumorerkrankung in Abwägung von Risiko und Nutzen durchgeführt werden. Diese kann mit einem niedermolekularen Heparin, einem Vitamin-K-Antagonisten oder alternativ mit einem NOAK erfolgen.²



Schwangerschaft:

Das Risiko für eine VTE ist in der Schwangerschaft signifikant erhöht. Die VTE stellt eine der Hauptursachen für die schwangerschaftsassozierte Sterblichkeit in der westlichen Zivilisation dar.²⁴ Das höchste Risiko haben Frauen im dritten Trimester der Schwangerschaft sowie in den ersten sechs Wochen postpartal. Die Diagnose ist oft schwierig, da D-Dimere in der Schwangerschaft erhöht sind und eine Beinschwellung auch durch Kompression der Beckenvenen durch den vergrößerten Uterus bedingt sein kann. Diagnostisch sollte vorzugsweise die Duplexsonographie Anwendung finden. Bei inkonklusiven Befunden kann die MR-Phlebographie ohne Einsatz von Kontrastmitteln eingesetzt werden.²

Therapeutisch werden die niedermolekularen Heparine in therapeutischer Dosierung eingesetzt, die aufgrund ihres Molekulargewichts die Plazentaschranke nicht durchwandern und nicht in relevanten Konzentrationen in die Muttermilch gelangen. Die Dosierung erfolgt gewichtsadaptiert. Eine Bestimmung des Anti-Xa-Spiegels ist in der Routine nicht nötig und wird nur bei extremem Körpergewicht oder eingeschränkter Nierenfunktion eingesetzt. Fondaparinux sollte wegen fehlender Studiendaten nicht eingesetzt werden. Vitamin-K-Antagonisten sollten in der Schwangerschaft für die Behandlung der VTE nicht eingesetzt werden, da sie die Plazentaschranke kreuzen und im ersten Trimenon eine Embryopathie verursachen können. Im dritten Trimenon können Vitamin-K-Antagonisten zu fötalen und maternalen Blutungen führen und eine Placentaablösung verursachen. Neue orale Antikoagulantien sind in der Schwangerschaft je nach Substanz und Hinweisen auf eine Reproduktionstoxizität (aufgrund fehlender Studiendaten) entweder kontraindiziert

(Rivaroxaban), sollten nicht angewendet werden (Dabigatran) oder sind nicht empfohlen (Apixaban, Edoxaban). Die Antikoagulation soll mindestens sechs Wochen postpartal fortgeführt werden. Während der Stillzeit soll von niedermolekularem Heparin auf Warfarin übergegangen werden – dies unter Beachtung der Empfehlungen zur Vitamin-K-Prophylaxe des Säuglings.²



Fortgeschrittene Niereninsuffizienz:

Patienten mit fortgeschrittenem Grad einer Nierenfunktionsstörung haben ein erhöhtes Risiko sowohl für thromboembolische Ereignisse als auch für Blutungskomplikationen.

Bisher liegen keine prospektiv randomisierten Studien über die Sicherheit und die Effektivität der NOAKs im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz oder Dialysepflichtigkeit vor. Eine aktuelle Metaanalyse von Phase-III-Studien zur VTE und Vorhofflimmern mit Apixaban, Rivaroxaban und Dabigatran analysiert die Daten eingeschlossener Patienten mit Niereninsuffizienz (GFR 30–50 ml/min) zu Wirksamkeit und Sicherheit der NOAKs im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten. In dieser Analyse ergab sich kein Unterschied im primären Wirksamkeitsendpunkt (wiederkehrende VTEs oder VTE-assoziiertes Tod) und in Bezug auf die Sicherheit (schwere Blutungen) zwischen NOAKs und Vitamin-K-Antagonisten.²⁵ Aufgrund der unterschiedlichen renalen Exkretion der NOAKs (Dabigatran 80 %, Rivaroxaban 35 %, Apixaban 27 %) sind Dosisreduktionen bei eingeschränkter Nierenfunktion in Abhängigkeit vom Präparat zu berücksichtigen. Wegen der unterschiedlichen Verlängerung der Halbwertszeiten der einzelnen Substanzen bei eingeschränkter Nierenfunktion sind darüber hinaus unterschiedlich lange Pausen der Substanzen vor elektiven chirurgischen oder endovaskulären Prozeduren nötig. Bei schwerer Niereninsuffizienz sind Rivaroxaban, Apixaban, und Edoxaban unterhalb einer GFR von 15 ml/min nicht empfohlen und Dabigatran unterhalb einer GFR von 30 ml/min kontraindiziert. Bei schwerer Niereninsuffizienz kommen unfraktionierte Heparine zum Einsatz, deren Wirkung durch Messung der PTT gesteuert werden kann. Niedermolekulare Heparine kumulieren in unterschiedlichem Maße, sodass auch hier meist eine Dosisanpassung erfolgen muss. Die Wirksamkeit kann ggf. durch die Bestimmung eines Anti-Xa-Spiegels erfolgen. Die Wirksamkeit einer Vitamin-K-Antagonisten-Therapie kann auch bei Niereninsuffizienz mittels INR-Bestimmung gemessen werden. Bei manifester Niereninsuffizienz (im Stadium der Dialyse bzw. der präterminalen Niereninsuffizienz) besteht allerdings auch für Vitamin-K-Antagonisten keine Zulassung.

Literaturverzeichnis

1. Schulman S et al. N Engl J Med 1995;332(25):1661–1665
2. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 065/002
3. Prandoni P et al. Haematologica 2007;92(2):199–205
4. Kyrle PA et al. N Engl J Med 2004;350(25):2558–2563
5. McRae S et al. Lancet 2006;368(9533):371–378
6. Schulman S et al. J Thromb Haemost 2006;4(4):734–742
7. Eichinger S et al. Arch Intern Med 2004;164:92
8. Palareti G et al. N Engl J Med 2006;355(17):1780–1789
9. Prandoni P et al. Ann Intern Med 2002;137(12):955–960
10. Douketis JD et al. JAMA 1998; 279(6): 458–462
11. Eichinger S et al. Circulation 2010;121(14):1630–1636
12. Tosetto A et al. J Thromb Haemost 2012;10(6):1019–1025
13. Lecumberri R et al. Thromb Haemost 2013;110(4):834–843
14. Lip GY et al. J Am Coll Cardiol 2011;57(2):173–180
15. Kearon C et al. N Engl J Med 2000;349(7):631–639
16. Becattini C et al. N Engl J Med 2012;366(21):1959–1967
17. Brighton TA et al. N Engl J Med 2012;367(21):1979–1987
18. Agnelli G et al. N Engl J Med 2013;368(8):699–708
19. Bauersachs R et al. N Engl J Med 2010;363(26):2499–2510
20. Schulman S et al. N Engl J Me. 2013;368(8):709–719
21. Palareti G et al. Thromb Haemost 2000;84(5):805–810
22. Carrier M et al. Thromb Res 2014;134(6):1214–1219
23. van der Hulle T et al. J Thromb Haemost 2014;12(7): 1116–1120
24. Marik PE et al. N Engl J Med 2008;359(19):2025–2033
25. Harel Z et al. J Am Soc Nephrol 2014;25(3):431–442