

PD Dr. med. habil. Daniel Kretzschmar

# VERLÄNGERTE ERHALTUNGSTHERAPIE UND MÖGLICHE KOMPLIKATIONEN DER VENÖSEN THROMBOEMBOLIE



## IMPRESSUM

AUTOR

**PD Dr. med. habil. Daniel Kretzschmar**

Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin I, Kardiologie, Angiologie, Internistische Intensivmedizin  
Am Klinikum 1  
07747 Jena

Aktuelle Adresse:

HUGG-Herz- und Gefäßmedizin Goslar  
Fleischscharren 4  
38640 Goslar

[praxis@hugg-kretzschmar.de](mailto:praxis@hugg-kretzschmar.de)  
[www.hugg-kretzschmar.de](http://www.hugg-kretzschmar.de)

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Bayer, Daiichi, Pfizer-BMS, Leo Pharma

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Dagmar Stumpfe & Cristina Garrido  
KW MEDIPOINT, Bonn

Diese Fortbildung wird Ihnen auf [cme.medlearning.de](http://cme.medlearning.de) mit freundlicher Unterstützung von Pfizer Pharma GmbH im Namen der Allianz (6.850 €) angeboten.

# VERLÄNGERTE ERHALTUNGSTHERAPIE UND MÖGLICHE KOMPLIKATIONEN DER VENÖSEN THROMBOEMBOLIE

---

PD Dr. med. habil. Daniel Kretzschmar

Universitätsklinikum Jena

## 1 EINLEITUNG

Die venöse Thromboembolie (VTE) ist weltweit die dritthäufigste kardiovaskuläre Krankheit, von der allein in Deutschland jährlich etwa 400.000 Menschen betroffen sind [Raskob et al. 2014]. Eine VTE umfasst die zwei schwerwiegenden Krankheitsbilder tiefe Beinvenenthrombose (TVT) und Lungenarterienembolie (LAE). Um das Thrombuswachstum zu stoppen und das Risiko für eine LAE zu minimieren ist zur Akutbehandlung eine konsequente Antikoagulation für 3 – 6 Monate indiziert. Nach überstandener VTE und Absetzen der Antikoagulationstherapie ist die Gefahr erneut zu erkranken jedoch zeitlebens erhöht [Prandoni et al. 1996] und steigt von 10 % (nach einem Jahr) auf bis zu 40 % (nach zehn Jahren) [Prandoni et al. 2007]. Zusätzlich können sich auch Langzeitkomplikationen wie das

postthrombotische Syndrom (PTS) und die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) entwickeln. Daher ist die individuelle Abschätzung des VTE-Rezidivrisikos eines Patienten entscheidend für die Erwägung einer verlängerten, über sechs Monate hinausgehenden, Erhaltungstherapie. Hierbei spielen anhaltende Risikofaktoren und die Differenzierung, ob es sich um eine provozierte oder unprovozierte VTE handelt, eine entscheidende Rolle.

In dieser zertifizierten Fortbildung werden die Risikofaktoren für ein VTE-Rezidiv, der Nutzen einer verlängerten Antikoagulationstherapie und das damit einhergehende erhöhte Blutungsrisiko näher dargestellt.

## 2 RATIONALE DER VERLÄNGERTEN REZIDIVPROPHYLAXE

Eine wesentliche Therapiesäule in der Behandlung der VTE stellt die Antikoagulation dar. Diese wird in die drei Phasen Initial-, Erhaltungs- und verlängerte Erhaltungstherapie unterteilt. Aufgrund des anfänglich besonders hohen Rezidivrisikos ist zunächst eine intensive Antikoagulation erforderlich. Je nach Präparat dauert die Initialtherapie bis zu drei Wochen. Daran schließt sich eine 3- bis 12-monatige Erhaltungstherapie an. Laut

der aktuellen ESC-(*European-Society-of-Cardiology*-) Leitlinie sollten alle Patienten mit LAE generell für mindestens drei Monate eine Antikoagulationstherapie erhalten (**Tabelle 1**) [Konstantinides et al. 2020]. Unter bestimmten Umständen wird jedoch eine Verlängerung der Antikoagulation über drei Monate hinaus empfohlen. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass für die Frage, ob Patienten von einer verlängerten Er-

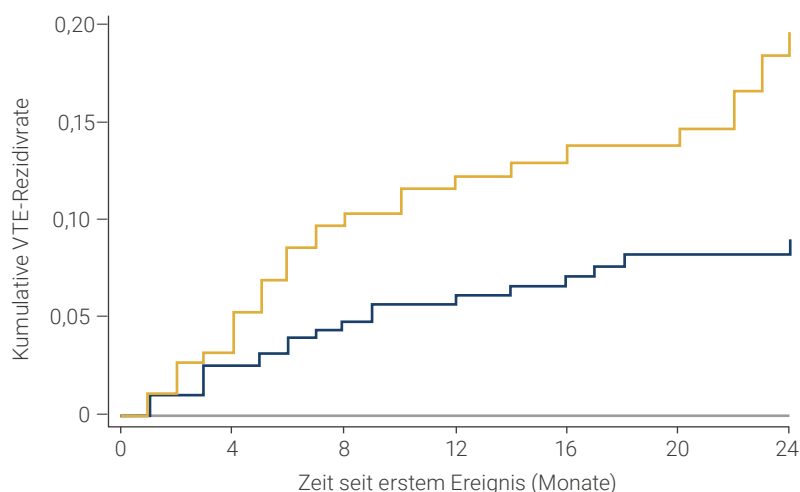
**Tabelle 1:** Empfehlungen zu Therapieschema und Dauer der Antikoagulation nach LAE bei Patienten *ohne* Krebserkrankung; modifiziert nach [Konstantinides et al. 2020]. LAE: Lungenarterienembolie, TVT: tiefe Beinvenenthrombose, VKA: Vitamin-K-Antagonist, VTE: venöse Thromboembolie.

Empfehlungen	Empfehlungsklasse	Evidenzlevel
Eine therapeutische Antikoagulation $\geq$ 3 Monate wird für alle Patienten mit LAE empfohlen.	I	A
<b>Patienten, bei denen das Absetzen der Antikoagulation nach 3 Monaten empfohlen wird</b>		
Bei Patienten mit der ersten LAE/VTE als Folge eines schweren transienten/reversiblen Risikofaktors wird das Absetzen der therapeutischen oralen Antikoagulation nach 3 Monaten empfohlen.	I	B
<b>Patienten, bei denen die Verlängerung der Antikoagulation über 3 Monate hinaus empfohlen wird</b>		
Eine orale Antikoagulation von unbestimmter Dauer wird für Patienten mit rezidivierender VTE (mit mindestens einer früheren LAE- oder TVT-Episode) empfohlen, wenn diese nicht in Zusammenhang mit einem schweren transienten oder reversiblen Risikofaktor stand.	I	B
Bei Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom wird eine orale Antikoagulation mit einem VKA für unbestimmte Zeit empfohlen.	I	B

haltungstherapie profitieren, die individuellen Risiko- und vor allem die auslösenden Faktoren für die VTE eine entscheidende Rolle spielen. Unter den Risikofaktoren werden transiente oder vorübergehende Faktoren, z. B. größere Operationen, Traumata, Östrogentherapie oder Schwangerschaft, von persistierenden Faktoren, wie Tumorerkrankung, Antiphospholipidsyndrom (APS) oder

früheren VTE-Ereignissen, unterschieden. Eine Einteilung der VTE gelingt durch die Kategorisierung in provozierte bzw. unprovozierte Ereignisse. Eine provozierte VTE lässt sich auf Risikofaktoren zurückführen, während die Auslöser der unprovozierten VTE nicht herausgearbeitet werden können. Dabei gehen unprovozierte VTE mit einem deutlich höheren Rezidivrisiko einher (**Abbildung 1**).

- Unprovozierte VTE
- Provozierte VTE - durch nichtchirurgische Risikofaktoren
- Provozierte VTE - durch chirurgische Eingriffe



**Patienten unter Risiko**

Unprovozierte VTE	193	184	153	133	110	98	81
Provozierte VTE - durch nichtchirurgische Risikofaktoren	279	269	235	209	185	155	139
Provozierte VTE - durch chirurgische Eingriffe	86	82	79	71	61	58	53

**Abbildung 1:** Kumulative Anteile von VTE-Rezidiven nach Beendigung einer Antikoagulationstherapie basierend auf einer Langzeitbeobachtung von 570 Patienten nach einer ersten VTE-Episode; modifiziert nach [Baglin et al. 2003]. VTE: venöse Thromboembolie.

### 3 KRITERIEN ZUR VERLÄNGERTEN REZIDIVPROPHYLAXE

Der derzeitige Standard für die Behandlung einer VTE ist eine Therapie mit oralen Antikoagulanzen. Diese reduzieren ein VTE-Rezidiv zwar zu  $\leq 90\%$  [Konstantinides et al. 2020], bergen jedoch das Risiko für Blutungen. Ob eine über die Akuttherapie hinausgehende verlängerte Erhaltungstherapie angeraten ist, sollte deshalb stets individuell in Abhängigkeit vom Rezidivrisiko abgewogen werden. Die Einteilung der Patienten in unterschiedliche Risikogruppen ist daher in besonderem Maße wichtig. Das Aktionsbündnis Thrombose hat ein Ampelsystem etabliert, mit dem Patienten zielgerichtet in drei Risikogruppen klassifiziert werden können [Bauersachs et al. 2017]. Entsprechend den Ampelfarben rot, gelb und grün können Patienten einem hohen, intermediären oder niedrigen Rezidivrisiko zugeteilt werden (**Abbildung 2**). Patienten mit einem persistierenden Risikofaktor, einer aktiven Tumorerkrankung oder einer schweren Thrombophilie haben das höchste Rezidivrisiko (rot). In diesem Fall sollte eine Antikoagulationstherapie beibehalten werden. Eine verlängerte Erhaltungstherapie sollte für Patienten nach einer unprovzierten TVT

bzw. einer TVT nach unsicherem Risikofaktor oder einer Rezidiv-VTE in Absprache mit einem Spezialisten erwogen werden (gelb). Hingegen gelten Patienten, welche durch einen vorübergehenden Risikofaktor (z. B. eine Operation, zeitweilige Immobilität oder die Ruhigstellung nach einer Fraktur) oder der Einnahme oraler Kontrazeptiva eine VTE erlitten haben, nach der Erhaltungstherapie als ausreichend lang behandelt (grün). Dies gilt auch für Patienten mit einer Unterschenkelvenenthrombose. Die Farbbereiche rot und grün decken etwa 75 – 80 % der Patienten ab. Eine ähnliche Einteilung des Rezidivrisikos verfolgt die aktuelle Leitlinie der ESC zur Behandlung von LAE [Konstantinides et al. 2020]. Diese ist in **Abbildung 2** kombiniert mit dem Ampelsystem dargestellt.

In die Entscheidungsfindung über die Dauer der Therapie gilt es den Patienten einzubinden. Ferner sollte eine Reevaluation der Behandlungsstrategie in regelmäßigen Abständen (jährlich) oder bei Vorliegen von neuen Aspekten erfolgen.

Geschätztes langfristiges Rezidivrisiko	Risikofaktor-Kategorie für Index-VTE	Beispiele
<b>Hoch</b> ( $> 8\%$ pro Jahr)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aktive Krebserkrankung</li> <li>- Eine oder mehrere frühere VTE-Episoden ohne Vorliegen eines wichtigen vorübergehenden oder reversiblen Faktors</li> <li>- Antiphospholipid-Syndrom</li> </ul>
<b>Intermediär</b> ( $3 - 8\%$ pro Jahr)	<p>Vorübergehende oder reversible Faktoren verbunden mit <math>\leq 10</math>-fach erhöhtem Risiko für erste (Index-)VTE</p> <p>Nicht maligne fortbestehende Risikofaktoren</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kleine Operation (Vollnarkose <math>&lt; 30</math> min)</li> <li>- Stationäre Aufnahme für <math>&lt; 3</math> Tage wegen akuter Erkrankung</li> <li>- Schwangerschaft oder Wochenbett</li> <li>- Bettlägerig zu Hause für <math>\geq 3</math> Tage wegen akuter Erkrankung</li> <li>- Beinverletzung (ohne Fraktur) verbunden mit eingeschränkter Beweglichkeit für <math>\geq 3</math> Tage</li> <li>- Langstreckenflug</li> <li>- Entzündliche Darmerkrankung</li> <li>- Aktive Autoimmunerkrankung</li> </ul>
<b>Niedrig</b> ( $< 3\%$ pro Jahr)	Kein identifizierbarer Risikofaktor	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Operation mit Vollnarkose <math>&gt; 30</math> min</li> <li>- Stationär und bettlägerig (nur Gang zum Bad erlaubt) für <math>\geq 3</math> Tage infolge akuter Erkrankung oder akuter Exazerbation einer chronischen Erkrankung</li> <li>- Trauma mit Fraktur(en)</li> </ul>
	Wichtige vorübergehende oder reversible Faktoren verbunden mit $> 10$ -fach erhöhtem Risiko für das VTE-Indexereignis (im Vergleich zu Patienten ohne den Risikofaktor)	

**Abbildung 2:** Antikoagulationsampel und Kategorisierung der Risikofaktoren für VTE auf Basis des langfristigen Rezidivrisikos; modifiziert nach [Bauersachs et al. 2017, Konstantinides et al. 2020]. VTE: venöse Thromboembolie.

## 4 VERLÄNGERTE REZIDIVPROPHYLAXE

Während der Antikoagulationstherapie ist das Risiko für Blutungen erhöht. Am höchsten ist dieses im ersten Monat der Therapie und sinkt danach auf ein gleichbleibendes Niveau ab. Zusätzliche Risikofaktoren für schwere Blutungen sind u. a. ein fortgeschrittenes Alter (> 75 Jahre), vorherige Blutungen oder Anämie, eine aktive Tumorerkrankung, ein vorangegangener Schlaganfall, chronische Nieren- oder Lebererkrankungen oder begleitende Therapien (z. B. Thrombozytenaggregationshemmer nach einem Myokardinfarkt, chronischem Koronarsyndrom oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit [pAVK]) [Konstantinides et al. 2020].

Zur Therapie werden mittlerweile die vier direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK, auch nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen [NOAK] genannt) Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (VKA) bevorzugt empfohlen. Das Blutungsrisiko unter DOAK bzw. VKA wurde in einer Metaanalyse der DOAK-Phase-III-Studien verglichen [Kakkos et al. 2014]. Es zeigte sich eine Reduktion von ~ 40 % für das Risiko schwerer Blutungen unter den DOAK im Vergleich zu VKA. Dennoch besteht ein Risiko für schwere Blutungen (~ 1 %) und für klinisch relevante nicht (CRNM) Blutungen (6 %).

### 4.1 KLINISCHE STUDIEN ZUR ANTIKOAGULATIONSTHERAPIE BEI VTE

Eine Studie verglich eine verlängerte Erhaltungstherapie eines DOAK (Dabigatran) mit einem VKA (Warfarin): Die **RE-MEDY**-Studie adressierte 2.856 Patienten, bei denen eine längere Antikoagulationsdauer nach Standardbehandlung indiziert war [Schulman et al. 2013]. Die Dauer betrug zwischen 3 und 36 Monaten. Dabigatran (150 mg, 2 x täglich) erzielte im direkten Vergleich mit Warfarin (*International-Normalized-Ratio*-[INR]-Zielbereich 2,0 – 3,0) eine vergleichbar gute Wirkung in Bezug auf rezidivierende/tödliche VTE mit 1,8 % gegenüber 1,3 %. Somit kam es unter Dabigatran zwar etwas häufiger zu erneuten thromboembolischen Ereignissen als unter Warfarin (HR [*Hazard Ratio*] 1,44; 95%-KI: 0,78 – 2,64;  $p = 0,01$  für Nichtunterlegenheit), dafür aber seltener zu schweren Blutungen (0,9 %

gegenüber 1,8 %; HR 0,52; 95%-KI: 0,27 – 1,02;  $p = 0,06$ ). Die Resultate hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit waren vergleichbar mit denen der RE-COVER-Studien in der Standardbehandlung [Schulman et al. 2014, Schulman et al. 2009].

Die **RE-SONATE**-Studie verglich die Behandlung mit Dabigatran (150 mg, 2 x täglich) gegenüber Placebo für die Prophylaxe einer Rezidiv-VTE bei 1.343 Patienten in einem Zeitraum von sechs Monaten (nach initialer 6- bis 18-monatiger Behandlung) [Schulman et al. 2013]. Es wurden signifikant weniger Rezidive unter Dabigatran (0,4 %) als unter Placebo (5,6 %) festgestellt (HR 0,08; 95%-KI: 0,02 – 0,25;  $p < 0,001$  für Überlegenheit). Somit war das DOAK in Bezug auf die Wirksamkeit dem Placebo deutlich überlegen. Jedoch führte die Behandlung mit Dabigatran zu einem signifikant höheren Risiko für schwere oder CRNM-Blutungen (5,3 % gegenüber 1,8 %; HR 2,92; 95%-KI: 1,52 – 5,60;  $p = 0,001$ ). In der zwölfmonatigen Nachbeobachtungsphase konnte gezeigt werden, dass der Vorteil einer verlängerten Sekundärprophylaxe zur Verhinderung von Rezidiven auch nach Beendigung der Antikoagulation erhalten blieb und es nicht zu einem übermäßigen Auftreten von Rezidiven nach Behandlungsende kam.

In der **EINSTEIN-Extension**-Studie wurden 1.197 Patienten, die aufgrund einer VTE zuvor 6 – 12 Monate antikoaguliert wurden, entweder mit Placebo oder mit Rivaroxaban (20 mg, 1 x täglich) weitere sechs oder zwölf Monate behandelt [Bauersachs et al. 2010]. Unter der Erhaltungstherapie mit Rivaroxaban ereigneten sich signifikant weniger VTE-Rezidive (1,3 %) im Vergleich zu Placebo (7,1 %) (HR 0,18; 95%-KI: 0,09 – 0,39;  $p < 0,001$ ) und waren somit um 82 % gesenkt. Unter Rivaroxaban waren sowohl schwere als auch CRNM-Blutungen signifikant erhöht (6,0 % vs. 1,2 %; HR 5,19; 95%-KI: 2,3 – 11,7;  $p < 0,001$ ).

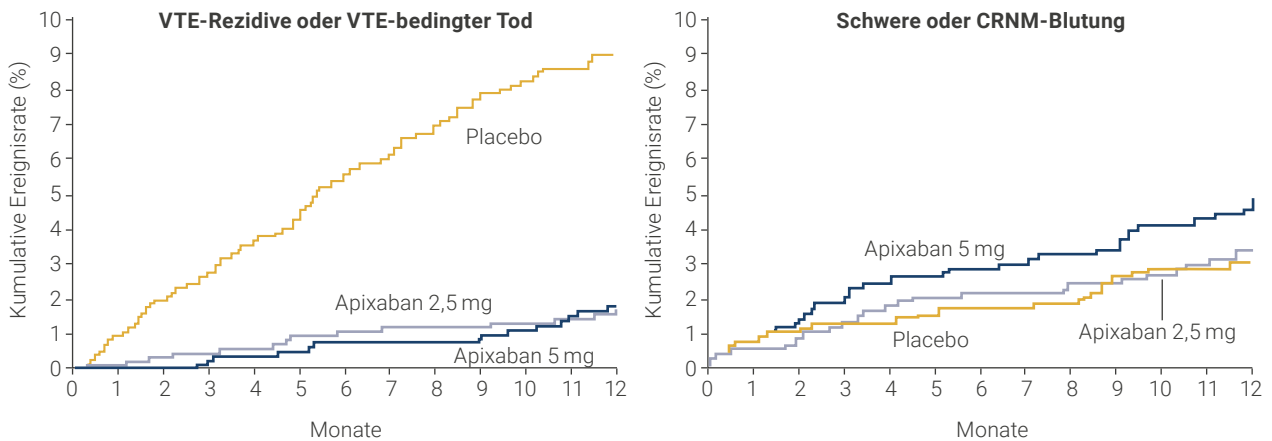
In der **AMPLIFY-EXT**-Studie wurden 2.486 Patienten, die aufgrund einer VTE 6 – 12 Monate antikoaguliert waren, mit Apixaban 5 mg bzw. 2,5 mg (beide 2 x täglich) vs. Placebo in der verlängerten Erhaltungstherapie untersucht [Agnelli et al. 2013]. Unter der Therapie mit Apixaban wurde der primäre Wirksamkeitsendpunkt

rezidivierende VTE oder Tod jeglicher Ursache signifikant um 67 % bzw. 64 % gesenkt (2,5 mg: relatives Risiko [RR] 0,33; 95%-KI: 0,22 – 0,48;  $p < 0,0001$ ; 5 mg: RR 0,36; 95%-KI: 0,25 – 0,53;  $p < 0,0001$ ). In der zwölfmonatigen Therapiezeit kam es bei je 1,7 % (2,5 mg oder 5 mg Apixaban) der Patienten zu einer rezidivierenden VTE/ einem VTE-bedingten Tod (sekundärer Wirksamkeitsendpunkt) im Vergleich zu 8,8 % unter Placebo (**Abbildung 3**). Schwere Blutungen traten bei zwei Patienten (0,2 %, 2,5 mg) bzw. einem Patienten (0,1 %, 5 mg) unter Apixaban auf, in der Placebogruppe dagegen bei vier (0,5 %) (2,5 mg: RR 0,49; 95%-KI: 0,09 – 2,64;  $p = 0,39$ ; 5 mg: RR 0,25; 95%-KI: 0,03 – 2,24;  $p = 0,36$ ). Die 2,5-mg-Dosis wies ein vorteilhafteres Nutzen-Risiko-Profil als die 5-mg-Dosis auf, da unter dieser etwas mehr CRNM-Blutungen beobachtet (34 gegenüber 25 Patienten) wurden. Daher wurde die 2,5-mg-Dosis für die verlängerte Erhaltungstherapie zugelassen. Die kumulative Ereignisrate der zusammengesetzten Sicherheitsendpunkte schwere bzw. CRNM-Blutung (2,5 mg: RR 1,20; 95%-KI: 0,69 – 2,10;  $p = 0,51$ ; 5 mg: RR 1,62; 95%-KI: 0,96 – 2,73;  $p = 0,14$ ) ist in **Abbildung 3** dargestellt.

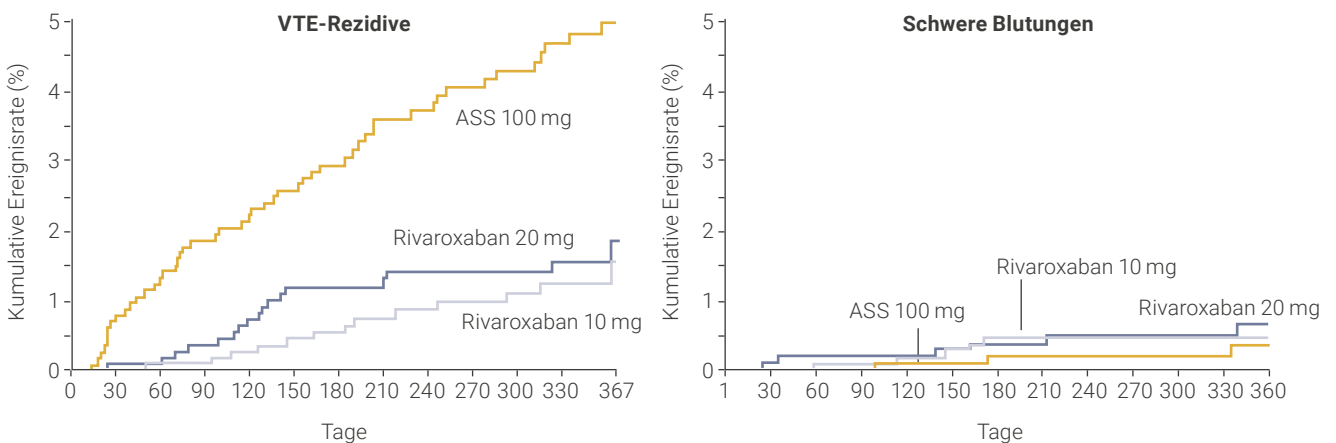
Aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos wird in der Praxis oft auf eine Fortführung der Antikoagulation verzichtet bzw. die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) verordnet [Zylka-Menhorn 2017]. Unter ASS ist das Blutungsrisiko zwar geringer, allerdings gilt das Gleiche für deren Wirksamkeit. Die Wirksamkeit von

ASS gegenüber Placebo konnte in zwei Studien bestätigt werden. Die Risikoreduktion lag zwischen 30 und 35 % unter ASS im Vergleich zur Placebogruppe in der verlängerten Erhaltungstherapie [Becattini et al. 2012, Brighton et al. 2012]. Blutungen waren unter ASS nicht signifikant erhöht.

In der **EINSTEIN-CHOICE**-Studie wurden 3.365 Patienten, die aufgrund einer VTE 6 – 12 Monate antikoaguliert waren, mit Rivaroxaban 20 bzw. 10 mg (beide 1 x täglich) im Vergleich zu 100 mg Aspirin in der verlängerten Erhaltungstherapie untersucht [Weitz et al. 2017]. Unter der Therapie mit Rivaroxaban konnte das Risiko für erneut auftretende VTE signifikant gesenkt werden. Die kumulative Inzidenz für ein VTE-Rezidiv lag bei 1,5 % bzw. 1,2 % (20 bzw. 10 mg Rivaroxaban) gegenüber 4,4 % unter ASS (20 mg: HR 0,34; 95%-KI: 0,20 – 0,59;  $p < 0,001$ ; 10 mg: HR 0,26; 95%-KI: 0,14 – 0,47;  $p < 0,001$ ) (**Abbildung 4**). Die Rate für schwere Blutungen war unter beiden Rivaroxaban-Dosierungen (0,5 % bzw. 0,4 %) und ASS (0,3 %) vergleichbar (20 mg: HR 2,01; 95%-KI: 0,50 – 8,04;  $p = 0,32$ ; 10 mg: HR 1,64; 95%-KI: 0,39 – 6,84;  $p = 0,50$ ) (**Abbildung 4**). Bei dem zusammengesetzten Endpunkt schwere oder CRNM-Blutungen war die Rate unter der 20-mg-Dosis Rivaroxaban leicht erhöht (3,3 %), während sie unter der 10-mg-Dosis mit ASS (2,4 % bzw. 2,0 %) vergleichbar war (20 mg: HR 1,59; 95%-KI: 0,94 – 2,69;  $p = 0,08$ ; 10 mg: HR 1,16; 95%-KI: 0,67 – 2,03;  $p = 0,60$ ).



**Abbildung 3:** Ergebnisse des sekundären Wirksamkeitsendpunkts VTE-Rezidiv/VTE-bedingter Tod und der Sicherheitsendpunkte schwere oder klinisch relevante schwere Blutungen der AMPLIFY-EXT-Studie; modifiziert nach [Agnelli et al. 2013]. CRNM: klinisch relevante nicht schwere Blutung, VTE: venöse Thromboembolie.



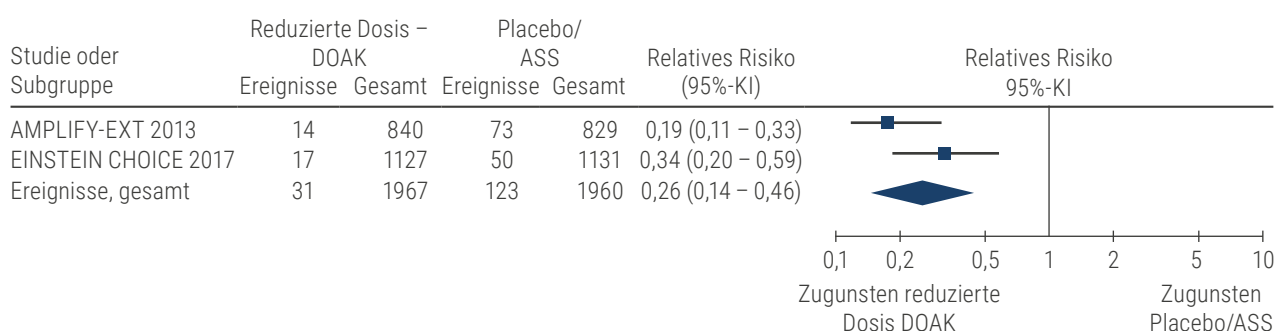
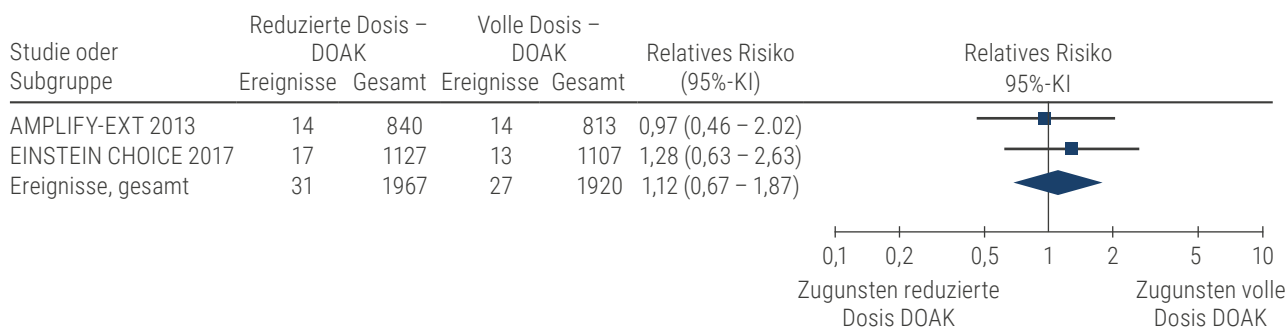
**Abbildung 4:** Ergebnisse der primären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte der EINSTEIN-CHOICE-Studie; modifiziert nach [Weitz et al. 2017]. ASS: Acetylsalicylsäure, VTE: venöse Thromboembolie.

Eine Metaanalyse der beiden Studien **AMPLIFY-EXT** und **EINSTEIN CHOICE** untersuchte die Ergebnisse der Behandlung mit der vollen gegenüber der reduzierten Dosis von Apixaban bzw. Rivaroxaban. Es zeigte sich, dass die reduzierte DOAK-Dosis genauso effektiv bezüglich des Auftretens von VTE-Rezidiven ist. Beide Dosierungen waren signifikant effektiver

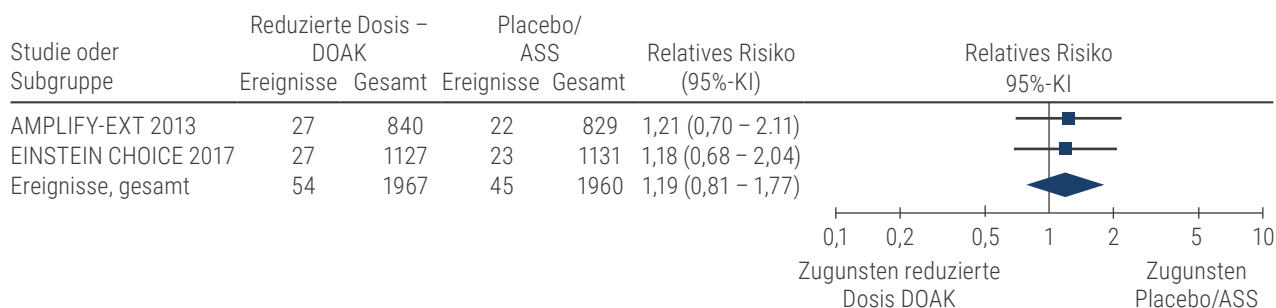
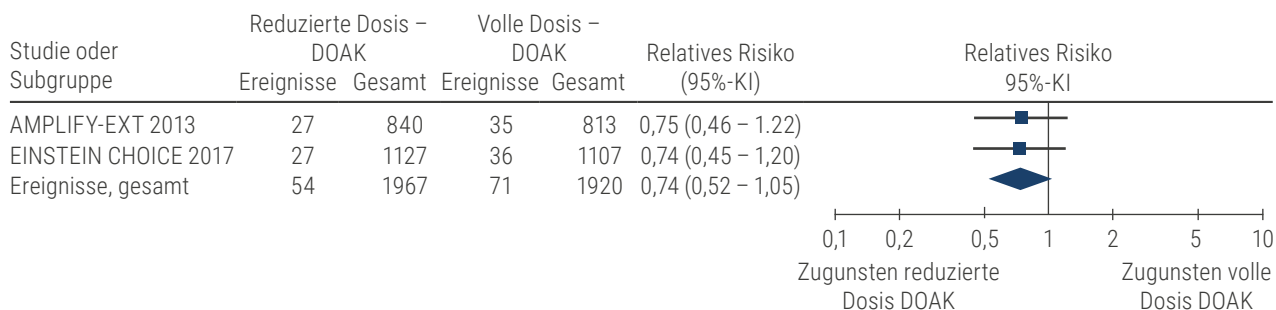
gegenüber keiner Antikoagulation bzw. ASS. Das Risiko für Blutungen war unter den DOAK ähnlich im Vergleich zu keiner Antikoagulation/ASS, wobei die Niedrig-Dosierungen ein leicht vermindertes Risiko für schwere oder CRNM-Blutungen aufwiesen als die Standarddosierung (**Abbildung 5**) [Vasanthamohan et al. 2018].



### VTE-Rezidiv



### Schwere oder CRNM-Blutung



**Abbildung 5:** Ergebnisse der primären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte aus der Metaanalyse der AMPLIFY-EXT-Studie (Apixaban vs. Placebo) und EINSTEIN-CHOICE-Studie (Rivaroxaban vs. ASS). Die Forest-Plots zeigen den Vergleich zwischen reduzierter und voller DOAK-Dosis sowie zwischen reduzierter DOAK-Dosis und Placebo respektive ASS; modifiziert nach [Vasanthamohan et al. 2018]. ASS: Acetylsalicylsäure, CRNM: klinisch relevante nicht schwere Blutung, DOAK: direktes orales Antikoagulans, KI: Konfidenzintervall, VTE: venöse Thromboembolie.

## 4.2 LEITLINIENEMPFEHLUNGEN UND THERAPIESCHEMATA

In den aktuellen Leitlinien sind Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban die empfohlene Antikoagulationstherapie für die ersten drei bis sechs Monate [Kakkos et al. 2021, Konstantinides et al. 2020]. Die DOAK sind für diesen Behandlungszeitraum in unterschiedlichen Dosierungen und Therapieschemata zugelassen (**Tabelle 2**). Apixaban und Rivaroxaban sind bereits für die initiale orale Antikoagulation in einer Hochdosierung zugelassen, während Dabigatran und Edoxaban erst nach einer mindestens fünftägigen parenteralen Antikoagulation mit Heparin zur Erhaltungstherapie eingesetzt werden dürfen.

Für die verlängerte Erhaltungstherapie werden laut der aktuellen ESC-Leitlinie die DOAK Rivaroxaban (10 mg, 1 x täglich) und Apixaban (2,5 mg, 2 x täglich) in reduzierter Dosis aufgrund der niedrigeren Blutungsraten empfohlen (**Tabelle 3**) [Konstantinides et al. 2020]. Dennoch sollte stets individuell und nach Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses über eine verlängerte Erhaltungstherapie entschieden und das Blutungsrisiko regelmäßig (z. B. einmal pro Jahr bei Patienten mit geringem Risiko und alle 3–6 Monate bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko) erneut kontrolliert werden. Bei einer Kontraindikation für eine orale Antikoagulation können andere Therapieoptionen erwogen werden (**Tabelle 3**) [Konstantinides et al. 2020].

**Tabelle 2:** Dosierungen und Therapieschemata für DOAK zur VTE-Therapie und Rezidivprophylaxe. Bitte s. aktuelle Fachinformationen der DOAK.

	Initialtherapie	Erhaltungstherapie bis maximal 12 Monate	Verlängerte Erhaltungstherapie nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung
Apixaban	10 mg, 2 x täglich für 7 Tage	5 mg, 2 x täglich	2,5 mg, 2 x täglich
Rivaroxaban	15 mg, 2 x täglich für 21 Tage	20 mg*, 1 x täglich	20 oder 10 mg#, 1 x täglich
Dabigatran	parenterale Antikoagulation mindestens 5 Tage	150 mg**, 2 x täglich	-
Edoxaban	parenterale Antikoagulation mindestens 5 Tage	60 mg***, 1 x täglich	-

Dosisreduktionskriterien:

\* 15 mg 1 x täglich, wenn das abgeschätzte Blutungsrisiko des Patienten höher ist als das Risiko für rezidivierende TVT und LAE

\*\* 110 mg 2 x täglich bei Alter > 80 Jahre oder Verapamil-Komedikation oder nach individueller Einschätzung bei Patienten zwischen 70 und 80 Jahren oder Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (CrCl 30 – 50 ml/min), Gastritis, Ösophagitis oder gastro-ösophagealem Reflux oder erhöhtem Blutungsrisiko

\*\*\* 30 mg 1 x täglich bei Gewicht ≤ 60 kg, Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 – 50 ml/min), gleichzeitiger Anwendung der P-Glykoprotein-(P-gp-)Inhibitoren Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol

# Wenn eine verlängerte Prophylaxe einer rezidivierenden TVT oder LAE angezeigt ist (nach Abschluss einer mindestens 6-monatigen Therapie für eine TVT oder LAE), beträgt die empfohlene Dosis 10 mg 1 x tgl. Bei Patienten, deren Risiko einer rezidivierenden TVT oder LAE als hoch eingeschätzt wird, wie z. B. bei Patienten mit komplizierten Komorbiditäten, oder bei Patienten, bei denen unter der verlängerten Prophylaxe mit Rivaroxaban 10 mg 1 x tgl. eine rezidivierende TVT oder LAE aufgetreten ist, sollte eine Dosierung von Rivaroxaban 20 mg 1 x tgl. in Erwägung gezogen werden. Die Therapiedauer und die Auswahl der Dosierung sollten individuell nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens der Behandlung gegenüber dem Blutungsrisiko erfolgen.

CrCl: *Creatinine Clearance*, DOAK: direktes orales Antikoagulans, LAE: Lungenarterienembolie, P-gp: P-Glykoprotein, TVT: tiefe Beinvenenthrombose, VTE: venöse Thromboembolie.

**Tabelle 3:** Empfehlungen zur DOAK-Dosierung bei verlängerter Antikoagulation; modifiziert nach [Konstantinides et al. 2020].  
 ASS: Acetylsalicylsäure, DOAK: direktes orales Antikoagulans, LAE: Lungenarterienembolie, VTE: venöse Thromboembolie.

	Empfehlungsklasse	Evidenzlevel
<b>DOAK-Dosierung bei verlängerter Antikoagulation</b>		
Wenn bei einem Patienten ohne maligne Erkrankung eine verlängerte orale Antikoagulation nach der LAE beschlossen wurde, sollte nach 6-monatiger therapeutischer Antikoagulation eine reduzierte Dosis der DOAK Apixaban (2,5 mg 2 x täglich) oder Rivaroxaban (10 mg 1 x täglich) erwogen werden.	<b>IIa</b>	<b>A</b>
<b>Verlängerte Behandlung mit alternativen Antithrombotika</b>		
Bei Patienten, die jegliche Form oraler Antikoagulanzen ablehnen oder diese nicht vertragen, kann ASS für die verlängerte VTE-Prophylaxe erwogen werden.	<b>IIb</b>	<b>B</b>
<b>Nachkontrolle von Patienten unter Antikoagulation</b>		
Bei Patienten, die eine verlängerte Antikoagulation erhalten, wird empfohlen, die Medikamentenverträglichkeit und -adhärenz, die Leber- und Nierenfunktion sowie das Blutungsrisiko in regelmäßigen Abständen zu überprüfen.	<b>I</b>	<b>C</b>

## 5 MÖGLICHE KOMPLIKATIONEN DER VTE

Nach einer überstandenen VTE besteht nicht nur ein hohes Rezidivrisiko, sondern es können sich auch Langzeitkomplikationen entwickeln. In diesem Zusammenhang wird im Folgenden auf das PTS und die CTEPH näher eingegangen.

### 5.1 POSTTHROMBOTISCHES SYNDROM (PTS)

Patienten, welche im Verlauf nach einer TVT über Schwere- und Spannungsgefühl, Juckreiz, Krämpfe und Schmerzen in der betroffenen Extremität klagen, leiden möglicherweise an einem PTS. Die Risikofaktoren für ein PTS gleichen denen einer VTE, besonders auffällig sind jedoch ein höheres Alter, Adipositas und eine primäre venöse Insuffizienz [Singer 2017].

Trotz adäquater Antikoagulation kann ein PTS bei 20 – 50 % der Patienten, die von einer TVT betroffen waren, in den ersten ein bis zwei Jahren danach auftreten [Kahn et al. 2016]. Es ist die häufigste Langzeitkomplikation. Dies hat deutliche sozioökonomische Konsequenzen und beeinträchtigt die Lebensqualität der Betroffenen stark.

Pathophysiologisch spielt die venöse Hypertension die Hauptrolle im Entstehungsprozess. Aufgrund einer inkompletten Rekanalisation der thrombosierten Vene kommt es zu einer Schädigung der Venenklappen mit konsekutiver Klappeninsuffizienz und daraus resultierendem Reflux. In der klinischen Untersuchung imponieren u. a. ein Phlebödem, Kollateralen, Stauungsekzeme, Hyperpigmentierung und ein Ulcus cruris [Schleimer et al. 2016].

Die Diagnose erfolgt anhand der erwähnten klinischen Untersuchungsbefunde und Symptomatik. Zusätzlich können die Patienten an einer venösen Claudicatio leiden. Eine Einteilung ist im Rahmen von Scoring-Systemen (z. B. Villalta-Score) möglich [Kahn et al. 2009]. Die Bildgebung der Wahl stellt die Duplexsonografie dar, welche bei Vorliegen einer iliakalen Obstruktion um eine CT- oder MRT-Phlebografie (Computertomographie-/Magnetresonanztomographie-Phlebografie) erweitert werden kann.

Trotz der heterogenen Datenlage ist neben der effektiven oralen Antikoagulation eine frühzeitig eingeleitete und mit hoher Adhärenz verfolgte Kompressionstherapie die wichtigste Maßnahme, um die Entstehung eines PTS zu vermeiden und wird in der aktuellen ESVS-(European-Society-for-Vascular-Surgery)-Leitlinie empfohlen [Kakkos et al. 2021].

Daneben können in ausgewählten Fällen, bei hoher iliofemoraler Thrombuslast, in der Frühphase interventionelle oder operative Verfahren zur Reduktion dieser diskutiert werden. Bei Ausschöpfung der konservativen Therapiemöglichkeiten, wie Kompressionstherapie und intermittierender pneumatischer Kompression, können im Langzeitverlauf interventionelle Verfahren wie Rekanalisation und Stenting der venösen Beckenstrombahn oder operative Maßnahmen wie die Anlage eines femoralen Crossover-Bypasses nach Palma und Esperon erwogen werden [Palma et al. 1960].

In Analogie zur LAE-Nachsorge ist eine regelmäßige angiologische/phlebologische Vorstellung hilfreich.

## 5.2 CHRONISCH THROMBOEMBOLISCHE PULMONALE HYPERTONIE (CTEPH)

Anhaltende Luftnot und/oder eine reduzierte körperliche Belastbarkeit können im mittelfristigen Verlauf nach einem LAE-Ereignis auf eine CTEPH hinweisen. Die Inzidenz für diese beträgt zwischen 0,1 und 9,1 % in den ersten zwei Jahren nach einer symptomatischen LAE und ist eine potenziell tödliche Spätfolge [Stumpf et al. 2021].

Pathophysiologisch spielen die fehlende Auflösung des Thrombus und dessen fibrotische Transformation die Hauptrolle. Die anhaltende Obstruktion bedingt eine Flussumverteilung, ein vaskuläres Remodeling und mündet in eine persistierende Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes (PVR) [Dorfmüller et al. 2014].

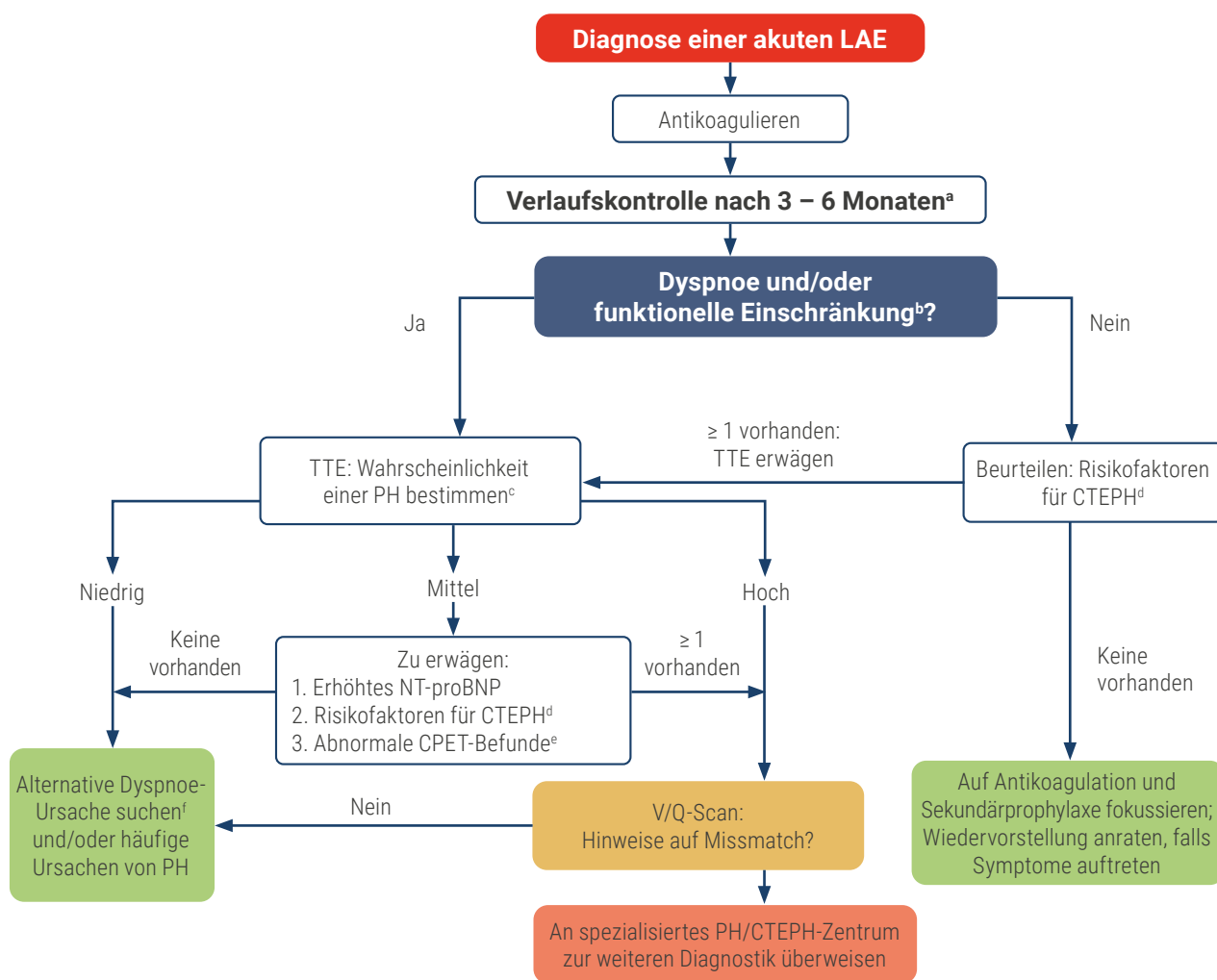
Um eine CTEPH frühzeitig zu detektieren, gilt es Patienten drei bis sechs Monate nach einer LAE zu evaluieren. Bei klinischen Beschwerden und/oder Vorliegen von Risikofaktoren (**Tabelle 4**) für eine CTEPH, wie ein Rezidivereignis oder eine schwere Thrombophilie, sollte die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines pulmonalen Hypertonus (PH) mit einer transthorakalen Echokardiografie (TTE) abgeschätzt werden (**Abbildung 6**). Bei hoher Wahrscheinlichkeit oder bei erhöhtem NT-proBNP (*N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide*) bzw. abnormalen Befunden in der Spiroergometrie sollte die Indikation für eine Ventilations-Perfusionsszintigrafie gestellt werden. Bei Vorliegen eines Missmatches ist der Patient an ein PH/CTEPH-Zentrum zu überweisen. Hier gilt es den Diagnosealgorithmus durch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung zu komplettieren. Ein mittlerer Pulmonalarteriendruck > 20 mmHg ist *per definitionem* beweisend für einen PH.

**Tabelle 4:** Risikofaktoren und für CTEPH prädisponierende Erkrankungen; modifiziert nach [Konstantinides et al. 2020]. CTEPH: chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie, CTPA: computertomographische Pulmonalisangiographie, i.v.: intravenös, LAE: Lungenarterienembolie, PH: pulmonale Hypertonie, RV: rechter Ventrikel, VTE: venöse Thromboembolie.

Befunde im Zusammenhang mit einem akuten LAE-Ereignis (bei vorhandener LAE-Diagnose)	Begleitende chronische Erkrankungen und Zustände, die für CTEPH disponieren (dokumentiert bei LAE-Diagnose oder bei 3- bis 6-monatiger Nachsorge)
Vorherige VTE-Episoden	Ventrikulo-atrialer Shunt
Große pulmonalarterielle Thromben in der CTPA	Infizierter i.v.-Dauerkatheter oder Schrittmacher
Echokardiographische Anzeichen einer PH/RV-Dysfunktion	Splenektomie in der Vorgeschichte
CTPA-Befunde deuten auf vorbestehende chronische thromboembolische Erkrankung hin	Thrombophilie, insbesondere Antiphospholipidsyndrom und hohe Gerinnungsfaktor-VIII-Spiegel
	Nicht-0-Blutgruppe
	Mit Schilddrüsenhormon behandelte Hypothyreose
	Krebserkrankung in der Anamnese
	Myeloproliferative Erkrankung
	Entzündliche Darmerkrankung
	Chronische Osteomyelitis

Die Therapie der CTEPH besteht aus medikamentösen und operativ interventionellen Bausteinen. Es besteht die Indikation zur zeitlich unbegrenzten oralen Antikoagulation mit VKA. Aufgrund fehlender Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von DOAK in der CTEPH-Therapie sind diese derzeit von den Empfehlungen ausgeschlossen [Konstantinides et al. 2020]. Die pulmonale Endarteriektomie stellt die einzige kurative Therapiemöglichkeit der CTEPH dar. Es wird empfohlen diese komplexe Operation an

einem spezialisierten Zentrum durchführen zu lassen. Als interventionelle Alternative hat sich bei inoperablen Patienten die pulmonale Ballonangioplastie etabliert. Zusätzlich können diese Patienten oder jene mit einer persistierenden PH nach Operation auf Riociguat, einem löslichen Guanylatzyklaseinhibitor, eingestellt werden. In einer prospektiven, randomisierten Studie konnte Riociguat die 6-Minuten-Gehstrecke steigern und den PVR der Patienten signifikant senken [Ghofrani et al. 2013].



<sup>a</sup> Fortbestehen (oder Neubeginn) und Schweregrad der Dyspnoe oder funktionellen Einschränkung beurteilen und auf mögliche Anzeichen für VTE-Rezidiv, Krebs oder antikoagulationsbedingte Blutungskomplikationen prüfen; <sup>b</sup> Die Medical-Research-Council-Dyspnoe-Skala kann genutzt werden, um die Bewertung der Dyspnoe zu standardisieren. Alternativ kann die World-Health-Organization-Funktionsklasse bestimmt werden; <sup>c</sup> Wie in den ESC/ERS Guidelines on the diagnosis and treatment of PH definiert; <sup>d</sup> Siehe Tabelle 4; <sup>e</sup> Kardiopulmonale Belastungstests, sofern entsprechende Fachkenntnisse und Ressourcen vor Ort verfügbar sind. Als abnormale Ergebnisse gelten u. a. reduzierte maximale aerobe Kapazität (maximale Sauerstoffaufnahme), erhöhtes Ventilationsäquivalent für Kohlendioxid und reduziertes endtidales Kohlendioxid; <sup>f</sup> Bei der Diagnostik CPET (Spiroergometrie) berücksichtigen. CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, CPET: kardiopulmonaler Belastungstest, NT-proBNP: N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide, LAE: Lungenarterienembolie, PH: pulmonale Hypertonie, TTE: transthorakale Echokardiografie, V/Q-Scan: Ventilations/Perfusions-Scan, VTE: venöse Thromboembolie.

**Abbildung 6:** Nachsorge-Strategie und Diagnostik der Langzeitfolgen einer LAE; modifiziert nach [Konstantinides et al. 2020].

## 6 FAZIT

Patienten mit einer VTE haben ein erhöhtes Rezidivrisiko. Dieses sollte im Verlauf der Therapie bestimmt und gegen das unter Antikoagulation erhöhte Blutungsrisiko abgewogen werden, um eine gegebenenfalls notwendige verlängerte Erhaltungstherapie mit oralen Antikoagulanzen individuell abstimmen zu können. In klinischen Studien zur verlängerten Erhaltungstherapie mit DOAK zeigte sich, dass insbesondere die reduzierten Dosen von Apixaban und Rivaroxaban für die Rezidivprophylaxe

der VTE ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil aufweisen. Zur Einteilung des Rezidivrisikos stehen diverse Systeme wie das Ampelsystem zur Verfügung. Neben dem erhöhten Rezidivrisiko birgt das Indexereignis die Gefahr der Chronifizierung. Dies kann sich nach einer VTE durch die Entwicklung eines PTS bzw. nach einer LAE in einer CTEPH äußern. Beide möglichen Langzeitkomplikationen sollten frühzeitig durch Kontrolluntersuchungen erkannt und konsequent therapiert werden.

## 7 LITERATUR

- Agnelli G**, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):699 – 708
- Baglin T**, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003;362(9383):523 – 6
- Bauersachs R**, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499 – 510
- Bauersachs R**, Hoffmann U, Kalka C, et al. Wie lange antikoagulieren? *Der Hausarzt* 2017;20:56 – 60
- Becattini C**, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366(21):1959 – 67
- Brighton TA**, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367(21):1979 – 87
- Dorfmüller P**, Gunther S, Ghigna MR, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J* 2014;44(5):1275 – 88
- Ghofrani HA**, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369(4):319 – 29
- Kahn SR**, Galanaud JP, Vedantham S, et al. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):144 – 53
- Kahn SR**, Partsch H, Vedantham S, et al. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. *J Thromb Haemost* 2009;7(5):879 – 83
- Kakkos SK**, Gohel M, Baekgaard N, et al. Editor's choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61(1):9 – 82
- Kakkos SK**, Kirkkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48(5):565 – 75
- Konstantinides SV**, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41(4):543 – 603
- Palma EC**, Esperon R: Vein transplants and grafts in the surgical treatment of the postphlebotic syndrome. *J Cardiovasc Surg* 1960;1: 94 – 107.
- Prandoni P**, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125(1):1-7
- Prandoni P**, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007;92(2):199 – 205
- Raskob GE**, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34(11):2363 – 71
- Schleimer K**, Barbati ME, Gombert A, et al. The treatment of post-thrombotic syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113(50):863 – 70
- Schulman S**, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129(7):764 – 72
- Schulman S**, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(24):2342 – 52
- Schulman S**, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):709 – 18
- Singer E**. Das postthrombotische Syndrom. *Z Gefäßmed* 2017;3:6 – 10
- Stumpf MJ**, Pizarro C, Kütting D, et al. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie. *Pneumo News*. 2021;13(2):33 – 40
- Vasanthamohan L**, Boonyawat K, Chai-Adisaksopha C, et al. Reduced-dose direct oral anticoagulants in the extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2018;16(7):1288 – 95
- Weitz JI**, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376(13):1211 – 22
- Zylka-Menhorn V**. Venöse Thromboembolie: Gute Beweislage für verlängerte Erhaltungstherapie. *Dtsch Arztebl* 2017;114:a – 1431