

PD Dr. med. habil. Daniel Kretzschmar

# **BEHANDLUNG VENÖSER THROMBOEMBOLIEN UND BETRACHTUNG SPEZIELLER RISIKOPATIENTEN**



## 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.

# BEHANDLUNG VENÖSER THROMBOEMBOLIEN UND BETRACHTUNG SPEZIELLER RISIKOPATIENTEN

---

PD Dr. med. habil. Daniel Kretzschmar

Universitätsklinikum Jena

## 1 EINLEITUNG

Die venöse Thromboembolie (VTE) ist nach dem Myokardinfarkt und Schlaganfall global die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung [Raskob et al. 2014]. Eine VTE kann sich als tiefe Beinvenenthrombose (TVT) und/oder Lungenarterienembolie (LAE) manifestieren. Beides sind Ausprägungen der gleichen Krankheit, bedürfen jedoch eines differenzierten diagnostischen und therapeutischen Vorgehens. Die jährliche Inzidenz für eine LAE liegt bei 39 – 115 und für eine TVT bei 53 – 162 pro 100.000 Einwohner [Keller et al. 2020, Wendelboe und Raskob 2016]. Zu den typischen Symptomen einer TVT gehören Schmerzen, Schwellung, Rötungen sowie Funktionseinschränkung der Extremität. Eine akute LAE kann sich durch einsetzende Luftnot, thorakale Schmerzen und Schwindel bemerkbar machen und

letztlich zum Rechtsherzversagen mit Kreislaufschock und Tod führen.

Die jährliche Inzidenzrate für eine LAE ist ansteigend, jedoch zeigen Langzeitanalysen einen Trend, dass die Sterblichkeitsrate im Krankenhaus bei akuter LAE sinkt [de Miguel-Diez et al. 2014, Dentali et al. 2016, Keller et al. 2020, Lehnert et al. 2018]. Möglicherweise hat der Einsatz wirksamerer Therapien oder die konsequentere Leitlinienadhärenz einen Anteil daran.

In dieser zertifizierten Fortbildung werden die Diagnose und Therapie einer VTE nach Leitlinienempfehlungen unter Berücksichtigung ausgewählter Risikogruppen näher erörtert.

## 2 PATHOPHYSIOLOGIE VTE

Die Virchow-Trias, welche bereits 1856 von Robert Virchow publiziert wurde, postuliert drei Trigger-Faktoren einer Thrombose (**Abbildung 1**). Diese Faktoren sind Endothelschädigung, Stase und Hyperkoagulabilität und können durch unterschiedliche Risikofaktoren beeinflusst werden.

Grundsätzlich unterscheidet man unprovoked von provozierten VTE. Die provozierte VTE wird durch klar definierte Risikofaktoren wie vorübergehende Immobilität, größere Operationen und Traumata hervorgerufen. Die Auslöser der unprovokeden VTE dagegen sind unklar, Patienten mit unprovokeden VTE haben ein deutlich höheres Rezidivrisiko.

Das Risiko, eine VTE zu erleiden, steigt mit dem Alter im Schnitt um das Zweifache pro Lebensdekade. Somit weisen Personen über 80 Jahre ein fast achtmal so hohes Risiko im Vergleich zu Menschen in der 5. Lebensdekade auf [Wendelboe und Raskob 2016]. Männer haben in allen Altersgruppen ein höheres Risiko, wenn Frauen mit spezifischen Risikofaktoren wie der Einnahme von oralen Kontrazeptiva oder einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden [Roach et al. 2014]. Die letztgenannten frauenspezifischen Risikofaktoren führen zu einer leicht erhöhten Inzidenz unter Frauen zwischen 20 und 45 Jahren im direkten Vergleich mit Männern [Heit et al. 2016].

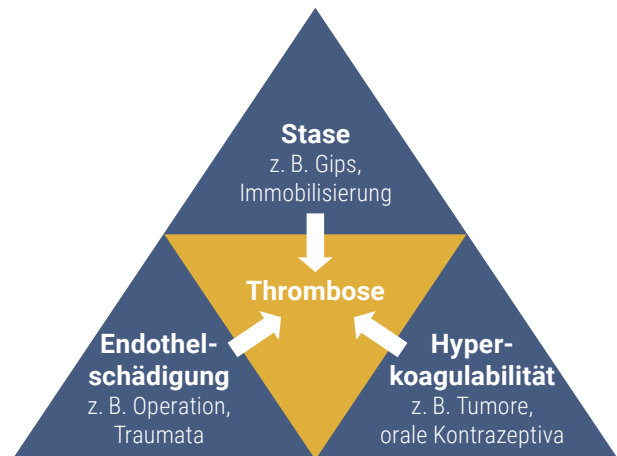


Abbildung 1: Virchow-Trias.

### 3 DIAGNOSTIK VTE

Im Rahmen der Diagnosestellung spielt die Abschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit (KW) eine zentrale Rolle. Diese ergibt sich aus konkreten klinischen und anamnestischen Kriterien und ermöglicht die Einteilung der Patienten mit Verdacht auf TVT oder LAE in verschiedene Kategorien (**Abbildung 2**). Die KW wird anhand einer Vortest-Bewertung durch empirische klinische Beurteilung oder durch die Anwendung von Vorhersage-Scores bestimmt. Zwei etablierte Scores sind der Wells- [Wells et al. 2003, Wells et al. 1998] und der Genfer-Score [Klok et al. 2008, Le Gal et al. 2006a]. Anhand der erhaltenen

Punktwerte lässt sich die Höhe der KW für eine VTE abschätzen. Für eine TVT (**Tabelle 1A**) und für eine LAE (**Tabelle 1B**) können spezifische Wells-Scores berechnet werden. Bei dem (vereinfachten) dichotomisierten LAE-Wells-Score bzw. TVT-Wells-Score liegt ab einem Punktwert von 2 eine hohe VTE-Wahrscheinlichkeit vor, Werte < 2 dagegen implizieren keine hohe Wahrscheinlichkeit. Der Genfer-Score ermittelt ebenfalls die KW einer LAE und zieht hierbei nur objektifizierbare Kriterien heran. Der Genfer-Score wird hier nicht weiter erörtert und kann z. B. in der aktuellen ESC-Leitlinie zum Management der akuten Lungen-

**Tabelle 1: A:** Wells-Score – klinische Wahrscheinlichkeit einer TVT. **B:** Vereinfachter Wells-Score – klinische Wahrscheinlichkeit einer LAE; modifiziert nach [Wells et al. 1998]. LAE: Lungenarterienembolie, OP: Operation, TVT: tiefe Beinvenenthrombose.

<b>A</b>	
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

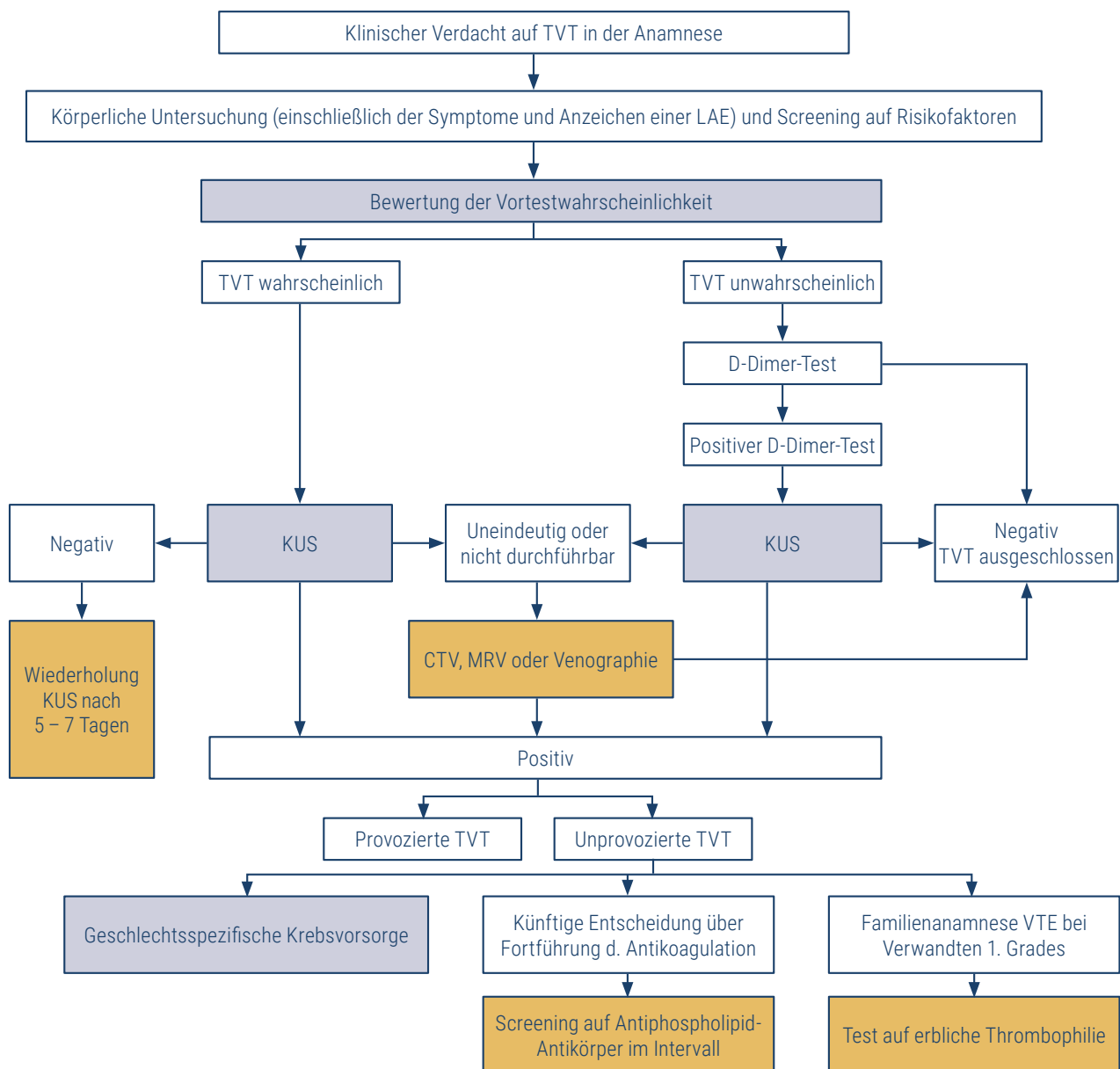
<b>B</b>	
Kriterium	Punkte
Frühere TVT oder LAE	1
FrISCHE OP oder Immobilisation der Beine	1
Bekannte Tumorerkrankung	1
Hämoptysen	1
Herzfrequenz > 100/min	1
Klinische Zeichen einer TVT	1
Alternative Diagnose unwahrscheinlich	1

embolie nachgelesen werden [Konstantinides et al. 2020]. Die ermittelte KW bestimmt das weitere Vorgehen zur Diagnose bzw. zum Ausschluss einer VTE.

Lediglich bei einer niedrigen KW sollte im nächsten Schritt die Bestimmung des D-Dimer-Wertes erfolgen (**Abbildung 2**). Bei negativem D-Dimer-Test kann eine VTE praktisch ausgeschlossen werden (hoher negativ-prädiktiver Wert). Zu beachten ist, dass ein positiver D-Dimer-Wert stets ein unspezifischer Befund ist, der durch eine Bildgebung verifiziert werden sollte. So ist beispielsweise bei Tumorpatienten oder Schwangeren der

D-Dimer-Spiegel oft erhöht [Di Nisio et al. 2005]. Zudem nimmt mit steigendem Alter die D-Dimer Spezifität ab und liegt bei Patienten über 80 Jahre lediglich bei 10 %. Zu verlässlicheren Ergebnissen führt die Anwendung von altersadaptierten D-Dimer-Grenzen (Alter x 10 µg/l bei Patienten ≥ 50 Jahre) [Righini et al. 2014].

Im Fall einer hohen KW kommen direkt bildgebende Verfahren zur Anwendung (**Abbildung 2**). Primär sollte zum Nachweis oder Ausschluss einer TVT der Kompressionsultraschall (KUS) erfolgen.



**Abbildung 2:** Empfehlungen für die Diagnose und Untersuchungen einer TVT; modifiziert nach [Kakkos et al. 2021]. CTV: computertomographische Venographie, KUS: Kompressionsultraschall, LAE: Lungenarterienembolie, MRV: Magnetresonanz-Venographie, TVT: tiefe Beinvenenthrombose, VTE: venöse Thromboembolie.

Bei Patienten mit Verdacht auf LAE ist der Nachweis einer TVT hochprädiktiv für das Vorliegen einer LAE. Durch den Nachweis einer proximalen TVT mit dem KUS kann bei LAE-Verdacht auf eine zusätzliche computertomographische Pulmonalisangiographie (CTPA) verzichtet werden, was gerade bei älteren Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion oder bei Schwangeren von besonderer klinischer Bedeutung ist [Le Gal et al. 2006b]. Im Falle eines negativen KUS bei hoher KW für eine LAE müssen sich allerdings zwingend weitere Verfahren (z. B. Ventilations-Perfusions-Szintigraphie oder CTPA) anschließen.

Auf der Kategorisierung in hämodynamisch instabile Patienten (hohes Risiko) und solche ohne hämodynamische Instabilität (kein hohes Risiko) sowie der klinischen Symptome basiert die initiale Risiko-Stratifizierung bei Verdacht auf eine LAE.

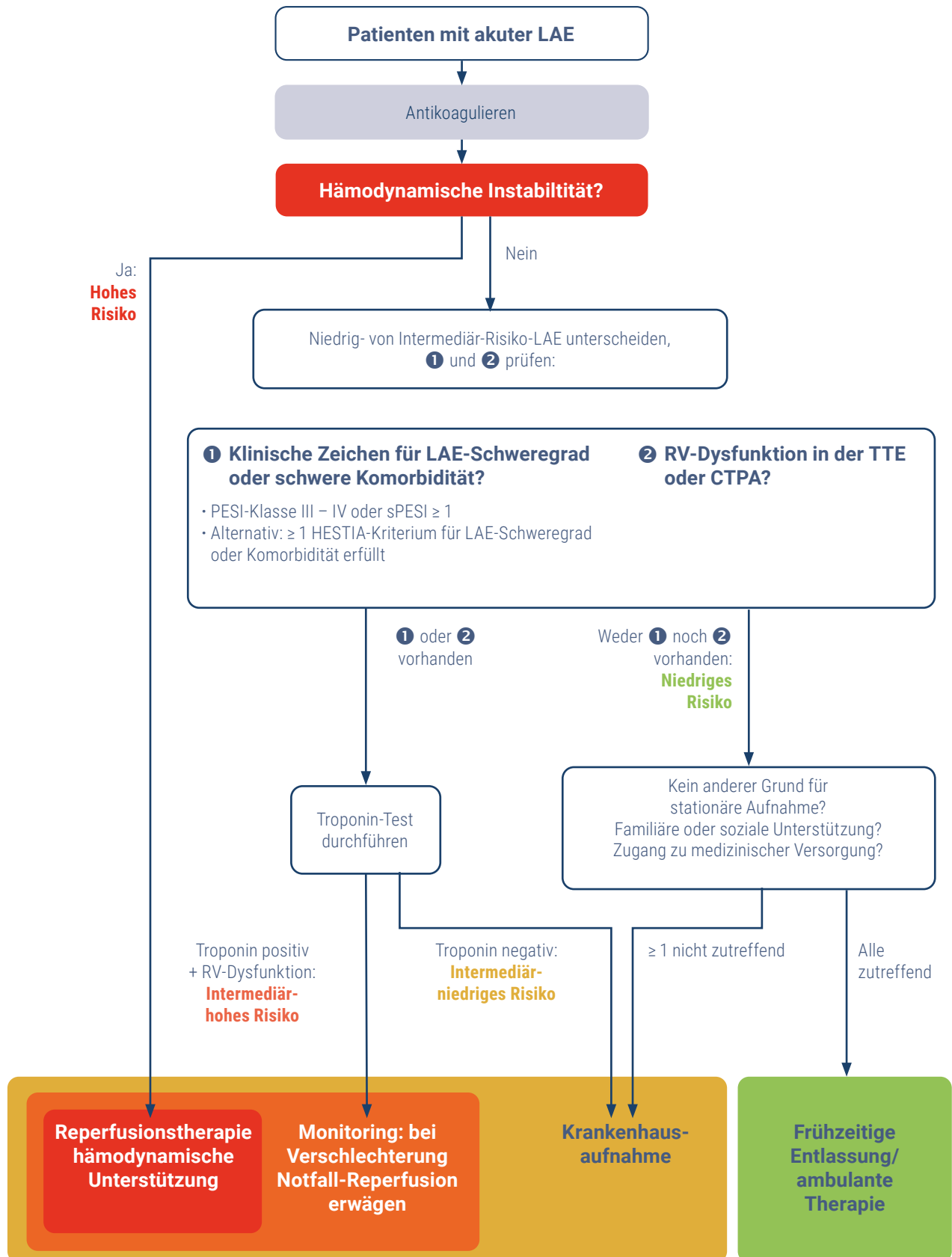
Hämodynamische Instabilität beinhaltet die drei klinischen Erscheinungsformen Herzstillstand, obstruktiver Schock und anhaltende Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg oder ein systolischer Druckabfall um 40 mmHg für > 15 Minuten, nicht durch neu aufgetretene Arrhythmie, Hypovolämie oder Sepsis verursacht) und geht mit einem hohen Risiko für eine erhöhte Frühsterblichkeit einher (**Abbildung 3**). Bei hämodynamisch instabilen Patienten sollte umgehend – sofern möglich –

eine CTPA erfolgen und bei Nachweis einer LAE sofort die Behandlung begonnen werden (**Abbildung 4**). Die CTPA stellt den diagnostischen Goldstandard für den Ausschluss bzw. Nachweis einer LAE dar. Patienten, die keine hämodynamische Instabilität aufweisen, benötigen eine weitergehende Risiko-Stratifizierung, die sowohl die *Pulmonary-Embolism-Severity-Index*-(PESI-)Klasse bzw. den *simplified-PESI*-(sPESI-)Score, die rechtsventrikuläre Dysfunktion als auch das kardiale Troponin mit einbeziehen kann. Der PESI sowie der sPESI sind die bisher umfassendsten klinischen Scores, die den LAE-Schweregrad und Komorbiditäten berücksichtigen [Donze et al. 2008, Jimenez et al. 2010].

Ist das frühe Sterberisiko (**Abbildung 3**) niedrig, können Patienten unter Umständen vorzeitig entlassen bzw. ambulant therapiert werden. Um dies ermitteln zu können, sollen der PESI-Score bzw. dessen simplifizierte Variante festgestellt werden (**Abbildung 4**). Alternativ können die HESTIA-Kriterien herangezogen werden [Zondag et al. 2011]. Dabei handelt es sich um elf Ausschlusskriterien, die eine sichere Entlassung des Patienten gewährleisten. Ein sPESI-Score von 0, die PESI-Klassen I und II oder alternativ die Verneinung aller HESTIA-Kriterien sowie der Ausschluss einer RV-Dysfunktion in der TTE oder CTPA ermöglichen LAE-Patienten mit hoher Therapieadhärenz eine frühzeitige Entlassung mit einer weiterführenden ambulanten Therapie (**Abbildung 4**).

Frühes Sterberisiko*		Risikoindikatoren			
		Hämodynamische Instabilität	Klinische Parameter des LAE-Schweregrads und/oder Komorbidität: PESI-Klasse III-V oder sPESI ≥ 1	RV-Dysfunktion in der TTE oder CTPA	Erhöhte kardiale Troponin-Spiegel
Hoch		+	(+)	+	(+)
Intermediär	Intermediär-hoch	-	+	+	+
	Intermediär-niedrig	-	+	Eins (oder keine) positiv	
Niedrig		-	-	-	Bestimmung optional; falls bestimmt: negativ

**Abbildung 3:** Klassifizierung der Patienten mit akuter LAE auf Basis des frühen Sterberisikos; modifiziert nach [Konstantinides et al. 2020]. \*Versterben im Krankenhaus oder innerhalb der ersten 30 Tage. CTPA: computertomographische Pulmonalisangiographie, LAE: Lungenarterienembolie, PESI: *Pulmonary Embolism Severity Index*, RV: rechtsventrikulär, sPESI: *simplified Pulmonary Embolism Severity Index*, TTE: transthorakales Echokardiogramm.



**Abbildung 4:** Risikoadaptierte Behandlungsstrategie bei akuter LAE; modifiziert nach [Konstantinides et al. 2020].  
CTPA: computertomographische Pulmonalisangiographie, LAE: Lungenarterienembolie, PESI: *Pulmonary Embolism Severity Index*,  
RV: rechtsventrikulär, sPESI: *simplified Pulmonary Embolism Severity Index*, TTE: transthorakales Echokardiogramm.

## 4 BEHANDLUNG VTE

Das Ziel der Akutbehandlung und der verlängerten Erhaltungstherapie sind die Verhinderung eines ap-  
positionellen Thrombuswachstums, die Vermeidung  
einer LAE oder deren Rezidiv und die Reduktion der  
VTE-bedingten Morbidität und Mortalität. Die Patienten  
bedürfen daher einer umgehenden Antikoagulations-  
therapie.

Bis zur Zulassung der direkten oralen Antikoagulanzen  
(DOAK, auch nicht Vitamin-K-abhängige orale Anti-  
koagulanzen [NOAK] genannt) zur VTE-Therapie war  
die Gabe von rasch wirksamem niedermolekularem  
Heparin (NMH), Fondaparinux s.c. oder unfraktionier-  
tem Heparin (UHF), gefolgt von der überlappenden  
Gabe eines Vitamin-K-Antagonisten (VKA) mit einem  
*International-Normalized-Ratio*-(INR-)Zielbereich von  
2,0 – 3,0, der Standard für die Phase der Akutbehand-  
lung und Sekundärprophylaxe. Mittlerweile haben sich  
der direkte Thrombin-Inhibitor Dabigatran sowie die  
direkten Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban  
und Edoxaban im Therapiealltag etabliert. Im Vergleich  
zu NMH, die parenteral appliziert werden, haben die oral  
verabreichten VKA und DOAK einen entscheidenden  
Vorteil in der Patientenakzeptanz und Therapiepersis-  
tenz. Im Vergleich mit VKA schneiden die DOAK durch  
die fehlende Notwendigkeit eines Routinemonitorings  
zur optimalen Gerinnungshemmung sowie geringeren  
Medikamenten- und Nahrungsmittelinteraktionen  
in der Behandlung deutlich besser ab. Zu beachten  
sind die unterschiedlichen Dosierungen und Therapie-  
schemata, die entsprechend der Zulassungsstudien  
festgeschrieben wurden (**Abbildung 5**).

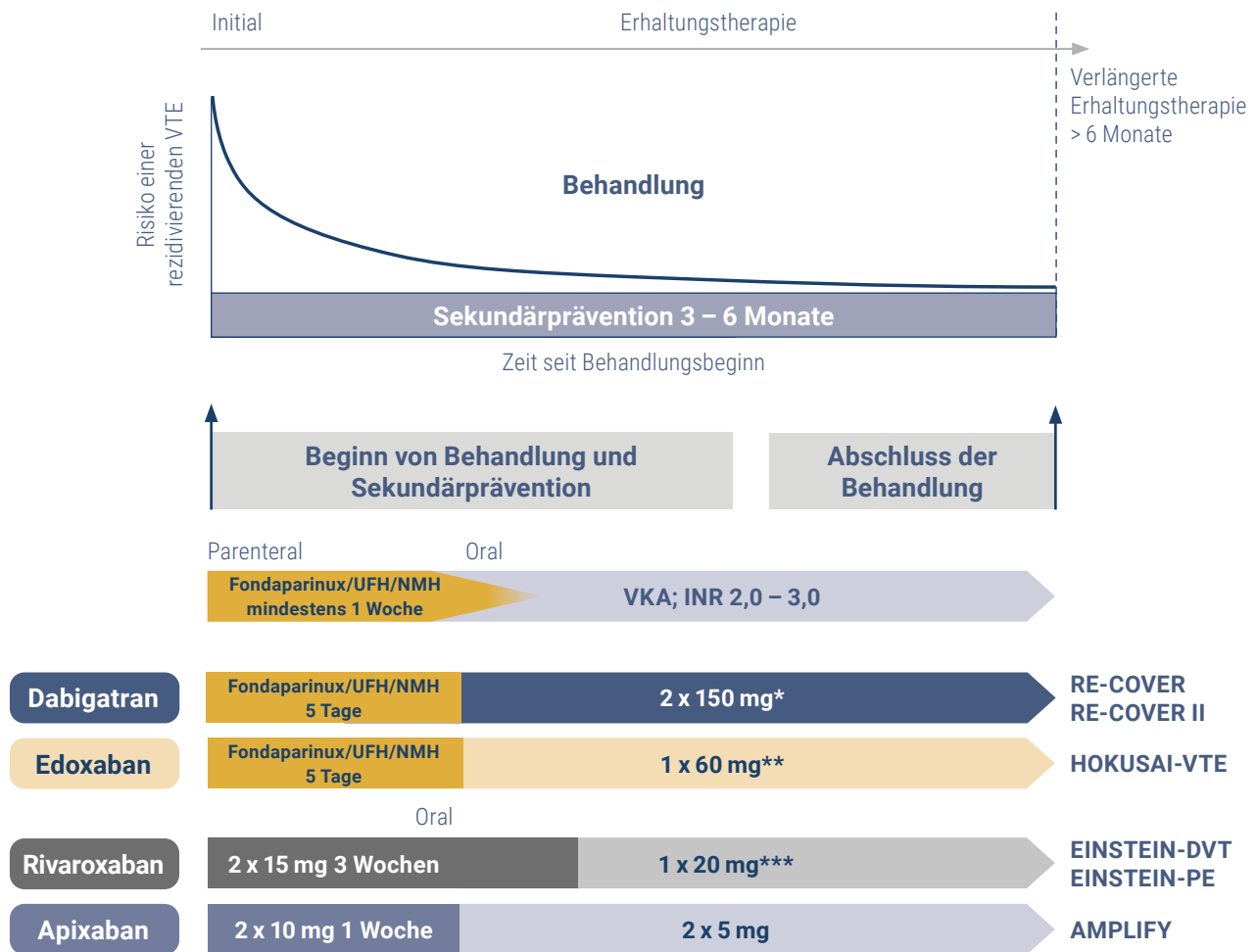
Nach einer kurzen Akut- oder Initialtherapie folgt die  
Erhaltungstherapie für einen Zeitraum von drei bis  
sechs Monaten (**Abbildung 5**). Das Risiko für eine re-  
zidivierende VTE ist nach Diagnose bzw. zu Beginn der  
Therapie am höchsten und wird daher als Initialphase  
– in der Dosierung und Art der Behandlung – von der  
Erhaltungstherapie unterschieden. Zur Initialtherapie  
ist vor dem Einsatz von Dabigatran und Edoxaban eine  
mindestens 5-tägige Therapie mit NMH, Fondaparinux  
oder UFH vorgeschaltet, während die Therapie mit  
Apixaban und Rivaroxaban direkt mit einer initialen  
Hochdosierung über eine bzw. drei Wochen beginnt.

Nach Ablauf dieser Zeit wird auf die Erhaltungsdosis  
gewechselt (**Abbildung 5**). Liegen keine Kontraindika-  
tionen gegen DOAK vor, empfehlen aktuelle Leitlinien  
deren Einsatz vor VKA [Kakkos et al. 2021, Konstan-  
tinides et al. 2020].

Im Folgenden werden die wichtigsten Endpunkte der  
DOAK-Zulassungsstudien beschrieben. Alle Präparate  
wurden direkt mit der Standardtherapie (NMH/VKA)  
verglichen. Das RE-COVER-Studienprogramm zum  
Einsatz von Dabigatran bei VTE bestand aus zwei  
Studien, die 1.274 bzw. 2.589 Patienten einschlossen.  
(**RE-COVER** und **RE-COVER II**) [Schulman et al. 2009,  
Schulman et al. 2014]. In den Studien wurde eine initiale  
therapeutische Antikoagulation mit Enoxaparin für  
mindestens fünf Tage, gefolgt von Dabigatran 150 mg  
(2 x täglich), mit der Standardtherapie über sechs Mo-  
nate verglichen. Es wurde eine Nichtunterlegenheit  
hinsichtlich der Wirksamkeit (primärer Endpunkt war  
VTE-Rezidiv oder VTE-bedingter Tod) gegenüber NMH/  
Warfarin nachgewiesen (RE-COVER: *Hazard Ratio*  
[HR] 1,10; 95%-KI: 0,65 – 1,84;  $p < 0,001$ ; RE-COVER II:  
HR 1,08; 95%-KI: 0,64 – 1,80;  $p < 0,001$ ). Das Risiko für  
schwere Blutungen war unter Dabigatran leicht, jedoch  
nicht signifikant geringer (RE-COVER: HR 0,82; 95%-KI:  
0,45 – 1,48;  $p = 0,38$ ; RE-COVER II: HR 0,69; 95%-KI:  
0,36 – 1,32;  $p$ -Wert nicht angegeben).

In der **HOKUSAI-VTE**-Studie mit 4.921 Patienten [Ho-  
kusai et al. 2013] wurden Wirksamkeit und Sicherheit  
von Edoxaban gegenüber der Standardtherapie (NMH/  
Warfarin oder Acenocoumarol) getestet. Die Behand-  
lungsdauer betrug minimal drei Monate und konnte  
dann vom behandelnden Arzt bis zu einer maximalen  
Dauer von bis zu einem Jahr frei festgelegt werden. Die  
Therapie im Edoxaban-Arm erfolgte nach einer Initial-  
behandlung mit Enoxaparin für mindestens fünf Tage,  
gefolgt von 60 mg Edoxaban (1 x täglich). In Bezug auf  
die Wirksamkeit (VTE-Rezidiv) belegte die Studie eine  
Nichtunterlegenheit zur Standardtherapie (HR 0,89;  
95%-KI: 0,70 – 1,13;  $p < 0,001$ ). Die Rate schwerer und  
klinisch relevanter nichtschwerer (*Clinically Relevant*  
*Non-Major*, CRNM) Blutungen war signifikant geringer  
unter Edoxaban (HR: 0,81; 95%-KI: 0,71 – 0,94;  $p = 0,004$   
für Überlegenheit).





\* Dosisreduktion auf 110 mg 2 x täglich bei einem Alter > 80 Jahre oder Verapamil-Komedikation oder nach individueller Einschätzung bei Patienten zwischen 70 und 80 Jahre oder Patienten mit mäßig beeinträchtigter Nierenfunktion (CrCl 30 – 50 ml/min), Gastritis, Ösophagitis, gastroösophagealem Reflux oder erhöhtem Blutungsrisiko  
 \*\* Dosisreduktion auf 30 mg 1 x täglich bei Gewicht ≤ 60 kg, Nierenfunktionsstörung (CrCl 15 – 50 ml/min) oder gleichzeitiger Anwendung der P-Glykoprotein-(P-gp-)Inhibitoren Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol  
 \*\*\* Dosisreduktion auf 15 mg 1 x täglich, wenn das abgeschätzte Blutungsrisiko des Patienten höher ist als das Risiko für rezidivierende TVT und LAE

**Abbildung 5:** Verlauf und Dosierschema zur Therapie einer VTE; modifiziert nach [Kearon 2012, Encke et al. 2015]. Bitte s. aktuelle Fachinformationen der DOAK. CrCl: Creatinine Clearance, INR: International Normalized Ratio, LAE: Lungenarterienembolie, NMH: niedermolekulares Heparin, TVT: tiefe Beinvenenthrombose, UFH: unfractioniertes Heparin, VKA: Vitamin-K-Antagonist, VTE: venöse Thromboembolie.

Rivaroxaban wurde im EINSTEIN-Studienprogramm (**EINSTEIN-DVT** und **-PE**) mit der Standardtherapie verglichen [Bauersachs et al. 2010, Buller et al. 2012]. In beiden Studien wurden 3.449 bzw. 4.832 Patienten eingeschlossen. Die Therapie wurde mit 15 mg Rivaroxaban (2 x täglich) für 21 Tage begonnen und mit 20 mg Rivaroxaban (1 x täglich) über drei, sechs oder zwölf Monate weitergeführt. Rivaroxaban war gegenüber NMH/Warfarin bei den primären Endpunkten in beiden Studien nicht unterlegen (EINSTEIN-DVT-Studie: Rezidiv-TVT; HR 0,68; 95%-KI: 0,44 – 1,04;  $p < 0,001$ ) (EINSTEIN-PE-Studie: symptomatisches Rezidiv der

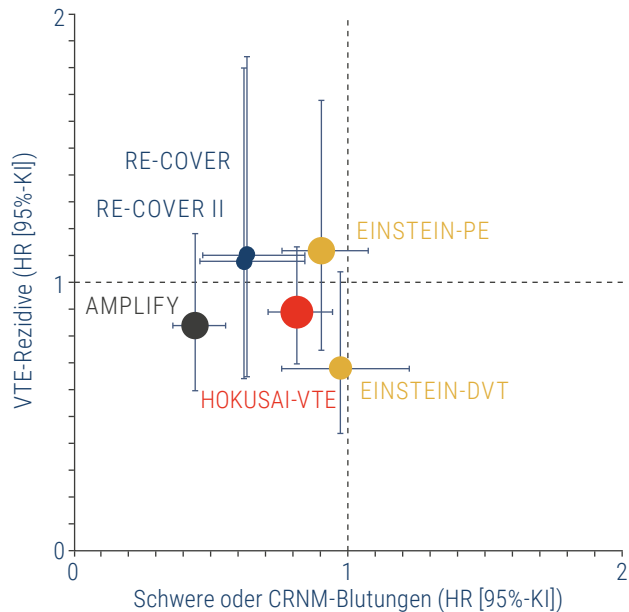
VTE; HR 1,12; 95%-KI: 0,75 – 1,68;  $p = 0,003$ ). Der primäre Sicherheitsendpunkt schwere und CRNM-Blutungen war für beide Gruppen in beiden Studien vergleichbar (HR 0,97; 95%-KI: 0,76 – 1,22;  $p = 0,77$ ) (HR 0,90; 95%-KI: 0,76 – 1,07;  $p = 0,23$ ).

Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban wurden in der **AMPLIFY**-Studie, die 5.395 Patienten einschloss, untersucht [Agnelli et al. 2013]. Das Therapieschema beinhaltete eine 7-tägige Initialphase von 10 mg Apixaban (2 x täglich) mit anschließender Erhaltungstherapie von 5 mg (2 x täglich) über sechs Monate. Apixaban

war gegenüber der Standardtherapie hinsichtlich der Wirksamkeit (VTE-Rezidiv oder VTE-bedingter Tod) nicht unterlegen (Relatives Risiko [RR] 0,84; 95%-KI: 0,60 – 1,18;  $p < 0,001$ ). Schwere Blutungen traten unter Apixaban signifikant seltener auf (RR 0,31; 95%-KI: 0,17 – 0,55;  $p < 0,001$  für Überlegenheit).

Die Ergebnisse der primären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte der beschriebenen Studien sind in **Abbildung 6** dargestellt.

Patienten, bei denen keine orale Antikoagulation möglich ist, wie z. B. bei hämodynamischer Instabilität als Folge einer Hochrisiko-LAE, sollten einer systemischen Lysetherapie zugeführt werden [Konstantinides et al. 2020]. Bei Kontraindikationen gegen diese gilt es die Möglichkeit einer operativen Sanierung im Sinne der Trendelenburg-Operation zu diskutieren. Alternativ kann für diese Patienten bzw. jene mit einer intermediären Hochrisiko-LAE, welche sich hämodynamisch verschlechtern, der Einsatz kathetergestützter Verfahren wie z. B. die ultraschall-assistierte Katheterlyse an Zentren mit hoher Erfahrung erwogen werden. Inzwischen sind auch interventionelle Devices, welche komplett auf eine Lyse verzichten, etabliert. Die notwendige Antikoagulation sollte bei diesen Patienten durch intravenöse Gabe von UFH erfolgen. Im Anschluss an die Erhaltungsphase kann, je nach



**Abbildung 6:** Ergebnisse bezüglich VTE-Rezidive und Rate von schweren oder CRNM-Blutungen der DOAK-Zulassungsstudien (im Vergleich mit NMH und/oder VKA); modifiziert nach [Cohen et al. 2014]. CRNM-Blutungen: klinisch relevante nicht schwere Blutungen, DOAK: direkte orale Antikoagulantien, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NMH: niedermolekulares Heparin, VKA: Vitamin-K-Antagonisten, VTE: venöse Thromboembolie.

Höhe des Rezidivrisikos, eine verlängerte Erhaltungsphase erwogen werden. Diese wird in der Fortbildung „Verlängerte Erhaltungstherapie und mögliche Komplikationen der venösen Thromboembolie“ näher erläutert.

## 5 SPEZIELLE RISIKOGRUPPEN

### 5.1 TUMORPATIENTEN

Venöse Thromboembolien tragen erheblich zur Morbidität und Mortalität von Tumorpatienten bei und stellen, nach dem Tumor selbst, die zweithäufigste Todesursache dieser Patienten dar. Das Risiko eine VTE zu erleiden ist tumorbedingt 2- bis 3-fach erhöht. Da eine antikoagulatorische Therapie mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert ist, stellt die VTE-Therapie bei Tumorpatienten eine Gratwanderung dar. Eine Sekundärprophylaxe mit NMH über drei bis sechs Monate war der bisherige Goldstandard. Aktuelle Studien weisen jedoch darauf hin, dass DOAK in der Behandlung tumorassoziierter VTE eine wirksame und sichere Alternative darstellen.

Die **SELECT-D-Pilotstudie** verglich die Behandlung von Rivaroxaban mit Dalteparin an 406 Patienten. Im Rivaroxaban-Arm war die VTE-Rezidivrate zwar nach sechs Monaten verringert (4 % gegenüber 11 % unter Dalteparin; HR 0,43; 95%-KI: 0,19 – 0,99;  $p$ -Wert nicht angegeben), doch wurden in dieser Studie mehr schwere (6 % vs. 4%; HR 1,83; 95%-KI: 0,68 – 4,96;  $p$ -Wert nicht angegeben) und CRNM-Blutungen (13 % vs. 4%; HR 3,76; 95%-KI: 1,63 – 8,69;  $p$ -Wert nicht angegeben) unter Rivaroxaban beobachtet. Die meisten schweren Blutungen traten im gastrointestinalen (GI) Bereich auf [Young et al. 2018].

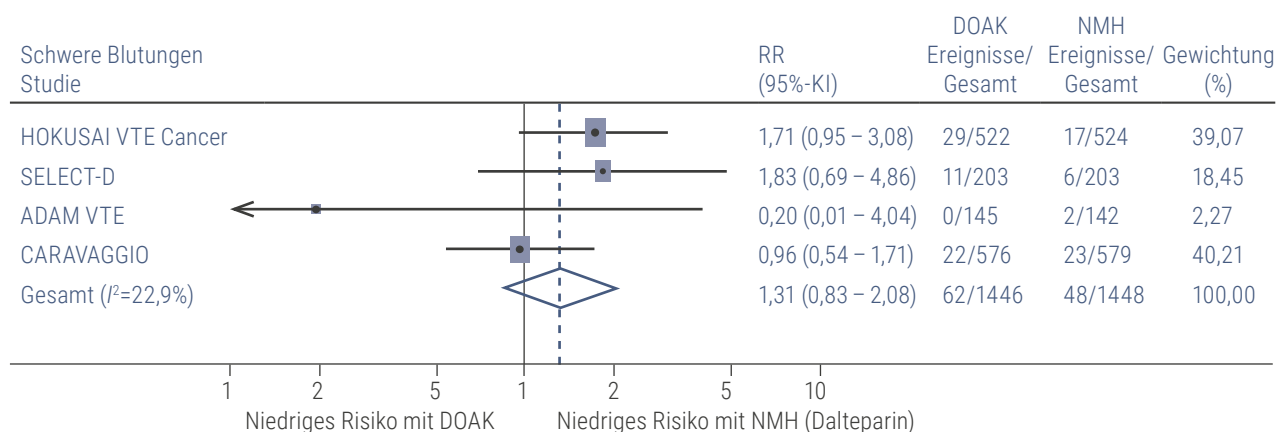
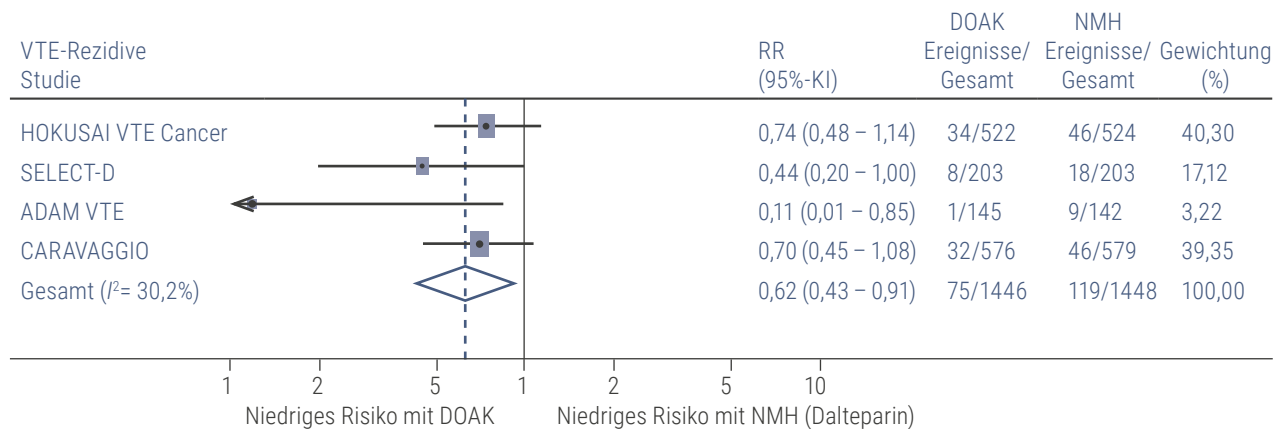
In der **HOKUSAI-VTE-Cancer**-Studie wurden über einen Zeitraum von bis zu zwölf Monaten 1.046 Tumor-

patienten mit Edoxaban oder Dalteparin behandelt. Die Häufigkeit des primären kombinierten Endpunktes (Erstauftreten eines VTE-Rezidivs oder einer schweren Blutung) war in beiden Studienarmen vergleichbar (HR 0,97; 95 %-KI: 0,70 – 1,36;  $p = 0,006$  für Nichtunterlegenheit;  $p = 0,87$  für Überlegenheit) [Raskob et al. 2018]. Die VTE-Rezidivrate war dabei unter Edoxaban tendenziell geringer (HR 0,71; 95%-KI: 0,48 – 1,06;  $p = 0,09$ ), schwere Blutungen waren jedoch unter dem DOAK signifikant erhöht (HR 1,77; 95%-KI: 1,03 – 3,04;  $p = 0,04$ ), insbesondere bei Patienten mit GI-Tumoren.

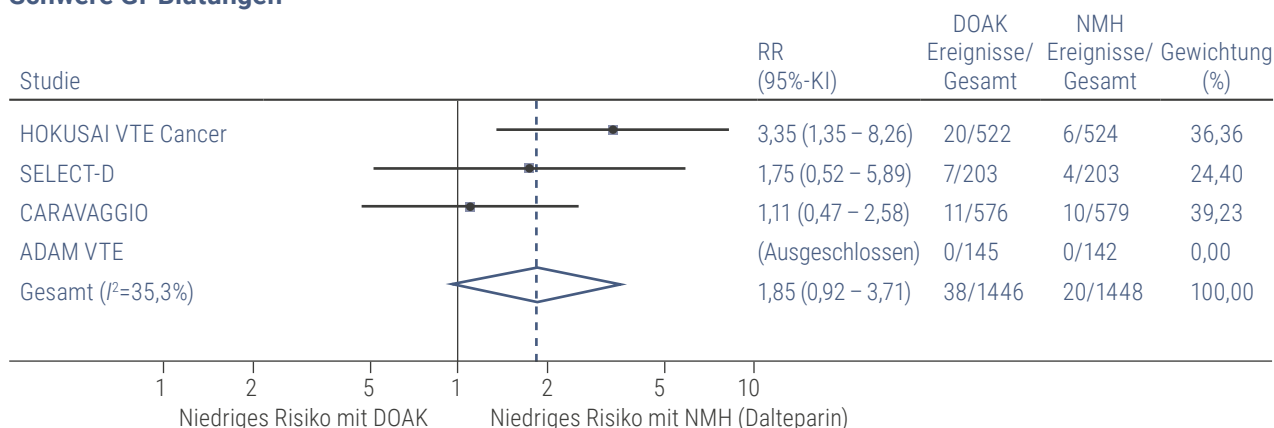
Im Jahr 2020 wurden die Ergebnisse zweier Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban im Vergleich mit Dalteparin veröffentlicht. In der **ADAM-VTE**-Studie mit 287 Patienten waren schwere Blutungsereignisse der primäre Endpunkt [McBane et al. 2020]. Unter der Therapie mit Apixaban ergaben sich keine schweren Blutungen und unter Dalteparin 1,4 %. Der Unterschied war nicht signifikant (HR nicht berechenbar;  $p = 0,14$ ) und somit wurde das primäre Studienziel nicht erreicht. Es wurden 0,7 % VTE-Rezidive unter Apixaban und 6,3 % unter Dalteparin berichtet (HR 0,099; 95%-KI: 0,013 – 0,780;  $p = 0,028$ ).

Erstmalig wurde in dieser Studie auch eine bessere Patientenzufriedenheit bezüglich der Lebensqualität, inklusive vorzeitiger Therapieabbrüche, unter der oralen Therapie mit Apixaban erfasst (Apixaban 4 % vs. Dalteparin 15 %;  $p = 0,001$ ).

Die **CARAVAGGIO**-Studie stellt mit 1.155 Tumorpatienten die größte Studie zum Vergleich eines DOAK mit einem NMH dar [Agnelli et al. 2020]. Die Ergebnisse zeigen eine Nichtunterlegenheit von Apixaban gegenüber Dalteparin in Bezug auf die VTE-Rezidivrate (HR 0,63; 95%-KI: 0,37 – 1,07;  $p < 0,001$ ). Numerisch wurden weniger Rezidive beobachtet, die statistische Signifikanz für eine Überlegenheit wurde bei einem  $p$ -Wert von 0,09 knapp nicht erreicht. Die Rate schwerer Blutungen inklusive schwerer GI-Blutungen war in beiden Studienarmen vergleichbar (3,8 % vs. 4,0 %; HR 0,82; 95%-KI: 0,40 – 1,69;  $p = 0,60$ ). Eine Subgruppenanalyse der Ergebnisse zeigte, dass auch bei Patienten mit GI-Tumoren keine erhöhten Raten an schweren Blutungen insgesamt (4,8 % vs. 4,8 %) sowie speziell an schweren GI-Blutungen (3,7 % vs. 3,2 %) unter Apixaban auftraten [Ageno et al. 2021].



### Schwere GI-Blutungen



**Abbildung 7:** Forest-Plots und relatives Risiko der primären Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte VTE-Rezidiv und schwere Blutungen sowie schwere GI-Blutungen; modifiziert nach [Moik et al. 2020]. DOAK: direkte orale Antikoagulantien, GI: gastrointestinal, KI: Konfidenzintervall, NMH: niedermolekulares Heparin, RR: relatives Risiko, VTE: venöse Thromboembolie.

Zu beachten ist, dass direkte Vergleichsstudien zwischen den verschiedenen DOAK fehlen und die klinischen Studien lediglich den direkten Vergleich mit Dalteparin erlauben. Die Ergebnisse der vier Studien wurden 2020 in einer Metaanalyse zusammengefasst [Moik et al. 2020]. Unter der Therapie mit DOAK zeigte sich bezüglich der Wirksamkeit (nach sechs Monaten) ein signifikant niedrigeres Rezidivrisiko im Vergleich zu NMH (5,2 % vs. 8,2 %; RR: 0,62;  $p = 0,014$ ), während die Rate an schweren Blutungen numerisch erhöht war (4,3 % vs. 3,3 %; RR: 1,31;  $p = 0,252$ ). Ein nicht signifikanter Anstieg des Risikos für schwere GI-Blutungen wurde unter der DOAK-Behandlung beobachtet (2,6 % vs. 1,4 %; RR: 1,85;  $p = 0,083$ ) (**Abbildung 7**).

Aufgrund dieser Studien haben einige Leitlinien den Einsatz der DOAK Edoxaban, Rivaroxaban und Apixaban bereits als Therapieoption für tumorassoziierte VTE neben NMH aufgenommen (**Abbildung 8**) [Farge

et al. 2019, Kakkos et al. 2021, Key et al. 2020, Konstantinides et al. 2020, Lyman et al. 2021, Riess et al. 2020]. Das beobachtete erhöhte Risiko insbesondere für GI-Blutungen führte jedoch dazu, dass Patienten mit GI- oder urogenitalen Tumoren von der Therapieoption mit DOAK ausgenommen sind.

Die im Juli 2021 aktualisierte CHEST-Leitlinie empfiehlt die DOAK Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban zur Initial- und Erhaltungstherapie gegenüber NMH [Stevens et al. 2021]. Edoxaban und Rivaroxaban scheinen bei Patienten mit tumorassoziierte Thrombose und einem GI-Tumor mit einem höheren Risiko für schwere GI-Blutungen als NMH verbunden zu sein, Apixaban hingegen nicht. Die Autoren merken an, dass Apixaban oder NMH bei Patienten mit luminalen GI-Malignomen die bevorzugte Option sein können. Es liegt keine Studie mit Dabigatran zum Thema tumorassoziierte VTE vor.

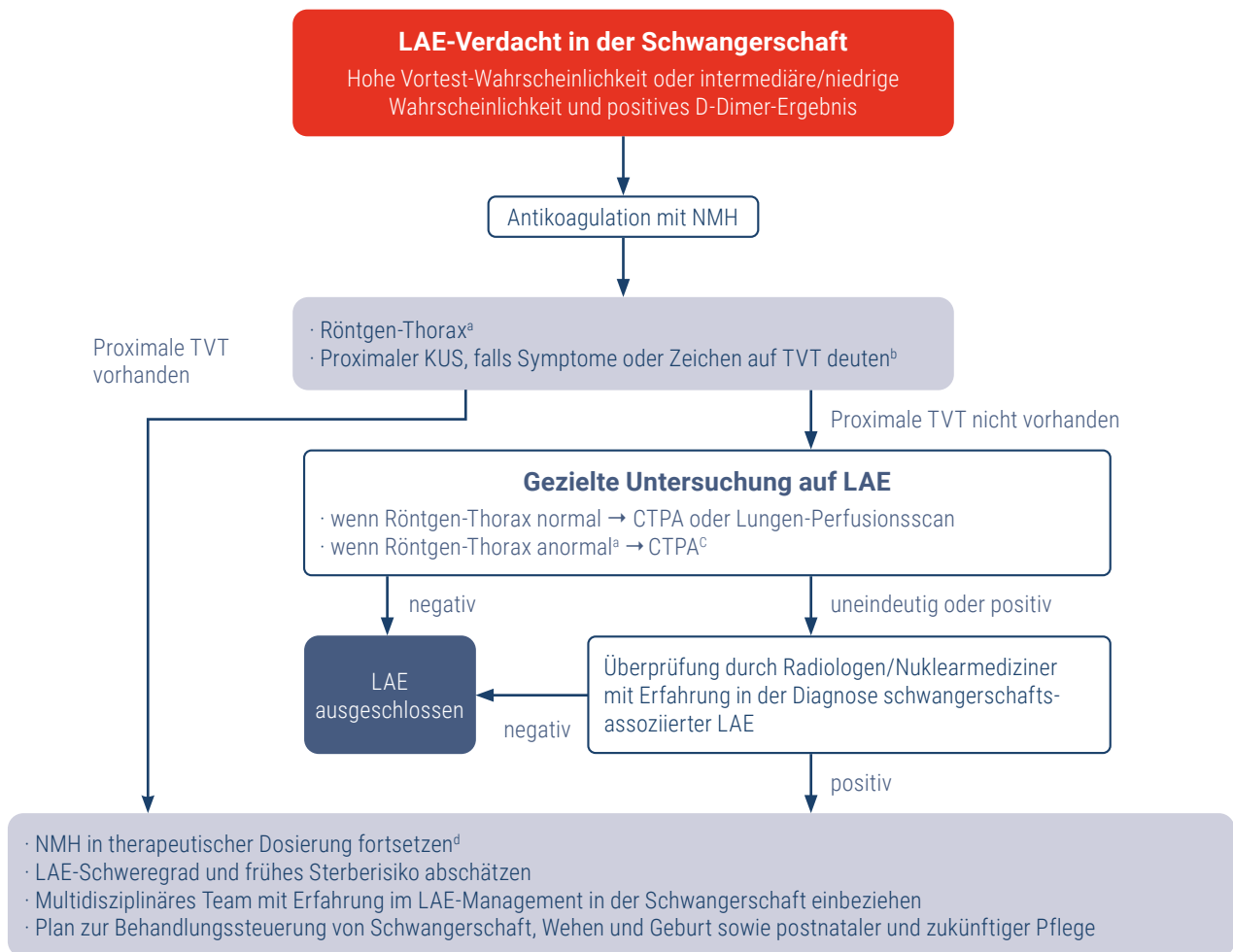
Empfehlung		Empfehlungsklasse	Evidenzlevel
<b>63</b>	Für Patienten mit tumorassoziierte VTE werden NMH zur Antikoagulation in der Initial- und Erhaltungstherapie empfohlen.	<b>I</b>	<b>A</b>
<b>64</b>	Für Patienten mit tumorassoziierte VTE wird empfohlen nach 3 bis 6 Monaten der Behandlung von einem NMH auf ein orales Antikoagulans umzusteigen, um die Behandlung zu verlängern.	<b>I</b>	<b>C</b>
<b>65</b>	Bei ausgewählten Patienten mit tumorassoziierte VTE, bei denen das Malignom nicht im gastrointestinalen oder urogenitalen System lokalisiert ist, sollte ein zugelassenes DOAK für die Initial-, Erhaltungs- und Langzeittherapie in Betracht gezogen werden.	<b>Ila</b>	<b>A</b>

**Abbildung 8:** Empfehlungen zur Behandlung einer VTE bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung; modifiziert nach [Kakkos et al. 2021]. DOAK: direkte orale Antikoagulantien, NMH: niedermolekulares Heparin, VTE: venöse Thromboembolie.

## 5.2 SCHWANGERSCHAFT

Eine akute LAE ist in einkommensstarken Ländern nach wie vor eine der häufigsten Todesursachen in der Schwangerschaft und im Wochenbett [Marik und Plante 2008]. Das VTE-Risiko nimmt im Verlauf der Schwangerschaft zu und erreicht einen Höhepunkt im Wochenbett. Die Diagnosestellung ist oft anspruchsvoll, da die Symptome häufig denen einer normalen Schwangerschaft ähneln. So sind die D-Dimere in der Schwangerschaft erhöht und eine Beinschwellung kann durch die Kompression der Beckenvenen durch den vergrößerten Uterus verursacht werden. Die Anzahl an

gesicherten LAE in der Schwangerschaft liegt lediglich bei 2 – 7 %. Auf Basis aktueller Daten wird vermutet, dass eine diagnostische Strategie basierend auf der Einschätzung der KW, D-Dimer-Bestimmung, KUS und CTPA eine LAE in der Schwangerschaft sicher ausschließen kann (**Abbildung 9**) [Konstantinides et al. 2020, Righini et al. 2018]. Die mütterliche als auch die fötale Strahlenbelastung ist bei modernen Bildgebungsverfahren niedrig. Aktuelle Leitlinien empfehlen NMH als Antikoagulans der Wahl (**Abbildung 9**) [Kakkos et al. 2021, Konstantinides et al. 2020]. Im Gegensatz zu oralen Antikoagulanzen wie VKA und DOAK passieren NMH nicht die Plazenta und schließen das Risiko einer



<sup>a</sup>Wenn Röntgen-Thorax nicht normal ist, auch alternative Ursache der Symptome erwägen; <sup>b</sup>TVT in Beckenvenen kann durch KUS nicht ausgeschlossen werden. Wenn das ganze Bein geschwollen ist oder es zu Schmerzen am Gesäß oder zu anderen Symptomen kommt, die auf eine Beckenthrombose hinweisen, ist eine Magnetresonanztomographie zu erwägen, um eine TVT auszuschließen; <sup>c</sup>Die CTPA-Technik muss eine sehr geringe Strahlenbelastung des Fötus gewährleisten; <sup>d</sup>Großes Blutbild bestimmen (zur Messung von Hämoglobin und Thrombozytenzahl) und vor Verabreichung die CrCl berechnen. Blutungsrisiko abschätzen und Abwesenheit von Kontraindikationen sicherstellen.

**Abbildung 9:** Diagnostik bei Verdacht auf LAE in der Schwangerschaft und bis zu 6 Wochen nach Geburt; modifiziert nach [Konstantinides et al. 2020]. CrCl: Creatinine Clearance, CTPA: computertomographische Pulmonalisangiographie, KUS: Kompressionsultraschall, LAE: Lungenarterienembolie, NMH: niedermolekulares Heparin, TVT: tiefe Beinvenenthrombose.

fötalen Blutung somit aus. NMH sind auch gegenüber UFH zu bevorzugen, da sie über eine vorhersehbare Pharmakokinetik und ein günstigeres Risikoprofil verfügen. DOAK sind in der Schwangerschaft aufgrund fehlender Studiendaten und des Verdachts auf fruchtschädigende Wirkung kontraindiziert [Kakkos et al. 2021, Konstantinides et al. 2020].

### 5.3 ANTIPHOSPHOLIPIDSYNDROM

Das Antiphospholipidsyndrom (APS) ist eine Autoimmunerkrankung, bei der Antikörper gegen Phospholipid-Protein-Komplexe im Blut zirkulieren und zu einer erhöhten Blutgerinnung führen. Dabei wird ein primäres von einem sekundären APS unterschieden. Leiden die Patienten gleichzeitig unter Autoimmunerkrankungen, wie z. B. einem systemischen Lupus erythematodes, handelt es sich um ein sekundäres APS. Beim Auftreten unprovoked VTE oder Schwangerschaftskomplikationen ohne Grunderkrankung spricht man von einem primären APS. Die Wahrscheinlichkeit für ein VTE-Rezidiv verdoppelt sich bei Patienten mit APS [Palareti et al. 2005], sodass eine verlängerte Erhaltungstherapie in der Regel indiziert ist. In aktuellen Leitlinien sind DOAK bei Patienten mit APS kontraindiziert und es wird die Behandlung mit einem VKA empfohlen [Kakkos et al. 2021, Konstantinides et al. 2020]. Dies begründet sich u. a. auf einer

randomisierten Open-Label-Studie (**TRAPS-Studie**) mit APS-Hochrisikopatienten, welche unter Rivaroxaban erhöhte Raten für thromboembolische und schwere Blutungsereignisse im Vergleich zu Warfarin aufwiesen [Pengo et al. 2018]. Die Studie wurde deshalb vorzeitig abgebrochen. Aufgrund der verstärkten Ereignisse bei APS-Patienten unter Rivaroxaban erging ein Rote-Hand-Brief, der von einem Klasseneffekt der DOAK ausgeht und vor einer Behandlung mit DOAK warnt [Rote-Hand-Brief 2019].

Eine gemeinsame Stellungnahme mehrerer wissenschaftlicher Fachgesellschaften sieht die Therapie des APS mit DOAK jedoch differenzierter [Bauersachs et al. 2019]. Eine aktuelle internationale Metaanalyse wertete APS-Patienten-Daten aus, die mit Rivaroxaban (n = 290), Dabigatran (n = 144) oder Apixaban (n = 13) behandelt wurden. Es zeigten sich zwar ebenfalls hohe VTE-Rezidivraten von 16 % unter den DOAK, doch es fanden sich auch Hinweise dafür, dass die DOAK bei APS-Patienten mit VTE und einem niedrigen Thromboembolie-Risiko eine wirksame und sichere Alternative zu VKA darstellen können [Elsebaie et al. 2019]. Dementsprechend halten die Fachgesellschaften, wie in einem Positionspapier erläutert, den Einsatz von DOAK als Alternative zu VKA zur Behandlung von Patienten mit milden und moderaten APS für möglich (**Abbildung 10**).

Schweregrad des APS	DOAK-Therapie (nur therapeutische Dosierungen)	VKA-Therapie	VKA-Therapie mit ASS-Therapie
<b>APS mit arteriellen Thrombosen</b>	<b>Kein Einsatz von DOAK</b>	<b>Goldstandard VKA</b>	<b>Bei vaskulären Risikofaktoren zusätzlich ASS erwägen</b>
<b>Schweres APS mit dreifach positiven Antiphospholipid-Tests und venösen Thrombosen (LA, ACA-AK und β2-GPI-AK)</b>	<b>Kein Einsatz von DOAK</b>	<b>Goldstandard VKA</b>	<b>Nicht erforderlich</b>
<b>Moderates APS mit zweifacher Antikörperpositivität, negativem LA und venösen Thrombosen (ACA-AK und β2-GPI-AK)</b>	<b>Einsatz von DOAK möglich</b>	<b>Alternativ VKA</b>	<b>Nicht erforderlich</b>
<b>Mildes APS mit einfacher Antikörperpositivität, negativem LA und venösen Thrombosen (ACA-AK oder β2-GPI-AK)</b>	<b>Einsatz von DOAK möglich</b>	<b>Alternativ VKA</b>	<b>Nicht erforderlich</b>
<b>Kein APS (z. B. falsch positive LA)</b>	<b>Einsatz von DOAK</b>	<b>Alternativ VKA</b>	<b>Nicht erforderlich</b>

**Abbildung 10:** Möglicher Einsatz von DOAK, VKA und ASS in der Therapie von VTE bei Patienten mit APS; modifiziert nach [Bauersachs et al. 2019]. β2-GPI-AK: β2-Glykoprotein-I-Antikörper, ACA-AK: Anticardiolipin-Antikörper, APS: Antiphospholipidsyndrom, ASS: Acetylsalicylsäure, DOAK: direkte orale Antikoagulantien, LA: Lupus-Antikoagulans, VKA: Vitamin-K-Antagonisten.

## 6 FAZIT

Zusammenfassend ist es von großer Bedeutung sich der immensen klinischen Relevanz von VTE, welche sehr häufig sind, bewusst zu werden. Neben einer sicheren Diagnosestellung gilt es dezidierte Scores und Algorithmen anzuwenden, um frühzeitig notwendige Therapiemaßnahmen einleiten zu können. Ein Hauptpfeiler dieser stellt die Antikoagulation dar. In der letzten Dekade haben sich die DOAK aufgrund ihrer einfachen und sicheren Anwendung als Erstlinientherapie etabliert. Insbesondere ist die Patientenakzeptanz und Therapiepersistenz unter

einer Behandlung mit DOAK im Vergleich zu NMH deutlich besser. Dennoch sollte stets eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, da das Blutungsrisiko unter einer oralen Antikoagulationstherapie stets erhöht ist. Neuralgische Gruppen, wie Patienten mit tumorassoziierten Thromboembolien, Schwangere und/oder Patienten mit APS, sollten bei der VTE-Therapie gesondert betrachtet werden, um eine Antikoagulation bestmöglich auf diese abstimmen zu können.

## 7 LITERATUR

- Ageno W**, Vedovati MC, Cohen A, et al. Bleeding with apixaban and dalteparin in patients with cancer-associated venous thromboembolism: results from the Caravaggio Study. *Thromb Haemost* 2021;121(5):616 – 24
- Agnelli G**, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(9):799 – 808
- Agnelli G**, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med* 2020;382(17):1599 – 1607
- Bauersachs R**, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499 – 510
- Bauersachs R**, Schellong S, Stucker M, et al. Therapie des Antiphospholipid-Syndroms (APS) mit DOAKs *Hamostaseologie* 2019;39(3): 298 – 300
- Buller HR**, Prins MH, Lensin AWA, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366(14):1287 – 97
- Cohen AT**, Imfeld S, Rider T. Phase III trials of new oral anticoagulants in the acute treatment and secondary prevention of VTE: comparison and critique of study methodology and results. *Adv Ther* 2014;31(5):473 – 93
- de Miguel-Diez J**, Jimenez-Garcia R, Jimenez D, et al. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J* 2014;44(4):942 – 50
- Dentali F**, Ageno W, Pomero F, et al. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy. *Thromb Haemost* 2016;115(2):399 – 405
- Di Nisio M**, Sohne M, Kamphuisen PW, et al. D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005;3(6):1239 – 42
- Donze J**, Le Gal G, Fine MJ, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;100(5):943 – 8
- Elsebaie MAT**, van Es N, Langston A, et al. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2019;17(4):645 – 656
- Encke A**, Haas S, Sauerland S, et al. Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). AWMF. Leitlinien-Register Nr. 003/001. Stand 15.10.2015
- Farge D**, Frere C, Connors JM, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2019;20(10):e566 – e81
- Heit JA**, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):3 – 14
- Hokusai VTEI**, Buller HR, Decousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(15):1406 – 15
- Jimenez D**, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170(15):1383 – 9
- 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
- Kearon C**. A conceptual framework for two phases of anticoagulant treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2012;10(4):507 – 11
- Keller K**, Hobohm L, Ebner M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J* 2020;41(4):522 – 9
- Key NS**, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38(5):496 – 520
- Klok FA**, Mos IC, Nijkeuter M, et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008;168(19):2131 – 6
- 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
- Kraaijpoel N**, Di Nisio M, Mulder FI, et al. Clinical impact of bleeding in cancer-associated venous thromboembolism: results from the Hokusai VTE cancer study. *Thromb Haemost* 2018;118(8):1439 – 49
- Le Gal G**, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006a;144(3):165 – 71

- Le Gal G**, Righini M, Sanchez O, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006b;95(6):963 – 6
- Lehnert P**, Lange T, Moller CH, et al. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thromb Haemost* 2018;118(3):539 – 46
- Lyman GH**, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021;5(4):927 – 74
- Marik PE**, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008;359(19):2025 – 33
- McBane RD**, 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18(2):411 – 21
- Moik F**, Posch F, Zielinski C, et al. Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost* 2020;4(4):550 – 61
- Palareti G**, Legnani C, Cosmi B, et al. Poor anticoagulation quality in the first 3 months after unprovoked venous thromboembolism is a risk factor for long-term recurrence. *J Thromb Haemost* 2005;3(5):955 – 61
- Pengo V**, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132(13):1365 – 71
- 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
- Raskob GE**, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378(7):615 – 24
- Riess H**, Angelillo-Scherrer A, Alt-Epping B, et al. Onkopedia-Leitlinie Thromboembolien bei Tumorpatienten (früher: Venöse Thromboembolien [VTE] bei Tumorpatienten). November 2020
- Righini M**, Robert-Ebadi H, Elias A, et al. Diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy: a multicenter prospective management outcome study. *Ann Intern Med* 2018;169(11):766 – 73
- Righini M**, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311(11):1117 – 24
- Roach RE**, Cannegieter SC, Lijfering WM. Differential risks in men and women for first and recurrent venous thrombosis: the role of genes and environment. *J Thromb Haemost* 2014;12(10):1593 – 600
- Rote-Hand-Brief**. Apixaban (Eliquis), Dabigatranetexilat (Pradaxa), Edoxaban (Lixiana/Roteas) und Rivaroxaban (Xarelto): Die Anwendung wird bei Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom aufgrund eines möglicherweise erhöhten Risikos für rezidivierende thrombotische Ereignisse nicht empfohlen. 23.05.2019; <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-doaks.html>, abgerufen am 13.01.2022
- 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
- Stevens SM**, Woller SC, Baumann Kreuziger L, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Second update of the CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2021;160(6):e545 – e608
- Wells PS**, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349(13):1227 – 35
- Wells PS**, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129(12):997 – 1005
- Wendelboe AM**, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016;118(9):1340 – 7
- Young AM**, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36(20):2017 – 23
- Zondag W**, Mos IC, Creemers-Schild D, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011;9(8):1500 – 7