



ONLINE ERSCHIENEN AM 01.02.2015

Orales Management venöser Thromboembolien

von Prof. Dr. Stavros Konstantinides, Mainz / Redaktion: CME-Verlag

Zusammenfassung

Die venöse Thromboembolie (VTE) ist eine häufige Erkrankung, die mit einer beträchtlichen Morbidität und Mortalität einhergeht. Ihre beiden Manifestationen: Die tiefe Venenthrombose (TVT) und die Lungenembolie (LE) werden zwar als Ausprägungen der gleichen Erkrankung angesehen, unterscheiden sich jedoch in einigen Risikofaktoren. Daher ist ein differenziertes Vorgehen bei der Prophylaxe erforderlich.

Die derzeit gültigen Leitlinien empfehlen, in der Akutphase niedermolekulares Heparin oder Fondaparinux subkutan zu geben. Parallel soll die Sekundärprophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten (INR-Zielbereich zwischen 2,0 und 3,0) begonnen werden. Dieses Vorgehen wird auch als „Bridging“ bezeichnet. Die derzeitige Strategie kann die Rezidivrate zwar drastisch senken, jedoch steigt das Blutungsrisiko deutlich an.

Alternativen zur überlappenden dualen Therapie mit VKA bieten vier neue orale Antikoagulantien – abgekürzt NOAK. Im folgenden werden die aktuelle Vorgehensweise und die neuen Strategien näher erläutert.

Lernziele

Wenn Sie diese Fortbildung gelesen haben,

- wissen Sie, welche Ereignisse das Auftreten einer VTE triggern können
- wissen Sie, welche Substanzen zur Behandlung und Sekundärprophylaxe der Lungenembolie in Europa zugelassen sind
- kennen Sie die empfohlenen Antikoagulationsstrategien bei VTE
- kennen Sie die Studienergebnisse der neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) bei VTE im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA).

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (e-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. **Die Teilnahme ist kostenfrei.**

Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf www.cme-kurs.de.

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 3 CME-Punkten zertifiziert. Sie ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Wenn Sie im abschließenden Test 7 bis 9 Fragen richtig beantworten erhalten Sie 2 CME-Punkte. Sind alle Antworten richtig erhalten Sie 3 CME-Punkte.

Referent

Prof. Dr. Stavros Konstantinides, Mainz

Redaktionelle Leitung / Realisation

J.H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de

Mit freundlicher Unterstützung von:
Bayer Vital GmbH, Leverkusen.

Die venöse Thromboembolie – kurz VTE – ist eine häufige Erkrankung, die mit einer beträchtlichen Morbidität und Mortalität einhergeht. So sterben mehr Menschen an den Folgen einer VTE als an Aids, Brustkrebs, Prostatakrebs und Verkehrsunfällen zusammen. Die Inzidenz von ca. einem Fall pro 1.000 Erwachsenen steigt ab dem 45. Lebensjahr stark an: Das Risiko von über 80-Jährigen ist bis zu achtmal so hoch wie das von unter 50-Jährigen.

Die venöse Thromboembolie, die überwiegend auf einer intrinsischen Aktivierung von Gerinnungsfaktoren beruht, ist eine Erkrankung mit zwei Manifestationen: Die tiefe Venenthrombose (TVT) und die Lungenembolie (LE). In bis zu 50% der Fälle zeigen Patienten mit nachgewiesener tiefer Venenthrombose Anzeichen einer „stillen“, das heißt asymptomatischen, Lungenembolie. Umgekehrt haben Patienten mit nachgewiesener Lungenembolie in bis zu 70% der Fälle eine tiefe Venenthrombose, und bei etwa 90% der Patienten mit Lungenembolie ist der Thrombus in der tiefen Beinvene entstanden.

Für venöse Thromboembolien sind zahlreiche Risikofaktoren bekannt. Obwohl die tiefe Venenthrombose und die Lungenembolie als Ausprägungen der gleichen Erkrankung angesehen werden, unterscheiden sie sich jedoch in einigen Risikofaktoren: So zeigen Daten einer großen Metaanalyse, dass bei TVT-Patienten häufiger die Faktor-V-Leiden-Mutation auftritt als bei Patienten mit Lungenembolie. Schwangerschaft und Stillzeit, orale Kontrazeption und Adipositas sind ebenfalls häufiger mit tiefen Venenthrombosen assoziiert als mit Lungenembolien. Umgekehrt findet man ein erhöhtes Risiko für Lungenembolien bei Patienten mit COPD, Asthma und der Sichelzellerkrankung.

Die Autoren der Studie schließen daraus, dass TVT und LE offenbar nicht in allen Teilen die gleiche Ätiologie zugrunde liegen kann. Möglicherweise ist

daher ein differenziertes Vorgehen in der Prophylaxe erforderlich. Die aktuelle Vorgehensweise und neue Strategien werden im Folgenden erläutert.

Bei Verdacht auf VTE – egal welcher Art – ist eine sofortige und suffiziente Antikoagulation erforderlich. In der Akutphase ist niedermolekulares Heparin oder Fondaparinux subkutan die erste Wahl und wird in den Leitlinien für eine Dauer von 6 bis 14 Tagen empfohlen. Sofern keine invasiven diagnostischen oder therapeutischen Verfahren geplant sind, wird direkt nach Sicherung der Diagnose – parallel zur initialen Antikoagulation – mit der gerinnungshemmenden Sekundärprophylaxe begonnen. Derzeitiger Standard ist die Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten mit einem INR-Zielbereich zwischen 2,0 und 3,0. Dieses Vorgehen wird auch als „Bridging“ bezeichnet. Durch die überlappende Gabe kurzwirksamer Substanzen wird der langsame Wirkeintritt des VKA „überbrückt“.

Alternativen zu dieser überlappenden dualen Therapie mit VKA bieten vier neue orale Antikoagulantien – abgekürzt NOAK. Derzeit sind zur Behandlung und Sekundärprophylaxe der Lungenembolie Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban in Europa zugelassen. Es ist davon auszugehen, dass auch Edoxaban in naher Zukunft die Zulassung dafür erhalten wird.

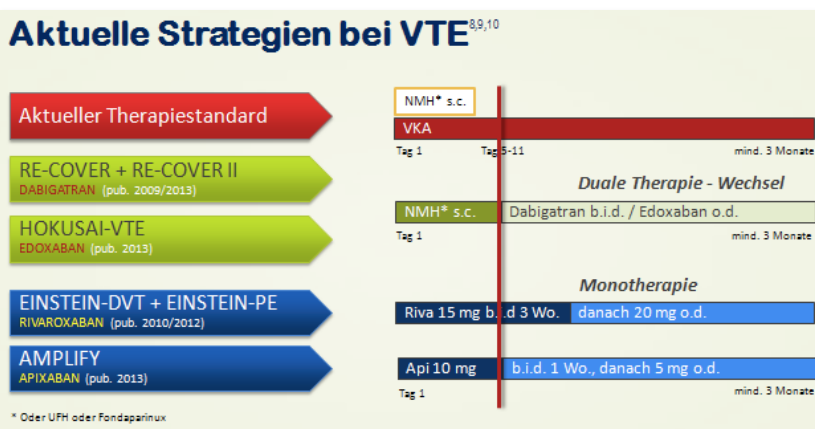
Die erste Strategie mit neuen oralen Antikoagulantien beinhaltet einen „Switch“, also einen Wechsel von einer initialen parenteralen Therapie mit niedermolekularem Heparin auf Dabigatran oder Edoxaban. Eine Überlappung von parenteraler und oraler Therapie wie bei den VKA ist aufgrund des schnellen Wirkeintritts der NOAK nach Einnahme und dem stabilen, berechenbaren Antikoagulationseffekt nicht mehr notwendig.

In einem zweiten Ansatz wird von Anfang an ein neues orales Antikoagulantia in Monotherapie verabreicht – ohne initiale parenterale Antikoagulation. Diesem Konzept folgen die NOAK Rivaroxaban und Apixaban. Hier ist lediglich zu berücksichtigen, dass in der Akutphase das Medikament höher dosiert werden muss:

In den Studien betrug die Rivaroxaban-Dosis

2x15 mg pro Tag für 21 Tage, anschließend wurde die Therapie mit 1x20 mg pro Tag fortgesetzt. Bei Apixaban wurde für die Dauer einer Woche die Dosis verdoppelt, und zwar 2x10 mg pro Tag gefolgt von täglich 2x5 mg für mindestens 3 Monate.

In den bisher publizierten Studien zur Behandlung von VTE (RE-COVER I+II, EINSTEIN DVT und PE, AMPLIFY und Hokusai-VTE) zeigte sich bei allen NOAK eine Nicht-Unterlegenheit im Hinblick auf die Anzahl von Rezidiven gegenüber VKA. Der große Vorteil der NOAK liegt vor allem in deren günstigerem Sicher-



Die optimale Dauer der oralen Antikoagulation – von mindestens 3 Monaten bis lebenslanglich – ist ein häufig diskutiertes Thema, da das Risiko einer Blutung und das Risiko eines VTE-Rezidivs gegeneinander abzuwägen sind. Bei Patienten mit einem hohen Rezidiv-Risiko kann die Rezidivrate durch eine lebenslange Antikoagulation um 90 % reduziert werden; allerdings steigt das Risiko einer schweren Blutung auf das 2,6-fache an. Bei der individuellen Risiko-Nutzen-Analyse ist zu berücksichtigen, ob es sich um ein Erstereignis oder Rezidiv handelt sowie persistierende Risikofaktoren.

heitsprofil im Vergleich zu VKA: Alle Phase III-Studien zeigten eine signifikant geringere Rate an schweren Blutungen.

NOAK bei VTE: Ergebnisse im Überblick

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Studientitel	RE-COVER I+II	EINSTEIN DVT+PE	AMPLIFY	HOKUSAI-VTE
Tödliche od. symptomatisch rezidivierende VTE				
	Nicht-Unterlegenheit	Nicht-Unterlegenheit	Nicht-Unterlegenheit	Nicht-Unterlegenheit
Schwere Blutungen				
	RRR ca. 40%	RRR 51%	RRR 69%	RRR 16%
Klinisch relevante Blutungen				
	RRR 40-50%	RRR 7%	RRR 56%	RRR 10%

So konnte Rivaroxaban das Risiko für schwere Blutungen halbieren. Unter Dabigatran betrug die relative Risikoreduktion 40 %, unter Apixaban 69 % und unter Edoxaban 16 %. Allerdings sind diese Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns nicht direkt miteinander vergleichbar. Klinisch relevante Blutungen traten unter NOAK ebenfalls signifikant seltener auf als unter VKA. Eine Metaanalyse konnte bestätigen, dass auch in der Indikation Vorhofflimmern die Rate an Hirnblutungen unter Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban um 55 % reduziert wurde.

Neben einer Reihe praktischer Vorteile, wie fixe Dosierung, Wegfallen routinemäßiger Gerinnungskontrollen, weniger Interaktionen mit Medikamenten und Nahrungsmitteln, ermöglichen die NOAK eine den Vitamin-K-Antagonisten ebenbürtige Antikoagulation bei geringerem Risiko für Blutungen. Ob dies auch für Patienten mit erhöhtem Komplikationsrisiko unter VKA-Therapie gilt, wurde in Subgruppen-Analysen für Rivaroxaban untersucht.

Die gepoolte Analyse der EINSTEIN-Studiendaten erlaubte, Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Rivaroxaban bei Subgruppen mit einem erhöhten Komplikationsrisiko unter VKA-Therapie zu beurteilen. Dazu zählten Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Patienten mit einer VTE in der Vorgeschichte und sogenannte „fragile“ Patienten. Unter diesem Begriff wurden Studienteilnehmer zusammengefasst, die eines oder mehrere der folgenden Kriterien aufwiesen: älter als

75, Körpergewicht unter 50 kg, Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min.

bei fragilen Patienten signifikant reduziert und betrug 1,3 % vs. 4,5 % unter VKA. Daraus resultiert eine relative Risikoreduktion von 73 % bei vergleichbaren Raten an rezidivierenden VTE im Vergleich zur Kontrollgruppe. Patienten mit einer VTE in der Vorgeschichte hatten unter Rivaroxaban zudem einen höheren therapeutischen Gesamtnutzen als unter der Standardtherapie und profitierten von signifikant selteneren VTE-Rezidiven im Vergleich zur Standardtherapie.

Die Dauer der oralen Antikoagulation nach Diagnosestellung einer tiefen Beinvenenthrombose bzw. Lungenembolie wird seit langem kontrovers beurteilt. Betrachten wir zunächst die Frühphase nach dem Ereignis im Hinblick auf VTE-Rezidive: Studien haben gezeigt, dass das Rezidiv-Risiko in den ersten 6 bis 12 Monaten am höchsten ist und danach abnimmt. Bis zu 8 % der Patienten erleiden in den ersten 6 Monaten ein VTE-Rezidiv – die meisten waren unter Antikoagulation mit VKA.

Die Risikofaktoren für eine erneute venöse Thromboembolie sind bekannt. Dazu gehört unter anderem eine unzureichende Antikoagulation mit VKA, bei der die Einstellung auf den therapeutischen INR-Zielbereich nicht erreicht wird. Ein weiterer wichtiger Aspekt sind aktive Krebserkrankungen. Tumorpatienten haben ein 3- bis 4-fach erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen und gleichzeitig ein etwa 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko für Blutungen. Daraus leitet sich die Empfehlung zur medikamentö-

sen Antikoagulation bei Krebspatienten ab:

Heparin kann in der Frühphase das VTE-Rezidiv-Risiko bei Tumorpatienten signifikant stärker reduzieren als Vitamin-K-Antagonisten – bei vergleichbarer Mortalität und Blutungsrate. Daher wird bei aktiver Krebserkrankung empfohlen, die ersten 3 bis 6 Monate mit Heparin zu behandeln und anschließend – zeitlich unbegrenzt – fortzusetzen oder auf die orale Gabe eines VKA umzustellen.

Diese verlängerte Sekundärprophylaxe mit Heparin oder VKA sollte solange beibehalten werden, wie die Tumorerkrankung aktiv ist – gegebenenfalls lebenslang. Möglicherweise ist auch der Einsatz von NOAK als Alternative zu VKA in der Spätphase sinnvoll.

6 Monate nach dem Ereignis – in der Spätphase – stellt sich die Frage, welche Patienten weiterhin antikoaguliert werden sollten. Denn obwohl die Rezidivrate im Laufe der Zeit abnimmt, bleibt das VTE-Risiko bestehen, und zwar lebenslang. In einer italienischen Studie mit 528 Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose betrug die kumulative Rezidivrate nach 2 Jahren ca. 17 %, nach 5 Jahren ca. 24 % und nach 8 Jahren ca. 30 %. Das heißt, innerhalb eines Zeitraums von 8 Jahren hat nahezu jeder Dritte ein Rezidiv erlitten. Allerdings muss hier einschränkend festgestellt werden, dass nicht alle Studienteilnehmer eine Antikoagulation über die gesamte Studiendauer erhalten haben.

Um zu klären, welche Patienten von einer längeren oder dauerhaften Antikoagulation profitieren, müssen wir uns fragen, welche Risikofaktoren nach neuesten Erkenntnissen für das Rezidiv-Thromboserisiko in der Spätphase entscheidend sind. Zahlreiche Faktoren können das Auftreten einer Lungenembolie oder Venenthrombose triggern. Entscheidend für das Rezidivrisiko ist vor allem der Auslösefaktor. Man unterscheidet dabei transiente, also vorübergehende Auslösefaktoren, zum Beispiel Operationen, Östrogentherapie oder

Schwangerschaft, von bestehenden oder irreversiblen Faktoren, wie Krebserkrankungen, Antiphospholipid-

Unterschiede in den Risikofaktoren bei LE und TVT⁷

Risikofaktor	Relatives Risiko (RR) LE/TVT
Faktor V Leiden-Mutation (APC Resistenz)	RR < 1.0 (häufiger bei Venenthrombose)
Schwangerschaft, Stillzeit	
Orale Kontrazeption	
Adipositas	
COPD	RR > 1.0 (häufiger bei Lungenembolie) → Lokale Inflammation?
Asthma	
Sichelzellerkrankheit	

Syndrom oder VTE-Ereignisse in der Vorgeschichte. Die VTE werden demnach eingeteilt in provozierte oder nicht-provozierte (bzw. idiopathische) Ereignisse. Bei provozierten Ereignissen, zum Beispiel bei einer Lungenembolie infolge einer Operation, ist das Rezidivrisiko relativ gering. Liegt jedoch kein erkennbar provoziertes Erstereignis vor, ist das Rezidivrisiko signifikant erhöht. Die Tatsache ob eine VTE provoziert ist oder nicht, ist folglich fundamental für das Abschätzen des Rezidivrisikos. Mit der Bestimmung der D-Dimere nach einem ersten idiopathischen VTE-Ereignis kann das Rezidivrisiko im Langzeitverlauf abgeschätzt werden. Ein erhöhter D-Dimer-Spiegel weist auf ein höheres Rezidivrisiko hin.

Die Leitlinien empfehlen bei einer venösen Thromboembolie infolge eines transienten Risikofaktors eine 3- monatige Antikoagulation. Bei idiopathischer Venenthrombose ist bereits nach Erstereignis eine prolongierte Antikoagulation angezeigt – unter Abschätzung der individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisse. Wichtig zu wissen: Das Rezidivrisiko nach Absetzen der gerinnungshemmenden Therapie ist unabhängig von der Dauer der Antikoagulation. Sobald diese nach 3, 6 oder 12 Monaten beendet wird, steigt das Rezidivrisiko des jeweiligen Patienten wieder auf sein ursprüngliches Niveau an. Das bedeutet, dass entweder die Antikoagulation – im Falle eines niedrigen Rezidivrisikos oder hohen Blutungsrisikos - nach 3 Monaten beendet werden kann oder diese langfri-

stig, das heißt zeitlich unlimitiert, fortgeführt werden muss.

K-Antagonisten. Diese Sicherheitslücke kann möglicherweise jetzt mit den neuen oralen Antikoagulantien geschlossen werden. In der doppelblinden EINSTEIN-Extension-Studie wurde untersucht, ob Patienten, die wegen einer VTE bereits eine Antikoagulationstherapie für 6 bis 12 Monate erhalten hatten, von einer Weiterführung der Therapie über weitere 6 bis 12 Monate profitierten. Rivaroxaban senkte das relative Risiko eines erneuten Auftretens symptomatischer VTE im Vergleich zu Placebo um 82 %. Die Rate schwerer Blutungen - der primäre Sicherheitsendpunkt der Studie - war niedrig und zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zur Behandlung mit Placebo. Aufgrund dieser Daten erscheint Rivaroxaban bei Patienten, die eine venöse Thromboembolie ohne erkennbare auslösende Ursache hatten, zur Dauerprophylaxe geeignet.

Bislang wurde diesen Patienten häufig im Anschluss an eine 6- bis 12- monatige VKA-Therapie Acetylsalicylsäure (ASS) verordnet – zum einen aufgrund von Schwierigkeiten mit den VKA oder aus Angst vor Blutungen. Jedoch ist ASS zur VTE-Sekundärprävention kaum geeignet, wie die Ergebnisse einer aktuellen Metaanalyse zeigen. In den beiden Studien WARFASA und ASPIRE waren Patienten mit spontan aufgetretener VTE nach Abschluss einer initialen Antikoagulation noch mindestens 2 Jahre und maximal 4 Jahre lang mit ASS oder Placebo weiterbehandelt worden. Die ASS-Prophylaxe reduzierte das

Bislang war es kaum möglich, Patienten nach einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie lebenslang zu antikoagulieren, aufgrund der hohen Blutungsrisiken unter Vitamin-

Risiko für erneute VTE signifikant um 32 % im Vergleich zu Placebo. Schwere Blutungen traten bei einer jährlichen Rate von 0,5 % unter ASS und 0,4 % unter Placebo in beiden Gruppen relativ selten auf. Der Unterschied ist nicht signifikant.

Da wirksamere Medikamente zur Verfügung stehen, raten auch die aktuellen Leitlinien von der Verwendung von ASS zur VTE-Prophylaxe ab. Die Studiendaten deuten darauf hin, dass die Regime für die Antikoagulation in der Akut- und Standardphase nach venöser Thromboembolie in Zukunft mit den NOAK einfacher und – wahrscheinlich auch – sicherer werden. Die ambulante Behandlung der Lungenembolie ist möglicherweise eine machbare und sichere Option. Eine große laufende, unabhängige multi-zentrische Studie mit Rivaroxaban wird dazu beitragen, die Kandidaten für eine sofortige bzw. frühe Entlassung korrekt zu identifizieren. Eine verlängerte Antikoagulation nach VTE wird angesichts der Ergebnisse der NOAK-Studien unter entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung eine immer attraktivere Option. Eine Prophylaxe mit ASS statt einer verlängerten Antikoagulation kommt nur für diejenigen – sehr wenigen – Patienten in Frage, die weder VKA noch NOAK akzeptieren.

Literatur:

1. Diehm C, et al. Epidemiologie der venösen Thromboembolie. Gefäßchirurgie. 2012; 17(4):275-9.
2. IA, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. J Thromb Haemost. 2007;5(4):692-699.
3. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. Semin Hematol. 2007; 44(2): 62-9.
4. Tagalakakis V, et al. Incidence of and Mortality from Venous Thromboembolism in a Real-world Population: The Q-VTE Study Cohort. Am J Med. 2013; 126(9):832.e 13-21.
5. EMEA London. CPMP/EWP/563/98, 16 December 1999; 1-6.

6. Diehm C, et al. Die tiefe Venenthrombose. Dtsch Arztebl. 1997; 94(6):A301-A311.
7. van Langevelde K, et al. Broadening the factor V Leiden paradox: pulmonary embolism and deep-vein thrombosis as two sides of the spectrum. Blood. 2012; 120(5):933-46.
8. AWMF-Leitlinie. Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). Version vom 18. März 2009.
9. Kearon C, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.
10. Konstantinides SV, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: risk assessment and management. Eur Heart J. 2012; 33(24):3014-22.
11. Lankeit M, Konstantinides S. Aktuelle Therapie und Sekundärprävention der Lungenembolie. Kardiologe 2013; 7(3):217-30.
12. Miller CS, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2012; 110(3):453-60.
13. Schulman S, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009;361(24):2342-52.
14. Schulman S, et al. Extended use of dabigatran, warfarin or Placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013; 368(8):709-18.
15. Bauersachs R, et al. Oral Rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010; 363(26):2499-510.
16. Büller HR, et al. Oral Rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012;366(14):1287-97.
17. Agnelli G, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013; 368(8):699-708.
18. Büller HR, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;369(15):1406-15.
19. Prins MH, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. Thromb J. 2013, 11:21.
20. Prandoni P, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med. 1996;125(1):1-7.
21. Heit JA, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism – a population-based cohort study. Arch Intern Med 2000; 160: 761-8.
22. Prandoni P, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002 ;100(10):3484-8.
23. Hull RD, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. Am J Med. 2006;119(12):1062-72.
24. Interdisziplinäre S2-Leitlinie. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. Eur J Vasc Med. 2010; 39(S/78):1-39.
25. Prandoni P, et al. Prospective longterm follow-up of 528 symptomatic patients. Haematologica. 1997;82(4):423-8.
26. Interdisziplinäre S2-Leitlinie. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. Eur J Vasc Med. 2010; 39(S/78):1-39.
27. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. Am J Hematol. 2012;87 Suppl 1:S63-7.
28. Zhu T, et al. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29(3):298-310.
29. Prandoni P, 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.
30. Bouitrie F, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. BMJ 2011; 24:342:d3036.
31. Schulman S, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;368(8):709-18.
32. Bauersachs R, for the EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010;363:2499-510.
33. Becattini C, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2012;366:1959-1967.
34. Brighton TA, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med. 2012;367:1979-1987.
35. Simes J, et al. Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: The INSPIRE Collaboration. Circulation. 2014;130(13):1062-71.

Bildnachweis:

© olly, nikesidoroff - Fotolia

Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 3 CME Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).



Welche Aussage zu venösen Thromboembolien (VTE) ist falsch?

- ☐ Die VTE ist eine Erkrankung mit zwei Manifestationen: Die tiefe Venenthrombose (TVT) und die Lungenembolie (LE).
- ☐ Die VTE-Inzidenz von ca. 1 Fall pro 100.000 Erwachsene steigt ab dem 65. Lebensjahr stark an.
- ☐ Das Risiko von über 80-Jährigen ist bis zu achtmal so hoch wie das von unter 50-Jährigen.
- ☐ In bis zu 50 % der Fälle zeigen Patienten mit nachgewiesener tiefer Venenthrombose Anzeichen einer asymptomatischen Lungenembolie.
- ☐ In bis zu 70 % der Fälle liegt bei nachgewiesener Lungenembolie auch eine tiefe Venenthrombose vor.



Welche Substanzen sind zur Behandlung und Sekundärprophylaxe der Lungenembolie in Europa zugelassen?

- ☐ ASS und Clopidogrel
- ☐ Phenprocoumon
- ☐ Rivaroxaban und Edoxaban
- ☐ Dabigatran, Rivaroxaban, und Apixaban
- ☐ Antworten b) und d) sind richtig



Welche Antikoagulationsstrategien werden bei VTE in der Akutphase NICHT empfohlen?

- ☐ Initial orale Antikoagulation mit ASS 100 mg pro Tag für 4-12 Wochen
- ☐ Initial NOAK, z. B. Rivaroxaban oder Apixaban für mind. 3 Monate
- ☐ Initial niedermolekulares Heparin oder Fondaparinux subkutan für die Dauer von 6-14 Tagen, parallel orale Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) für mind. 3 Monate
- ☐ Initial niedermolekulares Heparin oder Fondaparinux subkutan für die Dauer von 6-14 Tagen, dann Switch auf neue orale Antikoagulantien (NOAK), z. B. Dabigatran, für mind. 3 Monate
- ☐ Antworten a) und b) sind richtig.



Welche Studienergebnisse zeigten die neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) bei VTE im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA)?

- ☐ Schwere Blutungen traten unter NOAK signifikant seltener auf.
- ☐ Klinisch relevante Blutungen traten unter NOAK numerisch oder signifikant seltener auf.
- ☐ VTE-Rezidive traten unter NOAK signifikant seltener auf.
- ☐ Antworten a) und b) sind richtig
- ☐ Antworten a), b) und c) sind richtig



Welche der folgenden Aussagen ist falsch?

- ☐ Das VTE-Rezidivrisiko ist in den ersten 6 bis 12 Monaten am höchsten und nimmt danach ab.
- ☐ Das VTE-Rezidivrisiko nach Absetzen der gerinnungshemmenden Therapie ist abhängig von der Dauer der Antikoagulation.
- ☐ Obwohl die Rezidivrate im Laufe der Zeit abnimmt, bleibt das VTE-Risiko lebenslang bestehen.
- ☐ Bis zu 8 % der Patienten erleiden in den ersten 6 Monaten ein VTE-Rezidiv – auch unter Antikoagulation mit VKA.
- ☐ Innerhalb eines Zeitraums von 8 Jahren hat nahezu jeder Dritte ein Rezidiv erlitten.



Welche Ergebnisse ergaben Subgruppen-Analysen der EINSTEIN-Studiendaten für sog. „fragile“ Patienten mit erhöhtem Komplikationsrisiko?

- ☐ Die relative Risikoreduktion für schwere Blutungen betrug 73 % unter Rivaroxaban im Vergleich zur VKA-Kontrollgruppe.
- ☐ Die Inzidenz schwerer Blutungen war unter Rivaroxaban nicht signifikant reduziert.



Patienten mit einer VTE in der Vorgeschichte hatten unter Rivaroxaban keinen höheren therapeutischen Gesamtnutzen im Vergleich zur VKA-Therapie.



5 % der Patienten in der EINSTEIN-PE-Studie gehörten zur Subgruppe der „fragilen“ Patienten.



Antworten b) und c) sind richtig



Welche der folgenden Aussagen ist/sind richtig?

- ☐ Tumorpatienten haben ein 3- bis 4-fach erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen und gleichzeitig ein ca. 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko für Blutungen unter Antikoagulation.
- ☐ Tumorpatienten mit VTE sollten anstelle von VKA für 3 bis 6 Monate mit NM-Heparin behandelt werden.
- ☐ Solange die Tumorerkrankung aktiv ist, ist eine verlängerte Sekundärprophylaxe, z. B. mit NM-Heparin, VKA oder NOAK sinnvoll.
- ☐ Antworten a), b) und c) sind richtig.
- ☐ Antworten a) und c) sind richtig.



Provozierte und nicht-provozierte (idiopathische) Ereignisse können das Auftreten einer VTE triggern. Welche Aussage dazu ist falsch?

- ☐ Ein erhöhter D-Dimer-Spiegel weist auf ein höheres Rezidivrisiko hin.
- ☐ Bei einer Lungenembolie infolge einer Operation ist das Rezidivrisiko relativ gering.
- ☐ Bei einer tiefen Beinvenen-Thrombose infolge einer Schwangerschaft ist das Rezidivrisiko relativ hoch.
- ☐ Bei einer VTE infolge eines transienten Risikofaktors wird eine 3-monatige Antikoagulation empfohlen.
- ☐ Bei idiopathischer Venenthrombose ist bereits nach dem Erstereignis – unter Abschätzung der individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisse – eine prolongierte, zeitlich unbegrenzte Antikoagulation angezeigt.



In der EINSTEIN-Extension-Studie wurde untersucht, ob Patienten, die aufgrund einer VTE bereits 6-12 Monate lang mit Rivaroxaban antikoaguliert wurden, von einer Fortsetzung der Therapie über weitere 6-12 Monate profitierten. Mit welchem Ergebnis?

- ☐ Rivaroxaban senkte das relative Risiko eines erneuten Auftretens symptomatischer VTE im Vergleich zu Placebo signifikant um 82%.
- ☐ Eine prolongierte Therapie mit Rivaroxaban ergab gegenüber Placebo keine weitere VTE-Risikoreduktion.
- ☐ Die Rate schwerer Blutungen war gegenüber Placebo signifikant erhöht.
- ☐ Rivaroxaban erscheint aufgrund der Daten zur Dauerprophylaxe bei Patienten mit erhöhtem VTE-Rezidivrisiko geeignet.
- ☐ Antworten a) und d) sind richtig.



Bislang wurde häufig im Anschluss an eine 6- bis 12- monatige VKA-Therapie ASS verordnet. Zu welchem Ergebnis kam eine aktuelle Metaanalyse?

- ☐ ASS reduzierte das rel. VTE-Rezidivrisiko signifikant um 82 % im Vergleich zu Placebo.
- ☐ ASS reduzierte das VTE-Rezidivrisiko signifikant besser als VKA.
- ☐ Die aktuellen Leitlinien raten von der Verwendung von ASS zur VTE-Prophylaxe ab.
- ☐ Schwere Blutungen traten unter ASS signifikant häufiger auf als unter Placebo.
- ☐ Antworten a) und b) sind richtig.