

Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

Antikoagulation nach Venenthrombosen und Pulmonalembolien

Eichinger S

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2013;

10 (2), 15-18

Homepage:

www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
für Phlebologie und
dermatologische Angiologie**



**Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin**



**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)**



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOTitles/SCOPUS

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files der Zeitschrift für Gefäßmedizin und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe der Zeitschrift für Gefäßmedizin. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Zeitschrift für Gefäßmedizin

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Antikoagulation nach Venenthrombosen und Pulmonalembolien

S. Eichinger

Kurzfassung: Die venöse Thromboembolie (VTE) ist eine häufige und chronische Erkrankung mit hohem Rezidivrisiko. Ein Rezidiv kann durch eine Antikoagulationstherapie verhindert werden, die jedoch ein Blutungsrisiko mit sich bringt. Die optimale Dauer der Antikoagulation leitet sich daher vom Verhältnis des Rezidivrisikos zum Blutungsrisiko ab. Patienten mit einer VTE, die im Zusammenhang mit einem transienten Risikofaktor aufgetreten ist, haben ein niedriges Rezidivrisiko. In diesen Fällen ist eine 3-monatige Antikoagulation ausreichend, da sonst das Risiko der Blutung das des Rezidivs überwiegen würde. Patienten mit einer spontanen VTE haben ein höheres Rezidivrisiko und eine lang dauernde Antikoagulation sollte erwogen werden. Die meisten dieser Patienten werden dennoch kein Rezidiv erleiden. Es ist derzeit jedoch nicht möglich, Patienten mit einem hohen oder niedrigen Rezidivrisiko sicher voneinander zu unterscheiden. Mithilfe von Vorhersagemodellen könnte das Rezidivrisiko auch bei Patienten mit spontaner VTE besser abgeschätzt und somit die Entscheidung

über die optimale Dauer der Antikoagulation verbessert werden.

Neue orale Antikoagulantien und auch Aspirin wurden für die Behandlung von Patienten mit VTE überprüft. Zusätzliche Daten vor allem über das Blutungsrisiko sind notwendig, um zu entscheiden, welche Patienten nun tatsächlich von diesen neuen Substanzen profitieren könnten.

Schlüsselwörter: Venenthrombose, Antikoagulation, Rezidivrisiko

Abstract: Anticoagulation in Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. The decision on the optimal duration of anticoagulation is based on balancing the risk of recurrent venous thromboembolism (VTE) and of bleeding during anticoagulation. The duration of anticoagulation should be at least three months as shorter courses double the recurrence rates. Patients with a VTE provoked by a transient risk factor have a low recurrence risk and anticoagulation can be stopped after three months. In contrast, patients with un-

provoked VTE are at higher risk of recurrence and anticoagulation extending three months is recommended. However, still the majority of patients with unprovoked VTE will not get a recurrence and attempts are made to identify those with a low recurrence risk who would then not benefit from extended anticoagulation. Novel approaches to optimize the management of patients with unprovoked VTE are the use of prediction models which link clinical patient characteristics with laboratory testing to discriminate between patients with a low risk (who may discontinue anticoagulation) and those with high risk (in whom long term anticoagulation is justified).

Moreover, new antithrombotic concepts including direct oral anticoagulants or aspirin both of which potentially confer a lower bleeding risk and are more convenient for the patients have been explored for extended thromboprophylaxis.

Z Gefäßmed 2013; 10 (2): 15–8.

Key words: venous thrombosis, anticoagulants, recurrence risk

■ Einleitung

Tiefe Venenthrombosen und Pulmonalembolien werden unter dem Überbegriff venöse Thromboembolie (VTE) zusammengefasst und sind häufige Erkrankungen mit einem nicht unbeachtlichen Rezidivrisiko [1, 2]. Etwa 4–10 % der Patienten versterben im Fall eines Rezidivs [3, 4].

Um ein Rezidiv zu verhindern, erhalten Patienten eine antithrombotische Therapie, die jedoch ein Blutungsrisiko mit sich bringt. Das Rezidivrisiko ist in den ersten Wochen und Monaten am höchsten, nimmt aber niemals komplett ab. Sobald das Blutungsrisiko höher als das Rezidivrisiko ist, soll die Antikoagulation beendet werden.

■ Antikoagulation während der akuten und subakuten Phase

Patienten mit tiefer Venenthrombose oder Pulmonalembolie (PE) benötigen eine intensive, unmittelbar wirksame Antikoagulation [5]. Diese kann entweder mit niedermolekularem Heparin oder seit geraumer Zeit auch mit einem direkten oralen Faktor-Xa-Inhibitor (Xarelto®) erzielt werden (Abb. 1). Im Fall von niedermolekularem Heparin wird überlappend die Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten begonnen.

Die Mindestdauer der Antikoagulation beträgt 3 Monate. Kürzere Zeiträume (4 oder 6 Wochen) sind mit einem doppelt so hohen Rezidivrisiko im ersten Jahr verbunden [6, 7].

Bei Patienten mit einem niedrigen Rezidivrisiko kann die Antikoagulation nach 3 Monaten beendet werden [7, 8]. Zu dieser Gruppe zählen alle, deren VTE im Zusammenhang mit einem der folgenden zeitlich begrenzten Risikofaktoren aufgetreten ist:

- Operation,
- Trauma,
- Immobilisation der unteren Extremität (Gipsverband, Orthese),
- Bettlägerigkeit,
- Schwangerschaft/Wochenbett,

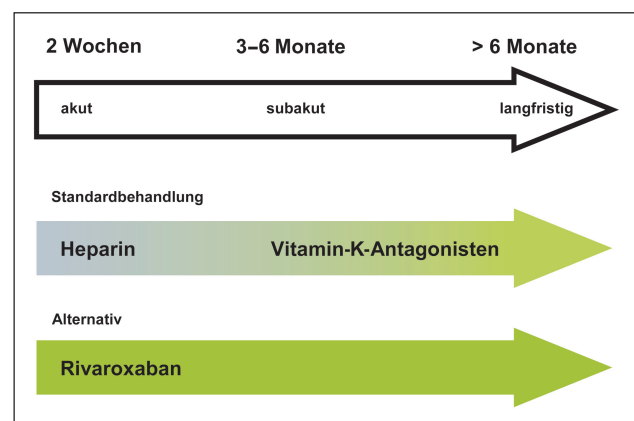


Abbildung 1: Stadien und Antikoagulationstherapie bei venöser Thromboembolie.

Eingelangt am 8. Mai 2013; angenommen am 12. Mai 2013
Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin I, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Sabine Eichinger, Universitätsklinik für Innere Medizin I, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20;
E-Mail: sabine.eichinger@meduniwien.ac.at

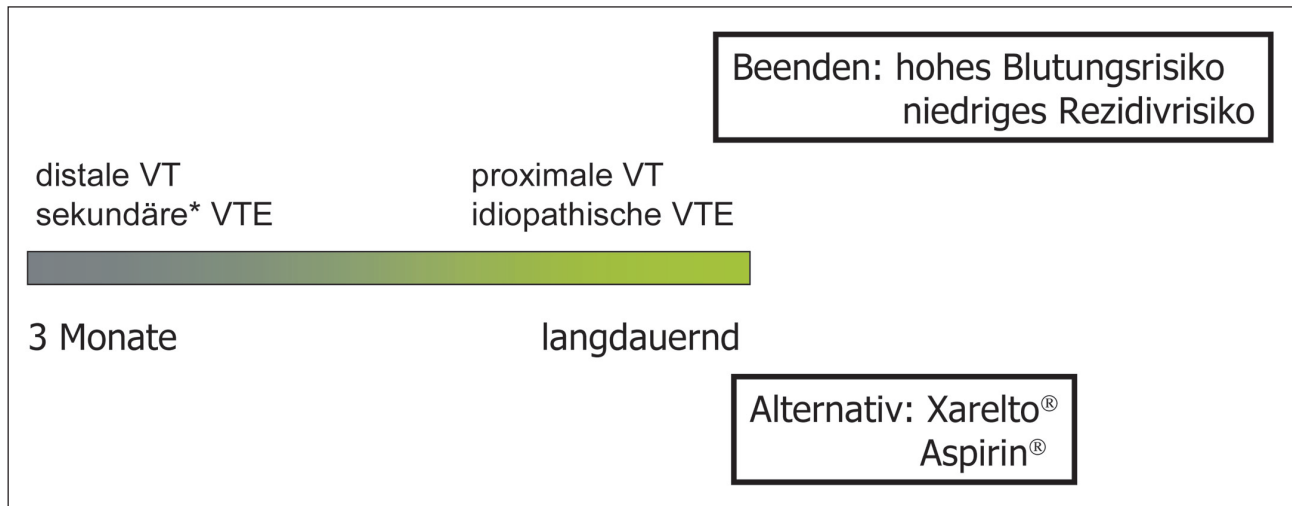


Abbildung 2: Dauer und Optionen der Antikoagulation nach venöser Thromboembolie (VTE). *Nach Operation, Trauma, Immobilisation, Schwangerschaft/Wochenbett, Einnahme weiblicher Hormone, Langstreckenreisen. VT = Venenthrombose.

- Einnahme weiblicher Hormone (hormonelle Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie),
- Lange (> 5 Stunden) Reisen in vornehmlich sitzender Position.

Bei Patienten mit isolierten Unterschenkelvenenthrombosen oder tiefen Venenthrombosen im Bereich der oberen Extremität kann die Antikoagulation ebenfalls nach 3 Monaten beendet werden.

■ Langdauernde Antikoagulation

Patienten mit einer spontanen VTE haben ein hohes Rezidivrisiko [2], weshalb bereits nach dem Erstereignis eine langfristige Antikoagulation in Erwägung gezogen werden soll. Im Fall eines hohen Blutungsrisikos oder aufgrund des dringenden Patientenwunsches kann die Antikoagulation früher (allerdings nicht vor 3 Monaten) beendet werden. Das Rezidivrisiko nach Absetzen der gerinnungshemmenden Therapie ist unabhängig von der Dauer der Antikoagulation [9]. Sobald diese beendet wird, steigt das Rezidivrisiko des jeweiligen Patienten wieder auf sein ursprüngliches Niveau an. Die Entscheidung, die es zu treffen gilt, ist demnach, entweder die Antikoagulation nach 3 Monaten zu beenden (im Fall eines niedrigen Rezidivrisikos oder hohen Blutungsrisikos) oder diese langfristig (zeitlich unlimitiert) fortzuführen (Abb. 2).

Eine lang dauernde Antikoagulation bringt neben dem Blutungsrisiko natürlich auch andere Unannehmlichkeiten mit sich. Da trotz eines hohen Rezidivrisikos (ca. 30 % nach 5 Jahren) die Mehrzahl der Patienten rezidivfrei bleibt, wurden verschiedene Konzepte geprüft, um die Patienten mit dem hohen Risiko besser von denjenigen mit einem niedrigen Risiko unterscheiden zu können. Die routinemäßige Untersuchung auf das Vorliegen von laborchemisch erfassbaren thrombophilen Risikofaktoren hat sich in diesem Zusammenhang als nicht hilfreich erwiesen [2, 10]. Ebenso ist für den Routinegebrauch auch die Bestimmung der Residualvenenthrombose nicht zu empfehlen. Erstens ist die Methode nicht standardisiert und validiert, zweitens ist der prädiktive Wert minimal (Hazard Ratio ~1,3) [11, 12].

Patienten mit einem niedrigen D-Dimer, das nach Absetzen der Antikoagulation gemessen wurde, haben ein niedriges Rezidivrisiko [13, 14]. Die Unterscheidung zwischen Hoch- und Niedrigrisikopatienten wird deutlich verbessert, wenn man das D-Dimer mit klinischen Faktoren kombiniert. Bislang wurden 3 verschiedene Vorhersagemodelle entwickelt, mit deren Hilfe eine bessere Abschätzung des Rezidivrisikos von Patienten mit einer ersten spontanen VTE möglich ist [15–17]. Im Rahmen der „Austrian Study on Recurrent Venous Thromboembolism“ (AUREC) wurde ein Nomogramm entwickelt, mit dessen Hilfe es möglich ist, die Rezidivwahrscheinlichkeit eines individuellen Patienten nach 12 Monaten und 5 Jahren mithilfe seines Geschlechts, der Lokalisation der VTE und des 3 Wochen nach Absetzen der Antikoagulation gemessenen D-Dimers zu berechnen [16]. Bislang wurde jedoch keines dieser Modelle prospektiv validiert, sodass ihre Verwendung in der täglichen Routine noch nicht empfohlen werden kann.

■ Alternative antithrombotische Konzepte

Das mit der Antikoagulation verbundene Blutungsrisiko ist limitierend für die Dauer der Behandlung. Es ist festzuhalten, dass es keine guten Daten zum Blutungsrisiko unter Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten mit VTE gibt. In den interventionellen Studien mit den direkten oralen Antikoagulantien betrug das Blutungsrisiko im ersten halben Jahr im Kontrollarm (niedermolekulares Heparin gefolgt von Vitamin-K-Antagonisten) 1,9 % bzw. 1,2 % [18, 19]. Für die verlängerte Sekundärprophylaxe zeigen ältere Daten ein Risiko für schwere Blutungen von 2,7 % pro Jahr an [20]. In einer rezenten Studie, in der Dabigatran mit Warfarin nach VTE verglichen wird, hatten 10,2 % der mit einem Vitamin-K-Antagonisten behandelten Patienten im Beobachtungszeitraum von 36 Monaten eine schwere Blutung [21]. Eine sichere Beurteilung des Langzeitblutungsrisikos der direkten Thrombin- und Faktor-Xa-Inhibitoren ist noch nicht möglich [19–22]. Zum einen waren die Patientenzahlen in allen Studien zu gering und zum anderen war auch in diesen Studien die Beobachtungsdauer begrenzt (12–36 Monate). Generell kann man sagen, dass das Blutungsrisiko der direkten oralen Antikoagulantien zumin-

Tabelle 1: Kombinierte Ergebnisse der WARFASA- und ASPIRE-Studien.

	Placebo	Aspirin	Hazard Ratio (95 % CI)	p-Wert
Venöse Thromboembolie				
WARFASA	43/197	28/205	0,58 (0,36–0,93)	0,02
ASPIRE	73/411	57/411	0,74 (0,52–1,05)	0,09
Gepoolte Daten	116/608	85/616	0,68 (0,51–0,90)	0,007
Schwere vaskuläre Ereignisse*				
WARFASA	48/197	36/205	0,67 (0,43–1,03)	0,06
ASPIRE	88/411	62/411	0,66 (0,48–0,92)	0,01
Gepoolte Daten	136/608	98/616	0,66 (0,51–0,86)	0,002
Schwere oder klinisch relevante nicht-schwere Blutungen				
WARFASA	4/197	4/205	0,98 (0,24–3,96)	0,97
ASPIRE	8/411	14/411	1,72 (0,72–4,11)	0,22
Gepoolte Daten	12/608	18/616	1,47 (0,70–3,08)	0,31

*Kombination aus venöser Thromboembolie, Myokardinfarkt, zerebralem Insult oder kardiovaskulärem Tod

dest gleich hoch oder tendenziell niedriger als das von Vitamin-K-Antagonisten zu sein scheint.

Rezente wurden Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit von Aspirin zur Langzeitprävention nach VTE veröffentlicht [23, 24]. In einer italienischen und in einer zweiten australischen placebokontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Aspirin 100 mg 1× täglich nach einer konventionellen 6-monatigen Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten das Rezidivrisiko um ca. 40 % reduziert (Tab. 1). Das Blutungsrisiko bei den mit Aspirin behandelten Patienten war nicht höher als in der Placebogruppe. Diese Form der Sekundärprophylaxe könnte besonders für Patienten attraktiv sein, die aufgrund einer zusätzlichen arteriellen Verschlusskrankheit eine thrombozytenfunktionshemmende Therapie benötigen.

■ Tumorpatienten

Patienten mit einer aktiven malignen Erkrankung, die eine VTE bekommen, haben ein dreifach höheres Rezidivrisiko und ein doppelt so hohes Blutungsrisiko unter Antikoagulation als Patienten mit VTE ohne Tumorerkrankung [25]. Eine 3- bis 6-monatige Behandlung mit niedermolekularem Heparin hat sich bei diesen Patienten als wirksamer in der Prävention von Rezidiven bei gleicher Sicherheit erwiesen [26]. Nach diesem Zeitraum gibt es keine Daten über die optimale Antikoagulation aus kontrollierten Studien. Die weitere Antikoagulation richtet sich nach dem Stadium der Erkrankung, dem Blutungsrisiko und der Patientenpräferenz. Ist der Patient in kompletter Remission und liegen auch sonst keine Risikofaktoren vor, kann überlegt werden, die Antikoagulation überhaupt zu beenden. Bei Vorliegen von Risikofaktoren sollte die Antikoagulation fortgeführt werden: Im Fall von weiteren absehbar notwendigen Interventionen oder Chemotherapien mit niedermolekularem Heparin, andernfalls ist auch die Umstellung auf ein orales Antikoagulans möglich. Letzteres ist auch zu überlegen, wenn die vielen subkutanen Injektionen eine Belastung für den Patienten darstellen. Unbedingt sollte danach getrachtet werden, das niedermolekulare Heparin in einer einmal täglichen Dosierung zu verabreichen.

■ Relevanz für die Praxis

Patienten mit einer spontanen VTE haben ein hohes Rezidivrisiko und sollten eine lang dauernde antithrombotische Therapie erhalten.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, Honorare für Vortragstätigkeit der Firmen Bayer, Boehringer-Ingelheim, Pfizer und Daiichi-Sankyo zu beziehen.

Literatur:

1. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 692–9.
2. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 2010; 376: 2032–9.
3. Douketis JD, Gu CS, Schulman S, et al. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2007; 147: 766–74.
4. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010; 152: 578–89.
5. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2012; 141: e419S–e494S.
6. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 1661–5.
7. Kearon C, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. SOFAST Investigators. Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 743–9.
8. AWMF-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie (VTE). www.awmf.org
9. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, 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.
10. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523–6.
11. Carrier M, Rodger MA, Wells PS, et al. Residual vein obstruction to predict the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1119–25.
12. Tan M, Mos IC, Klok FA, Huisman MV. Residual venous thrombosis as predictive factor for recurrent venous thromboembolism in patients with proximal deep vein thrombosis: a systematic review. *Br J Haematol* 2010; 153: 168–78.
13. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 1780–9.
14. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003; 290: 1071–4.
15. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, et al. Identifying unprovoked thromboembolism pa-

- tients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ* 2008; 179: 417–26.
16. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation* 2010; 121: 1630–6.
17. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism. A proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1019–25.
18. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342–52.
19. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–510.
20. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical Impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2003; 139: 893–100.
21. Schulman S, Kearon C, Kakkar AJ, et al, for the RE-MEDY and the RE-SONATE Trials Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 709–18.
22. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al; the AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699–708.
23. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al; WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1959–67.
24. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al; ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 367: 1979–87.
25. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484–8.
26. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 56–70.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)