

Zeitschrift für Gefäßmedizin

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

Verlängerte

Thromboembolieprophylaxe beim

internistischen Patienten //

Extended Thromboprophylaxis in

medical patients

Gütl K

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2020;

17 (3), 7-12

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/GEOBASE/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.

Verlängerte Thromboembolieprophylaxe beim internistischen Patienten

K. Gütl

Kurzfassung: Hospitalisierte Patienten mit internistischen Akuterkrankungen weisen ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien auf. In führenden internationalen Leitlinien wird demzufolge eine prophylaktische Antikoagulation in diesem Patientengut für die Dauer der Hospitalisierung empfohlen, wodurch das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie signifikant reduziert werden kann. In den überwiegenden Fällen sind niedermolekulare Heparine in dieser Indikationsstellung die bevorzugten Substanzen, alternativ kann jedoch auch unfraktioniertes Heparin oder Fondaparinux verwendet werden. Zur Ermittlung des individuellen Risikos stehen diverse Scores zur Verfügung.

Das Risiko für venöse Thromboembolien besteht nachweislich jedoch auch über die Dauer der Hospitalisierung hinaus fort, sodass zahlreiche Studien den Benefit einer verlängerten

prophylaktischen Antikoagulation sowohl mit niedermolekularem Heparin als auch mit direkten oralen Antikoagulanzen untersucht haben. Aufgrund eines fehlenden Netto-Benefits findet die prolongierte Thromboembolieprophylaxe beim internistischen Patienten jedoch keinen Eingang in internationale Empfehlungen.

Schlüsselwörter: venöse Thromboembolie, Antikoagulation, Prophylaxe, Risikoassessment, internistischer Patient

Abstract: Extended Thromboprophylaxis in medical patients. Hospitalized medical patients are at increased risk for venous thromboembolism. Current international guidelines recommend anticoagulant prophylaxis by use of low-molecular weight heparin or alternatively by unfractionated heparin or fondaparinux in

these patients in order to reduce the risk of venous thromboembolism. Various models are available for the assessment of the individual risk of venous thromboembolism in hospitalized medical patients.

As the risk of venous thromboembolism persists after hospital discharge, extended thromboprophylaxis with low-molecular weight heparin and also with direct oral anticoagulants has been extensively investigated, but the superior efficacy was diminished by the unfortunate safety profile. Therefore, international guidelines recommend against the use of prophylactic anticoagulation beyond the hospital stay. *Z Gefäßmed* 2020; 17 (3): 7–12.

Key words: venous thromboembolism, anticoagulation, prophylaxis, risk assessment, medical patient

■ Einleitung

Die venöse Thromboembolie (VTE) umfasst die tiefe Venenthrombose (TVT) sowie die Pulmonalarterienembolie (PAE) und stellt eine häufige Komplikation des akuterkrankten, hospitalisierten Patienten dar [1]. Entgegen der weit verbreiteten Annahme werden VTE-Ereignisse in Zusammenhang mit Hospitalisierungen gehäuft im internistischen Patientengut im Vergleich zum chirurgischen beobachtet, etwa 75 % aller VTE-assoziierten Todesfälle ereignen sich in einer nicht-chirurgischen Patientenpopulation [2].

Eine Erklärung für das vermehrte Auftreten insbesondere auch von fatalen PAE-Events im internistischen Kollektiv bietet einerseits das zumeist Vorhandensein von multiplen schweren Komorbiditäten, sowie andererseits auch das oftmalige Unterlassen einer medikamentösen Thromboembolieprophylaxe [3–5]. Ein erhöhtes VTE-Risiko besteht nachweislich mitunter bei Patienten mit COPD, Herzinsuffizienz, akuter Infektion oder vaskulärer Erkrankung [6–9].

Führende internationale Leitlinien der *American Society of Hematology (ASH)* sowie des *American College of Chest Physicians (ACCP)* empfehlen für das Management des internistischen Patienten eine parenterale Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin (NMH), dem synthetischen Pentasaccharid Fondaparinux oder alternativ auch mit niedrigdosiertem unfraktioniertem Heparin (UFH) für die Dauer der Hospitalisierung [10, 11], basierend auf einer nachgewiesenen Sicherheit sowie auch Effektivität [3, 12, 13]. Durch adäquate

und konsequente Applikation einer Thromboembolieprophylaxe kann das VTE-Risiko in diesem Patientengut um bis zu 60 % reduziert werden [11, 14]. Das Risiko für die Entstehung einer VTE beschränkt sich jedoch nicht nur auf die Dauer des stationären Aufenthalts, sondern bleibt auch darüber hinaus bestehen [15–17]. Die Mehrzahl der VTE-Ereignisse wird in den ersten 30 Tagen nach der Entlassung verzeichnet, das Risiko bleibt jedoch bis zu 120 Tage aufrecht [18–20].

Beleuchtet werden sollen in diesem Artikel einerseits verschiedene Modelle zur VTE-Risikostratifizierung beim internistischen Patienten und andererseits die Datenlage für eine verlängerte Thromboembolieprophylaxe mittels parenteraler sowie auch direkter oraler Antikoagulanzen (DOAK).

■ VTE-Risikoassessment

In Anbetracht des erhöhten VTE-Risikos beim hospitalisierten internistischen Patienten wird der Identifizierung einer Hochrisikopopulation eine große Bedeutung zugesprochen. Demzufolge besteht bei diesem Patientengut auch die Indikation zur Durchführung eines Risikoassessments, hierfür stehen diverse publizierte Modelle zur Verfügung. Aufgrund einiger Limitationen, sowohl die stellenweise eingeschränkte oder fehlende Validierung als auch diverse weitere Faktoren betreffend, wird die Aussagekraft und Verlässlichkeit der vorhandenen Scores jedoch teilweise kritisch betrachtet [21].

Eingangs wurde bereits das oftmalige Unterlassen einer VTE-Prophylaxe bei hospitalisierten Patienten mit einer internistischen Akuterkrankung erwähnt. Eine wesentliche Rolle in diesem Zusammenhang spielt das fehlende Bewusstsein für das bestehende VTE-Risiko und somit auch für die Indikation zur prophylaktischen Antikoagulation in diesem Patientengut. Im Jahr 2005 wurde zu dieser Problematik eine randomisiert-kontrollierte Studie von Kucher et al. [22]

Eingelangt und angenommen am 12. Februar 2020

Aus der Klinischen Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Ass. Dr. Katharina Gütl, Klinische Abteilung für Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, LKH Universitätsklinikum Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 27; E-Mail: katharina.guetl@medunigraz.at

Tabelle 1: „PADUA Prediction Score“ zur Prognostizierung des VTE-Risikos bei hospitalisierten Patienten mit einer internistischen Akuterkrankung. Erstellt nach [24].

Kriterium	Punkte-Score
Aktive Krebserkrankung	3
VTE in der Eigenanamnese (Ausschluss: oberflächliche Venenthrombose)	3
Mobilitätseinschränkung (absolute oder relative Bettruhe für ≥ 3 Tage)	3
Thrombophilie (Antithrombin-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Faktor-V-Leiden-Mutation, G20210A Prothrombin-Mutation, Antiphospholipidantikörper-Syndrom)	3
Rezentes Trauma oder chirurgischer Eingriff ≤ 1 Monat	2
Alter ≥ 70 Jahre	1
Respiratorische Insuffizienz und/oder Herzinsuffizienz	1
Akuter Myokardinfarkt und/oder Schlaganfall	1
Akute Infektion und/oder rheumatologische Erkrankung	1
Adipositas (BMI ≥ 30)	1
Vorbestehende Hormontherapie	1

Score ≥ 4 Punkte: hohes VTE-Risiko; Score < 4 Punkte: niedriges VTE-Risiko.

Tabelle 2: Risikoassessment anhand des IMPROVE-Scores (7-Faktoren-Modell versus 4-Faktoren-Modell). Erstellt nach [25].

IMPROVE-Score (7 Faktoren)	Score	IMPROVE-Score (4 Faktoren)	Score
Positive VTE-Eigenanamnese	3	Positive VTE-Eigenanamnese	3
Thrombophilie	2	Thrombophilie	3
Aktive Krebserkrankung	2	Aktive Krebserkrankung	1
Alter ≥ 60 Jahre	2	Alter ≥ 60 Jahre	1
Immobilisation ≥ 7 Tage	1		
ICU/CCU-Aufenthalt	1		
Paralyse der unteren Extremität	1		

veröffentlicht. Untersucht wurde ein Computerprogramm, womit automatisch anhand der vorhandenen Patientendaten das individuelle VTE-Risiko unter Berücksichtigung gewisser Risikofaktoren errechnet wird. Geeignete Patienten mit einem prognostizierten erhöhten VTE-Risiko wurden in 2 Gruppen randomisiert. In der Interventionsgruppe wurde der behandelnde Arzt elektronisch auf das individuell erhöhte VTE-Risiko des Patienten aufmerksam gemacht, in der Kontrollgruppe hingegen wurde kein Hinweis diesbezüglich eingegliedert. Als primärer Endpunkt wurde eine bestätigte TVT oder PAE nach einem Beobachtungszeitraum von 90 Tagen definiert. Die Analyse hat gezeigt, dass in der Interventionsgruppe signifikant häufiger sowohl eine mechanische wie auch eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe verabreicht wurden (mechanisch 10,0 % versus 1,5 %, $p < 0,001$; medikamentös 23,6 % versus 13,0 %, $p < 0,001$). Demzufolge wurde

der primäre Endpunkt in der Interventionsgruppe nur bei 61 Patienten (4,9 %) erreicht, in der Kontrollgruppe hingegen bei 103 Patienten (8,2 %), die Risikoreduktion beträgt 41 % (Hazard-Ratio 0,59; 95 %-CI: 0,43–0,81; $p = 0,001$) [22]. Eine vergleichbare Studie von Lecumberri et al. [23] wurde in einem gemischten Kollektiv aus internistischen sowie chirurgischen Patienten durchgeführt und zeigte ebenso eine Reduktion der VTE-Inzidenz während der Hospitalisierung, resultierend aus einer Optimierung des Bewusstseins für das VTE-Risiko und einer daher konsequenten Verabreichung einer Prophylaxe [23]. Als Limitation dieser Studie kann die fehlende Nachbeobachtungszeit der Studienpopulation nach der Entlassung aus der stationären Behandlung genannt werden.

Barbar et al. [24] untersuchten in einer prospektiven Kohortenstudie ein Modell zum Assessment des VTE-Risikos bei internistischen Patienten in einem stationären Setting. Das Risikoassessment wurde in einer modifizierten Version des Modells von Kucher et al. [22] als „PADUA Prediction Score“ angewandt (Tab. 1). Anhand der vordefinierten Kriterien wurde ein hohes oder ein niedriges VTE-Risiko vorhergesagt und demzufolge die Indikation zur prophylaktischen Antikoagulation gestellt, der Beobachtungszeitraum betrug 90 Tage. Unter jenen Patienten mit einem hohen prognostizierten Risiko (≥ 4 Score-Punkte) erlitten 2,2 % unter adäquater und konsequenter Thromboembolieprophylaxe eine VTE, bei fehlender Thromboembolieprophylaxe betrug die Ereignisrate hingegen 11,0 % (Hazard-Ratio 0,13; 95 %-CI: 0,04–0,40). In der Patientengruppe mit einem niedrigen prognostizierten Risiko (< 4 Score-Punkte) wurde hingegen nur bei 0,3 % eine TVT oder PAE diagnostiziert. Blutungsevents wurden bei insgesamt 3 Patienten (1,6 %) erhoben, allerdings konnte nur ein Ereignis auch eindeutig auf die verabreichte prophylaktische Antikoagulation zurückgeführt werden. Der „PADUA Prediction Score“ scheint in Hinblick auf die erläuterten Ergebnisse gut geeignet zur Identifizierung einer Hochrisikopopulation, welche in weiterer Folge auch von einer medikamentösen Thromboembolieprophylaxe profitiert [24].

Eine 2011 veröffentlichte Registerstudie aus dem *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE)* [25] präsentierte Daten von über 15.000 internistischen Patienten hinsichtlich des Vorhandenseins von VTE-Risikofaktoren sowie der VTE-Inzidenz über 3 Monate ab dem Zeitpunkt der Hospitalisierung. Die kumulative VTE-Inzidenz betrug 1,0 %, 45 % der Ereignisse ereigneten sich in der Follow-up-Periode nach Entlassung aus der stationären Obhut. Als unabhängige Risikofaktoren konnten eine positive VTE-Eigenanamnese, Thrombophilien, Krebserkrankungen, Alter > 60 Jahre, Paralyse einer unteren Extremität, Immobilisation ≥ 7 Tage sowie ein Aufenthalt an einer intensivmedizinischen Einrichtung (inklusive „coronary care unit“) detektiert werden. Die 4 erstgenannten Faktoren wurden bereits zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme erhoben und bieten ebenso wie auch das 7-Faktoren-Modell (Berücksichtigung sämtlicher genannter Parameter) eine gute Möglichkeit zur Abschätzung des VTE-Risikos des hospitalisierten internistischen Patienten. Die Gewichtung der einzelnen Risikofaktoren in den beiden Modellen wird in Tabelle 2 dargestellt. Abhängig von der Wahl des Modells (7 Faktoren versus 4 Faktoren) kann anhand des errechneten Scores auf das Risiko eines VTE-Events inner-

halb von 3 Monaten geschlossen werden [25]. Gemäß einer ACCP-Empfehlung sind Patienten mit einem VTE-Risiko von $\geq 1\%$ über einen Zeitraum von 3 Monaten einem Hochrisikokollektiv zuzuordnen und bedürfen demzufolge auch einer Prophylaxe [11]. Ein erhöhtes Risiko wird bei einem errechneten IMPROVE-Score von ≥ 2 Punkten ausgesprochen. Der IMPROVE-Score wurde mehrfach auch extern validiert und kann demzufolge als geeignetes Modell zur Identifizierung einer Hochrisikopopulation bei einem hospitalisierten internistischen Patientengut herangezogen werden [21, 26, 27].

Eine erweiterte Version des erläuterten Modells zum VTE-Risikoassessment stellt der **IMPROVEDD-Score** [28] dar. Hierbei wird der herkömmliche IMPROVE-Score um den D-Dimer-Wert ergänzt, mit dem Ziel einer optimierten Prognose hinsichtlich des VTE-Risikos. Mit einem signifikant gesteigerten Risiko für das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen in der venösen Strombahn wird ein D-Dimer-Wert assoziiert, welcher zumindest auf das Zweifache des oberen Grenzwertes erhöht ist. Für Erfüllung dieses Kriteriums werden im IMPROVEDD-Score 2 Punkte vergeben. Durchgeführt wurde die Untersuchung an hospitalisierten Patienten mit einer internistischen Akuterkrankung, welche im Rahmen der APEX-Studie rekrutiert wurden [28]. Bei der APEX-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelverblindete, multizentrische, klinische Studie zum Vergleich einer medikamentösen, verlängerten VTE-Prophylaxe mit dem Faktor-Xa-Hemmer Betrixaban gegen eine konventionelle VTE-Prophylaxe mit Enoxaparin [29, 30]. Details und Kontext der APEX-Studie werden in einem Folgeabschnitt dieses Artikels ausführlich erläutert. Durch die Eingliederung des D-Dimers in den IMPROVE-Score kann eine optimierte Risikostratifizierung hinsichtlich einer VTE erfolgen und insbesondere eventuell auch eine spezielle Risikopopulation ausgemacht werden, welche von einer verlängerten VTE-Prophylaxe profitieren könnte [28]. Tabelle 3 bietet einen Überblick über das prognostizierte VTE-Risiko gemäß der errechneten IMPROVE- oder IMPROVEDD-Scores.

■ Die Anfänge der medikamentösen VTE-Prophylaxe beim internistischen Patienten

Sicherheit und Effektivität einer Thromboembolieprophylaxe mit NMH in einem hospitalisierten Patientengut mit internistischer Akuterkrankung und hohem VTE-Risiko konnten bereits im Jahre 1999 im Rahmen einer randomisierten, doppelverblindeten Studie nachgewiesen werden. Untersucht wurden prophylaktische NMH-Dosierungen (Enoxaparin 40 mg 1× täglich und Enoxaparin 20 mg 1× täglich) gegen Placebo für eine Dauer von 6–14 Tagen, der Beobachtungszeitraum wurde mit 3 Monaten festgelegt. Die Ergebnisse wiesen eine signifikant reduzierte VTE-Inzidenz in jener Patientengruppe auf, welche Enoxaparin 40 mg erhalten hatte, im Vergleich zu sowohl der Placebo-Gruppe sowie auch jenen Patienten unter Enoxaparin 20 mg (VTE-Inzidenz 5,5 % versus 14,9 % versus 15,0 %) [12]. Eine vergleichbare Studie folgte zu Dalteparin und konnte ebenso im Vergleich zu Placebo eine signifikante VTE-Risikoreduktion detektieren, welche über den gesamten Beobachtungszeitraum von 90 Tagen aufrecht blieb. Die absolute Risikoreduktion durch Gabe von Dalteparin 5000 Ein-

Tabelle 3: Prognostiziertes VTE-Risiko innerhalb von 90 Tagen bzw. 77 Tagen bei hospitalisierten Patienten mit einer internistischen Akuterkrankung unter Anwendung des IMPROVE-Scores und des IMPROVEDD-Scores. Erstellt nach [25, 28].

Punkte-Score	VTE-Risiko über 90 Tage in % (7 Faktoren IMPROVE-Score)	VTE-Risiko über 90 Tage in % (4 Faktoren IMPROVE-Score)	VTE-Risiko über 77 Tage in % (IMPROVEDD-Score)
0	0,4	0,5	0,5
1	0,6	1,0	0,7
2	1,0	1,7	1,0
3	1,7	3,1	1,4
4	2,9	5,4	1,9
≥ 5	7,2	11,0	2,7

Interpretation: ≥ 2 Score-Punkte: hohes Risiko und demzufolge Indikation zur medikamentösen VTE-Prophylaxe; < 2 Punkte: niedriges Risiko

heiten täglich über eine Dauer von 14 Tagen wird mit 2,19 % angegeben, bei einer relativen Risikoreduktion von 45 % [13]. Sowohl für Enoxaparin 40 mg als auch für Dalteparin 5000 Einheiten kann ein gutes Sicherheitsprofil mit einem niedrigen Blutungsrisiko ausgesprochen werden [12, 13]. Auch zu dem synthetischen, selektiven Faktor-Xa-Hemmer Fondaparinux sind Daten zur VTE-Prophylaxe in einem internistischen Patientengut vorhanden. Die Verabreichung von Fondaparinux 2,5 mg 1× täglich über 6–14 Tage konnte eine signifikante Reduktion von VTE-Ereignissen mit einer relativen Risikoreduktion von 46,7 % aufweisen. Hinsichtlich des Blutungsrisikos konnte kein signifikanter Unterschied zur Placebo-Gruppe detektiert werden [3]. Als Nachteil im Vergleich zu den Untersuchungen mit Enoxaparin [12] und Dalteparin [13] kann die vergleichsweise kurze Follow-up-Periode von nur einem Monat genannt werden. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten wird eine VTE-Prophylaxe für eine hospitalisierte Hochrisikopopulation mit internistischer Akuterkrankung mittels einer niedrigdosierten parenteralen Antikoagulation empfohlen [10, 11].

■ Verlängerte VTE-Prophylaxe

Ein erhöhtes VTE-Risiko auch über die Dauer der Hospitalisierung hinaus gilt als erwiesen [15–17]. Die prolongierte Thromboembolieprophylaxe sowohl mit NMH [31] als auch mit DOAK-Präparaten [32–34] wurde in randomisierten Studien umfassend untersucht, die Ergebnisse sollen an dieser Stelle ausführlich beleuchtet werden.

Im Rahmen der randomisierten **EXCLAIM-Studie** [31] wurde eine verlängerte Thromboembolieprophylaxe mit NMH in einem Patientenkollektiv mit internistischen Akuterkrankungen untersucht. Patienten, die der Interventionsgruppe zugeordnet wurden, erhielten Enoxaparin 40 mg 1× täglich über 28 ± 4 Tage. Die gesamte Studienpopulation erhielt initial Enoxaparin 40 mg 1× täglich über eine Dauer von 10 ± 4 Tagen. Die verlängerte NMH-Prophylaxe zeigte einerseits einen geringgradigen Vorteil hinsichtlich der VTE-Inzidenz für Enoxaparin im Vergleich zu Placebo (2,5 versus 4 %, absolute Risikoreduktion 1,53 %), andererseits konnte auch ein Anstieg

von schweren Blutungskomplikationen unter dieser Therapie verzeichnet werden (0,8 versus 0,3 %, absolute Risikodifferenz 0,51 %) [31]. Trotz des dennoch überwiegenden Benefits wird in den führenden Leitlinien insbesondere auch in Anbetracht des erhöhten Blutungsrisikos keine Empfehlung zur extendierten NMH-Prophylaxe ausgesprochen [10, 11, 35].

DOAK-Präparate als Alternative zur parenteralen prophylaktischen Antikoagulation scheinen aus mehreren Gründen vorteilhaft. Insbesondere ist auch die Elimination, welche an die Nierenfunktion gekoppelt ist, eine eingeschränkte Compliance bezüglich des Fortführens der täglichen subkutanen NMH-Applikationen über die Dauer des stationären Aufenthaltes hinaus zu bedenken [36].

Die **ADOPT-Studie** [33] untersuchte Apixaban als erstes DOAK-Präparat hinsichtlich des Nutzens sowie des Risikos in der verlängerten Thromboembolieprophylaxe beim internistischen Patienten. In dieser randomisiert-kontrollierten, doppelt-verblindeten Studie wurde eine Behandlung mit Apixaban in einer reduzierten Dosierung von 2,5 mg 2× täglich über eine Dauer von 30 Tagen der herkömmlichen Therapie mit Enoxaparin 40 mg 1× täglich für eine maximale Dauer von 14 Tagen gegenübergestellt. Die Beobachtungszeit wurde mit 30 Tagen festgelegt. Zur Gewährleistung einer doppelten Verblindung erhielten Patienten der Apixaban-Behandlungsgruppe ein NMH-Placebo mittels subkutaner Applikation für eine Dauer von zumindest 6 Tagen, Patienten der Enoxaparin-Kontrollgruppe hingegen erhielten ein Apixaban-Placebo zur peroralen Einnahme für 30 Tage. Die verlängerte VTE-Prophylaxe mit Apixaban konnte eine tendenzielle Reduktion an VTE-Ereignissen objektivieren, die Differenz diesbezüglich wies jedoch keine statistische Signifikanz auf (2,71 % versus 3,06 %; relatives Risiko 0,87; 95%-CI: 0,62–1,23; $p = 0,44$). Schwere Blutungskomplikationen traten hingegen signifikant häufiger unter Apixaban im Vergleich zur etablierten Thromboembolieprophylaxe mit NMH auf (0,47 % versus 0,19 %; relatives Risiko 2,58; 95%-CI: 1,02–7,24; $p = 0,04$) [33].

Nachfolgend wurde die **MAGELLAN-Studie** [32] zu Rivaroxaban durchgeführt. Patienten, welche in die Interventionsgruppe randomisiert wurden, erhielten Rivaroxaban 10 mg 1× täglich für 35 ± 4 Tage sowie initial eine subkutane Placeboinjektion für 10 ± 4 Tage. Die Kontrollgruppe erhielt Enoxaparin 40 mg subkutan 1× täglich für 10 ± 4 Tage und eine orale Placebomedikation für 35 ± 4 Tage. In einem Kollektiv aus Patienten mit internistischer Akuterkrankung konnte für die konventionelle Dauer der VTE-Prophylaxe keine Unterlegenheit von Rivaroxaban im Vergleich zu Enoxaparin hinsichtlich der Wirksamkeit aufgezeigt werden (2,7 % versus 2,7 %; relatives Risiko 0,97; 95%-CI: 0,71–1,31; $p = 0,003$ für eine Nicht-Unterlegenheit). In der prolongierten Prophylaxe konnte ein Benefit in der Effektivität und somit eine Überlegenheit von Rivaroxaban über Placebo nachgewiesen werden (4,4 % versus 5,7 %; relatives Risiko 0,77; 95%-CI: 0,62–0,96; $p = 0,02$). Der primäre kombinierte Sicherheitsendpunkt, zusammengesetzt aus schweren und klinisch relevanten Blutungsereignissen, wurde sowohl in der konventionellen Dauer sowie auch in der prolongierten Variante unter Rivaroxaban häufiger erreicht, das Ergebnis weist eine höchste statistische Signifikanz auf (Tag 10: Rivaroxaban 2,8 % versus Enoxaparin 1,2 %, $p < 0,001$;

Tag 35: Rivaroxaban 4,1 % versus Enoxaparin 1,7 %, $p < 0,001$) [32].

Die bereits erwähnte APEX-Studie [30] untersuchte den Faktor-Xa-Hemmer Betrixaban, das Präparat ist in Europa jedoch nicht auf dem Markt. Das Studiendesign wurde in Anlehnung an jenes der MAGELLAN-Studie [32] entworfen. Additiv wurden sequenzielle Analysen nach Zuordnung der Patienten zu einer von 3 Gruppen in Abhängigkeit von Alter und D-Dimer durchgeführt. Die Studie konnte im gesamten Kollektiv einen Vorteil der verlängerten medikamentösen Prophylaxe mit Betrixaban gegenüber der konventionellen NMH-Prophylaxe objektivieren (relatives Risiko 0,76; 95%-CI: 0,63–0,92; $p = 0,006$). Im Gegensatz zur MAGELLAN-Studie sowie auch zur ADOPT-Studie konnte keine erhöhte Blutungsrate unter einer prolongierten Einnahme von Betrixaban mit einer maximalen Dauer von bis zu 42 Tagen im Vergleich zur kurzzeitigen NMH-Prophylaxe erhoben werden (0,7 % versus 0,6 %; relatives Risiko 1,19; 95%-CI: 0,67–2,12; $p = 0,55$) [30].

2018 wurde schließlich die **MARINER-Studie** veröffentlicht. Untersucht wurde hierbei eine VTE-Prophylaxe in einer internistischen Hochrisikopopulation mit Rivaroxaban 10 mg 1×, welche zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem stationären Setting eingeleitet und über 45 Tage fortgeführt wurde. Ein hohes Risiko für die Entstehung einer VTE wurde Patienten mit einem IMPROVE-Score entweder ≥ 4 oder alternativ mit entweder 2 oder 3 Punkten in Kombination mit einem D-Dimer, welches zumindest um das Zweifache des oberen Grenzwertes erhöht ist, zugesprochen. Die Intention-to-Treat-Analyse konnte keinen signifikanten Unterschied in der Wirksamkeit von Rivaroxaban im Vergleich zu Placebo erheben (VTE-Inzidenz 0,83 % versus 1,10 %; Hazard Ratio 0,76; 95%-CI: 0,52–1,09; $p = 0,14$). Schwere Blutungsereignisse waren zwar sowohl unter Rivaroxaban als auch unter Placebo selten, fanden sich jedoch häufiger in der Rivaroxaban-Gruppe (0,28 % versus 0,15 %; Hazard Ratio 1,88; 95%-CI: 0,84–4,23) [34].

Eine Meta-Analyse von Liew et al. [37] untersuchte Wirksamkeit und Sicherheit der verlängerten Thromboembolieprophylaxe unter Berücksichtigung der **APEX-Studie**, der **MAGELLAN-Studie**, der **ADOPT-Studie** und der **EXCLAIM-Studie**. Unterschiede zwischen den einzelnen Studien bestanden insbesondere in der Definition der Sicherheitsendpunkte, der Beobachtungszeit sowie in der Patientencharakteristik. Alle Studien wurden in einem randomisierten, doppelt-verblindeten Design vollzogen. Die Auswertung zeigte unter einer verlängerten Thromboembolieprophylaxe eine signifikante Risikoreduktion von 48 % für das Auftreten von TVT-Ereignissen (relatives Risiko = 0,52; 95%-CI: 0,35–0,77; absolute Risikoreduktion 0,32 %; $p = 0,001$) sowie auch eine signifikante Verminderung der Inzidenz nicht-fataler PAE-Events um 39 % (relatives Risiko = 0,61; 95%-CI: 0,38–0,99; absolute Risikoreduktion 0,16 %; $p = 0,04$), schwere Blutungsereignisse wurden vergleichsweise doppelt so häufig dokumentiert (relatives Risiko 2,08; 95%-CI: 1,50–2,90; $p < 0,0001$). In den Rubriken der fatalen Blutungskomplikationen, der VTE-assoziierten Mortalität sowie der Gesamtmortalität konnte kein signifikanter Unterschied zwischen einer verlängerten und einer konventionellen kurzzeitigen VTE-Prophylaxe objektiviert werden [37]. Tabelle 4 veranschaulicht die Ergebnisse der Meta-Analyse.

Eine weitere Meta-Analyse von Alshoumi et al. [38] wurde rezent im Jahr 2019 veröffentlicht und berücksichtigt im Vergleich zur Analyse von Liew et al. [37] auch bereits die Ergebnisse der **MARI-NER-Studie** [34]. Gemäß dieser Meta-Analyse kann durch die Verabreichung einer verlängerten VTE-Prophylaxe mit DOAK-Präparaten eine Risikoreduktion von 41 % hinsichtlich symptomatischer VTE-Ereignisse im Vergleich zur konventionellen NMH-Prophylaxe abgebildet werden (relatives Risiko 0,59; 95%-CI: 0,44–0,79). Betrachtet man jedoch die Ereignisraten von VTE-assoziierten Todesfällen sowie auch die Gesamtmortalität, so findet sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (relatives Risiko 0,81; 95%-CI: 0,60–1,10 bzw. relatives Risiko 0,98; 95%-CI: 0,87–1,09). Die Analyse der Sichtheitsendpunkte zeigt selbige Tendenz wie auch jene der Meta-Analyse von Liew et al., es findet sich etwa eine Verdoppelung des Risikos für das Auftreten von schweren Blutungskomplikationen (relatives Risiko 1,95; 95%-CI: 1,25–3,04) sowie auch von klinisch relevanten Blutungsereignissen (relatives Risiko 1,81; 95%-CI: 1,29–2,53).

■ Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Hospitalisierte Patienten mit internistischer Akuterkrankung weisen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von VTE-Ereignissen auf. Zur Abschätzung des individuellen Risikos stehen diverse Assessmentmodelle zur Verfügung. Das Risiko besteht jedoch nicht nur für die Dauer des stationären Aufenthalts, sondern persistiert auch darüber hinaus. Die medikamentöse VTE-Prophylaxe mit niedermolekularem Heparin für die Akutphase bzw. für die Dauer der Hospitalisierung gilt als sicher und effektiv, Empfehlungen hierzu sind demzufolge auch in den führenden internationalen Leitlinien verankert. Die verlängerte VTE-Prophylaxe sowohl mit NMH als auch mit DOAK-Präparaten ist hingegen überwiegend mit einem signifikant

■ Relevanz für die Praxis

Das erhöhte VTE-Risiko des hospitalisierten internistischen Patienten wird oftmals unterschätzt und demzufolge auch das Verabreichen einer prophylaktischen Antikoagulation in vielen Fällen verabsäumt. Abhängig vom individuellen Risiko soll bei Hochrisikopatienten konsequent eine VTE-Prophylaxe für die Dauer der Hospitalisierung verabreicht werden. Ein Fortführen der prophylaktischen Antikoagulation über die Dauer des stationären Aufenthalts hinaus kann aufgrund der fehlenden Evidenz nicht allgemein empfohlen werden.

Tabelle 4

a) Gepoolte Schätzung des Risikoverhältnisses einer symptomatischen TVT (proximal oder distal) bei hospitalisierten, akut erkrankten internistischen Patienten unter verlängerter VTE-Prophylaxe im Vergleich zu einer kurzfristigen, konventionellen VTE-Prophylaxe. Erstellt nach [37].

Studie	VTE-Prophylaxe verlängert; Events	VTE-Prophylaxe konventionell; Events	Risiko-verhältnis [95%-CI]	Jahr der Veröffentlichung
EXCLAIM	5/2485	20/2510	0,25 [0,09–0,67]	2010
ADOPT	5/2211	16/2284	0,32 [0,12–0,88]	2011
MAGELLAN	13/2967	15/3057	0,89 [0,43–1,87]	2013
APEX	14/3112	22/3174	0,65 [0,33–1,27]	2016
Total	37/10775	73/11025	0,52 [0,35–0,77]	

b) Gepoolte Schätzung des Risikoverhältnisses einer symptomatischen nicht fatalen PAE bei hospitalisierten, akut erkrankten internistischen Patienten unter verlängerter VTE-Prophylaxe im Vergleich zu einer kurzfristigen, konventionellen VTE-Prophylaxe. Erstellt nach [37].

Studie	VTE-Prophylaxe verlängert; Events	VTE-Prophylaxe konventionell; Events	Risiko-verhältnis [95%-CI]	Jahr der Veröffentlichung
EXCLAIM	0/2485	4/2510	0,11 [0,01–2,08]	2010
ADOPT	7/2211	8/2284	0,90 [0,33–2,49]	2011
MAGELLAN	10/2967	14/3057	0,74 [0,33–1,65]	2013
APEX	9/3112	18/3174	0,51 [0,23–1,13]	2016
Total	26/10775	44/11025	0,61 [0,38–0,99]	

c) Gepoolte Schätzung des Risikoverhältnisses von schweren Blutungsereignissen bei hospitalisierten, akut erkrankten internistischen Patienten unter verlängerter VTE-Prophylaxe im Vergleich zu einer kurzfristigen, konventionellen VTE-Prophylaxe. Erstellt nach [37].

Studie	VTE-Prophylaxe verlängert; Events	VTE-Prophylaxe konventionell; Events	Risiko-verhältnis [95%-CI]	Jahr der Veröffentlichung
EXCLAIM	25/2975	10/2988	2,51 [1,21–5,22]	2010
ADOPT	15/3184	6/3217	2,53 [0,98–6,50]	2011
MAGELLAN	43/3997	15/4001	2,87 [1,60–5,16]	2013
APEX	25/3716	21/3716	1,19 [0,67–2,12]	2016
Total	108/13872	52/13922	2,08 [1,50–2,90]	

erhöhten Blutungsrisiko assoziiert, sodass schlussendlich kein Netto-Benefit dieser Behandlungsstrategie trotz guter Wirksamkeit hinsichtlich der Risikoreduktion von VTE-Ereignissen besteht. Demzufolge kann keine generelle Empfehlung zur verlängerten Thromboembolieprophylaxe bei einem internistischen Patientengut ausgesprochen werden.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). Chest 2008; 133 (6 Suppl): 381S–453S.
- Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI, Bergmann JF, Haas S, Merli GJ, et al. Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. Thromb Haemost 2005; 94: 750–9.
- Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. BMJ 2006; 332: 325–9.
- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet 2008; 371: 387–94.

5. Piazza G, Seddighzadeh A, Goldhaber SZ. Double trouble for 2,609 hospitalized medical patients who developed deep vein thrombosis: prophylaxis omitted more often and pulmonary embolism more frequent. *Chest* 2007; 132: 554–61.
6. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel AB, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 2006; 144: 390–6.
7. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006; 367: 1075–9.
8. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AW, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 1435–41.
9. Beemath A, Stein PD, Skaf E, Al Sibae MR, Alesh I. Risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98: 793–5.
10. Schunemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv* 2018; 2: 3198–225.
11. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e195S–e226S.
12. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 793–800.
13. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110: 874–9.
14. Mahan CE, Fisher MD, Mills RM, Fields LE, Stephenson JJ, Fu AC, et al. Thromboprophylaxis patterns, risk factors, and outcomes of care in the medically ill patient population. *Thromb Res* 2013; 132: 520–6.
15. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1245–8.
16. Anderson FA, Jr., Zayaruzny M, Heit JA, Fidan D, Cohen AT. Estimated annual numbers of US acute-care hospital patients at risk for venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2007; 82: 777–82.
17. Amin AN, Varker H, Princic N, Lin J, Thompson S, Johnston S. Duration of venous thromboembolism risk across a continuum in medically ill hospitalized patients. *J Hosp Med* 2012; 7: 231–8.
18. Spyropoulos AC, Hussein M, Lin J, Battleman D. Rates of venous thromboembolism occurrence in medical patients among the insured population. *Thromb Haemost* 2009; 102: 951–7.
19. Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1471–5.
20. Edelsberg J, Hagiwara M, Taneja C, Oster G. Risk of venous thromboembolism among hospitalized medically ill patients. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63 (20 Suppl 6): S16–22.
21. Greene MT, Spyropoulos AC, Chopra V, Grant PJ, Kaatz S, Bernstein SJ, et al. Validation of risk assessment models of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Am J Med* 2016; 129: 1001 e9–e18.
22. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005; 352: 969–77.
23. Lecumberri R, Marques M, Diaz-Navarraz MT, Panizo E, Toledo J, Garcia-Mouriz A, et al. Maintained effectiveness of an electronic alert system to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. *Thromb Haemost* 2008; 100: 699–704.
24. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2450–7.
25. Spyropoulos AC, Anderson FA, Jr., FitzGerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011; 140: 706–14.
26. Mahan CE, Liu Y, Turpie AG, Vu JT, Hedde N, Cook RJ, et al. External validation of a risk assessment model for venous thromboembolism in the hospitalized acutely-ill medical patient (VTE-VALOURR). *Thromb Haemost* 2014; 112: 692–9.
27. Rosenberg D, Eichorn A, Alarcon M, McCullagh L, McGinn T, Spyropoulos AC. External validation of the risk assessment model of the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE) for medical patients in a tertiary health system. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e001152.
28. Gibson CM, Spyropoulos AC, Cohen AT, Hull RD, Goldhaber SZ, Yusen RD, et al. The IMPROVED VTE Risk Score: Incorporation of D-Dimer into the IMPROVE Score to improve venous thromboembolism risk stratification. *TH Open* 2017; 1: e56–e65.
29. Cohen AT, Harrington R, Goldhaber SZ, Hull R, Gibson CM, Hernandez AF, et al. The design and rationale for the acute medically ill venous thromboembolism prevention with extended duration Betrixaban (APEX) study. *Am Heart J* 2014; 167: 335–41.
30. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, Hull RD, Wiens BL, Gold A, et al. Extended thromboprophylaxis with Betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2016; 375: 534–44.
31. Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, Monreal M, Samama MM, Nicol P, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153: 8–18.
32. Cohen AT, Spiro TE, Buller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013; 368: 513–23.
33. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011; 365: 2167–77.
34. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, Elliott CG, Halperin JL, Hiatt WR, et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis after Hospitalization for Medical Illness. *N Engl J Med* 2018; 379: 1118–27.
35. Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK, Comerota AJ, Goldhaber SZ, Hull R, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism—International Consensus Statement. *Int Angiol* 2013; 32: 111–260.
36. Spahn G. Compliance with self-administration of heparin injections in outpatients. *Eur J Trauma* 2002; 28: 104–9.
37. Liew AY, Piran S, Eikelboom JW, Douketis JD. Extended-duration versus short-duration pharmacological thromboprophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Thrombolysis* 2017; 43: 291–301.
38. Alshoumi RA, Al Rammah SM, Alzahrani MY, Badreldin HA, Al Yami MS, Almohammed OA. The use of direct oral anticoagulants for extended duration thromboprophylaxis in medically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2019; 48: 422–9.

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](#)