

Journal für **Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

**Antikoagulantientherapie bei
venösen Thromboembolien in
Abhängigkeit von der
Grunderkrankung des Patienten**

Seinost G

Journal für Kardiologie - Austrian

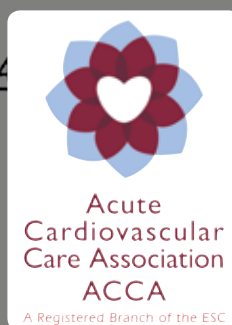
Journal of Cardiology 2009; 16

(7-8), 286-289

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Member of the



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

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](#)

Antikoagulantientherapie bei venösen Thromboembolien in Abhängigkeit von der Grunderkrankung des Patienten

G. Seinost

Kurzfassung: Die therapeutische Basismaßnahme bei Patienten mit venösen Thromboembolien ist die Antikoagulation – initial in erster Linie mit einem niedermolekularen Heparin in therapeutischer Dosierung, weiterführend mit oraler Antikoagulation.

Bei Tumorpatienten ist eine Verlängerung der Antikoagulation mit einem niedermolekularen Heparin für die ersten 3–6 Monate indiziert, danach sollte die weitere Antikoagulation individuell entschieden werden.

Bei Patienten mit zerebraler oder peripherer AVK oder KHK, die eine venöse Thromboembolie erleiden, ist es zulässig, die Thrombozytenfunktionshemmung für die Dauer der Antikoagulation zu pausieren.

Die Antikoagulation von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz kann ebenfalls mit niedermolekularem Heparin erfolgen. Bei Patienten mit höhergradiger Einschränkung der Kreatinin-clearance sollte jedoch eine entsprechende Reduktion der therapeutischen Dosis des niedermolekularen Heparins – idealerweise optimiert durch eine Kontrolle des Anti-Xa-Spiegels –

oder die Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin durchgeführt werden.

Patienten mit Antiphospholipid-Antikörpern und venöser Thromboembolie werden in der Regel mit oraler Antikoagulation bei einer INR von 2–3 behandelt. Nur bei einem thromboembolischen Rezidivereignis unter suffizienter Antikoagulation ist eine Intensivierung bzw. Erweiterung des antithrombotischen Managements sinnvoll.

Abstract: Antithrombotic Therapy of Venous Thromboembolism in Patients with Underlying Disease.

Patients with venous thromboembolism (VTE) are treated with therapeutic doses of anticoagulants. The initial treatment of VTE is either anticoagulation with body weight-adjusted low-molecular-weight heparin (LMWH) or intravenous unfractionated heparin (UFH) or fondaparinux, a heparin pentasaccharide analog. Of these options LMWH or fondaparinux is preferred because of the lack of need for anticoagulation monitoring, and the option of out-of-hospital treatment. For long-term treatment of patients with VTE anticoagulation therapy with

vitamin-K antagonists (VKA) is recommended. Patients with DVT and cancer should be treated with LMWH for at least the first 3 to 6 months of long-term anticoagulation. Patients with atherothrombotic disease treated with platelet inhibitors should not receive both anticoagulation and platelet inhibition after a thromboembolic event. Anticoagulation without platelet inhibition is recommended in this clinical setting as long as anticoagulation therapy is needed. In patients with severe renal failure intravenous UFH is suggested over LMWH. If LMWH is used the therapeutic dose should be reduced and monitoring with anti-factor Xa level measurements is recommended. Patients with VTE who have documented antiphospholipid antibodies should be considered for indefinite anticoagulant therapy. The dose of VKA should be adjusted to maintain a target INR of 2.5 (range 2.0–3.0). If there is a recurrent episode of VTE while receiving VKA in the target INR range possible treatment options include LMWH, unfractionated heparin, VKA with a higher target INR, or VKA plus an antiplatelet agent. **J Kardiologie 2009; 16: 286–9.**

■ Einleitung

Die Antikoagulation ist die wichtigste Therapiemaßnahme bei der Behandlung der venösen Thromboembolie (VTE). Ziel ist einerseits, eine Thromboseextension, eine potenziell lebensbedrohliche Pulmonalarterienembolie (PE), sowie ein thromboembolisches Rezidivereignis, andererseits jedoch auch die Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms (PTS) sowie einer chronisch, thromboembolischen, pulmonalen Hypertension (CTEPH) zu verhindern. Seltener notwendige Behandlungsstrategien bei VTE sind die Thrombolyse (Abb. 1, 2), die Implantation eines Vena cava-Filters oder die chirurgische oder perkutane Thromb- bzw. Embolektomie.

Für die Akuttherapie der VTE stehen heute unfraktioniertes Heparin und niedermolekulare Heparine (NMH) sowie Fondaparinux zur Verfügung, wobei derzeit nach Stand der internationalen Empfehlungen [1] weitgehend den NMH aufgrund ihrer einfacheren Verabreichungsmodalitäten – einmal tägliche Injektion, kein laborchemisches Monitoring, Möglichkeit der ambulanten Patientenbetreuung – der Vorzug gegeben wird. Dieselben Vorteile gelten jedoch auch für Fondaparinux®, ein Pentasaccharid, welches außerdem weder mit Thrombozyten noch mit Plättchenfaktor-4 (PF-4) interagiert und daher in allen durchgeführten randomisierten klini-

schen Studien keinen Plättchenabfall im Sinne einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) verursacht hat.

Die Langzeittherapie der VTE erfolgt in der Regel mit einem Vitamin-K-Antagonisten bei einer INR von 2–3. Klinische Studien mit niedrigerer und höherer INR haben ein deutlich schlechteres Nutzen/Risikoverhältnis nachgewiesen [1, 2]. Dennoch ist eine Antikoagulation bei einer niedrigeren INR (1,5–1,9), z. B. bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko, hinsichtlich Auftretens eines Rezidivereignisses günstiger als keine Antikoagulation [3].

Die Dauer der Therapie hängt von der Genese der VTE (Risikosituation versus idiopathisch), zugrundeliegenden Thrombophilien und dem Vorliegen einer Tumorerkrankung oder eines Rezidivereignisses ab [3]. Ein Patient mit einer VTE, verursacht durch einen transienten Risikofaktor wie Immobilität oder operativer Eingriff, sollte 3 Monate antikoaguliert werden. Patienten mit idiopathischer VTE sollten mindestens 3 Monate antikoaguliert werden, wobei nach 3 Monaten eine Evaluierung des Nutzen/Risikoverhältnisses stattfinden sollte. Bei einem Patienten mit idiopathischem Erstereignis ohne Blutungsrisiko und gewährleistetem regelmäßigen Gerinnungskontrollen wird eine längerfristige Antikoagulation empfohlen. Eine Ausnahme stellt die distale TVT dar, für die, auch wenn sie idiopathischer Genese ist, eine 3-monatige Antikoagulation ausreichend ist. Ein idiopathisches Rezidivereignis ist immer eine Indikation für eine langfristige Antikoagulation.

Eingelangt am 01. Juni 2008; angenommen nach Revision am 03. September 2008

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Gerald Seinost, Act now Präventivmedizin, A-1050 Wien, Strobachgasse 7–9; E-Mail: gerald.seinost@act-now.at

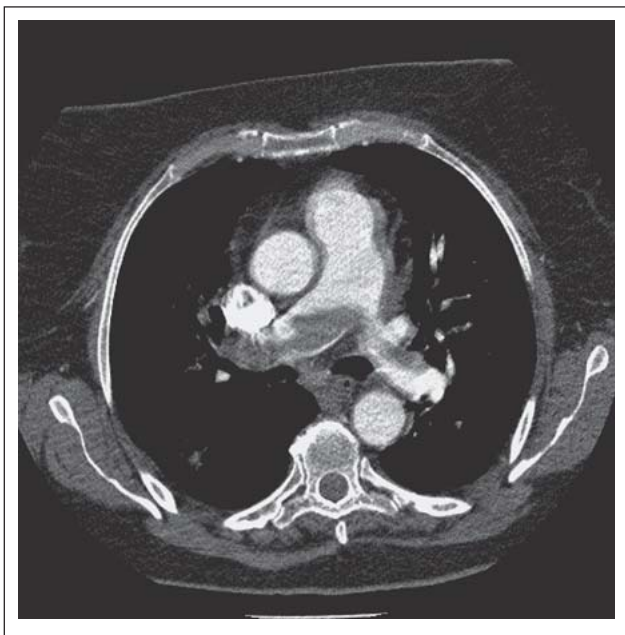


Abbildung 1: 73-jähriger Patient mit bekanntem Prostatakarzinom, St. p. Brachytherapie und Hormonbehandlung, seit 2 Tagen progrediente Dyspnoe, beginnende hämodynamische Instabilität: Ausgeprägte zentrale Pulmonalarterienembolie im Aufnahme-CT des Thorax.

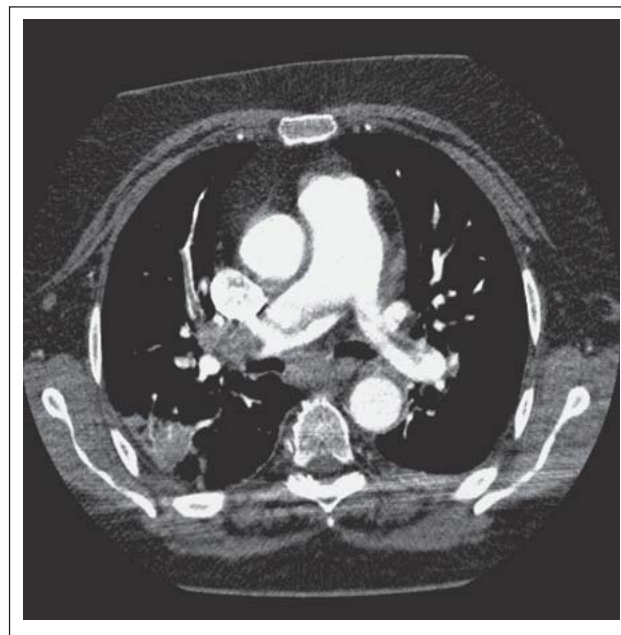


Abbildung 2: Verlaufskontrolle nach systemischer Lyse: Deutliche Regredienz der Thrombuslast. Die weitere Antikoagulation erfolgte aufgrund der Grundkrankheit mit niedermolekularem Heparin.

Wichtig ist bei Patienten mit Langzeitantikoagulation die regelmäßige – zumindest jährliche – Evaluierung des Nutzen/Risiko-verhältnisses. Aufgrund der derzeitigen Datenlage könnten in Zukunft wiederholte Duplexsonographien zur Erfassung einer Restthrombose und D-Dimer-Messungen die Entscheidung für ein Absetzen oder Weiterführen der Antikoagulation beeinflussen [4–6]. Dieses Vorgehen ist jedoch noch Gegenstand der wissenschaftlichen Forschung und daher in den aktuellen internationalen Guidelines nicht berücksichtigt.

■ Venöse Thromboembolie und Tumor

Tumorerkrankungen und Thrombose zeichnen sich durch eine bidirektionale Assoziation aus. Einerseits erleiden rund 11 % der Tumorpatienten im Laufe ihrer Erkrankung eine Thrombose, andererseits lässt sich in 4–12 % der VTE-Patienten durch weiterführende Untersuchungen ein Malignom objektivieren [7] (Abb. 1, 2). Eine VTE verschlechtert die Prognose und ist außerdem die zweithäufigste Todesursache bei Tumorpatienten. In einer großen epidemiologischen Studie konnte gezeigt werden, dass absolut gesehen venöse Thromboembolien am häufigsten bei Patienten mit Lungen-, Kolon- und Prostatakarzinom vorkommen. Hingegen ist die Inzidenz der VTE am häufigsten bei Karzinomen des Ovars, des Gehirns, des Pankreas sowie bei malignen Lymphomen [8]. Eine holländische Studie von 3220 Patienten mit einer TVT und/oder PE als Erstereignis konnte zeigen, dass das höchste Risiko, eine VTE zu entwickeln, bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen (adjusted OR 28) gefolgt von Patienten mit Karzinomen der Lunge (OR 22), des Gastrointestinaltraktes (OR 20), des Gehirns (OR 6,7), der Niere (OR 6,2) oder der Mamma (OR 4,9) bestand [9]. Das Risiko war besonders hoch in den ersten 3 Monaten nach Diagnose des Malignoms (OR 54). Zusätzliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer VTE bei Tumorpatienten sind Immobilisie-

rung, chirurgische Eingriffe, höheres Alter, Metastasen, liegende zentral-venöse Katheter und laufende Chemotherapie.

Im Rahmen der Akuttherapie der VTE werden Tumorpatienten – wie auch Patienten ohne Tumor – in der Regel mit einem niedermolekularen Heparin in therapeutischer Dosierung behandelt. Dabei ist zu beachten, dass die Blutungskomplikationen im Rahmen der Antikoagulation bei Tumorpatienten grundsätzlich erhöht sind [10]. Hinsichtlich der weiteren Antikoagulation konnte die CLOT-Studie zeigen, dass eine Verlängerung der Antikoagulation mit dem niedermolekularen Heparin Dalteparin für insgesamt 6 Monate zu signifikant weniger Rezidivthrombosen führt als die Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten [11]. Die verabreichte Dosis dabei war 200 IU/kg Dalteparin einmal täglich subkutan appliziert im ersten Monat, gefolgt von ca. 150 IU/kg für weitere 5 Monate (75–83 % der Initialdosis unter Verwendung vorgefertigter Einmalspritzampullen). Die meisten Rezidivereignisse traten in den ersten beiden Monaten nach Therapiebeginn auf, eine Tatsache, die auch in zahlreichen anderen Studien beobachtet wurde. Bezüglich Blutungen und Mortalität konnte kein Unterschied in beiden Behandlungsarmen nachgewiesen werden. Im Jahr vor der Publikation der CLOT-Studie wurde die CANTHANOX-Studie veröffentlicht, in der die Therapie von Tumorpatienten mit TVT oder PE mit Enoxaparin 1,5 mg/kg einmal täglich über 3 Monate mit einem Therapieregime aus initial mindestens 4 Tage Enoxaparin in therapeutischer Dosierung und überlappend Einleitung einer oralen Antikoagulation verglichen wurde [12]. Obwohl nach 3 Monaten in der NMH-Gruppe in nur 10 % thromboembolische Ereignisse auftraten, während es in der NMH/OAK-Gruppe in 20 % zu einer VTE kam, erreichte der Unterschied keine statistische Signifikanz. Dabei ist jedoch festzuhalten, dass die Studie vorzeitig wegen Rekrutierungsschwierigkeiten abgebrochen wurde.

Konsequenterweise empfehlen die einzelnen Fachgesellschaften und zuletzt auch ein Konsensusstatement österreichischer Experten bei Tumorpatienten die prolongierte Therapie mit Dalteparin in einer der CLOT-Studie entsprechenden Dosierung oder Tinzaparin (175 IE/kg/1× tgl.) für 3–6 Monate [13]. Die weitere Antikoagulation mit einem VKA oder NMH wird in der Regel so lange durchgeführt, bis eine Remission vorliegt oder der Patient als geheilt gilt. Gemäß den Empfehlungen der „American Society of Clinical Oncology“ (ASCO) aus dem Jahr 2007 ist bei VTE-Patienten mit bereits metastasierten Tumoren oder laufender Chemotherapie eine Langzeitantikoagulation unter regelmäßiger Reevaluierung des Nutzen/Risikoverhältnisses indiziert [14].

Möglicherweise hat die Antikoagulation *per se* auch einen Einfluss auf die Mortalität von Tumorpatienten. Wie bereits erwähnt, konnte in der CLOT-Studie kein Unterschied in der Mortalität in den beiden untersuchten Gruppen gezeigt werden. Eine *Post-hoc*-Analyse der Daten zeigte jedoch sehr wohl einen Überlebensvorteil von Patienten ohne Metastasierung im Rahmen ihrer malignen Grundkrankheit, wenn sie mit Dalteparin behandelt wurden (20 % vs. 36 %, HR 0,50, 95 %-CI: 0,27–0,95). Aufgrund der derzeitigen Studienlage ist eine Antikoagulation von Tumorpatienten ohne Vorliegen einer VTE vorerst dennoch nicht indiziert und wird auch von den aktuellen ASCO-Guidelines nicht empfohlen [14].

■ Venöse Thromboembolie und arterielle Verschlusskrankheit

Obwohl es kaum Daten bezüglich des klinischen Outcomes gibt, ist die gemeinsame Verabreichung von oraler Antikoagulation und Thrombozytenfunktionshemmern (TFH) häufig, wie eine rezente Studie in *Chest* darstellt [15]. Indikationen sind vor allem venöse Thromboembolien, Vorhofflimmern oder mechanischer Herzklappenersatz bei Patienten mit zerebraler oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit (AVK) oder KHK. Aufgrund des dadurch erhöhten Blutungsrisikos sollte die Notwendigkeit einer solchen Kombinationstherapie jedoch genau hinterfragt werden. Wie Metaanalysen mit großen Fallzahlen für Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit zeigten, ist für die Langzeitprophylaxe die Antikoagulation bei Patienten mit zerebraler AVK, KHK und wahrscheinlich auch PAVK genauso effektiv wie die Therapie mit einem TFH, verursacht jedoch mehr Blutungen [16, 17]. Daher ist nur bei Auftreten einer VTE in dieser Patientengruppe ein Absetzen des TFH und die Umstellung auf eine Antikoagulation für den entsprechenden Zeitraum gerechtfertigt.

Hinsichtlich der Effektivität und Sicherheit der sogenannten „Triple Therapie“ mit dualer Plättchenhemmung, in der Regel Acetylsalicylsäure und Clopidogrel, und oraler Antikoagulation nach PCI mit Stentimplantation und entsprechender Indikation für eine orale Antikoagulation gibt es bis dato keine randomisierten Studien und somit keine evidenzbasierten Empfehlungen. Aufgrund des deutlich erhöhten Blutungsrisikos sollte, wie auch beim Kongress der „International Society on Thrombosis and Haemostasis“ in Genf im Juli 2007 berichtet wurde, vorerst die Indikation für diese Kombinationstherapie streng gestellt werden [18]. Vor allem der interventionell tätige Angiologe und Kardiologe sollte vor

Implantation diverser verfügbarer Stents, die ein längeres, komplexes, antithrombotisches Management notwendig machen, das potenzielle Blutungsrisiko und die damit erhöhte Morbidität und Mortalität berücksichtigen.

■ Venöse Thromboembolie und chronische Nierensuffizienz

Auch hinsichtlich der Antikoagulation von Patienten mit unterschiedlichen Graden einer Niereninsuffizienz gibt es derzeit aufgrund des Fehlens größerer kontrollierter Studien keine evidenzbasierten Therapierichtlinien. In der Regel wird die Nierenfunktionseinschränkung in mild (Kreatinin-clearance 50–79 ml/min), mittelgradig (Kreatinin-clearance 30–49 ml/min) und schwer (Kreatinin-clearance < 30 ml/min) eingeteilt. Da niedermolekulare Heparine im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin hauptsächlich renal eliminiert werden, sind entsprechende pharmakokinetische Studien durchgeführt worden [19]. Diese konnten zeigen, dass eine Nierenfunktionseinschränkung mit Clearancewerten bis zu 50 ml/min nur zu einer geringgradigen Veränderung der Pharmakokinetik der niedermolekularen Heparine führt. Eine mittelgradige Nierenfunktionseinschränkung bewirkt hingegen schon eine rund 40%ige Zunahme der „area under the curve“ (AUC), welche proportional der Menge eines Arzneimittels ist, die den systemischen Kreislauf erreicht. Bei hochgradiger Nierenfunktionseinschränkung kann man bei therapeutischer Dosierung bereits mit einer Verdoppelung der AUC rechnen. Wichtig erscheint jedoch festzuhalten, dass auch bei Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin die Blutungsneigung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung erhöht ist [20].

Bezüglich der Dosisreduktion von niedermolekularen Heparinen bei höhergradiger Niereninsuffizienz liegen ebenso kaum Daten aus kontrollierten Studien vor. Daher wird in den rezent veröffentlichten Guidelines des „American College of Chest Physicians“ (ACCP, 1) weiterhin der Einsatz von unfraktioniertem Heparin bei schwerer Einschränkung der Kreatinin-clearance empfohlen (Grad 2C-Empfehlung).

Eine rezente Metaanalyse demonstrierte bei Patienten mit einer höhergradigen Nierenfunktionseinschränkung, die mit der therapeutischen Standarddosis von Enoxaparin therapiert wurden, deutlich erhöhte Anti-Xa-Spiegel verbunden mit einem erhöhten Blutungsrisiko [21].

Die gängige, klinische Praxis ist die Halbierung der LMWH-Dosis bei Patienten mit höhergradiger Niereninsuffizienz. Obwohl dieses Vorgehen nicht durch größere, prospektive Studien abgesichert ist, konnte dennoch in zumindest einer Studie gezeigt werden, dass sich die Anti-Xa-Spiegel bei Patienten mit Kreatinin-clearance < 30 ml/min. und Reduktion der LMWH-Dosis auf ca. 65 % der Standarddosis nicht signifikant von den Anti-Xa-Spiegel von Patienten mit therapeutischer LMWH-Dosis und einer Kreatinin-clearance > 60 ml/min. unterschieden [22].

Bei mittelgradiger Niereninsuffizienz wird eine Dosisreduktion nicht empfohlen. Sinnvoll ist jedoch – sofern verfügbar – ein Monitoring mittels Anti-Xa-Spiegel sowie eine eng-

maschige, klinische Kontrolle hinsichtlich Blutungszeichen. Patienten mit nur milder Nierenfunktionseinschränkung werden mit der üblichen therapeutischen Dosis behandelt.

■ Venöse Thromboembolie und Antiphospholipid-Antikörper

Bei Patienten mit permanenten und eventuell auch transienten Antiphospholipid-Antikörpern, die eine VTE entwickeln, ist die Langzeitprophylaxe mit oraler Antikoagulation bei einer INR von 2–3 ausreichend [23]. Eine intensivere Antikoagulation hat in 2 randomisierten Studien keinen Benefit hinsichtlich Thromboereizidiv ergeben [24, 25]. Wird die Langzeittherapie dennoch abgesetzt und entwickelt sich konsekutiv erneut eine Thrombose bzw. bei einem Rezidivereignis im Rahmen einer insuffizienten Antikoagulation (INR < 2), so sollte umgehend die Therapie mit NMH in therapeutischer Dosierung begonnen und die Antikoagulation mit einem VKA bei einer INR von 2–3 angestrebt werden. Bei einem Rezidivereignis unter suffizienter Antikoagulation sollte die Umstellung der Therapie auf ein niedermolekulares Heparin, ein subkutan appliziertes unfractioniertes Heparin, eine orale Antikoagulation bei einer höheren INR oder die Kombination von oraler Antikoagulation und TFH erfolgen. Diesbezüglich ist die Evidenz jedoch deutlich geringer.

Literatur:

- Büller HR, Prins MH. Secondary prophylaxis with warfarin for venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 702–4.
- Hull R, Hirsh J, Jay R, Carter C, England C, Gent M, Turpie AG, McLoughlin D, Dodd P, Thomas M, Raskob G, Ockelford P. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1676–81.
- Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). *Chest* 2008; 133 (Suppl 6): 454–545.
- Siragusa S, Malato A, Anastasio R, Cigna V, Milio G, Amato C, Bellisi M, Attanzio MT, Cormaci O, Pellegrino M, Dolce A, Casuccio A, Bajardi G, Mariani G. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study. *Blood* 2008; 112: 511–5.
- Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, Frulla M, Mosenca L, Tormene D, Piccioli A, Simioni P, Girolami A. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002; 137: 955–60.
- Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Pattacini C, Testa S, Lensing AW, Tripodi A; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 1780–9.
- Büller HR, Van Dormaal FF, Van Sluis GL, Kamphuisen PW. Cancer and Thrombosis: from molecular mechanism to clinical presentation. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl 1): 246–54.
- Leviton N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, Rimm AA. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 285–91.
- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venousthrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715–22.
- Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, Marchiori A, Sabbion P, Prins MH, Noventa F, Girolami A. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484–8.
- Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146–53.
- Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcier B, Gruel Y, Solal-Celigny P, Le Maignan C, Extra JM, Cottu P, Farge D. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729–35.
- Pabinger-Fasching I, Zielinski C, et al. Tumorpatient und Thrombose. *Österr Ärztezeitung* 2006 (Suppl 4): 3–8.
- Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, Kakkar A, Kuderer NM, Levine MN, Liebman H, Mendelson D, Raskob G, Somerfield MR, Thodiyil P, Trent D, Francis CW; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5490–505.
- Johnson SG, Witt DM, Eddy TR, Delate T. Warfarin and antiplatelet combination use among commercially insured patients enrolled in an anticoagulation management service. *Chest* 2007; 131: 1500–7.
- Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999; 282: 2058–67.
- WAVE Investigators. The effects of oral anticoagulants in patients with peripheral arterial disease: rationale, design, and baseline characteristics of the Warfarin and Antiplatelet Vascular Evaluation (WAVE) trial, including a meta-analysis of trials. *Am Heart J* 2006; 151: 1–9.
- Eikelboom JW, Hirsh J. Combined antiplatelet and anticoagulant therapy: clinical benefits and risks. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl 1): 255–63.
- Darius H, Hester K, Danderink GJ, Paar WD. Antithrombotische Therapie mit niedermolekularen Heparinen bei Niereninsuffizienz. *J Kardiologie* 2004; 11: 313–6.
- Collet JP, Montalescot G, Fine E, Gormard JL, Dalby M, Choussat R, Ancri A, Dumaine R, Lesty C, Vignolles N, Thomas D. Enoxaparin in unstable angina patients who would have been excluded from randomized pivotal trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 8–14.
- Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006; 144: 673–84.
- Collet JP, Montalescot G, Choussat R, Lison L, Ancri A. Enoxaparin in unstable angina patients with renal failure. *Int J Cardiol* 2001; 80: 81–2.
- Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of anti-phospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006; 295: 1050–7.
- Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, Laskin C, Fortin P, Anderson D, Kearon C, Clarke A, Geerts W, Fergie M, Green D, Costantini L, Yacura W, Wilson S, Gent M, Kovacs M.J. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1133–8.
- Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, Musial J, Baudo F, Berrettini M, Testa S, D'Angelo A, Tognoni G, Barbui T. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005; 3: 848–53.

Mitteilungen aus der Redaktion

Die meistgelesenen Artikel



Journal für Kardiologie

Zeitschrift für Gefäßmedizin



Journal für Hypertonie