

# „Entdecke die Möglichkeiten“ Dauer der Antikoagulation nach venöser Thromboembolie

Umgang mit Leitlinienempfehlungen in der Praxis

## Zusammenfassung

Die Entscheidungsfindung über die Dauer einer Antikoagulation nach einer ersten, spontanen venösen Thromboembolie (VTE) ist eine der schwierigsten Aufgaben in der Praxis. Grundsätzlich muss das VTE-Rezidivrisiko gegen das Blutungsrisiko des Patienten abgewogen werden. Dies sollte idealerweise ca. 3–6 Monate nach der VTE erfolgen. Während früher eher kategorisierte Empfehlungen gegeben wurden, steht heute ein patientenfokussiertes, individuelles Vorgehen im Mittelpunkt, das auch der Patientenpräferenz einen großen Stellenwert einräumt. Grundlage für die Entscheidungsfindung ist eine gründliche Anamnese, bei der neben Prädiktoren für ein erhöhtes Blutungs- oder Thromboserisiko detailliert auch nach früheren Auslösern, die im Zeitraum von 4–8 Wochen vor der VTE bestanden haben, oder weiteren präsenten VTE-Triggerern gefragt werden sollte. Zudem sind weitere Parameter wie beispielsweise D-Dimer-Konzentration nach Ende der Antikoagulation, hereditäre oder erworbene Thrombophilien, Größe und Präsenz eines Residualthrombus bzw. die initiale Thrombuslokalisierung und -ausbreitung zu beurteilen. Obwohl die aktuellen Deutschen Leitlinien grundsätzlich keinen Unterschied zwischen einer isolierten Beinvenenthrombose und einer Lungenembolie machen, kann gerade die klinische Schwere des Krankheitsbildes hinsichtlich der Entscheidung für oder gegen eine weitere Antikoagulation eine nicht zu vernachlässigende Rolle spielen. Die Verfügbarkeit der neuen, direkten oder nicht-Vitamin K-abhängigen Antikoagulanzen mit einem gegenüber den Vitamin K-Antagonisten besseren Risikoprofil durch ein insgesamt geringeres Blutungsrisiko hat aktuell ebenfalls eine zunehmende Bedeutung in der Entscheidungsfindung. Vor diesem Hintergrund ist das Spektrum der Antikoagulationstherapie nach VTE deutlich vielschichtiger geworden und verlangt vom beratenden Arzt, neben Zeit für eine ausführliche Beratungsleistung, ein umfangreiches und aktuelles Wissen. Die Neubewertung einer Therapieempfehlung in regelmäßigen Abständen ist zudem empfehlenswert, da sich neben neuen medizinischen Erkenntnissen auch der Gesundheitszustand des Patienten und somit das individuelle Thrombose- oder Blutungsrisiko verändern kann.

## Summary

The decision-making of the duration of anticoagulation therapy after the first and unprovoked venous thromboembolism (VTE) is one of the most difficult tasks in daily practice. Basically, the recurrence risk of the VTE has to be balanced against patient's bleeding risk. This should be done approximately three to six months after the VTE. Whereas former recommendations had been more categorized, an individual approach focused on the patient and his preference is nowadays preferred. The decision should be mainly based on a profound history taking which should concentrate on predictors of patient's bleeding and thrombotic risks as well as on possible triggers that had been present within four to eight weeks prior to clinical manifestation of VTE or that might be still present. Furthermore, parameters such as concentration of d-dimers after termination of anticoagulation, hereditary or acquired thrombophilia, size and presence of a residual thrombus or localization and expansion of the initial thrombus have to be evaluated. Although the current German guidelines do not differentiate between an isolated deep vein thrombosis and pulmonary embolism, the clinical impact of the disease may play a major role in the decision pro or contra an unlimited anticoagulation. Additionally, the availability of the new, direct or non-vitamin K-dependent anticoagulants with an improved risk profile due to an overall decreased bleeding risk has an increasing relevance in this decision making process. Therefore, there are nowadays more options for anticoagulation therapy after VTE. Beside an adequate amount of time for giving a detailed advice to the patient, the consulted physician needs a substantial and updated knowledge in this field. Reevaluation of the recommended therapy should be performed regularly due to new findings in medical science and changes in the health status of the patient with possible impact on his thrombotic and bleeding risk.

## EINLEITUNG

Eine der häufigsten Fragestellungen im Alltag einer Gerinnungssprechstunde ist die Frage bezüglich der Dauer einer Antikoagulation nach venöser Thromboembolie (VTE). Bei Vorliegen einer eindeutig getriggerten VTE bzw. einer spontanen **Rezidiv**-VTE, insbesondere bei ausgedehntem Befund und proximaler Lokalisation, kann diese Frage recht leicht aufgrund des geringen bzw. sehr hohen Rezidivrisikos mit einer befristeten (3–6 Monate) bzw.

unbefristeten Antikoagulation beantwortet werden. Vielschichtiger und problematischer gestaltet sich jedoch die Antwort nach einer **ersten** VTE, die nicht eindeutig getriggert aufgetreten ist. Prinzipiell ist in der Entscheidungsfindung, die spätestens ca. 3–6 Monate nach Beginn der Antikoagulation stattfinden sollte, stets das VTE-Rezidivrisiko gegen das Blutungsrisiko einer Gerinnungshemmung abzuwiegen. In den letzten Jahren haben sich die Sichtweise und der Umgang mit dieser Problematik jedoch geändert. Neben Studienergebnissen zur Bedeu-

tung bestimmter erworbener oder angeborener thrombophiler Risikofaktoren hinsichtlich des VTE-Rezidivrisikos spielt hierbei auch die Verfügbarkeit neuer, direkter bzw. nicht Vitamin K-abhängiger oraler Antikoagulantien (NOAK) mit verbessertem Risikoprofil eine wichtige Rolle. Insbesondere mit den neuen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der VTE<sup>1</sup> wurde ein patientenfokussiertes und individuelles über ein früher eher kategorisiertes Vorgehen gestellt. Die Beratung des Patienten zur Berücksichtigung dessen Präferenzen steht neben den klinischen Aspekten bezüglich Auftreten und Ausprägung der VTE im Mittelpunkt. Am Ende der Beratung und des Entscheidungsprozesses mit Abwägen des Für und Wider einer fortgeführten Antikoagulation ist es im Sinne einer guten Therapiecompliance zudem wichtig, dass die getroffene Entscheidung sowohl vom Arzt als auch vom Patienten getragen wird. Im Folgenden werden einige Aspekte des praktischen Vorgehens basierend auf den Vorgaben aktueller Deutscher und Amerikanischer Leitlinien, der Bedeutung einzelner Risikofaktoren und langjähriger klinischer Erfahrung des Autors beschrieben.

## ANAMNESE

### Trigger? Umstände? Blutungsrisiko? Patientenüberwachung?

Die Basis für die klinische Einordnung eines Falles ist, wie nicht selten in der Medizin, eine detaillierte Anamnese. Viele Erfahrungen aus der Gerinnungssprechstunde zeigen, dass gerade in der Differenzierung zwischen getriggertem und spontaner Thrombose wichtige anamnestiche Angaben nicht erhoben bzw. bestimmte, beispielsweise situationsbedingte Risikofaktoren nicht erkannt werden. Dabei kommt gerade den Umständen des Auftretens einer tiefen Venenthrombose (TVT) bezüglich der Einschätzung des Rezidivrisikos eine zentrale Rolle zu, wie dies in **Tabelle 1** nach den aktuellen US-amerikanischen Empfehlungen<sup>2</sup> deutlich wird. Eine ähnliche Tabelle fand sich auch in den früheren Deutschen Leitlinien<sup>3</sup>. In den aktuellen Deutschen Leitlinien<sup>1</sup> ist nun ein differenzierteres Vorgehen abgebildet, in dem ein individuelles Abwägen mehrerer Kriterien in den Vordergrund gestellt wird (**Tabelle 2**).

Prinzipiell wird bzgl. des Vorgehens kein Unterschied zwischen Patienten mit TVT oder LE gemacht. Findet sich ein relevanter Trigger, so kann in den meisten Fällen nach einer **ersten** VTE auf eine Fortführung der Antikoagulation im Sinne einer verlängerten Erhaltungstherapie (über 3–6 Monate hinaus) verzichtet werden. Dies insbesondere dann, wenn sich der Trigger im weiteren Leben des

Patienten vermeiden lässt bzw. bei weiterem, unvermeidbarem Auftreten des Triggers passager eine prophylaktische Antikoagulation konsequent durchgeführt werden kann. Dagegen sprechen eine spontan, „aus heiterem Himmel“ auftretende erste VTE sowie das Fortbestehen des identifizierten auslösenden Triggers grundsätzlich eher für das unbefristete Weiterführen der Antikoagulation. Das Erkennen eines Triggers ist im klinischen Alltag tatsächlich nicht immer einfach. Insbesondere das Feststellen des zeitlichen Zusammenhangs kann Probleme bereiten. Die klinische Manifestation einer VTE kann erst verzögert zur Thrombogenese auftreten, d. h. es sollte ggf. die Anamnese bzgl. eines möglichen Triggers bis zu 4 oder gar 8 Wochen vor dem Zeitpunkt der klinischen Manifestation zurückverfolgt werden (z. B. Fragen nach zurückliegender Immobilisation, Schwangerschaften/Wochenbett, langer Flug- oder Busreise). Dies ist insbesondere bei den Patienten zu beachten, bei denen nur die Embolisation zur

<b>Distale TVT getriggert (chirurgisch/nicht chirurgisch)</b>	
3 Mo eher als < 3 Mo	2C
3 Mo eher als 6, 12 oder 24 Mo oder unbefristet	1B
<b>Proximale TVT/LE OP als Trigger</b>	
3 Mo eher als unbefristet	1B
<b>Proximale TVT/LE Trigger nicht-chirurgisch/transient</b>	
3 Mo eher unbefristet bei niedrigem/moderatem Blutungsrisiko	2B
3 Mo eher unbefristet bei hohem Blutungsrisiko	1B
<b>Erste spontane proximale TVT/LE</b>	
Unbefristet eher als 3 Mo bei niedrigem/moderatem Blutungsrisiko	2B
3 Mo eher als unbefristet bei hohem Blutungsrisiko	1B
<b>Zweite spontane VTE</b>	
Unbefristet eher als 3 Mo bei niedrigem Blutungsrisiko	1B
Unbefristet eher als 3 Mo bei moderatem Blutungsrisiko	2B
3 Mo eher als unbefristet bei hohem Blutungsrisiko	2B
<b>Krebs-assoziierte Thrombose</b>	
Unbefristet eher als 3 Mo bei niedrigem/moderatem oder hohem Blutungsrisiko	2B bzw. 1B

**Tabelle 1: Auszug aus ACCP-Empfehlungen 2016<sup>2</sup>**

alleinigen klinischen Symptomatik geführt hat, d.h. Lungenembolie (LE) ohne nachgewiesene TVT!

Zusätzlich zu Triggern und Umständen der VTE steht in der Anamnese die Beurteilung des Blutungsrisikos des Patienten im Mittelpunkt. Neben dem mit einer Antikoagulation einhergehenden erhöhten Blutungsrisiko sind patientenassoziierte Risiken in Betracht zu ziehen, die gerade bei multimorbiden und älteren Patienten oft schwer zu eruieren und einzuschätzen sind. Einige wichtige Aspekte, die in dieser Beurteilung von praktischer Bedeutung sind, sind in **Tabelle 3** basierend auf den Deutschen und US-amerikanischen Leitlinien<sup>1,2</sup> zusammengestellt. Empfehlenswert sind ergänzend Fragen bzgl. des Risikos gastro-intestinaler Blutungen, die gerade bei einer längerfristigen Antikoagulation von erheblicher klinischer Relevanz sein können. Insbesondere bei positiver Anamnese bzgl. Magen- oder Dünndarmulcera, Gastritiden, Refluxösophagitis oder unterer gastrointestinaler Blutung ist zum einen eine aktuelle Abklärung (Gastroduodenoskopie, Coloskopie) und zum anderen die engmaschige klinische Überwachung (regelmäßige Arztbesuche, gezielte Fragen und Aufklärung des Patienten über Symptomatik) empfehlenswert, um gastrointestinale Blutungskomplikationen zu vermeiden. Dieser Aspekt sollte auch bei der Wahl des Antikoagulans berücksichtigt werden, da das Risiko-

profil der verfügbaren oralen Antikoagulantien diesbezüglich unterschiedlich ist, wie in einem späteren Absatz diskutiert wird. Hilfreich ist in der Praxis, dass der Patient zum Zeitpunkt der Entscheidungsfindung bzgl. der weiteren Gerinnungshemmung bereits eine 3–6-monatige Phase der Antikoagulation hinter sich hat. Typischerweise besteht vor allem in den ersten Wochen bis Monaten einer Antikoagulation das größte Risiko für relevante Blutungsereignisse, insbesondere im Magen-Darm-Trakt. Somit kann bei Patienten, die diese Phase der Erhaltungstherapie ohne relevantes Blutungsereignis überstanden haben, eher eine Empfehlung für eine längere Antikoagulation gegeben werden.

## D-DIMERE VON ZUNEHMENDER BEDEUTUNG

D-Dimere sind die kleinsten Fibrinspaltprodukte, die nach einer durch Plasmin induzierten Spaltung von zuvor durch F-XIII-quervernetzten Fibrin entstehen. Erhöhte D-Dimere finden sich darum bei jeglichen Zuständen mit Bildung von Gerinnseln im Körper. Sie sind darum nicht spezifisch für ein bestimmtes thrombotisches Geschehen, jedoch hierfür sehr sensitiv. In den letzten 5–10 Jahren haben mehrere Studien gezeigt, dass erhöhte D-Dimere ab

Kriterium	Für fortgesetzte Therapie	Gegen fortgesetzte Therapie
Risikofaktor	fortbestehend	Passager
Genese	unklar	getriggert
Rezidiv	ja	Nein
Blutungsrisiko	gering	hoch
Bisherige Antikoagulationsqualität	gut	schlecht
D-Dimere (nach Therapieende)	erhöht	normal
Residualthrombus	vorhanden	fehlend
Geschlecht	Mann	Frau
Thrombus-Ausdehnung	langstreckig	kurzstreckig
Thrombus-Lokalisation	proximal	distal
Schwere Thrombophilie	Ja*	Nein**
Patientenpräferenz	dafür	dagegen

**Tabelle 2: Kriterien für oder gegen fortgesetzte Antikoagulationstherapie<sup>1</sup>**

\*z. B. Antiphospholipid-Syndrom

\*\*z. B. Heterozygote Faktor V- oder heterozygote Prothrombinmutation

- Alter > 75 (65) Jahre
- Frühere Blutung
- Krebserkrankung
- Niereninsuffizienz
- Leberfunktionsstörungen
- Thrombozytopenie
- Früherer Schlaganfall
- Diabetes mellitus
- Anämie
- Therapie mit Plättchenhemmern
- Schlechte Einstellbarkeit der Antikoagulation
- Häufiges Hinfallen
- Alkoholmissbrauch
- Einnahme von NSAR

**Tabelle 3: Prädiktoren für erhöhtes Blutungsrisiko (Dt. und US-LL)<sup>1,2</sup>**

ca. 4 Wochen nach Absetzen der Antikoagulation nach einer VTE mit einem erhöhten VTE-Rezidivrisiko assoziiert sind<sup>4,5</sup>. Zuletzt konnte auch gezeigt werden, dass erhöhte D-Dimere nicht nur nach 4 Wochen, sondern ggf. mehrmals innerhalb des ersten Jahres nach Beendigung der Gerinnungshemmung bestimmt werden sollten<sup>6</sup>. Auch spätere D-Dimer-Erhöhungen deuten auf ein erhöhtes Rezidivrisiko hin und sollten in der Entscheidung bezüglich der weiteren Antikoagulation berücksichtigt werden. In der Praxis kann dies gerade bei Patienten, bei denen die Entscheidungsfindung schwierig ist oder ein Patient auf das Absetzen der Antikoagulation drängt, von großer Hilfe sein. Mit einem positiven D-Dimer-Test hat man einen „objektiven“ Parameter, der auf das erhöhte Rezidivrisiko hindeutet und somit auch einen zögerlichen Patienten in der Beratung überzeugen kann.

Die große Gefahr im Umgang mit D-Dimer-Werten ist die Unspezifität der Erhöhung. Zur Bewertung des VTE-Rezidivrisikos dürfen D-Dimere nur Verwendung finden, wenn (soweit möglich) sichergestellt ist, dass die eventuell festgestellte D-Dimer-Erhöhung nicht durch andere passagere Ereignisse (beispielsweise akute Infektionen oder Wundheilungsprozesse, perioperativ) bedingt sein kann. Persistieren bei einem Patienten beispielsweise jedoch chronisch entzündliche Prozesse, so kann die festgestellte D-Dimer-Erhöhung tatsächlich als relevanter Hinweis auf einen prothrombotischen Zustand, bedingt

durch die Entzündung, hinweisen. Bezüglich der Bestimmung der D-Dimere unter noch laufender Antikoagulation ist die derzeitige Datenlage noch nicht eindeutig.

Die Höhe der D-Dimer-Konzentration nach Ende einer Antikoagulation ist auch ein konstanter Parameter bei sogenannten „clinical scores“, die helfen sollen, das Rezidivrisiko eines Patienten nach einer VTE zu beurteilen<sup>7</sup>. Diese „clinical scores“ haben sich in der aktuellen Praxis aber noch nicht etabliert und werden zum Teil noch validiert. In den aktuellen Leitlinien wird ihr routinemäßiger Einsatz noch nicht empfohlen. Ob ihnen in der Zukunft eine wichtigere Rolle zukommen wird, kann aktuell nicht sicher beurteilt werden.

## BEDEUTUNG HEREDITÄRER UND ANGEBORENER THROMBOPHILER RISIKOFAKTOREN THROMBOPHILIE-SCREENING

Thrombophile Risikofaktoren können als fortbestehende Trigger oder als thrombophiles „Grundrauschen“ beim Patienten angesehen werden. Letztendlich ist diese Differenzierung für die tatsächliche Entscheidungsfindung in der Praxis irrelevant. Entscheidend ist vielmehr, dass die thrombophilen Risikofaktoren selbst differenziert betrachtet werden. Hinsichtlich der Bedeutung als relevanter Risikofaktor für ein erhöhtes Rezidivrisiko unterscheiden sich die bekannten hereditären Thrombophilien nicht unerheblich. Die relativ häufig zu findenden thrombophilen Mutationen Faktor-V-Typ-Leiden und Prothrombin-G20210A haben in jeweils heterozygoter Ausprägung (Prävalenz ca. 5–10 bzw. 2–3 %) keine signifikante Assoziation mit einem erhöhten VTE-Rezidivrisiko und gelten nicht als schwere thrombophile Risikofaktoren. In der Praxis findet hier nicht selten eine Überbewertung statt. Dagegen konnten trotz deren Seltenheit für die hereditären Mangelzustände von Protein S, Protein C und Antithrombin jeweils signifikant erhöhte VTE-Rezidivrisiken gefunden werden. Dies gilt in ähnlichem Maße auch für eine jeweilige Homozygotie bzw. Doppelheterozygotie für die beiden o.g. Faktor-II- und Faktor-V-Mutationen. Das Vorliegen einer dieser schweren Thrombophilien kann darum mit dem Ausschlag für das unbefristete Fortführen der Antikoagulation geben.

Nach derzeitigem Kenntnisstand können insbesondere zwei weitere Thrombophilien relevant für die Entscheidung Pro/Con verlängerter Erhaltungstherapie sein. Die konstante Erhöhung der Aktivität des Gerinnungsfaktors VIII (F-VIII:C) ist mit einem bis zu 6-fach erhöhten VTE-Rezidivrisiko assoziiert. Eine genetische Basis für

die F-VIII:C-Erhöpfung konnte jedoch bislang nicht gefunden werden. In der Praxis ist die korrekte Diagnose einer unabhängigen persistierenden F-VIII:C-Erhöpfung jedoch sehr schwierig, da F-VIII als Akute-Phase-Protein reagiert. Somit finden sich sekundäre (reaktive) Erhöhungen typischerweise im Studium der akuten VTE, bei akuten oder chronischen Entzündungen, Schwangerschaften oder Tumorerkrankungen. Auch im Alter steigt die F-VIII:C an. Diese Punkte müssen bei der Beurteilung einer F-VIII:C im Rahmen der Thrombophiliediagnostik unbedingt beachtet werden, damit das F-VIII-bedingte Risiko nicht überbewertet wird. Ähnlich wie bei der D-Dimer-Konzentration kann aber eine persistierende, sekundäre F-VIII:C-Erhöpfung als Marker für das thrombophile Risiko eines chronisch entzündlichen Prozesses angesehen und bewertet werden.

Antiphospholipid-Antikörper (APL-AK) können isoliert oder im Rahmen einer Autoimmunerkrankung (typischerweise beim systemischen Lupus erythematodes) bzw. passager (meist im Kindesalter) oder permanent (eher im Erwachsenenalter) auftreten. Sie können in den klassischen Gerinnungstests (Lupus antikoagulans) oder nur durch spezifische Antigentests (Cardiolipin- oder  $\beta$ 2-Glykoprotein-Antikörper) nachweisbar sein. Bei eindeutigem Nachweis gilt die Persistenz der APL-AK (Wiederholung der Diagnostik nach 12 Wochen) als signifikanter Risikofaktor für ein VTE-Rezidiv.

## SCHWEREGRAD/LOKALISATION/ KONTROLLE DER VTE UND BEDEUTUNG DES RESIDUALTHROMBUS

Bezüglich der Art der VTE sind Lokalisation der TVT und deren Komplikationsrisiko bzw. bereits eingetretene Komplikationen, insbesondere akut als LE oder seltener als paradoxe Embolie (ischämischer Apoplex bei offenem Foramen ovale), zu berücksichtigen. Gegenüber distalen, auf die Unterschenkelvenen begrenzten TVT haben proximale TVT (ab V. poplitea) ein höheres Komplikationsrisiko. Obwohl die Leitlinien grundsätzlich nicht zwischen TVT und/oder LE unterscheiden, kommt insbesondere einer LE aufgrund der lebensbedrohlichen klinischen Symptomatik in der Praxis eine besondere Bedeutung als Entscheidungskriterium für oder gegen eine unbefristete Antikoagulation zu. Zum einen rezidivieren LE zu ca. 80 % als LE und sind mit einer hohen Mortalität belastet<sup>8</sup>; zum anderen drängt der Patient je nach Schwere des bereits erlittenen Ereignisses und dessen subjektivem Erleben bereits eher auf das Fortführen der Antikoagulation, da er ein solches Ereignis nicht mehr erleben möchte. Die-

ser Aspekt wird in aller Regel bereits früh im Patientengespräch deutlich und lenkt oft die Entscheidungsfindung in eine bestimmte Richtung. In dieser Situation kommt der o.g. Beurteilung des Blutungsrisikos unter Antikoagulation eine noch stärkere Bedeutung zu. Der Patientenpräferenz für eine unbefristete Antikoagulation kann bei nicht eindeutig erhöhtem Blutungsrisiko entsprochen werden. Sollten aber relevante Blutungsrisiken vorliegen (siehe **Tabelle 2**), so sollte der Patient eingehend über Nutzen und Risiko der verlängerten Erhaltungstherapie aufgeklärt und das Ergebnis der Beratung dokumentiert werden. Sieht der Patient auch nach eingehender Beratung das VTE-Risiko über dem Blutungsrisiko, dann kann die Antikoagulation weiter fortgeführt werden; ggf. sollte dann ein Antikoagulans mit geringerem Blutungsrisiko (siehe unten) ausgewählt werden.

Nach langjährigen Erfahrungen in der klinischen Praxis erfolgt die empfohlene Kontrolluntersuchung des Lokalbefundes nach ca. 3 Monaten nach Beginn der Antikoagulation nicht in konsequenter Weise. Als Hämostaseologe oder Internist/Allgemeinmediziner ohne bildgebende Möglichkeiten ist man diesbezüglich zudem auf die korrekte Befundbeschreibung des Kollegen angewiesen, der die dopplersonographische Untersuchung durchführt. Oft muss diese Kontrolluntersuchung gerade in unklaren Fällen erst vom konsultierten Hämostaseologen veranlasst werden, was die Entscheidungsfindung in der Praxis ggf. unnötig verzögert. Idealerweise sollte bereits zu Beginn der Therapie bei Diagnosestellung ein Kontrolltermin in ca. 3 Monaten (Aussagekraft zu diesem Zeitpunkt am größten!) vereinbart werden, damit diese für die Entscheidungsfindung wichtige Untersuchung mit hoher Wahrscheinlichkeit durchgeführt wird und zur Entscheidungsfindung im Arzt-Patienten-Gespräch vorliegt (cave: Befundmitgabe!). Tatsächlich haben Patienten ohne Residualthrombus nach 3 Monaten ein sehr niedriges Rezidivrisiko und insbesondere in Kombination mit der o.g. D-Dimer-Bestimmung in der Folge lässt sich das VTE-Rezidivrisiko relativ gut klinisch einschätzen<sup>6,9</sup>.

## GESCHLECHT – MÄNNER IM NACHTEIL!

Während das Risiko für eine Erst-TVT bei Frauen etwas höher ist, wurde für Männer ein signifikant erhöhtes VTE-Rezidivrisiko beschrieben (Douketis et al., 2011)<sup>10</sup>. Die Ursachen hierfür sind nicht im Detail geklärt. Angeschuldigt wurde u. a. auch eine geringere Therapiecompliance der Männer im Sinne einer unzuverlässigeren Einnahme der Antikoagulantien. Genauere Erkenntnisse bezüglich der Auswirkungen der hormonellen Unterschiede liegen

nicht vor. Die klinische Konsequenz aus den vorliegenden Daten führt in der Praxis dazu, bei ansonsten ungefähr gleicher Risikokonstellation, bei Männern eher zu einer unbefristeten Antikoagulation zu tendieren.

## NOAK – EHER FAKTOR PRO UNBEFRISTETER ANTIKOAGULATION? AUCH STATT ASS 100?

In den US-amerikanischen ACCP-Leitlinien werden NOAK mit einem Empfehlungsgrad 2B gegenüber Vitamin K-Antagonisten (VKA) zur Therapie der TVT und der unkomplizierten LE innerhalb der ersten 3 Monate **primär** empfohlen gegeben<sup>2</sup>. In den aktuellen Deutschen Leitlinien werden die Vorteile der NOAK gegenüber VKA (bei gleicher Effizienz geringeres Risiko für schwere Blutungen, insbesondere intrazerebrale Blutungen) beschrieben, ohne dass eine eindeutige, evidenzbasierte Empfehlung zugunsten des primären Einsatzes der NOAK gegeben wird.<sup>1</sup>

In der **verlängerten Erhaltungstherapie** kommt der Beurteilung des Blutungsrisikos des eingesetzten Antikoagulans aufgrund dessen unbefristeter und ggf. jahrelanger Einnahme eine neue und besondere Bedeutung zu. Zum einen kommt hier die ca. 40 %-ige Reduktion schwerer Blutungen unter Antikoagulation mit NOAK gegenüber VKA zu tragen, die in der Praxis bereits dazu beitragen könnte, dass man sich unter NOAK-Therapie eher zu Fortsetzung der Antikoagulation entscheiden könnte. In diesem Zusammenhang sind darum insbesondere die Ergebnisse der in dieser Indikation durchgeführ-

ten Vergleichsstudien NOAK versus Placebo von Interesse. Wie prinzipiell zu erwarten und darum nicht wirklich überraschend ergaben sich für Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban gegenüber Placebo in den Phase III-Studien eine ca. 90 %-ige Reduktion der VTE-Rezidive<sup>11-13</sup>. Während aber, auch nicht verwunderlich, für Dabigatran und Rivaroxaban diese Effizienzverbesserung mit einem etwas erhöhten Blutungsrisiko einherging, war dies in beeindruckender Weise für Apixaban in der Prophylaxedosierung (2x 2,5 mg pro Tag) nicht der Fall! Damit ergibt sich auch und gerade im indirekten Vergleich zur alternativen Gabe des Thrombozytenaggregationshemmers ASS 100 ein Vorteil für Apixaban. In zwei Studien konnte zwar gezeigt werden, dass ASS 100 einmal täglich im Vergleich zu Placebo zwar immerhin zu einer 20–30 % VTE-Rezidivreduktion führt, dies jedoch zudem mit einem leicht erhöhten Blutungsrisiko assoziiert ist<sup>14,15</sup>. Schon vor dem Hintergrund dieser Daten scheint die Einnahme von ASS 100 zur verlängerten Erhaltungstherapie keine gute Alternative zu sein. Noch deutlicher wurde dies nun nach der erst vor wenigen Wochen erfolgten Veröffentlichung von direkten Vergleichsdaten von Rivaroxaban und ASS 100. In der EINSTEIN CHOICE-Studie wurde die Prophylaxedosis von 10 mg Rivaroxaban einmal täglich gegenüber der bisher empfohlenen Therapiedosis (20 mg einmal täglich) sowie gegenüber ASS 100 mg einmal täglich bzgl. Sicherheit und Effizienz über ein Jahr untersucht<sup>16</sup>. Die Daten zeigen, dass bei vergleichbarem Blutungsrisiko beide Rivaroxabandosierungen bezüglich der Reduktion des VTE-Risiko gegenüber ASS 100 hochsignifikant überlegen waren (Risikoreduktion 66 bzw. 74 % für Rivaroxaban 20 bzw. 10 mg). Aus diesen Ergebnissen ergeben sich für die zukünftige Praxis folgende Aspekte.



Die Zahl der Patienten, denen aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos, ASS 100 statt eines oralen Antikoagulans zur unbefristeten Gerinnungshemmung verordnet werden, sollte zukünftig sehr gering sein. Insbesondere den Prophylaxedosierungen von Apixaban und Rivaroxaban (cave: Zulassung für 10 mg Rivaroxaban für diese Indikation ist noch nicht erfolgt!) dürften bei Grenzfällen mit einem erhöhten Blutungsrisiko zukünftig eine besondere Rolle zukommen, da sie bei diesen Patienten eine Entscheidungshilfe pro Antikoagulation sein dürften.

## TIPPS ZUR WEITEREN BETREUUNG DES UNBEFRISTET ANTIKOAGULIERTEN PATIENTEN

Bei Entscheid für eine unbegrenzte Antikoagulation zur VTE-Rezidivprophylaxe sollte der **regelmäßige Arzt-Patienten-Kontakt** mit Therapieevaluation sichergestellt werden. Dies ist gerade in der Zeit mit zunehmender Antikoagulation mit NOAK, die keiner Laborüberwachung bedürfen, besonders wichtig. Insbesondere die o.g. gastrointestinalen Blutungen treten meist in den ersten Wochen der Therapie auf. In dieser Zeit sollten kurzfristiger regelmäßige Kontrolltermine beim behandelnden Arzt vereinbart werden (z.B. 1–2x/Monat). Auch später sollte der dauerantikoagulierte Patient nicht alleine gelassen und fixe Termine zur Therapiebesprechung vereinbart werden. Die Frequenz dieser Termine kann abhängig vom bisherigen Verlauf der Antikoagulation und dem Risikoprofil des Patienten gewählt werden. Wie erwähnt, sind zwar unter Therapie mit NOAK keine fixen Gerinnungsuntersuchungen notwendig, jedoch sollten insbesondere bei entsprechenden Risikopatienten Kontrollen des Blutbildes (ggf. Erkennen eines okkulten Blutverlustes) sowie der Nieren- und Leberfunktionsparameter (ggf. Erkennen der Gefahr einer Kumulation) erfolgen. Eine Mindestfrequenz der Kontrollbesuche dauerhaft antikoagulierter Patienten von einmal pro Jahr sollte nach den Erfahrungen des Autors nicht unterschritten werden. Ebenso sollte der Patient darauf hingewiesen werden, bei Veränderungen des Gesundheitszustandes (beispielsweise weitere Erkrankung, neue Komedikation) den behandelnden Arzt zu kontaktieren, falls dieser hierüber keine Information hat.

## ABSCHLIESSENDE BEMERKUNGEN

Insgesamt ergibt sich auf der Basis der aktuellen Leitlinien und wissenschaftlichen Erkenntnisse gerade vor

dem Hintergrund der Verfügbarkeit der NOAK mit verbessertem Risikoprofil die Möglichkeit einer sehr individuellen Entscheidungsfindung bei Zustand nach einer einmaligen spontanen VTE oder VTE mit fortbestehendem Trigger. Damit diese patientenzentrierte und individuelle Gestaltungsmöglichkeit der gerinnungshemmenden Therapie auch möglichst optimal umgesetzt werden kann, sind zum einen eine konsequente Bewertung der klinischen Situation nach 3–6 Monaten notwendig. Zum anderen muss der zuständige Arzt über entsprechende Kenntnisse verfügen. Ebenso muss er sich die Zeit nehmen (können), den Patienten entsprechend ausführlich zu beraten, denn es gilt: Je individualisierter die Therapiemöglichkeiten desto aufwändiger sind die notwendigen Beratungsleistungen. Nur wenn diese Vorgaben erfüllt werden, können die Möglichkeiten einer modernen gerinnungshemmenden Therapie zum Wohle des Patienten auch, wie im bekannten Werbeslogan, entdeckt werden. Letztendlich ist es wichtig, dass dem Patienten eine Empfehlung gegeben wird, die dieser idealerweise nachvollziehen und zukünftig mittragen kann. Wichtig ist hierbei, dass die Therapie aufgrund der praktischen Erfahrungen, neuen medizinischen Erkenntnissen oder Veränderungen im Gesundheitszustand regelmäßig, beispielsweise alle 2–3 Jahre, reevaluiert wird. Darum ist es empfehlenswert, dem Patienten gerade in den diskutierten Grenzfällen nicht „lebenslange“ Antikoagulation zu attestieren, sondern den Terminus „zunächst unbefristete“ Antikoagulation zu wählen.

Die Verfügbarkeit von NOAK dürfte aufgrund des mehrfach nachgewiesenen gegenüber VKA günstigeren Risikoprofils zukünftig nicht selten in Grenzfällen die Entscheidung in Richtig pro Antikoagulation lenken und für ASS 100 im Einsatz in der verlängerten Erhaltungstherapie kaum mehr Platz lassen.

## Der Autor



**Prof. Dr. med. Jürgen Ringwald**  
DRK-Blutspendedienst Nord-Ost gemeinnützige GmbH, Institut Lütjensee  
j.ringwald@blutspende.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: [www.drk-haemotherapie.de](http://www.drk-haemotherapie.de)