

Welche Rolle spielen Aggregationshemmer bei der Rezidivprophylaxe der tiefen Beinvenenthrombose?

T. Hohlfeld

Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

Einleitung

Die Antikoagulation bei venöser Thromboembolie besteht in einer initialen therapeutischen Phase über fünf bis sieben Tage und einer umgehend eingeleiteten medikamentösen Rezidivprophylaxe mit oraler Antikoagulation über mehrere Monate. Thromboembolien ohne erkennbare äußere Ursache erfordern eine längere Antikoagulation ggf. über Jahre oder lebenslang. Deren Nutzen ist gegenüber den Risiken, insbesondere dem Blutungsrisiko, manchmal schwer abzuwägen. Schon länger wird diskutiert, ob neben Antikoagulanzen möglicherweise auch Thrombozytenfunktionshemmer wie zum Beispiel Acetylsalicylsäure (ASS) zur Prophylaxe venöser Thrombosen geeignet sein könnten. Experimentelle und klinische Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass die frühere Lehrmeinung, Thrombozytenfunktionshemmer seien bei venösen Thrombosen ungeeignet, nicht zutrifft. Zwei prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Studien (WARFASA und ASPIRE), die in den Jahren 2013 und 2014 publiziert wurden und Patienten nach unprovoked venöser Thromboembolie einschlossen, konnten zeigen, dass Low-dose-ASS (100 mg/Tag über bis zu vier Jahre) im Anschluss an die konventionelle orale Antikoagulation die Häufigkeit venöser Rezidivthrombosen signifikant um 32 % senkt. Dabei beeinflusste ASS praktisch nicht das Risiko für größere oder klinisch relevante Blutungen. Insofern könnte ASS für die langfristige Rezidivprophylaxe eine Alternative in klinischen Situationen darstellen, wo eine orale Antikoagulation wegen des inhärenten Blutungsrisikos problematisch ist. Ob dies neben ASS auch für andere Thrombozytenfunktionshemmer gilt und ob die einfacher anwendbaren direkten oralen Antikoagulanzen – ggf. in reduzierter Dosierung – geeignet sind, ist derzeit noch offen.

Medikamentöse Therapie venöser Thromboembolien

Die medikamentöse Behandlung venöser Thromboembolien (VTE) umfasst eine initiale therapeutische Antikoagulation mit klassischerweise einem Heparin über mindestens fünf Tage und eine anschließende Rezidivprophylaxe

mittels oraler Antikoagulation in Verbindung mit physikalischen Maßnahmen. Neuerdings stehen mit Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban auch direkt wirkende orale Antikoagulanzen (DOAC) für diese Indikation zur Verfügung, jeweils mit auf diese Indikation zugeschnittenen Dosierungen. Die Dauer der oralen Antikoagulation (mindestens drei Monate) orientiert sich vor allem daran, ob ein transientes oder ein permanent erhöhtes thrombogeneres Risiko besteht, und der Arzt muss den individuell erwarteten Nutzen gegenüber dem Blutungsrisiko abwägen. Eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) oder DOAC über sechs Monate geht nach Daten aus aktuellen Zulassungsstudien immerhin in circa 4-10 % mit klinisch relevanten Blutungen und etwa 1-2 % mit größeren Blutungsereignissen einher. Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass nach Beendigung der Antikoagulation ein erhöhtes Risiko für Rezidiv-VTE fortbestehen kann. Die optimale Dauer der Langzeitprophylaxe nach VTE ist insofern im Einzelfall schwer festzulegen. Immerhin sind Rezidivthrombosen insgesamt relativ häufig: Nach unprovoked VTE beträgt die Inzidenz von Rezidiven über zehn Jahre etwa 40 % (1). Angesichts des relevanten Blutungsrisikos oraler Antikoagulanzen stellt sich daher die Frage, ob es medikamentöse Alternativen zur oralen Antikoagulation gibt. Die vorliegende Arbeit gibt eine Übersicht über die mögliche Rolle einer pharmakologischen Hemmung der Thrombozytenfunktion, insbesondere durch Acetylsalicylsäure, im Rahmen der Rezidivprophylaxe nach VTE.

Bedeutung der Blutplättchen bei venöser Thrombose

Venöse Thrombosen entstehen durch die intravasale Aktivierung des Gerinnungssystems sowie durch venöse Stase infolge Immobilisierung oder Obstruktion des venösen Blutflusses. Verstärkt wird dies durch lokale Entzündungsreaktionen, die zu funktionellen Veränderungen des Gefäßendothels führen, wie beispielsweise Freisetzung von Adhäsionsproteinen (P-Selektin) und Expression von deren Bindungsstellen, wie zum Beispiel P-Selektin Glykoprotein Ligand-1 (PSGL-1) (2, 3). Erhöhte Gerinnungs-

bereitschaft, Stase und Endothelveränderung werden als „Virchow'sche Trias“ der venösen Thrombogenese zusammengefasst. Thrombozyten kommen darin als eigenständige thrombogene Faktoren nicht vor.

Dennoch gibt es Argumente die dafür sprechen, dass Thrombozyten nicht nur bei arteriellen, sondern auch bei venösen Thrombosen Bedeutung haben. So verhindert zum Beispiel im Mausmodell die Depletion von Plättchen die Entstehung venöser Thrombosen unter verschiedenen experimentellen Bedingungen (4, 5). Beim Menschen deuten epidemiologische Daten auf einen Zusammenhang zwischen Thrombozyten und dem Risiko einer VTE hin (6). Ein plättchenassoziiertes Zusammenhang zwischen venöser und arterieller Thrombose liegt auch dadurch nahe, dass Patienten mit idiopathischer VTE gleichzeitig ein erhöhtes Risiko für arterielle Thrombosen haben (7). Bei Tumorpatienten sind zudem Thrombozytenzahl und Plättchenaktivierungsmarker (P-Selektin, Plättchenfaktor 4) mit der VTE-Inzidenz assoziiert (8).

Die pathophysiologischen Mechanismen, über welche Thrombozyten zu VTE beitragen, sind Gegenstand aktueller Forschung. Experimentell ist belegt, dass Wechselwirkungen zwischen P-Selektin auf Plättchen und PSGL-1 auf Leukozyten eine wichtige Voraussetzung für VTE sind. Dabei werden Granulozyten zum programmierten Zelltod (Apoptose) gebracht und Nukleinsäuren (DNA) mit Histonen und anderen Proteinen aus der Zelle ausgeschleust. Es kommt zur Bildung neutrophiler extrazellulärer Traps (sog. „NETs“), die neben ihrer länger bekannten Funktion als antimikrobieller Abwehrmechanismus auch stark thrombogen wirken und an der Pathogenese von VTE beteiligt sind (5, 9). Darüber hinaus tragen Thrombozyten auch durch eine Von-Willebrand-Faktor vermittelte Anheftung an Endothelzellen zur Pathogenese venöser Thrombosen bei (10).

Thrombozyten spielen also auch im venösen System bei der Gerinnungsaktivierung eine Rolle. Die auf der Oberfläche aktivierter Thromben ablaufende Thrombinbildung stellt darüber hinaus einen potenten Mechanismus der Plättchenaktivierung dar, der bei venöser Thrombose zwar nicht unbedingt der Auslösemechanismus, wohl aber ein Verstärkungsfaktor der Thrombogenese ist.

Plättchenfunktionshemmer bei der Prophylaxe venöser Thromboembolien

Eine große Metaanalyse, die 53 Studien mit 8400 Patienten erfasste, wies schon vor über 20 Jahren darauf hin, dass die Antiplättchentherapie (speziell ASS) auch bei der venösen Thromboseprophylaxe allein oder in Kombination mit Antikoagulanzen in Betracht gezogen werden sollte („should be considered“) (11). Verschiedene prospektive Studien, die ASS in unterschiedlichen Dosierungen im Rahmen der postoperativen Primärprophylaxe

untersuchten, ergaben jedoch kein einheitliches Bild (12-16), wahrscheinlich wegen unterschiedlicher Behandlungsprotokolle, heterogener Patientenkollektive, variierender ASS-Dosierungen und methodischen Limitationen. Mehrere Studien, die ASS und Heparin bei Schlaganfall verglichen, zeigten unter Heparin (unfraktioniert oder niedermolekular) eine effektivere VTE-Prophylaxe gegenüber ASS, jedoch mit höherem Risiko intrakranieller Blutungen (17).

Andere Untersuchungen deuten auf eine mehr oder weniger effektive VTE-Prophylaxe durch ASS hin. Eine nachträgliche Auswertung 14 randomisierter kontrollierter Studien mit circa 35.000 Patienten ergab bezüglich VTE-Prophylaxe insgesamt keinen signifikanten Vorteil konventioneller Antikoagulanzen (VKA, NMH, Fondaparinux) gegenüber ASS in Verbindung mit physikalischen Maßnahmen und wies auf ein unter Antikoagulation höheres Risiko postoperativer Blutungen hin (18). Die Arbeit folgte sogar, dass ASS eine gleichwertige Option für die VTE-Prophylaxe nach Hüft- und Kniegelenkschirurgie sei. Auch eine retrospektive Analyse, die annähernd 100.000 Patienten nach Kniegelenksarthroplastie unter antithrombotischer Therapie einbezog, darunter fast 5000 mit ASS, ergab für ASS gegenüber Warfarin und Heparin eine vergleichbare VTE-Inzidenz bei ähnlichem Blutungsrisiko (19). Zwei große Registerstudien mit jeweils weit über 100.000 Patienten mit Hüft- bzw. Kniegelenkersatz zeigten ebenfalls keine signifikant unterschiedlichen Raten von VTE bzw. Mortalität beim Vergleich von ASS und niedermolekularem Heparin (20, 21).

Interessant sind auch Studien, die die VTE-Prophylaxe durch ASS zusätzlich zur Antikoagulation oder nach deren Abschluss prüften. So untersuchte die internationale „Pulmonary-Embolism-Prevention“ (PEP)-Studie an über 13.000 Patienten mit Hüftfraktur den Effekt einer 35-tägigen Behandlung mit ASS (160 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo auf postoperative VTE (22). Alle Teilnehmer erhielten die in den Zentren übliche Antikoagulation. Bei Patienten, die zuvor Heparin bekommen hatten, senkte ASS die Anzahl von VTE oder Lungenembolie von 2,5 (Placebo) auf 1,6 % ($p < 0,002$), entsprechend einer Verhinderung von neun VTE-Ereignissen pro 1000. Es kam zu einer geringen, aber signifikanten Zunahme von Blutungen. Die Gesamtsterblichkeit war unverändert. Eine zweite Studienkohorte mit elektiven Hüftoperationen zeigte in dieser Studie nur einen Trend zugunsten von ASS.

In der kanadischen EPCAT-Studie („Extended prophylaxis comparing low molecular weight heparin to aspirin in total hip arthroplasty“) wurde ASS (81 mg/Tag) mit Dalteparin an 778 Patienten nach Hüftarthroplastie über eine Dauer von 28 Tagen verglichen (23). Alle Teilnehmer hatten zuvor eine standardmäßige postoperative zehntägige

VTE-Prophylaxe mit Dalteparin erhalten. In dieser Studie erwies sich Low-dose-ASS der Antikoagulation mit Dalteparin immerhin als nicht unterlegen. Bezüglich VTE und Blutungen ergab sich sogar ein Trend zugunsten von ASS. Leider wurde die Studie wegen Rekrutierungsproblemen nach der Markteinführung der DOAC vorzeitig beendet. Die vorhandenen Daten zur Wirkung von ASS im Rahmen der Primärprophylaxe venöser Thrombosen liefern insofern kein einheitliches Bild. Als Bestandteil einer multimodalen Prophylaxe scheint ASS gegenüber Placebo jedoch das Risiko für VTE zu reduzieren und gegenüber Antikoagulanzen ein geringeres Blutungsrisiko zu zeigen. In der routinemäßigen VTE-Prophylaxe bei hohem thromboembolischen Risiko empfehlen Leitlinien europäischer Fachgesellschaften, wie zum Beispiel die des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) aus dem Jahr 2010, nach wie vor die Antikoagulation. Die (seit März 2015 in Überprüfung befindliche) S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie misst Thrombozytenfunktionshemmern keinen Stellenwert bei. Die aktuelle ACCP (American College of Chest Physicians)-Guideline zur VTE-Prophylaxe nach größeren orthopädischen Eingriffen aus dem Jahr 2012 sieht im Gegensatz zu früheren Versionen dieser Leitlinie immerhin ASS als potenzielle Option, präferiert aber die Antikoagulation (24).

Rezidivprophylaxe

Aktuell wird für die Rezidivprophylaxe bei transientem Risikofaktor eine Antikoagulation über drei Monate empfohlen. VKA senken hier die Häufigkeit von VTE-Rezidiven gegenüber Placebo um circa 90 % (25). Weniger klar ist der Nutzen einer verlängerten antithrombotischen Therapie. Vor diesem Hintergrund sind zwei randomisierte prospektive Doppelblindstudien der Frage nachgegangen, ob eine längerfristige Plättchenfunktionshemmung mit Low-dose-ASS, die unmittelbar nach leitliniengerechtem Absetzen der Antikoagulation initiiert wird, VTE-Rezidive verhindern kann.

Die erste Studie, die in Italien durchgeführte WARFASA-Studie („Warfarin and Aspirin“), schloss 402 Patienten ein, die nach erster idiopathischer VTE über sechs bis 18 Monate eine konventionelle orale Antikoagulation erhalten hatten (26). Anschließend wurde entweder ASS (100 mg/Tag) oder Placebo über im Mittel zwei Jahre gegeben. Während der Behandlung traten VTE-Rezidive (primärer Endpunkt) bei 28 von 205 Patienten unter ASS und 43 von 197 placebobehandelten Patienten auf, entsprechend einer absoluten Risikoreduktion von 4,6 % pro Jahr (HR=0,58). Das Ergebnis war statistisch signifikant und basierte im Wesentlichen auf einer Reduktion tiefer Beinvenenthrombosen ohne wesentliche Beeinflussung von Lungenembolien

oder arteriellen Thromboembolien. Zu größeren und klinisch relevanten kleineren Blutungen kam es unter ASS oder Placebo gleich häufig.

Die zweite Studie (ASPIRE, „Aspirin to Prevent Recurrent Venous Thromboembolism“) wurde an mehreren Zentren in Australien ebenfalls doppelblind durchgeführt. Hier wurden Patienten nach erster idiopathischer VTE im Anschluss an die Beendigung der oralen Antikoagulation über sechs bis 24 Monate mit ASS (100 mg/Tag) oder Placebo über bis zu vier Jahre (Median 37 Monate) behandelt. Primärer Endpunkt waren auch hier VTE-Rezidive. Während der Behandlungsphase traten bei 81 von 616 ASS-behandelten und 112 von 608 placebobehandelten Patienten VTE-Rezidive auf, entsprechend einer absoluten Risikoreduktion von 2,4 % pro Jahr (HR=0,65). Das Ergebnis war, wie in der WARFASA-Studie, statistisch signifikant und beruhte ebenfalls vor allem auf der Reduktion tiefer Beinvenenthrombosen. Quantitativ war in ASPIRE der Nutzen von ASS gegenüber WARFASA etwas geringer, vielleicht weil die ASPIRE-Studienpopulation etwas jünger war (Lebensalter 54 vs. 61 Jahre) und weniger Raucher umfasste (9 vs. 16 %). Lungenembolien wurden auch in ASPIRE nicht signifikant reduziert, infolge der größeren Teilnehmerzahl zeichnete sich aber ein Trend zugunsten von ASS ab (HR 0,66). Größere und klinisch relevante kleinere Blutungen unter ASS waren auch in ASPIRE mit Placebo annähernd vergleichbar.

Wegen des ähnlichen Designs wurden beide Studien in einer vorab geplanten kombinierten Analyse mit dem Akronym INSPIRE („International Collaboration of Aspirin Trials for Recurrent Venous Thromboembolism“) zusammengefasst (27). Primärer Endpunkt war die Inzidenz von VTE. Sie betrug im Placeboarm 7,5 % pro Jahr und wurde unter ASS auf 5,1 % pro Jahr gesenkt, entsprechend einer relativen Reduktion um 32 %. Weitere signifikant oder tendenziell beeinflusste Endpunkte zeigt Abbildung 1. Die number needed to treat (NNT) betrug 42. Der sekundäre Endpunkt (symptomatische VTE, Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod) wurde durch ASS von 8,7 auf 5,7 % pro Jahr reduziert (NNT=34). Auch der Nettonutzen, definiert als kombinierter Endpunkt aus symptomatischen VTE, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Mortalität und größerer Blutung, wurde durch ASS über die bis zu vierjährige Behandlungszeit verbessert (Abb. 1). Eine Subgruppenanalyse ergab ähnliche Risikoreduktionen über verschiedene vorab definierte Patientengruppen mit Trend für eine bessere Reduktion von VTE-Rezidiven bei Männern (NNT=31) und älteren (≥ 65 Jahre) Patienten (NNT=19).

Die wichtigste Schlussfolgerung aus WARFASA und ASPIRE ist, dass eine Thrombozytenfunktionshemmung mit Low-dose-ASS im Rahmen einer verlängerten Rezidivprophylaxe nach dem Absetzen der Antikoagulation

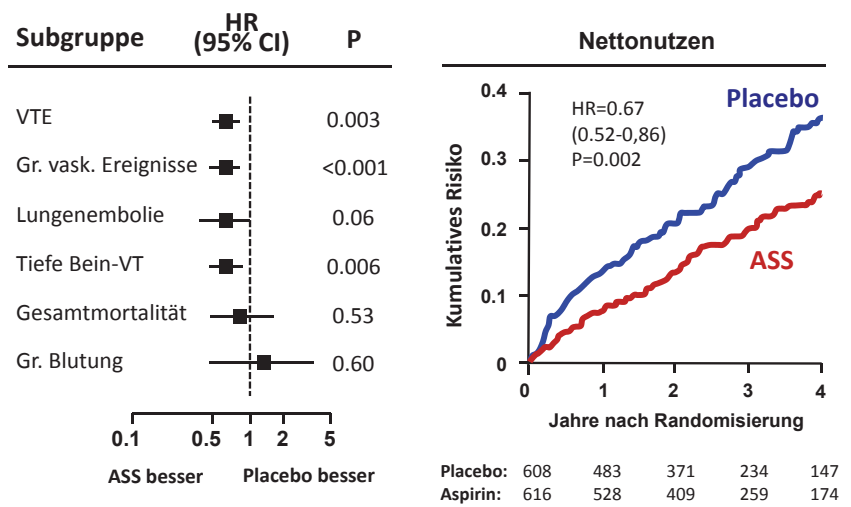


Abb. 1: Vergleich der Wirksamkeit von ASS im Rahmen einer verlängerten Rezidivprophylaxe nach VTE. Daten aus der INSPIRE-Studie (27). Links: Effekt von ASS auf VTE-Rezidive und andere Outcome-Parameter. Daten adjustiert nach Alter, Geschlecht, qualifizierendem VTE-Ereignis, Body Mass Index und Dauer der Antikoagulation. Rechts: Reduktion des Risikos für VTE-Rezidiv, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Gesamtmortalität und größerer Blutung durch ASS (Nettonutzen). Kumulative Darstellung über die Behandlungsdauer bis zu vier Jahre.

funktioniert. Insofern trifft das Dogma, dass ASS bei dieser Indikation nutzlos sei, nicht zu. Ob dies auch für andere Plättchenfunktionshemmer gilt, ist nicht bekannt, denn es gibt keine entsprechenden Daten für andere Plättchenfunktionshemmer wie Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor oder Vorapaxar. Bei hohem Risiko für VTE-Rezidive bleibt auch in Zukunft die Antikoagulation (VKA oder DOAC) die richtige Wahl. ASS könnte aber eine Option für eine Rezidivprophylaxe nach idiopathischer VTE sein, wenn die Fortführung der Antikoagulation wegen hohem Blutungsrisiko problematisch ist, etwa im höheren Alter, bei Blutungs- oder Schlaganfallanamnese oder chronischer Niereninsuffizienz. Ein gewisser Zusatznutzen von ASS in Form der Prävention arterieller Thrombosen oder bestimmter Neoplasien würde bei ASS noch hinzukommen.

Wirkung von DOACs bei venösen Rezidivthrombosen

Die DOAC-Substanzen Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban sind zur Therapie nach VTE bzw. Lungenembolie zugelassen. Die mit ihnen durchgeführten großen Zulassungsstudien waren von ergänzenden Untersuchungen flankiert, die prüften, ob eine Verlängerung der oralen Antikoagulation über die routinemäßig geplante Dauer hinaus sinnvoll sein kann. Diese Studien wurden jeweils mit Placebokontrolle durchgeführt. Je nach Sub-

stanz wurde die Dauer der prolongierten Antikoagulation unterschiedlich gewählt, bei Dabigatran (RE-SONATE-Studie) neun, Rivaroxaban (EINSTEIN EXT-Studie) sechs bis zwölf und Apixaban (AMPLIFY EXT-Studie) zwölf Monate (28-30). In den Therapiearmen mit aktiver Antikoagulation wurden bei Dabigatran und Rivaroxaban dieselben Dosierungen gewählt, die auch bei der Antikoagulation im Rahmen der VTE-Therapie eingesetzt werden. Bei Apixaban wurde neben der Standarddosis (2 x 5 mg) auch eine reduzierte Tagesdosis (2 x 2,5 mg) geprüft. Im Ergebnis wurde für alle drei DOAC-Substanzen eine beeindruckende Abnahme symptomatischer VTE-Rezidive gegenüber Placebo um 80 bis über 90 % gezeigt.

Ein direkter Vergleich mit den zuvor beschriebenen Ergebnissen mit ASS ist wegen der unterschiedlichen Patientenkollektive schwer möglich, denn WARFASA und ASPIRE schlossen im Unterschied zu den DOAC-Studien nur idiopathische Thrombosen ein. Auch war die prolongierte antithrombotische Behandlung der Studien mit DOACs (zwölf Monate oder weniger) deutlich kürzer als in den Studien mit ASS (zwei bis vier Jahre). Ob eine orale Antikoagulation mit DOACs im Rahmen einer verlängerten VTE-Rezidivprophylaxe effektiver als die Plättchenfunktionshemmung mit ASS ist, kann derzeit also nicht beantwortet werden. Es zeigte sich unter Dabigatran, Rivaroxaban und der Standard-Dosierung von Apixaban ein signifikant erhöhtes Risiko für größere und klinisch relevante kleinere Blutungen: Unter Dabigatran, Rivaroxaban, und Apixaban war dieses jeweils 2,9-, fünf- und 1,8-fach höher als unter Placebo (28-30). Nur bei der kleineren Tagesdosis von Apixaban bestand ein mit Placebo vergleichbares Blutungsrisiko (30). Wünschenswert wären Studien, die DOACs und ASS direkt, über eine längere Zeitdauer (Jahre) unter Einbeziehung idiopathischer VTE vergleichen. Eine aktuell noch laufende Studie, die EINSTEIN-CHOICE-Studie, wird hoffentlich neue Einblicke liefern (31). Hier wird eine verlängerte VTE-Rezidivprophylaxe (ein Jahr) unter standard- und reduzierter Dosierung von Rivaroxaban gegenüber Low-dose-ASS geprüft. Die Ergebnisse werden ab Ende 2016 erwartet.

Literatur

1. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007;92: 199-205.
2. Lopez JA, Chen J. Pathophysiology of venous thrombosis. *Thromb Res* 2009; 123 Suppl 4:S30-S34.
3. Turpie AG, Esmon C. Venous and arterial thrombosis--pathogenesis and the rationale for anticoagulation. *Thromb Haemost* 2011;105:586-596.
4. Herbert JM, Bernat A, Maffrand JP. Importance of platelets in experimental venous thrombosis in the rat. *Blood* 1992; 80: 2281-2286.
5. von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, et al.. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *The Journal of experimental medicine* 2012;209:819-835.
6. Braekkan SK, Mathiesen EB, Njolstad I et al.: Mean platelet volume is a risk factor for venous thromboembolism: the Tromsø circle divide study. *J Thromb Haemost* 2010;8:157-162.
7. Green D: Risk of future arterial cardiovascular events in patients with idiopathic venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:259-266.
8. Connolly GC, Phipps RP, Francis CW. Platelets and cancer-associated thrombosis. *Semin Oncol* 2014;41:302-310.
9. Geddings JE, Mackman N. New players in haemostasis and thrombosis. *Thromb Haemost* 2014;111:570-574.
10. Brill A, Fuchs TA, Chauhan AK et al. von Willebrand factor-mediated platelet adhesion is critical for deep vein thrombosis in mouse models. *Blood* 2011;117:1400-1407.
11. Antiplatelet Trialist's Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Br Med J* 1994;308:235-246.
12. Powers PJ, Gent M, Jay RM et al. A randomized trial of less intense postoperative warfarin or aspirin therapy in the prevention of venous thromboembolism after surgery for fractured hip. *Arch Intern Med* 1989;149:771-774.
13. Monreal M, Lafoz E, Roca J et al. Platelet count, antiplatelet therapy and pulmonary embolism--a prospective study in patients with hip surgery. *Thromb Haemost* 1995;73:380-385.
14. Westrich GH, Bottner F, Windsor RE et al. VenaFlow plus LovenoX vs VenaFlow plus aspirin for thromboembolic disease prophylaxis in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2006;21:139-143.
15. Callaghan JJ, Warth LC, Hoballah JJ et al. Evaluation of deep venous thrombosis prophylaxis in low-risk patients undergoing total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2008;23:20-24.
16. Intermountain Joint Replacement Center Writing Committee: A prospective comparison of warfarin to aspirin for thromboprophylaxis in total hip and total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2012;27:1-9.
17. Berge E, Sandercock P. Anticoagulants versus antiplatelet agents for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD003242.
18. Brown GA. Venous thromboembolism prophylaxis after major orthopaedic surgery: a pooled analysis of randomized controlled trials. *J Arthroplasty* 2009;24:77-83.
19. Bozic KJ, Vail TP, Pekow PS et al. Does Aspirin Have a Role in Venous Thromboembolism Prophylaxis in Total Knee Arthroplasty Patients? *J Arthroplasty* 2010;25:1053-1060.
20. Jameson SS, Charman SC, Gregg PJ et al. The effect of aspirin and low-molecular-weight heparin on venous thromboembolism after hip replacement. A non-randomised comparison from information in the national joint registry data. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93B:1465-1470.
21. Jameson SS, Baker PN, Charman SC et al. The effect of aspirin and low-molecular-weight heparin on venous thromboembolism after knee replacement A non-randomised comparison from information in the national joint registry data. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94B:914-918.
22. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group: Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000;355:1295-1302.
23. Anderson DR, Dunbar MJ, Bohm ER et al. Aspirin Versus Low-Molecular-Weight Heparin for Extended Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip Arthroplasty A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2013;158:800-806.
24. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e278S-325S.
25. Kearon C, Gent M, Hirsh J et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-907.
26. Becattini C, Agnelli G, Schenone A et al.: Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366:1959-1967.
27. Simes J, Becattini C, Agnelli G et al. Aspirin for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the INSPIRE collaboration. *Circulation* 2014;130:1062-1071.
28. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al.: Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-718.
29. Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9:841-844.
30. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
31. Weitz JJ, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J et al. Two doses of rivaroxaban versus aspirin for prevention of recurrent venous thromboembolism. Rationale for and design of the EINSTEIN CHOICE study. *Thromb Haemost* 2015;114:645-650.

Der Beitrag beruht auf einen Vortrag bei der 31. Jahrestagung der DGG am 16.-19.09.2015 in Münster.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Thomas Hohlfeld
Institut für Pharmakologie und Klinische
Pharmakologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Universitätsstraße 1
40225 Düsseldorf
E-Mail: hohlfeld@uni-duesseldorf.de

