

## Venöse Thromboembolie: Verlängerte Erhaltungstherapie – zwischen Leitlinie und Praxis

K. S. Mühlberg

Universitätsklinikum Leipzig, Medizinische Klinik & Poliklinik V (Angiologie)

▲ Der Diagnose einer Thrombose oder Lungenembolie folgt die Empfehlung zur therapeutischen Antikoagulation. Diese wird in drei Phasen eingeteilt:

1. **Initialtherapie:** In dieser Phase gilt es, Thrombuswachstum und Embolisation zu stoppen sowie Thrombusauflösung zu initiieren. Die Phase dauert fünf bis 21 Tage, je nachdem, welches Antikoagulanz zur Anwendung kommt.

2. **Erhaltungstherapie:** Diese Phase der Antikoagulation in therapeutischer Dosis dauert drei bis sechs Monate, je nach Lokalisation, Ausmaß und Genese des Thrombus. Mit Beendigung dieser Phase gilt das akute Ereignis als behandelt. Dennoch zeigen Studien, dass mit Beendigung der Antikoagulation das kumulative Risiko eines thromboembolischen Rezidivs über die Jahre steigt, so liegt es bei circa 10 % im ersten und bei circa 30 % im fünften Jahr nach Beendigung der Antikoagulation (5). Inwiefern kann also eine Verlängerung der Antikoagulation das Risiko thromboembolischer Rezidive minimieren?

3. **Verlängerte Erhaltungstherapie:** Diese Phase schließt unmittelbar an die Erhaltungstherapie an und kann auf unbestimmte Dauer fortgesetzt werden, allerdings stets unter Voraussetzung regelmäßiger Abwägung des indivi-

duellen (Rezidiv-)Thromboserisikos gegen das individuelle Blutungsrisiko.

Es konnte gezeigt werden, dass eine verlängerte Erhaltungstherapie mit Vitamin-K-Antagonisten im Ziel-INR 2-3 zwar einen zuverlässigen Schutz vor VTE-Rezidiven darstellte (90 %), jedoch mit 2,5-fach erhöhtem Blutungsrisiko einherging (4). RE-SONATE zeigte für Dabigatran 150 mg 2x tgl. gegenüber Placebo ebenso einen zuverlässigen Schutz vor VTE-Rezidiven, allerdings in therapeutischer Dosierung auch höhere Blutungsraten als Placebo (6). In AMPLIFY-EXTENSION wurde als dritter Studienarm neben der therapeutischen Dosis Apixaban (5 mg 2x tgl.) eine niedrigere Dosis (2,5 mg 2x tgl.) gegen Placebo getestet. Im Ergebnis konnte dargestellt werden, dass beide Dosen geeignet waren, zuverlässig vor VTE-Rezidiven zu schützen, und dass das Blutungsrisiko der niedrigdosierten Apixaban-Gruppe auf Placebo-Niveau lag (1). In EINSTEIN-CHOICE wurden Rivaroxaban 20 mg 1x tgl. und Rivaroxaban 10 mg 1x tgl. gegen ASS 100 mg getestet mit dem Ergebnis, dass sowohl 10 mg als auch 20 mg Rivaroxaban zuverlässiger als ASS 100 mg vor VTE-Rezidiven schützen und dass das Major-Blutungsrisiko aller drei getesteten Substanzen <0,5 % lag (7).

Tab. 1: Kriterien für die Entscheidung über eine verlängerte Erhaltungstherapie (2).

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

\*z.B. Antiphospholipid-Syndrom

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

Eine Meta-Analyse bestätigte die Wertigkeit der verlängerten Erhaltungstherapie (3).

Doch wonach sollte man entscheiden, für welche Patienten eine verlängerte Erhaltungstherapie nutzbringend ist? Hierzu gilt, dass jeder Patient nach Ablauf der Erhaltungstherapie, also drei bis sechs Monate nach Initialereignis, einer erneuten Einschätzung bedarf, dabei sollte nicht nur die klinische Symptomatik erfragt werden, sondern zum Beispiel duplexsonographisch die Restthrombuslast tiefer Beinvenenthrombosen oder echokardiographisch das Ausmaß der Rechtsherzbelastung bestimmt werden. Dies setzt eine gewissenhafte Erstdokumentation voraus. Die in der aktuellen Leitlinie vorgelegten Kriterien zum Für und Wider einer verlängerten Erhaltungstherapie (Tab. 1 (2)) bieten eine hervorragende Entscheidungshilfe und sollten gemeinsam mit dem Patienten transparent evaluiert werden. Denn das Wissen um eine sorgfältige Abwägung seines individuellen Blutungs- und Thromboserisikos stärkt beim Patienten die Einnahmetreue des verordneten Präparates.

#### Literatur

1. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *NEJM* 2013;368:699-708.
2. AWMF S2-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie 2015.
3. Cohen AT, Hamilton M, Bird A et al. Comparison of the Non-VKA Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban in the Extended Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2016;11(8):e0160064.
4. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al, Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e419S-94S.
5. 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.
6. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *NEJM* 2013;368:709-18.
7. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *NEJM* 2017;376:1211-22.

---

#### Korrespondenzadresse

Dr. med. Katja S. Mühlberg  
Universitätsklinikum Leipzig  
Medizinische Klinik & Poliklinik V (Angiologie)  
Liebigstraße 20, 04103 Leipzig,  
E-Mail: [katja.muehlberg@medizin.uni-leipzig.de](mailto:katja.muehlberg@medizin.uni-leipzig.de)

