

Venöse Thromboembolie (VTE)

Therapie unter Berücksichtigung verschiedener Vorerkrankungen



Hinweis

Diese CME ist beendet.

Für das aktuelle Kursangebot klicken Sie hier:

<< Aktuelle CME von LeitMed Campus >>

Vorstellung



- **Dr. Alexandra Müller-Öffner**
- **Partnerin in der Gefäßpraxis im Tal (München)**
- **Fachärztin für Innere Medizin**
- **Schwerpunkte :**
 - **Angiologie**
 - **Endokrinologie**
- **Zusatzbezeichnungen:**
 - **Diabetologie DDG**
 - **Hämostaseologie**

Interessenkonflikte

**Vortragstätigkeit innerhalb der letzten 12 Monate für:
Amgen, Bayer HealthCare, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, Sanofi**

Venöse Thromboembolie: Therapie unter Berücksichtigung verschiedener Vorerkrankungen

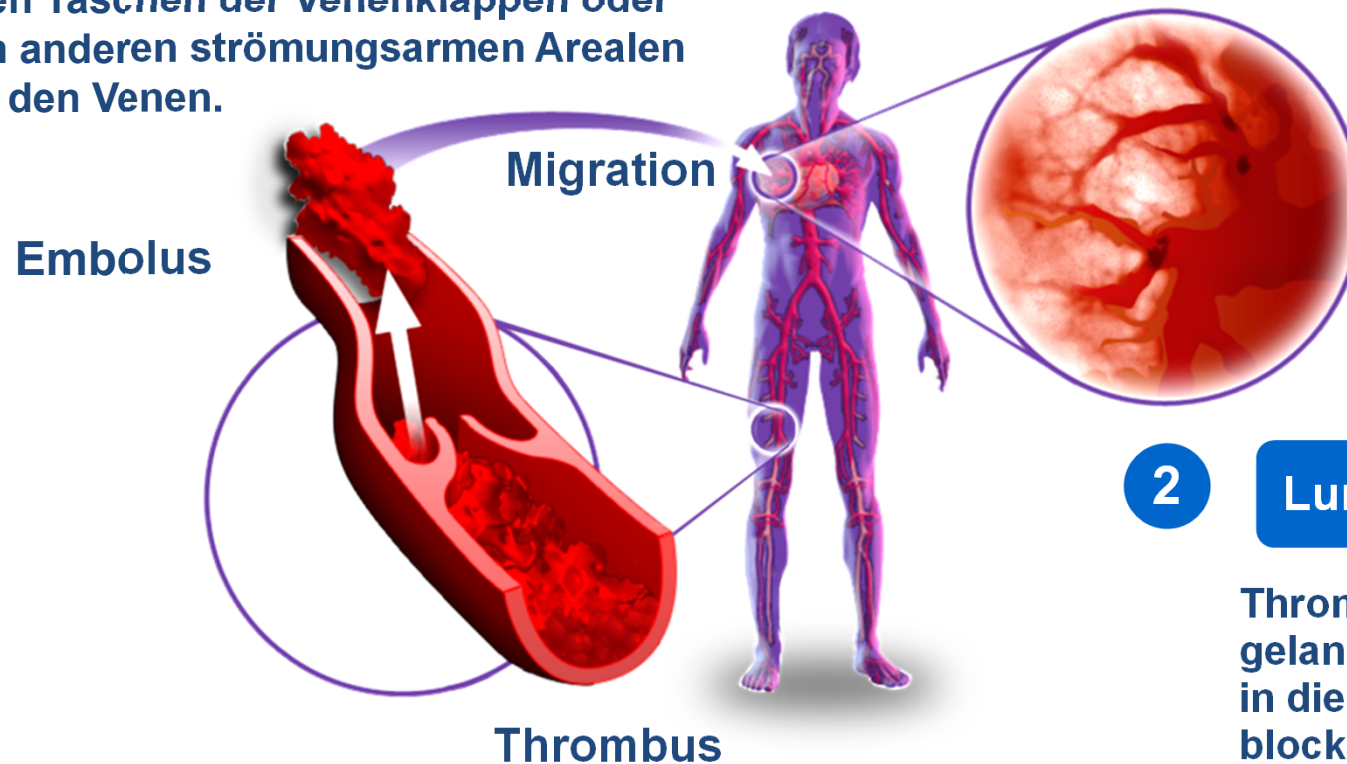
Gliederung

- **Bedeutung der VTE und Diagnostik der Phlebothrombose**
- Initiale Pharmakotherapie
 - bei Hypermenorrhoe
 - bei Adipositas
- Verlängerte Erhaltungstherapie bei Rezidiven der VTE
- Therapie der TVT bei Tumorpatienten
- Perioperatives Management

VTE: Gerinnungsbildung im venösen Kreislauf

1 Tiefe Venenthrombose (TVT)

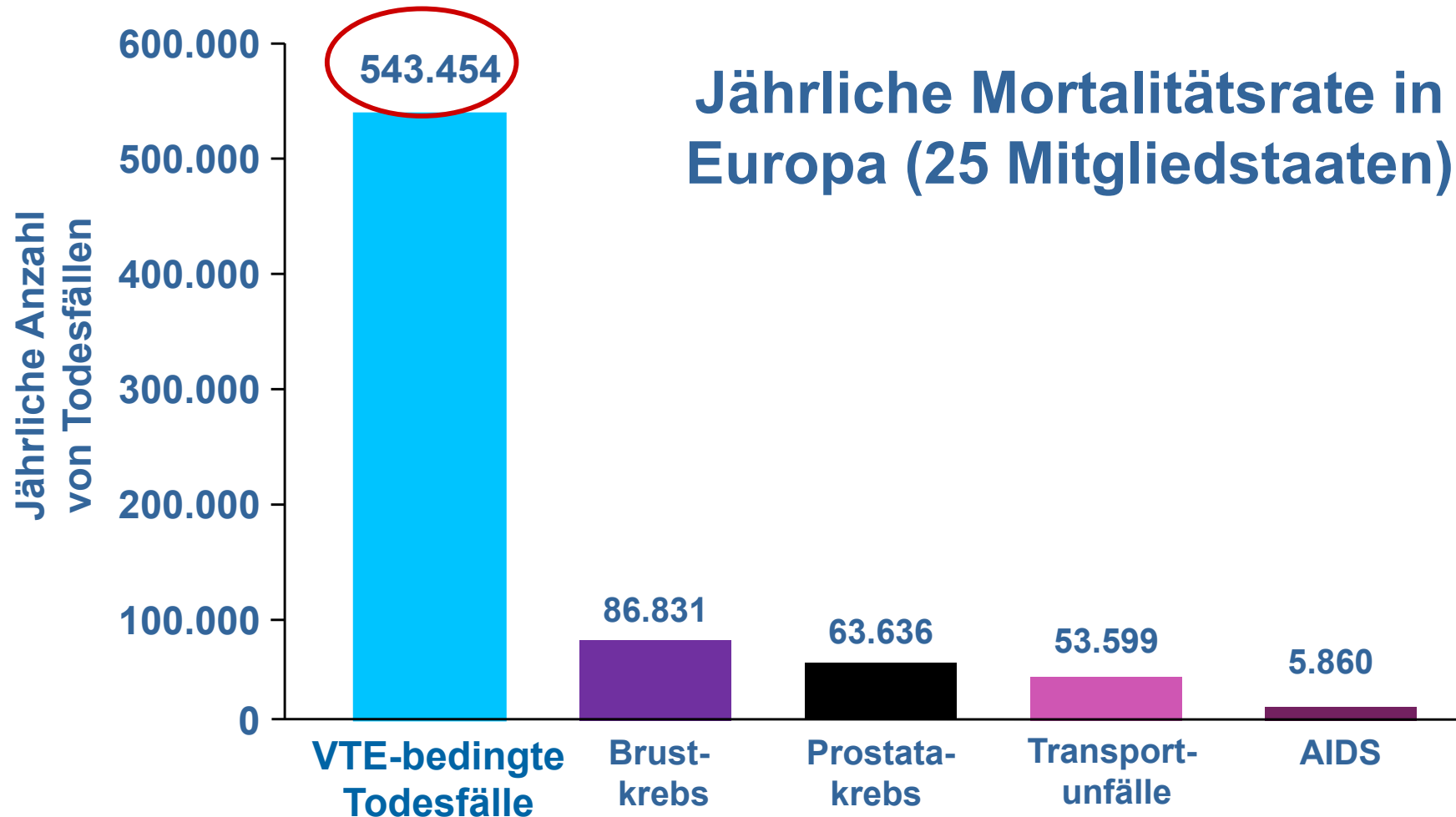
Thromben entstehen überwiegend in den Taschen der Venenklappen oder an anderen strömungsarmen Arealen in den Venen.



2 Lungenembolie (LE)

Thromboembolien lösen sich, gelangen über das rechte Herz in die Lungenstrombahn und blockieren dort Gefäße.

VTE ist eine weit verbreitete und schwere Krankheit im Vergleich zu anderen Erkrankungen



Die Durchführung einer geeigneten VTE-Prophylaxe hat hohe Priorität angesichts der hohen Mortalitätsrate im Zusammenhang mit VTE in der EU.

Klinischer Algorithmus der TVT-Diagnostik



Eigene Abbildung

- **Wie wahrscheinlich ist eine TVT?**
(„Vortestwahrscheinlichkeit“)
- **Passende Symptomatik?**
- **Risikofaktoren vorhanden?**
- **Alternative Diagnose wahrscheinlicher?**

Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer TVT/LE nach Wells

Tab. 1: Validierter klinischer Score zur Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Venenthrombose: Wells-Score [Wells et al. 1995]

Klinische Charakteristik	Score
Aktive Tumorerkrankung	1,0
Lähmung oder kürzliche Immobilisation der Beine	1,0
Bettruhe (>3 Tage); große Chirurgie (<12 Wochen)	1,0
Schmerz / Verhärtung entlang der tiefen Venen	1,0
Schwellung ganzes Bein	1,0
Unterschenkelschwellung >3 cm gegenüber Gegenseite	1,0
Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1,0
Kollateralvenen	1,0
Frühere, dokumentierte TVT	1,0
Alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich wie Venenthrombose	-2,0

Score $\geq 2,0$: Wahrscheinlichkeit für TVT hoch

Score $< 2,0$: Wahrscheinlichkeit für TVT nicht hoch

TVT = Venenthrombose

D-Dimer-Diagnostik

Ein D-Dimer-Test soll nur nach vorheriger Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit durchgeführt werden.

Bei nicht hoher (niedriger / mittlerer) klinischer Wahrscheinlichkeit und normalen D-Dimeren ist keine weitere Thrombose-Diagnostik erforderlich.

Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit soll kein D-Dimer-Test durchgeführt, sondern gleich weiter diagnostiziert werden.



Eigene Abbildung

Kompressionssonographie

Der Kompressionsultraschall soll als primäre Bildgebung eingesetzt werden, um eine Venenthrombose festzustellen bzw. auszuschließen.

Für die Diagnostik von proximal des Leistenbandes gelegenen Thrombosen soll die Flussinformation hinzugenommen werden.

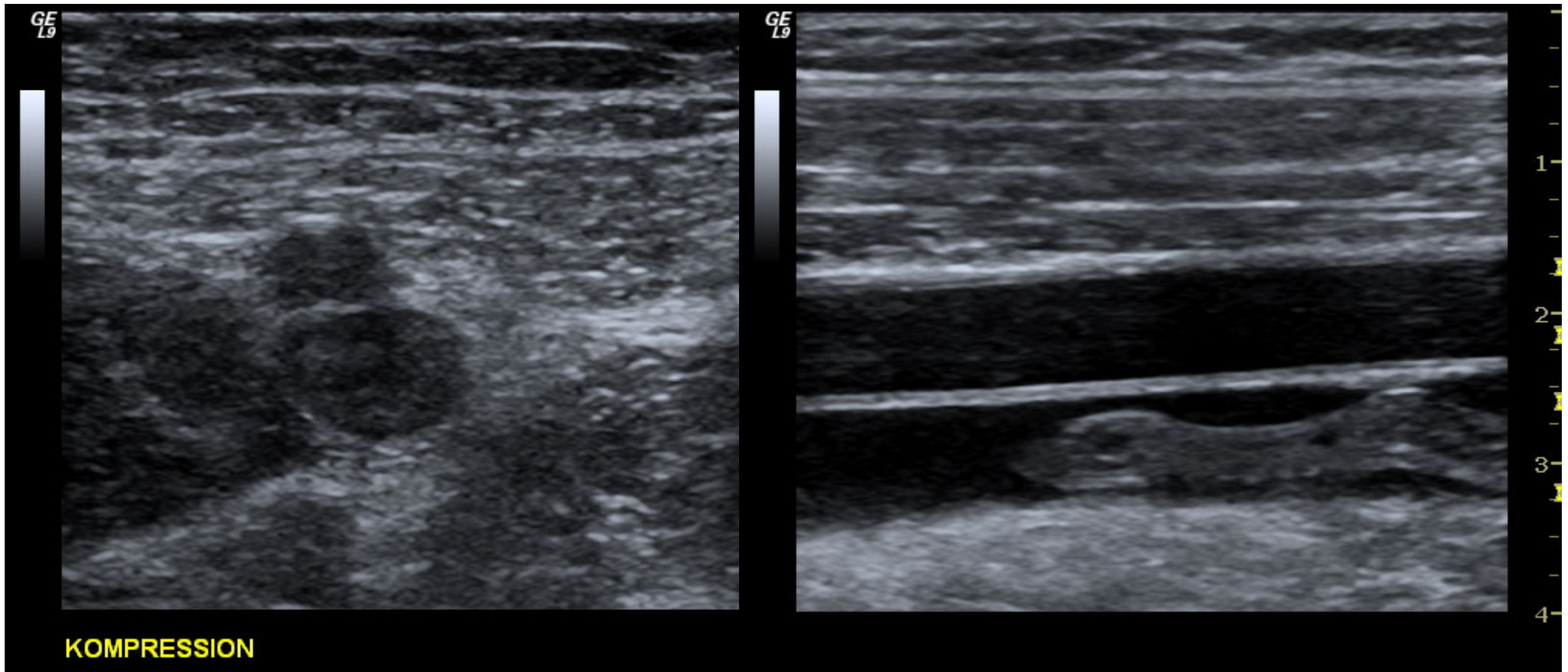
Der Befund soll nachvollziehbar dokumentiert werden.

- **Sensitivität und Spezifität > 95 %**
- **Nicht-invasiv, unbelastend, beliebig wiederholbar**
- **Erfassung häufiger Differentialdiagnosen (z. B. Bakerzyste, Hämatom, Muskelfaserriss) durch simultane Weichteilsonographie**



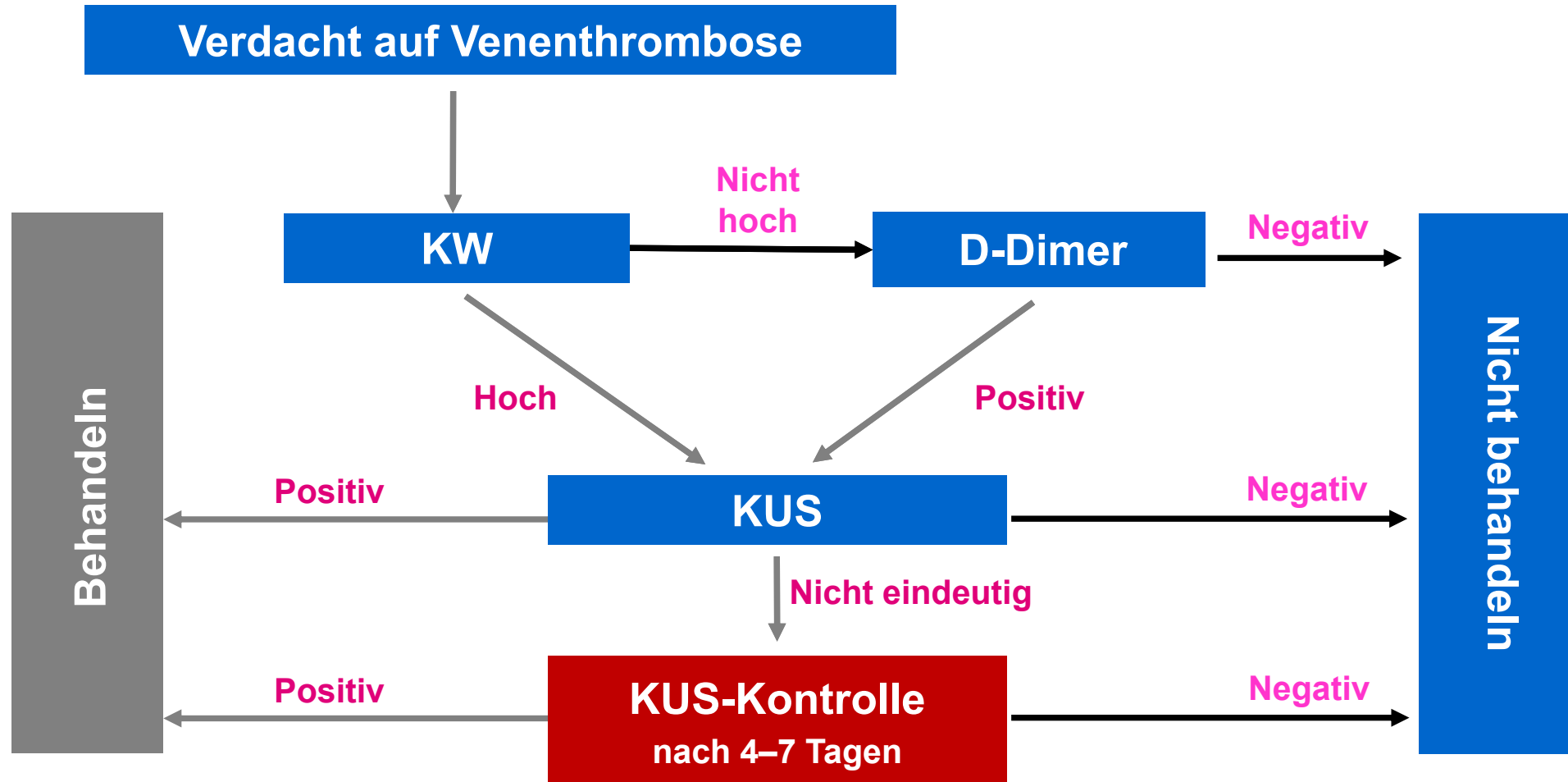
Eigene Abbildung

Kompressionssonographie: Beispiel einer frischen Thrombose



Eigene Abbildung

Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Venenthrombose



KW = Klinische Wahrscheinlichkeit, KUS = Kompressionsultraschall

Welche weitere Diagnostik ist sinnvoll?

Thrombophilie-Screening:

Ein Thrombophilie-Screening ist nur dann sinnvoll, wenn sich aus dem Ergebnis therapeutische Konsequenzen ableiten lassen.

Nur in wenigen Fällen kann die Kenntnis einer Thrombophilie die Wahl des Antikoagulanz oder die Intensität der Antikoagulation beeinflussen (z.B. Antiphospholipid-Syndrom), weswegen eine Abklärung in der Phase der Initial- und Erhaltungstherapie einer VTE in der Regel entbehrlich ist.

Malignom-Screening:

Bei ätiologisch ungeklärter Venenthrombose sollte die Abklärung auf ein möglicherweise zugrunde liegendes Malignom erfolgen.

Die Auswahl der Diagnostik richtet sich nach der Anamnese sowohl nach alters- und auch nach geschlechtsspezifischer Risikokonstellation.

Therapie: Kompressionstherapie

Bei Vorliegen einer venösen Stauungssymptomatik soll, bei tiefer Beinvenenthrombose, eine Kompressionstherapie frühzeitig (d.h. innerhalb von 24 Stunden) nach Diagnosestellung der Thrombose begonnen werden.

Die sofortige Kompressionstherapie und die Mobilisierung nach Diagnosestellung führt zu einer rascheren Schmerz- und Ödemreduktion. Damit ist auch eine verlängerte schmerzfreie Gehstrecke verbunden.



Eigene Abbildung

Venöse Thromboembolie: Therapie unter Berücksichtigung verschiedener Vorerkrankungen

Gliederung

- Bedeutung der VTE und Diagnostik der Phlebothrombose
- **Initiale Pharmakotherapie:**
 - bei Hypermenorrhoe
 - bei Adipositas
- Verlängerte Erhaltungstherapie bei Rezidiven der VTE
- Therapie der TVT bei Tumorpatienten
- Perioperatives Management

Fall 1

Patientin mit frischer Unterschenkelvenenthrombose

- **43-jährige Patientin mit seit 7 Tagen bestehenden Schmerzen im rechten Unterschenkel**
 - **Anamnese:**
 - **Urlaubsreise mit täglich 5-stündiger Autofahrt**
 - **keine Vorerkrankungen**
 - **einzigste Medikation: orale Ovulationshemmung aufgrund von Hypermenorrhoe**
 - **Diagnostik:**
 - **Farbduplexsonographie: frische Phlebothrombose der Vv. fibulares und Vv. tibiales posteriores**
 - **Labor: Kreatinin 0,9 mg/dl, GFR 88 mg/dl, Quick-Wert und PTT normal, BB mit normaler Thrombozytenzahl**
 - **Therapie:**
 - **Kompression mit Kurzzugbinden**
 - **Einleitung der Antikoagulation**
- **Welches Antikoagulans würden Sie wählen?**

Fall 1

Frage zur Therapie

Welches Antikoagulans würden Sie wählen?

- 1. Niedermolekulares Heparin und überlappende Einstellung auf Vitamin-K-Antagonist für 3 Monate**
- 2. Rivaroxaban 15 mg 2x tgl. für 21 Tage und 20 mg 1x tgl. für 3 Monate**
- 3. Apixaban 10 mg 2x tgl. für 7 Tage und 5 mg 2x tgl. für 3 Monate**
- 4. Niedermolekulares Heparin für 5 Tage und Dabigatran 150 mg 2x tgl. für 3 Monate**
- 5. Niedermolekulares Heparin für 5 Tage und Edoxaban 60 mg 1x tgl. für 3 Monate**

Zugelassene Substanzen zur Therapie der tiefen Beinvenenthrombose

Parenterale Antikoagulanzen und therapeutische Dosierungen bei venöser Thromboembolie und GFR > 30ml/min

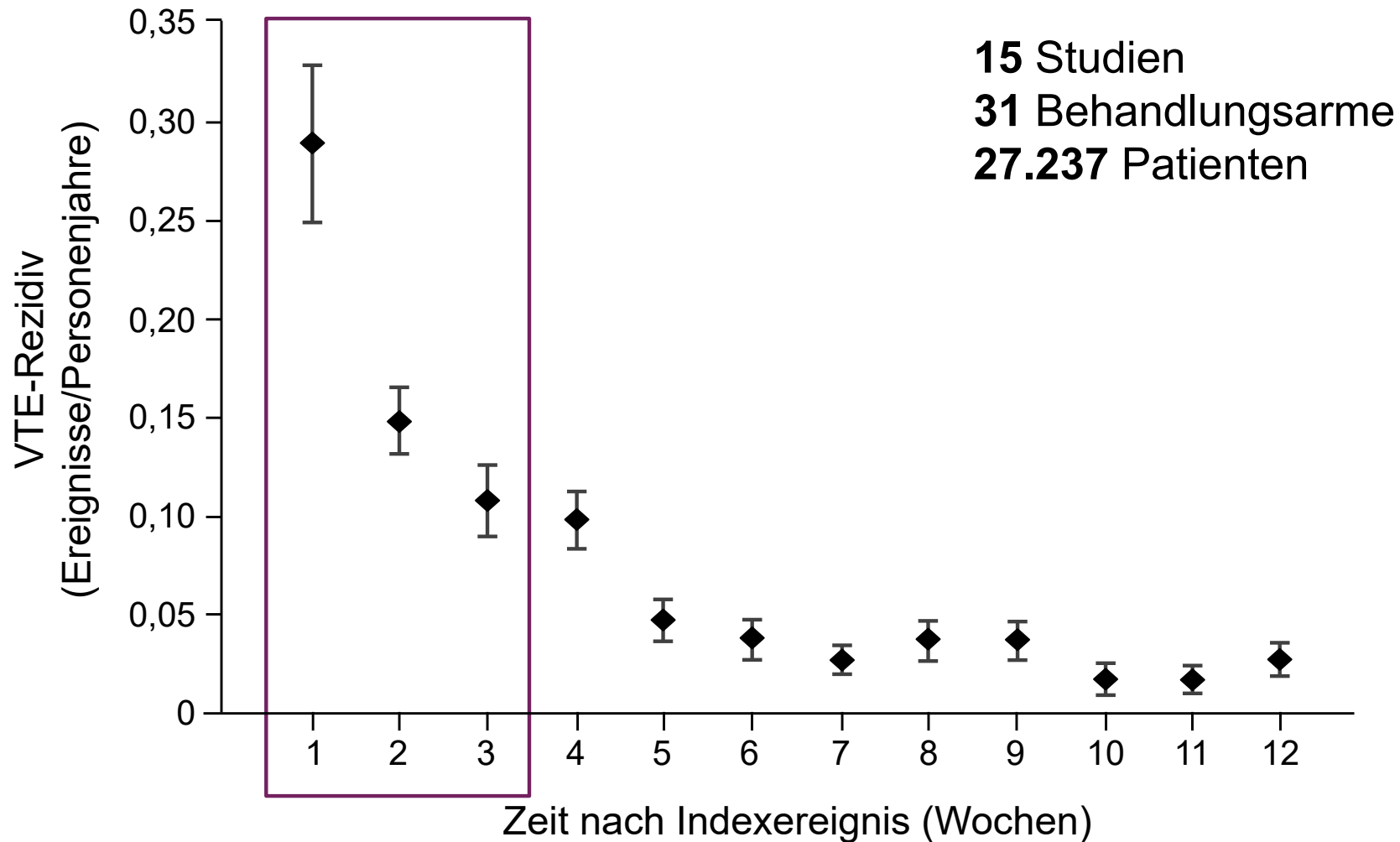
Wirkstoff	Therapeutische Dosierung für Initial- und Erhaltungstherapie
<i>Niedermolekulare Heparine (NMH)</i>	
Certoparin	2 x 8.000 IE/d s.c.
Dalteparin	2 x 100 IE/kg KG s.c. oder 1 x 200 IE/kg KG s.c.
Enoxaparin	2 x 100 IE/kg KG s.c. oder 1 x 150 IE/kg KG s.c.
Nadroparin	2 x 86 IE/kg KG s.c. oder 1 x 171 IE/kg KG s.c.
Reviparin	2 x 2.863 IE/d s.c. bei KG 45-60 kg 2 x 3.436 IE/d s.c. bei KG 46-60 2 x 5.153 IE/d s.c. bei KG > 60 kg
Tinzaparin	1 x 175 IE/kg KG s.c.
<i>Synthetisches Pentasaccharid</i>	
Fondaparinux	1 x 7,5 mg/d s.c. (1 x 5 mg/d s.c. bei KG < 50 kg; 1 x 10 mg/d s.c. bei KG > 100 kg)
<i>Unfraktioniertes Heparin (UFH)</i>	
Heparin-Calcium	Initialer Bolus mit 80 IE/kg i.v., danach Infusion mit 15-20 IE/kg KG/h und Anpassung an die Ziel-aPTT
Heparin-Natrium	

Zugelassene Substanzen zur Therapie der tiefen Beinvenenthrombose

Orale Antikoagulation: Initiale Antikoagulation und Erhaltungstherapie bei venöser Thromboembolie

Wirkstoff	Initialtherapie	Erhaltungstherapie	Anwendung bei Niereninsuffizienz möglich ohne Dosisreduktion
Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK)			
Apixaban	2 x 10 mg/Tag p.o. für 7 Tage	2 x 5 mg/Tag	GFR $\geq$ 15 ml/min
Dabigatran	NMH oder FDX s.c. oder UFH i.v. in Therapiedosis für mind. 5 Tage	2 x 150 mg/Tag	GFR $\geq$ 30 ml/min
Edoxaban	NMH oder FDX s.c. oder UFH i.v. in Therapiedosis für mind. 5 Tage	1 x 60 mg/Tag	GFR $\geq$ 50 ml/min
Rivaroxaban	2 x 15 mg/Tag p.o. für 21 Tage	1 x 20 mg/Tag	GFR $\geq$ 15 ml/min
Vitamin K-Antagonisten (VKA)			
Phenprocoumon	6 mg (2 Tbl.) an Tag 1 und 2, überlappend NMH oder FDX s.c. oder UFH i.v. in Therapiedosis bis INR $\geq$ 2	Individuelle Dosierung (INR-Ziel 2-3)	bei CKD 4 u. 5 <i>standard-of-care</i> , obwohl bei manifester Niereninsuffizienz laut Fachinformation kontraindiziert
Warfarin	2,5-5 mg an Tag 1 und 2, überlappend NMH oder FDX s.c. oder UFH i.v. in Therapiedosis bis INR $\geq$ 2		

Initiale Therapie der venösen Thromboembolie: Intensivierte Antikoagulation sofort nach Diagnosestellung



Die Rezidivrate ist in den ersten 3 Wochen am höchsten.

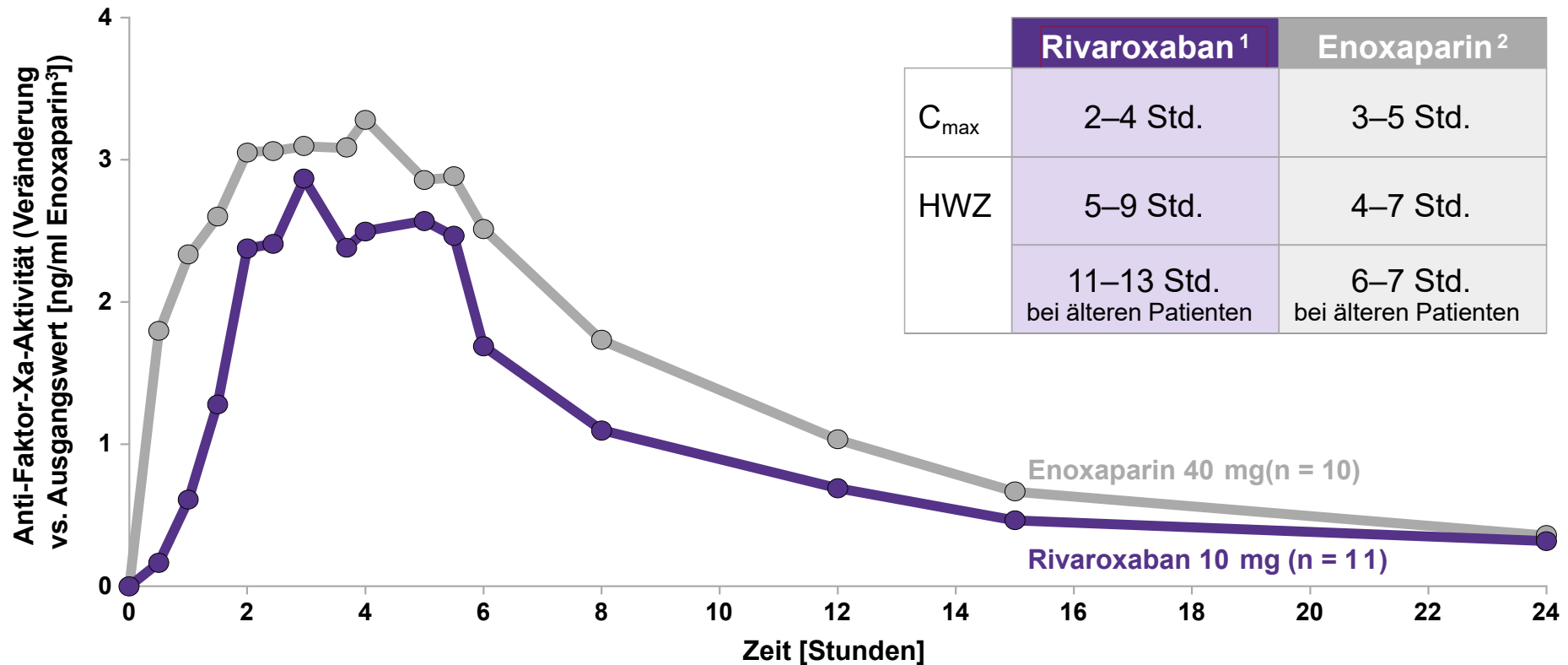
Charakteristika von VKA und nicht-Vitamin-K-antagonistischen oralen Antikoagulanzen (NOAK)

	Warfarin	Acenocoumarol	Phenprocoumon	Dabigatran-Etexilat	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Target	Vit.K-Epoxid-reduktase	Vit.K-Epoxid-reduktase	Vit.K-Epoxid-reduktase	Faktor II	Faktor Xa	Faktor Xa	Faktor Xa
Pro-Drug	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
HWZ (h)	20-60	8-11	120-144	12-17	5-9	9-14	10-14
Peak Effekt (h)	72-96	36-48	48-72	2	2-3	3	1-2
Wirkdauer	2-5 Tage	> 48 h	7-14 Tage	24-36 h	24 h	24 h	24 h
Metabolisierung	CYP P450	CYP P 450	CYP P 450	P-GP	CYP P 450 P-GP	CYP 450 P-GP	Hydrolyse (CYP3A4/5)* P-GP
Elimination	Hepatisch	60% renal 29% fäkal	63% renal 33% fäkal	85% renal 6% fäkal	66% renal 28% fäkal	25% renal	50% renal
Bioverfügbarkeit %	79-100	60	> 99	6,5	80	66	62

Pharmakokinetik von Rivaroxaban

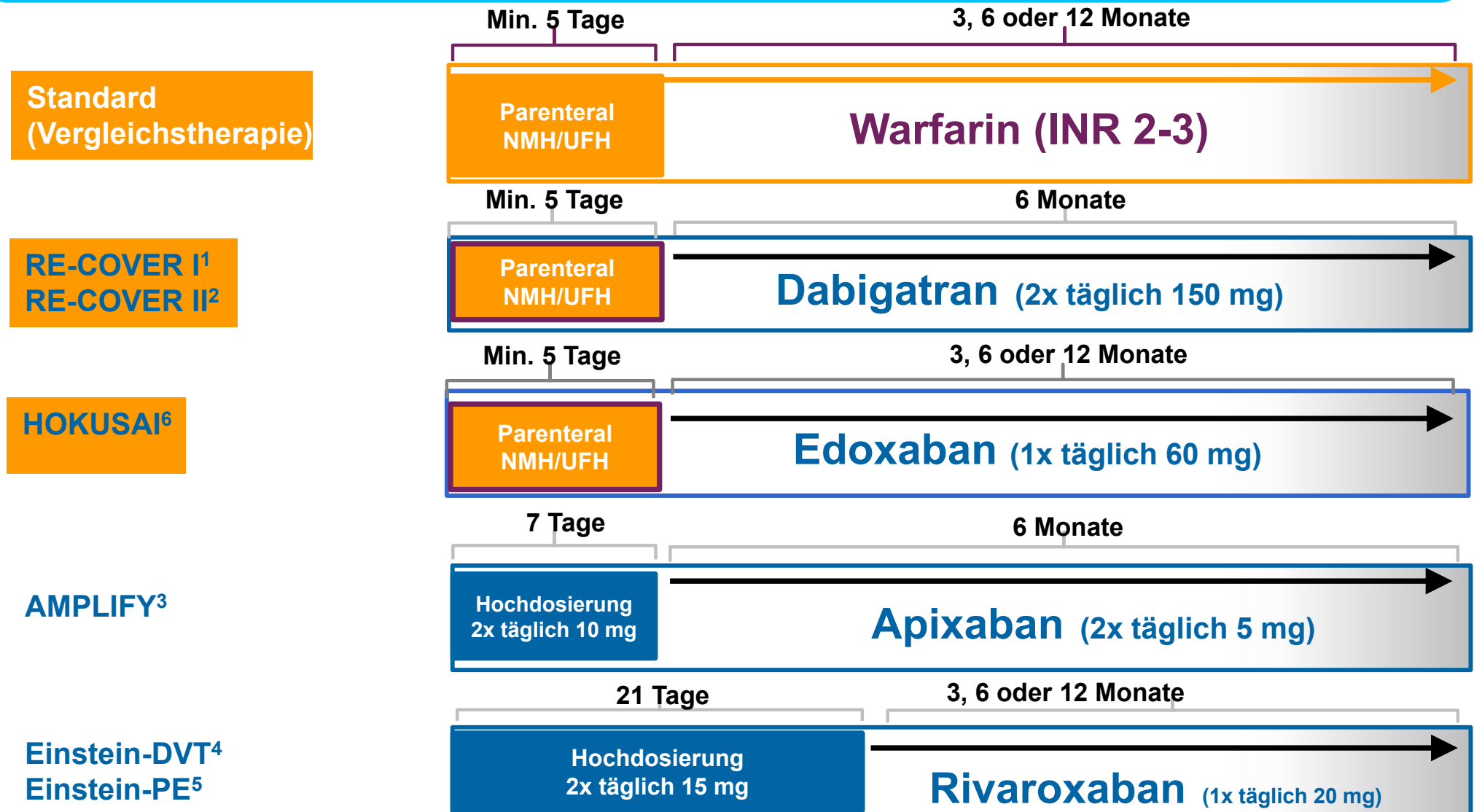
Anti-Faktor-Xa-Aktivität

Rivaroxaban 10 mg und Enoxaparin subkutan 40 mg, jeweils allein bei gesunden männlichen Probanden



$C_{\max}$ = maximale Plasmakonzentration, HWZ = Halbwertszeit

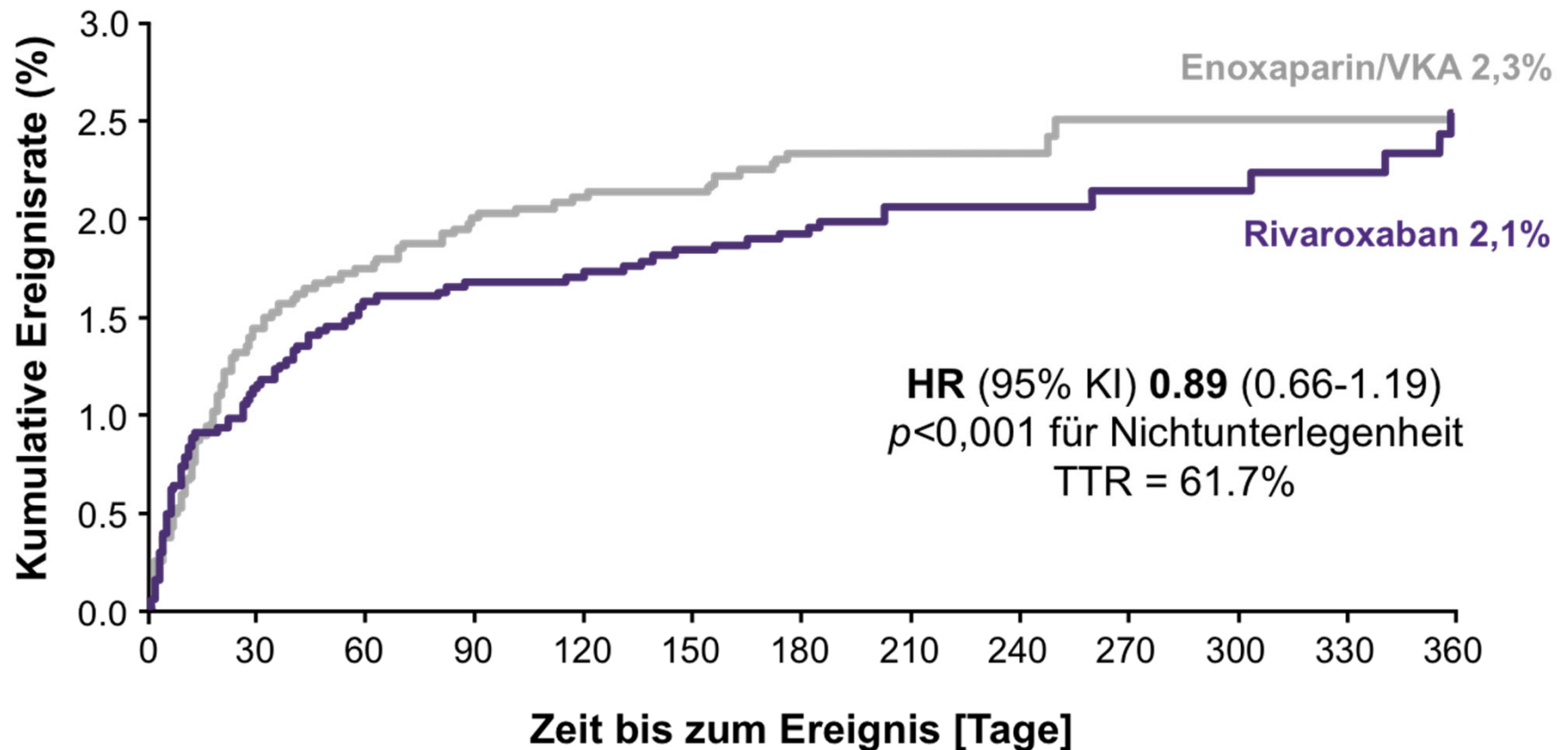
Studiendesigns zur VTE-Therapie mit VKAs und NOAKs



1. RE-COVER: Schulman S et al. NEJM 2009; 361:2342-52. 2. RE-COVER II: Schulman S et al. Circulation 2014. 3. AMPLIFY: Agnelli G. et al. NEJM 2013; 369:799-80. 4. EINSTEN-DVT: The EINSTEN. Investigators NEJM 2010; 363: 2499-2510. 5. EINSTEN-PE: The EINSTEN-PE Investigators NEJM 2012; 366: 1287-97. 6. The HOKUSAI VTE Investigators: NEJM 2013;369:1406-15

EINSTEIN gepoolte Analyse

Erste rezidivierende VTE: Rivaroxaban / Standard (primärer Wirksamkeitseckpunkt)



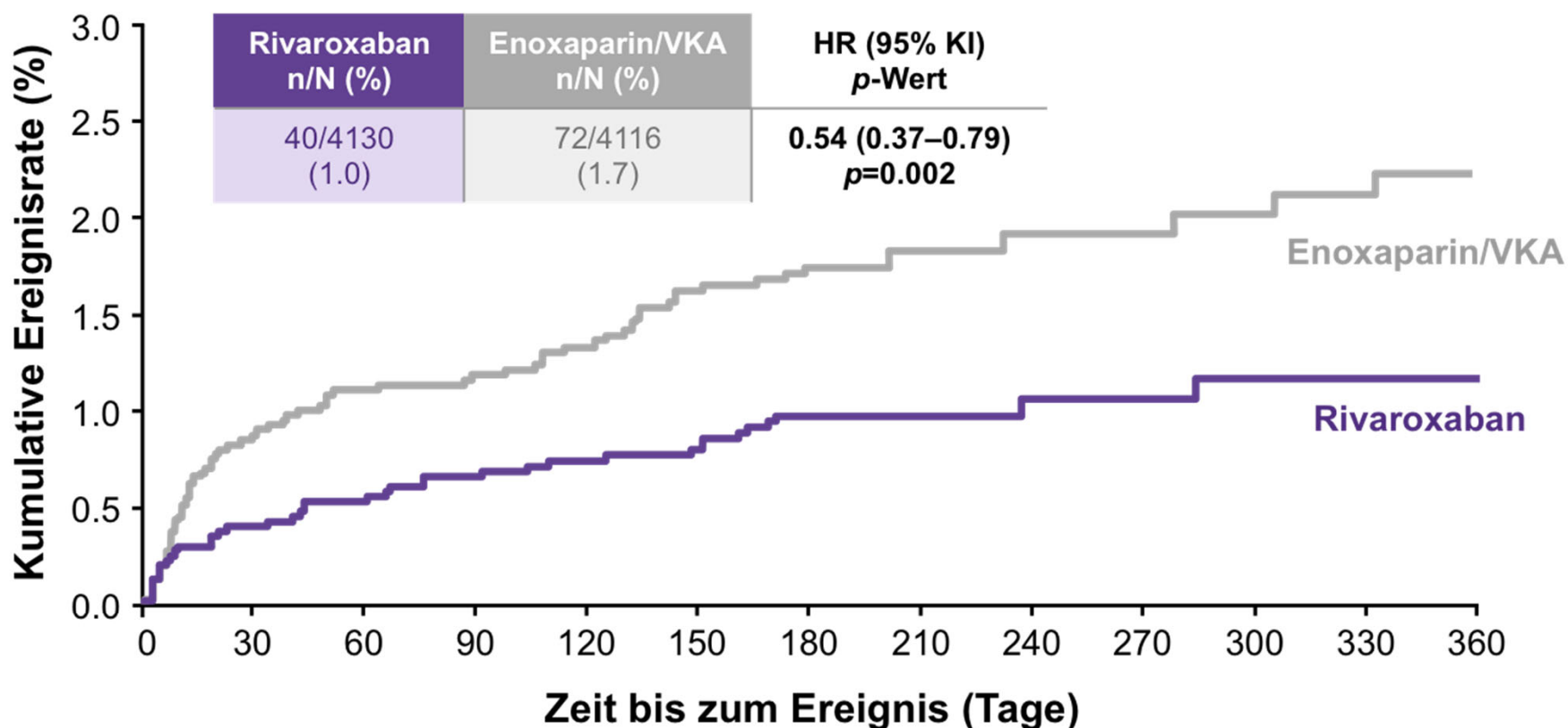
Anzahl der Patienten

Rivaroxaban	4150	4018	3969	3924	3604	3579	3283	1237	1163	1148	1102	1034	938
Enoxaparin/VKA	4131	3932	3876	3826	3523	3504	3236	1215	1149	1109	1071	1019	939

HR = hazard ratio, ITT = intention-to-treat, TTR = Zeit im therapeutischen Bereich, VKA = Vitamin-K-Antagonist, VTE = venöse Thromboembolie

EINSTEIN gepoolte Analyse

Erste schwere Blutung: Rivaroxoban / Standard (sekundärer Sicherheitsendpunkt)



Anzahl der Patienten

Sicherheitspopulation

Rivaroxaban	4130	3921	3862	3611	3479	3433	2074	1135	1095	1025	969	947	499
Enoxaparin/VKA	4116	3868	3784	3525	3394	3348	1835	1109	1065	990	950	916	409

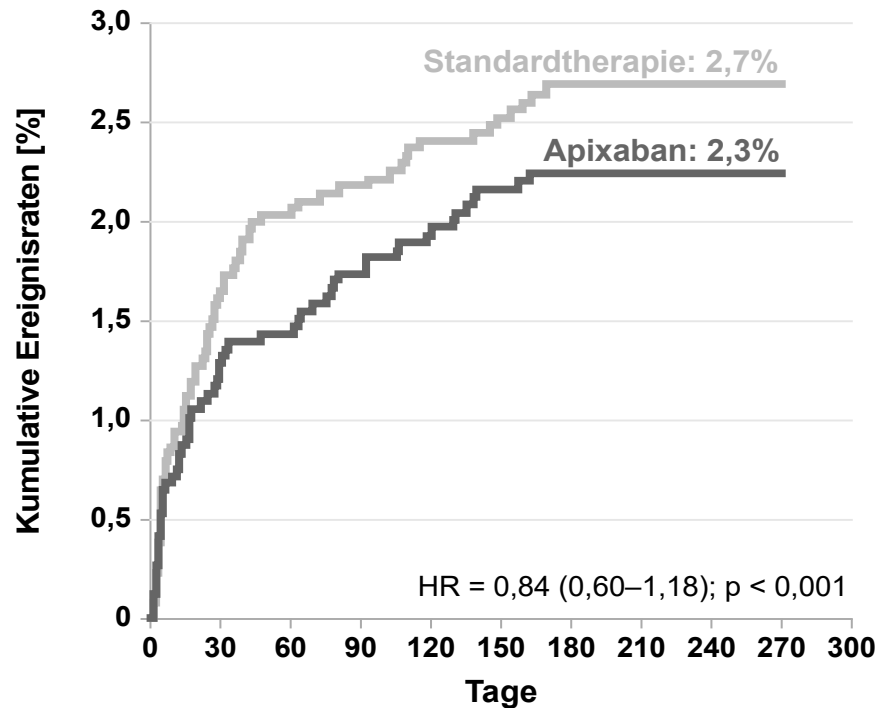
HR = hazard ratio, VKA = Vitamin-K-Antagonist

Primärer Sicherheitsendpunkt: Schwere und nicht-schwere klinisch relevante Blutungen: nicht signifikant unterschiedlich

AMPLIFY

Wirksamkeit und Sicherheit: Apixaban / Standard

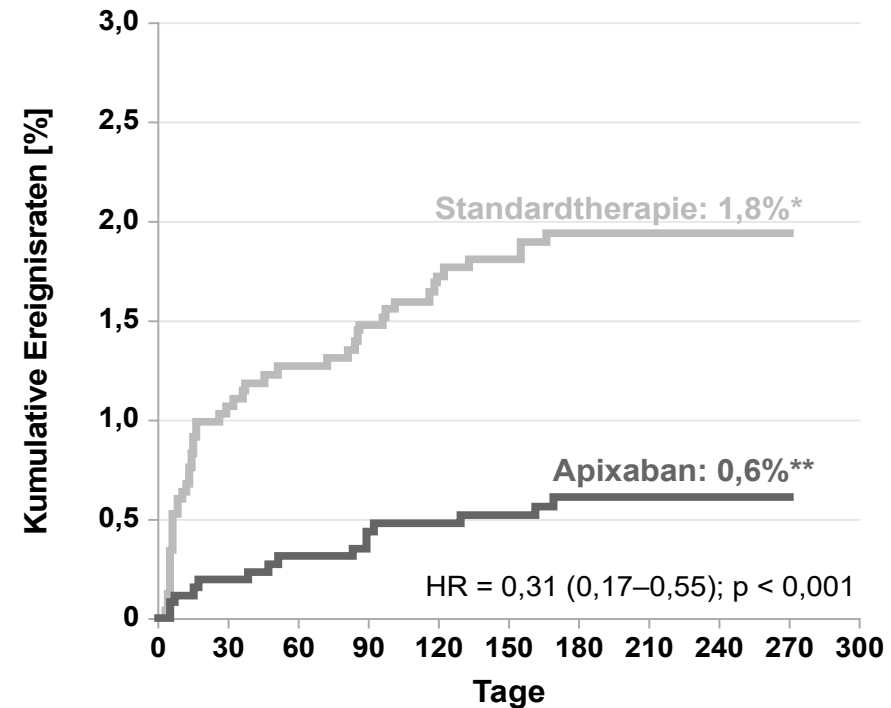
Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Symptomatische VTE/VTE-Tod



Einschlusskriterien***:

- Index-Ereignis unprovoked VTE oder provozierte VTE mit ≥ 1 Risikofaktor für Rezidiv
- TVT oder LE

Primärer Sicherheitsendpunkt: Schwere Blutungen



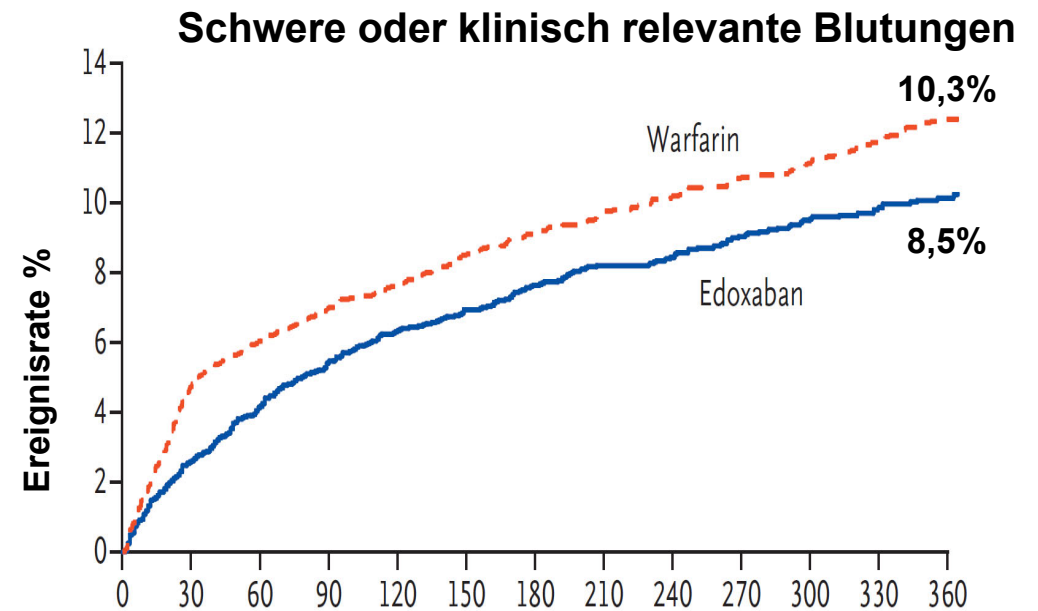
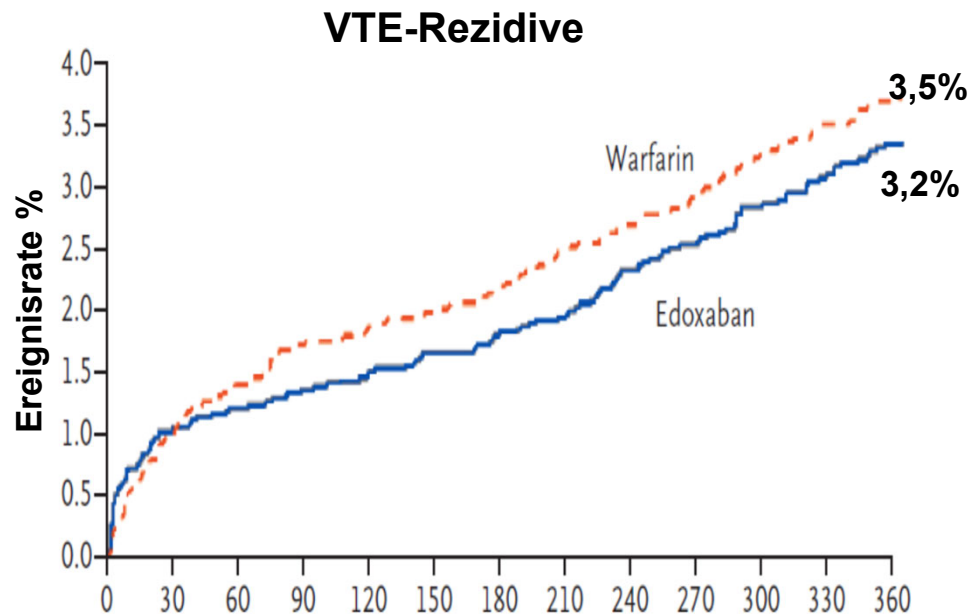
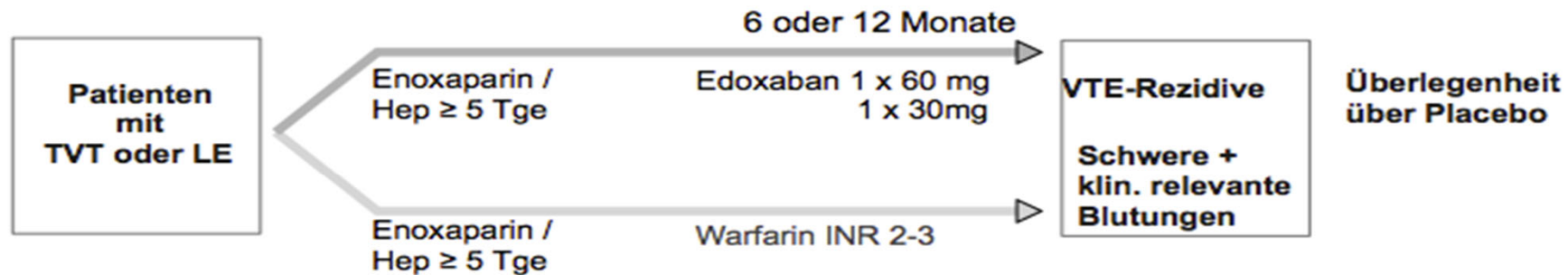
Ausschlusskriterien***:

- Provoked VTE without persisting risk factors
- Less than 6 months planned AK
- Patients with tumor- and NMH-therapy
- Patients with increased bleeding risk (div. criteria)

* Anzahl der Ereignisse/Anzahl der Patienten: 49/2689; ** Anzahl der Ereignisse/Anzahl der Patienten: 15/2676; *** nicht beschränkt auf die genannten Kriterien; HR = hazard ratio, NMH = niedermolekulare Heparine, TVT = tiefe Venenthrombose, VTE = venöse Thromboembolie

Hokusai-VTE

Wirksamkeit und Sicherheit: Edoxaban / Standard

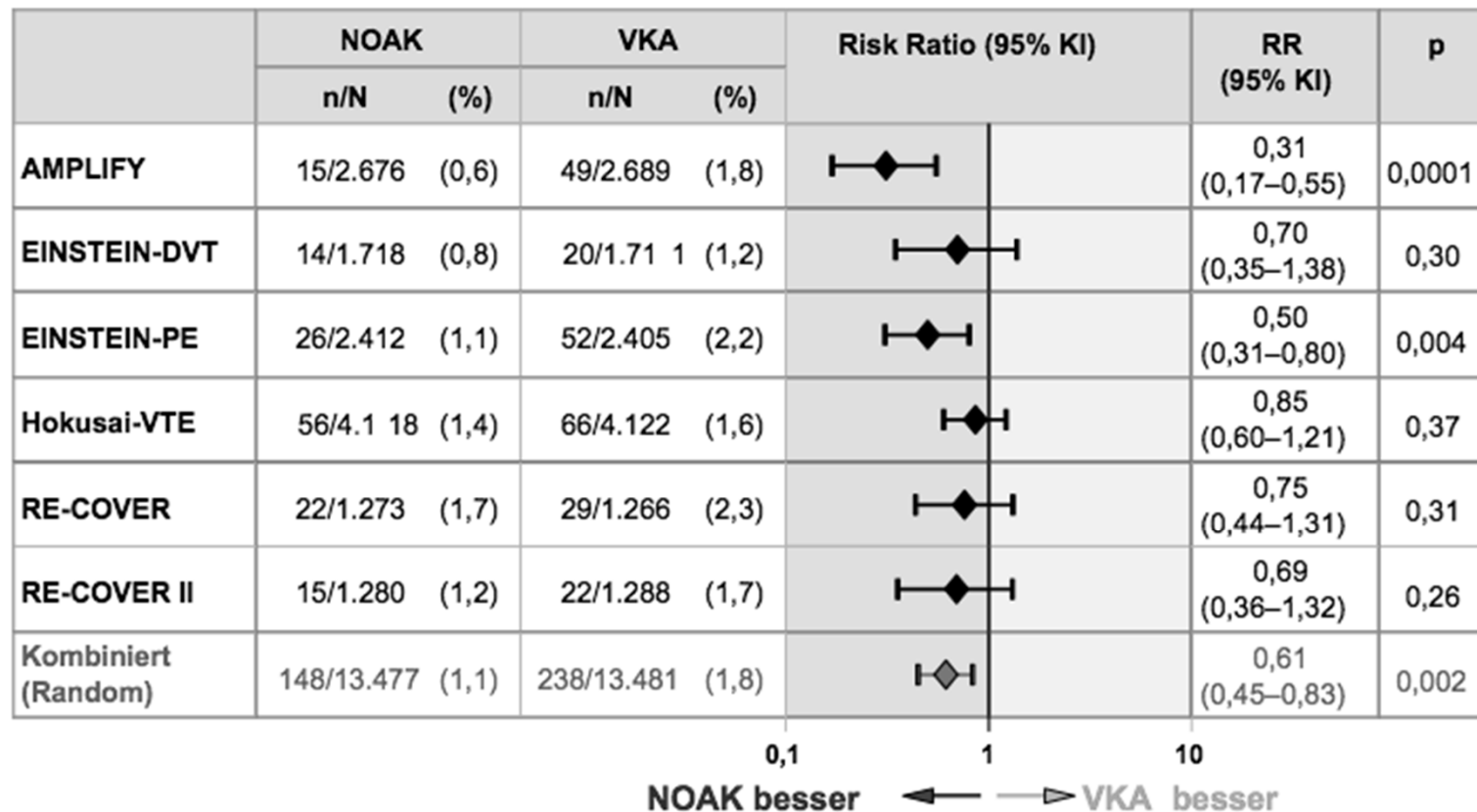


Ca. 17 % der Patienten bekamen 30 mg von Anfang an; 40 % der Patienten wurden über 12 Monate behandelt.

Studienergebnisse VTE

Schwere Blutungen unter NOAK vs. VKA

Metaanalyse der Studien zur Therapie der VTE mit 27023 Patienten



Head-to-Head-Vergleiche liegen nicht vor, ein direkter Vergleich zwischen den einzelnen Substanzen kann daher nicht gemacht werden.

KI = Konfidenzintervall, NOAK = nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen, RR = relatives Risiko, VKA = Vitamin-K-Antagonist, VTE = venöse Thromboembolie

Fall 2

Patientin mit frischer Ober- und Unterschenkelvenenthrombose und Lungenembolie

- 60-jährige Patientin mit seit 10 Tagen bestehender Umfangsvermehrung des linken Beines und reduzierter Belastbarkeit mit Belastungsdyspnoe ohne Immobilisierung
- Diagnostik:
 - Symptomorientierte klinische Untersuchung:
Guter AZ und adipöse EZ (182 cm, 130 kg, BMI 39,2 kg/m²). Im Stehen zeigt sich eine Umfangsvermehrung der linken Wade.
Hauptstammvarikosis der V. saphena parva links.
 - Labor:
Kreatinin: 0,88 mg/dl
Quick-Wert, PTT und Thrombozytenzahl nl.
 - Farbduplexsonographie:
Frische Phlebothrombose der distalen V. fem. superficialis, V. poplitea, tiefen dorsalen US-Vene und Muskelvene des Msc. gastrocnemius medialis li.
 - Thorakales Spiral-CT:
Segmentale LAE bds. ohne Nachweis einer akuten Rechtsherzbelastung



Eigene Abbildung

Fall 2

Frage zur Therapie

Welches Antikoagulans würden Sie in welcher Dosis wählen?

- 1. Niedermolekulares Heparin gewichtsadaptiert (1 mg/kg Körpergewicht) 1x oder 2x tgl. s.c. für mindestens 3 Monate**
- 2. Fondaparinux 10 mg 1x tägl. s.c. für mindestens 3 Monate**
- 3. Niedermolekulares Heparin (1 mg/kg KG 1 oder 2x tgl.) oder Fondaparinux (10 mg 1x tgl.) und überlappende Einstellung auf Marcumar für mindestens 3 Monate**
- 4. Rivaroxaban 15 mg 2x tgl. für 21 Tage, danach 20 mg 1x tgl. für 3 Monate**
- 5. Apixaban 10 mg 2x tgl. für 7 Tage, danach 5 mg 2x tgl. für 3 Monate**

Körpergewichtsadaptierte Behandlung mit Tinzaparin bei Patienten mit Übergewicht

- **Fragestellung:** Führt die Antikoagulation mit Tinzaparin bei einer Dosierung von 175 I.E./kg Körpergewicht bei adipösen Erwachsenen zur Überdosierung?
- **Einschlusskriterien:** BMI > 35 kg/m², GFR > 20 ml/min
- **Baseline-Charakteristika:**
 - BMI: 36-75 kg/m²
 - Indikation für Antikoagulation: TVT 15 %, LE 15 %, Vorhofflimmern 20 %, periphere art. Erkrankung 15 %, art. Thromboembolie 10 %, linksventrikulärer Thrombus 5 %
- **Tinzaparin-Dosis:**
 - 175 IE/kg KG
 - Mediane Dosis: 23.000 IE (von 94-105kg: 18.000 IE bis 212-223kg: 38.000 IE)
- **Ergebnisse:**
 - Während des Behandlungszeitraumes kam es zu keinen Thrombosen oder schweren Blutungen.
 - Die Anti-Xa-Aktivität war bei den adipösen, hospitalisierten Patienten vergleichbar mit der Anti-Xa-Aktivität gesunder Probanden.

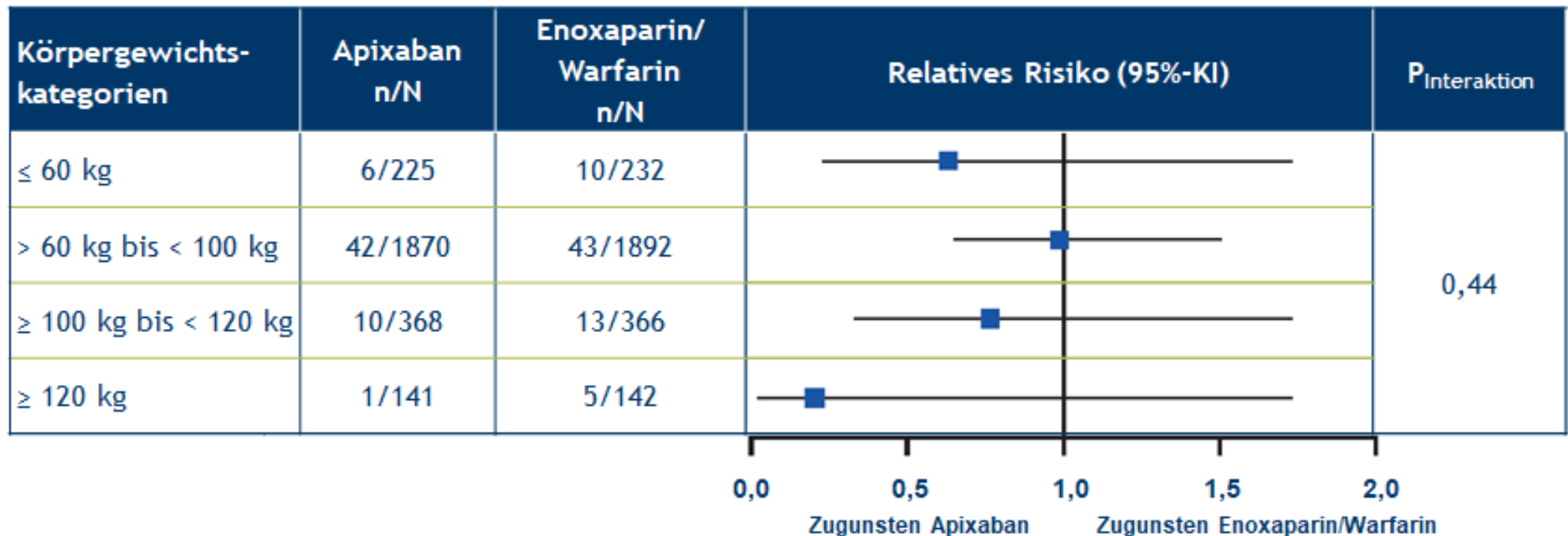
Zugelassene Substanzen zur Therapie der tiefen Beinvenenthrombose

Parenterale Antikoagulanzen und therapeutische Dosierungen bei venöser Thromboembolie und GFR > 30ml/min

Wirkstoff	Therapeutische Dosierung für Initial- und Erhaltungstherapie
<i>Niedermolekulare Heparine (NMH)</i>	
Certoparin	2 x 8.000 IE/d s.c.
Dalteparin	2 x 100 IE/kg KG s.c. oder 1 x 200 IE/kg KG s.c.
Enoxaparin	2 x 100 IE/kg KG s.c. oder 1 x 150 IE/kg KG s.c.
Nadroparin	2 x 86 IE/kg KG s.c. oder 1 x 171 IE/kg KG s.c.
Reviparin	2 x 2.863 IE/d s.c. bei KG 45-60 kg 2 x 3.436 IE/d s.c. bei KG 46-60 2 x 5.153 IE/d s.c. bei KG > 60 kg
Tinzaparin	1 x 175 IE/kg KG s.c.
<i>Synthetisches Pentasaccharid</i>	
Fondaparinux	1 x 7,5 mg/d s.c. (1 x 5 mg/d s.c. bei KG < 50 kg; 1 x 10 mg/d s.c. bei KG > 100 kg)
<i>Unfraktioniertes Heparin (UFH)</i>	
Heparin-Calcium	Initialer Bolus mit 80 IE/kg i.v., danach Infusion mit 15-20 IE/kg KG/h und Anpassung an die Ziel-aPTT
Heparin-Natrium	

AMPLIFY – Subgruppenanalyse Adipositas: VTE-Rezidive oder VTE-bedingte Todesfälle nach Körpergewichtskategorie

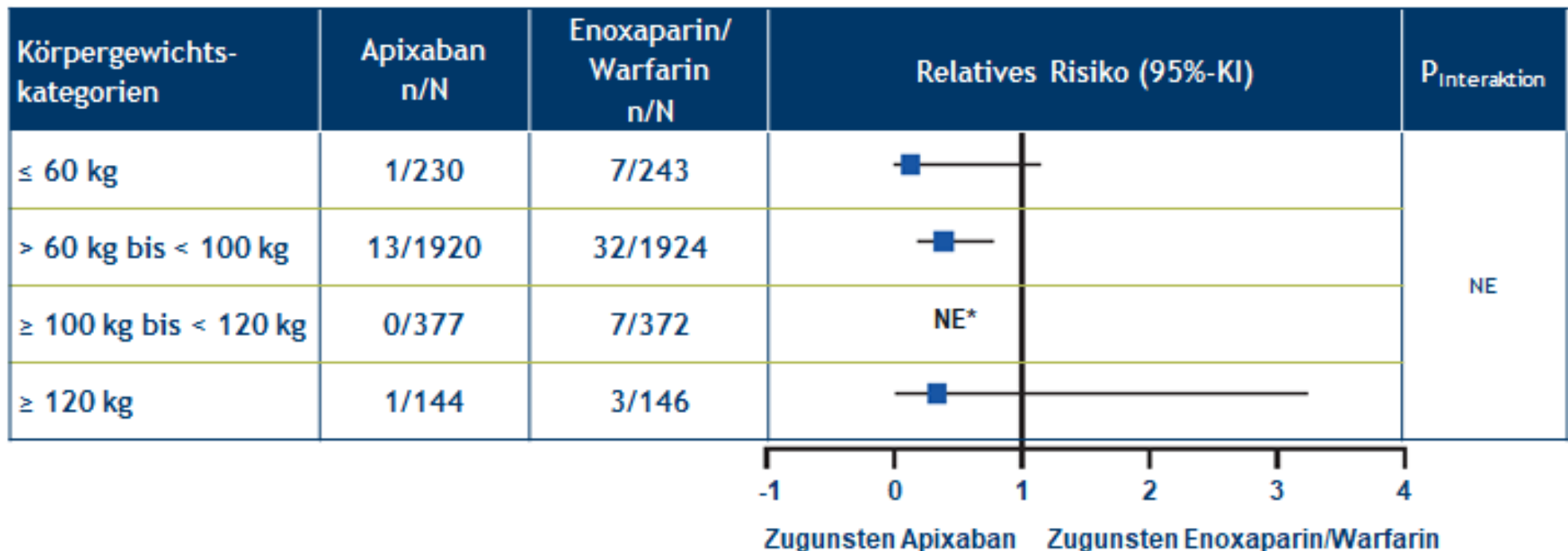
Die Raten von VTE-Rezidiven oder VTE-bedingten Todesfällen waren zwischen mit Apixaban und Enoxaparin/Warfarin behandelten Patienten in allen Körpergewichtskategorien vergleichbar ($P_{\text{Interaktion}} = 0,44$).



KI = Konfidenzintervall, VTE = venöse Thromboembolie

AMPLIFY– Subgruppenanalyse Adipositas: Schwere Blutungen nach Körpergewichtskategorie

Die Raten schwerer Blutungen waren bei mit Apixaban behandelten Personen im Vergleich zu Enoxaparin/Warfarin in allen Körpergewichtskategorien niedriger.



KI = Konfidenzintervall, NE = nicht bewertbar (not estimable)

Therapie-Empfehlung bei Patienten mit Adipositas und venöser Thromboembolie

Die ISTH empfiehlt in ihren aktuellen Leitlinien zur Behandlung der venösen Thromboembolie:

- **Bei adipösen Patienten (BMI bis 40 kg/m² oder Gewicht bis 120 kg) sind alle NOACs geeignet.³**
- **Bei krankhaft adipösen Patienten (BMI > 40 kg/m² oder Gewicht > 120 kg) Apixaban oder Rivaroxaban in der Standarddosierung. Für Apixaban* gibt es weniger unterstützende Daten als für Rivaroxaban. VKA, NMH (gewichtsadaptierte Dosierung) und Fondaparinux sind ebenfalls Optionen. Dabigatran und Edoxaban werden nicht empfohlen.³**

Die Amplify Post-hoc-Analyse wurde später veröffentlicht und ist daher nicht Bestandteil der ISTH-Empfehlung.

BMI: Body-Mass-Index; NMH: Niedermolekulares Heparin; VKA: Vitamin-K-Antagonist; VTE: Venöse Thromboembolie; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

Venöse Thromboembolie: Therapie unter Berücksichtigung verschiedener Vorerkrankungen

Gliederung

- Bedeutung der VTE und Diagnostik der Phlebothrombose
- Initiale Pharmakotherapie:
 - bei Hypermenorrhoe
 - bei Adipositas
- **Verlängerte Erhaltungstherapie bei Rezidiven der VTE**
- Therapie der TVT bei Tumorpatienten
- Perioperatives Management

Fall 3

Patient mit aktueller Muskelvenenthrombose

- **Erstvorstellung:** 57-jähriger Patient mit ziehenden Schmerzen und Schwellung am rechten Unterschenkel ohne Trauma oder Immobilisation
- **Vorgeschichte :**
 - Z. n. beidseitiger Lungenembolie bei getriggelter OS- und US-TVT rechts 2014
 - Antikoagulation für 6 Mo. mit VKA, Prophylaxe mit NMH in Risikosituationen
 - Z. n. idiopathischer Thrombose der Vv. fibulares & Vv. tibiales posteriores rechts 2015
 - Antikoagulation für 3 Mo. mit Apixaban, dann Risikoprophylaxe mit NMH
 - Umfelddiagnostik und Abklärung auf thrombophile Diathese unauffällig
- **Diagnostik:**
 - Farbduplexsonographie der Beinvenen:
 - frische Muskelvenenthrombose in medialem Anteil des Musculus gastrocnemius rechts
 - thrombotisches Restmaterial in Vena poplitea und Vv. tibiales posteriores rechts
 - Labor: Blutbild, Globalparameter der Gerinnung und Nierenretentionswerte regelrecht
- **Therapie:**
 - Kompression mit Kurzzugbinden
 - Therapie mit Apixaban 10 mg 2x tgl. für 7 Tage, ab 8. Tag Apixaban 5 mg 2x tgl.
 - Wiedervorstellung in 3 Monaten

Fall 3

Wiedervorstellung

- **Klinik:**
 - beschwerdefrei und keine Blutungsneigung
 - Antikoagulation mit Apixaban in der Erhaltungsdosis 5 mg 2x tgl. (1-0-1)
 - konsequentes Tragen des Unterschenkelkompressionsstrumpfes rechts
 - Patientenwunsch: Beendigung der Therapie, Prophylaxe mit NMH in Risikosituationen
- **Farbduplexsonographie der Beinvenen rechts:**
 - kein thrombotisches Material mehr in Muskelvenen des Musculus gastrocnemius
 - thrombotisches Restmaterial in Vena poplitea und Vv. tibiales posteriores
- **Therapie: Antikoagulation über 3 Monate hinaus verlängern?**
- **Ausführliche Aufklärung über Rezidivrisiko anhand der Tabelle der Leitlinie**

Für eine Verlängerung

- Rezidivereignis
- idiopathische Genese
- keine Blutungsneigung
- männliches Geschlecht
- Restmaterial V. poplitea

Gegen eine Verlängerung

- kein bestehender Risikofaktor
- keine thrombophile Diathese
- Patientenwunsch

Fall 3

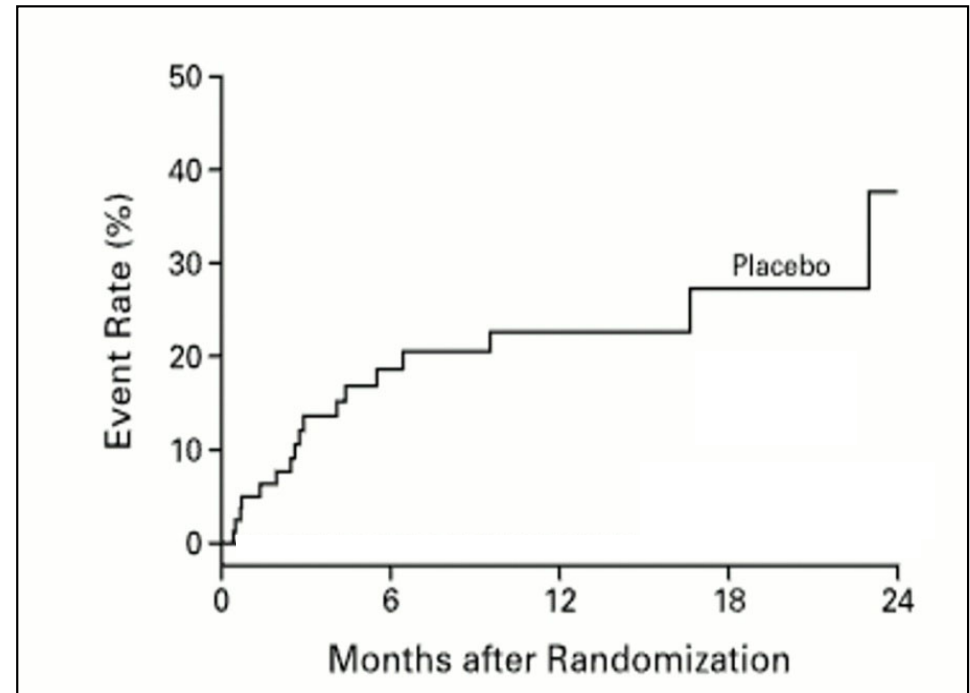
Frage zur verlängerten Erhaltungstherapie

Wie würden Sie entscheiden?

- 1. Beendigung der Antikoagulation mit Apixaban 5 mg 2x tgl. (1-0-1). Nach Beendigung der Therapie mit Apixaban Durchführung einer Thromboseprophylaxe mit NMH in Risikosituationen?**
- 2. Antikoagulation mit Apixaban 5 mg 2x tgl. für weitere 3 Monate und danach Dauerantikoagulation mit Apixaban 2,5 mg 2x tgl.?**
- 3. Antikoagulation mit Apixaban 5 mg 2x tgl. (1-0-1) für weitere 3 Monate, anschließend D-Dimer vor und bei Pausieren von Apixaban messen und dann entscheiden?**

Dauer der Antikoagulation nach TVT

- **Idiopathische Thrombosen** haben nach Beendigung der Antikoagulation eine Rezidivrate von etwa 10 % pro Jahr.
- **Thrombosen mit transientem Auslöser (z. B. postoperativ)** haben eine viel niedrigere Rezidivrate.



Verlängerte Erhaltungstherapie mit Antikoagulanzen

Tab. 3: Kriterien für bzw. gegen eine verlängerte Erhaltungstherapie mit Antikoagulanzen

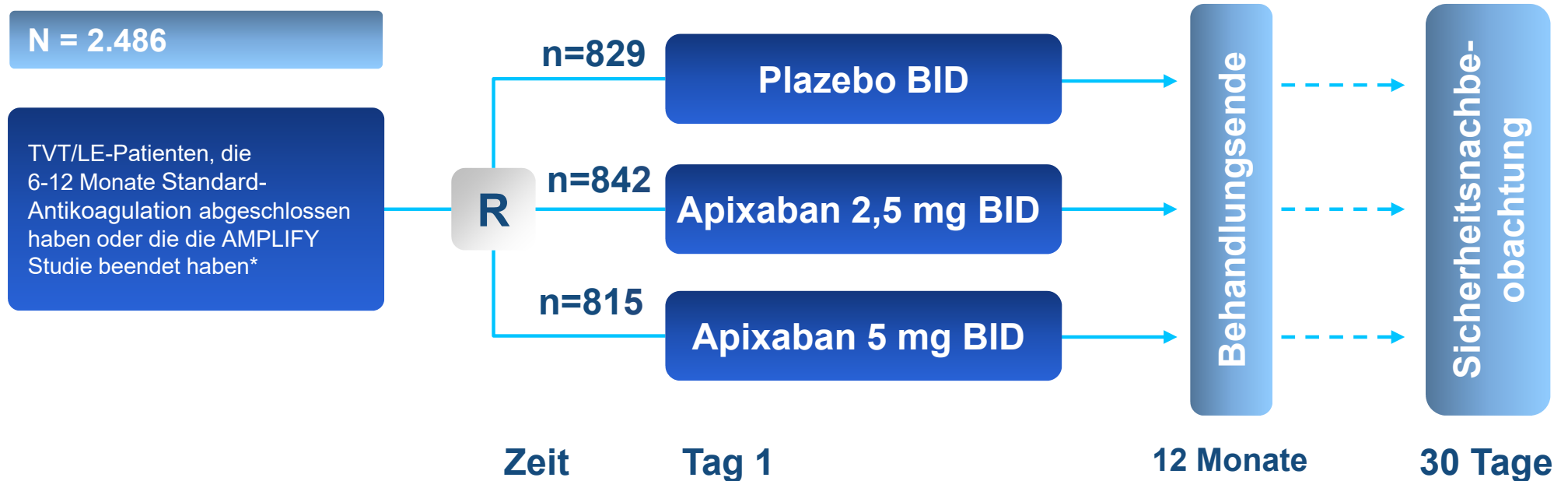
Kriterium	für fortgesetzte Therapie	gegen fortgesetzte Therapie
Risikofaktor	fortbestehend	passager
Genese	unklar	getriggert
Rezidiv	ja	nein
Blutungsrisiko	gering	hoch
Bisherige Antikoagulationsqualität	gut	schlecht
D-Dimere (nach Therapieende)	erhöht	normal
Residualthrombus	vorhanden	fehlend
Geschlecht	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

AMPLIFY-EXT: Studiendesign

12-monatige, doppelblinde plazebokontrollierte Studie



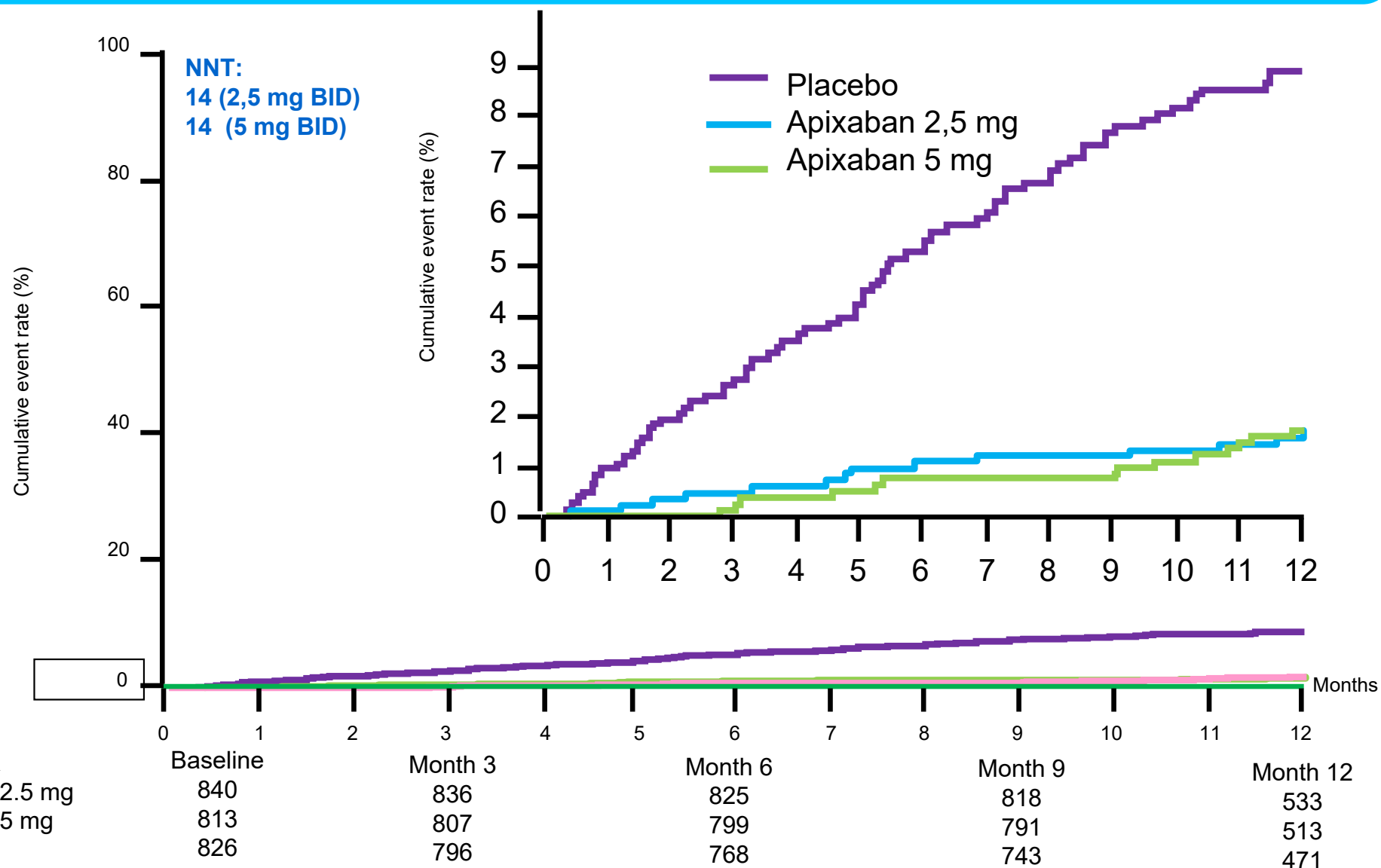
N basiert auf 90 % Teststärke für den Nachweis der Überlegenheit von Apixaban gegenüber Placebo (~60 % RRR), unter Verwendung eines zweiseitigen Tests ($\alpha = 0,05$) für den Vergleich jedes Apixaban-Arms gegenüber Placebo.

* Patienten, bei denen eine Unsicherheit gegeben war bzgl. Weiterführung oder Absetzen der oralen Antikoagulation (Clinical Equipoise)

AMPLIFY-EXT: Wirksamkeit

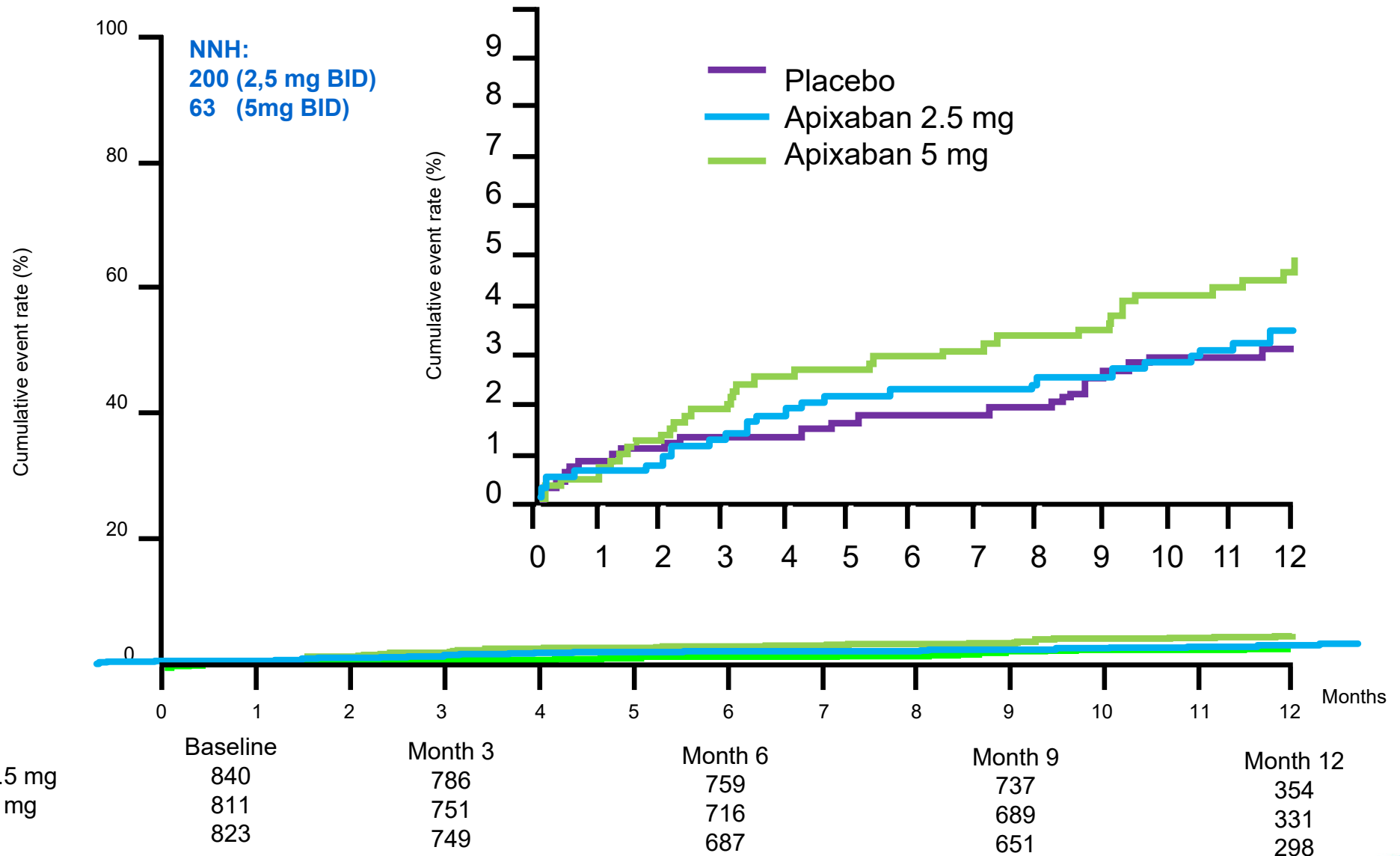
Nicht tödliche oder tödliche VTE

(sekundärer Endpunkt)



AMPLIFY-Ext:

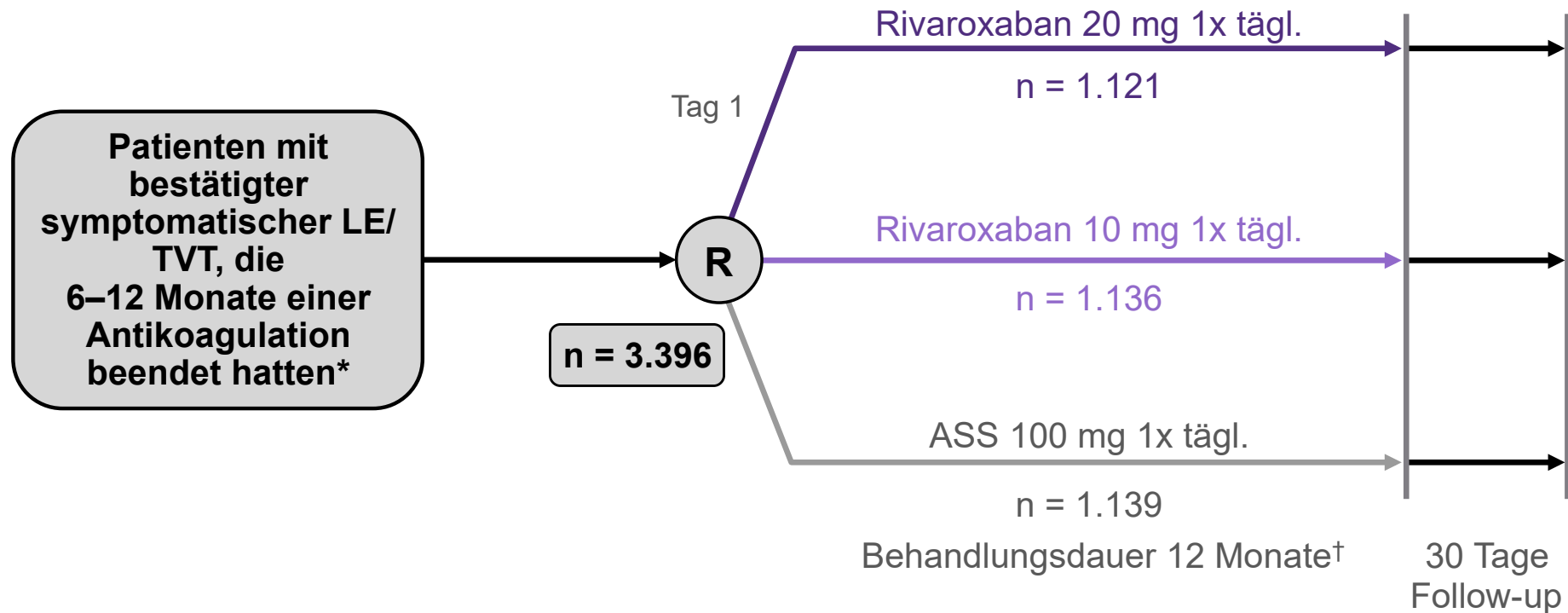
Schwere o. klinisch relevante nicht schwere Blutung (sekundärer Endpunkt)



EINSTEIN CHOICE: Studiendesign

Rivaroxaban / ASS in der verlängerten Erhaltungstherapie

Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie mit aktivem Vergleichsarm, ereignisgesteuert, zum Nachweis der Überlegenheit in VTE-Patienten



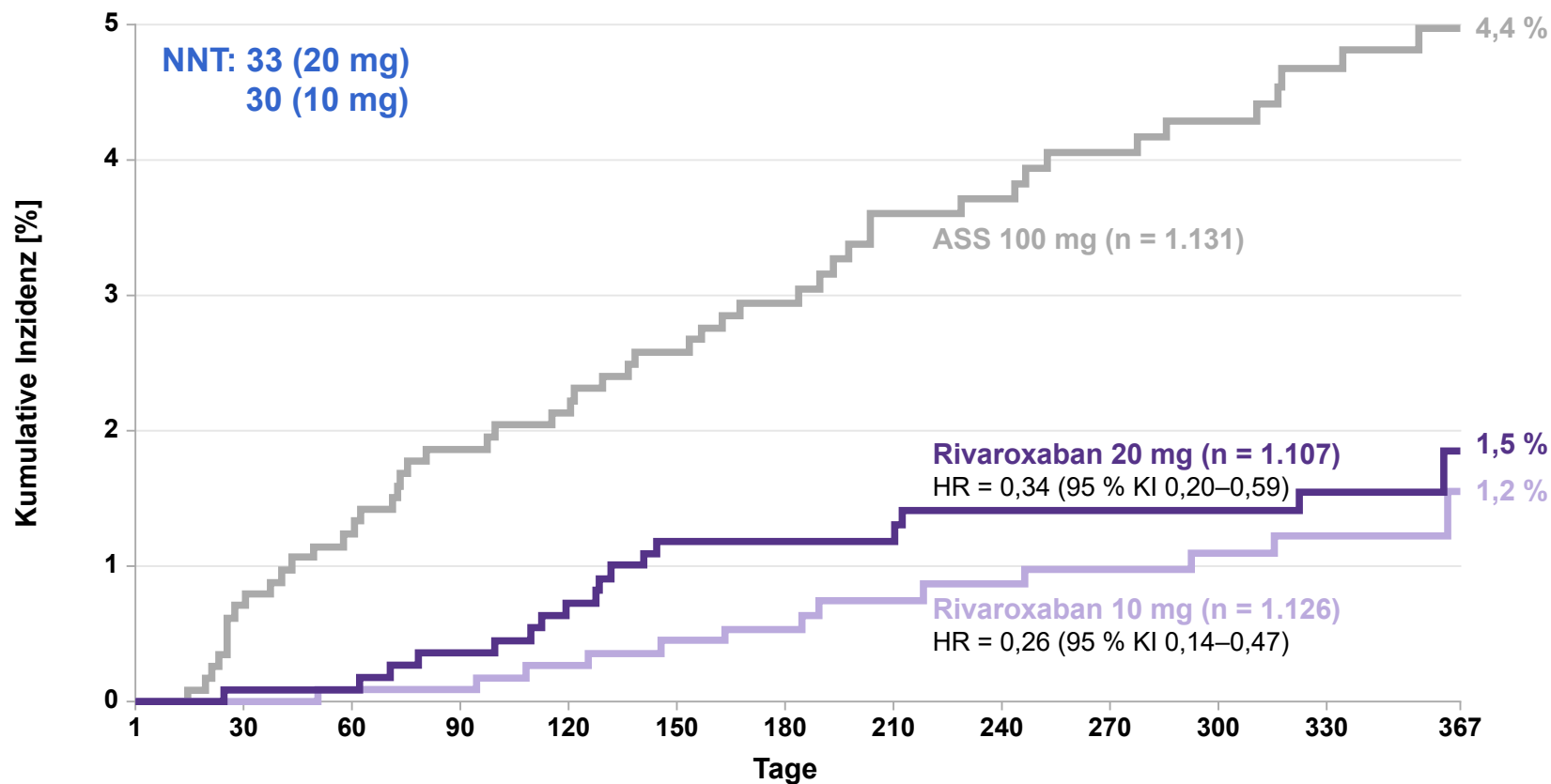
* Beendigung von 6–12 Monaten Antikoagulation ohne Unterbrechung der Antikoagulation > 1 Woche

† Patienten, die nach Erreichen der für den primären Endpunkt benötigten Patientenzahl randomisiert wurden, wurden mindestens 6 Monate behandelt

ASS = Acetylsalicylsäure, LE = Lungenembolie, TVT = tiefe Venenthrombose VTE = venöse Thromboembolie

EINSTEIN CHOICE: VTE-Rezidive unter Rivaroxaban / ASS

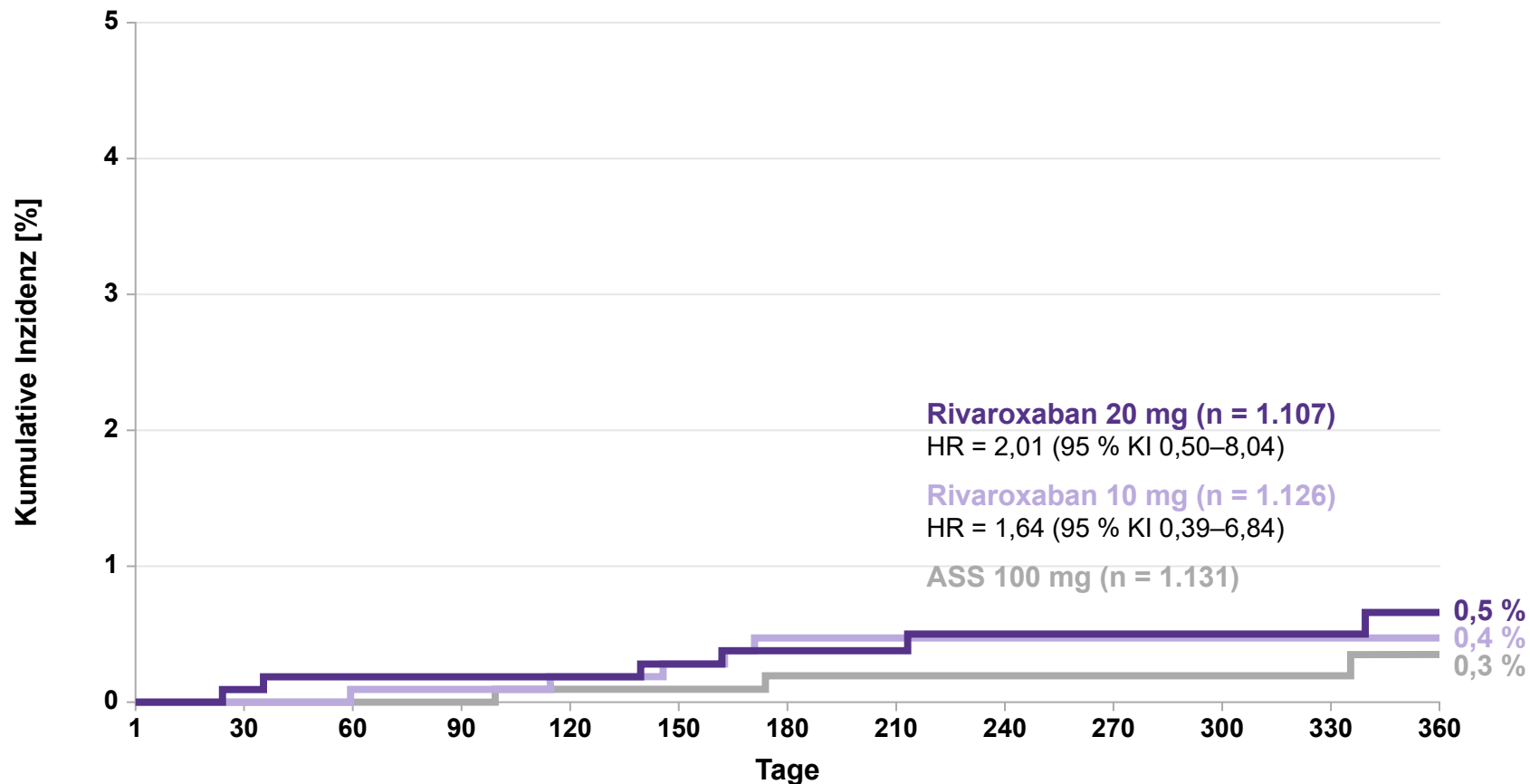
Überlegene Rezidivreduktion mit beiden Rivaroxaban-Dosierungen



ASS = Acetylsalicylsäure, HR = hazard ratio, KI = Konfidenzintervall, NNT = number needed to treat, VTE = venöse Thromboembolie

EINSTEIN CHOICE: Raten schwerer Blutungen unter Rivaroxaban / ASS

Die Raten schwerer Blutungen lagen $\leq 0,5\%$ und auf vergleichbar niedrigem Niveau



Keine Ereignisse nach Tag 360 bis zum Tag 480
ASS = Acetylsalicylsäure, HR = hazard ratio, KI = Konfidenzintervall

Sicherheitsanalyse

Venöse Thromboembolie: Therapie unter Berücksichtigung verschiedener Vorerkrankungen

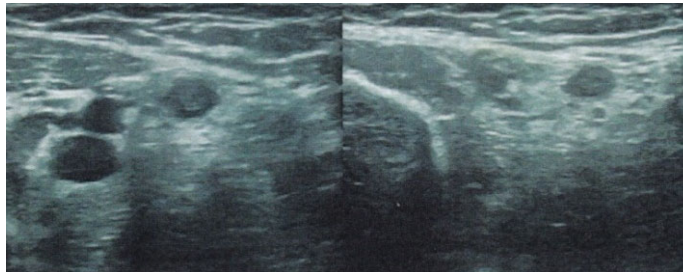
Gliederung

- Bedeutung der VTE und Diagnostik der Phlebothrombose
- Initiale Pharmakotherapie:
 - bei Hypermenorrhoe
 - bei Adipositas
- Verlängerte Erhaltungstherapie bei Rezidiven der VTE
- **Therapie der TVT bei Tumorpatienten**
- Perioperatives Management

Fall 4

Patient mit Armvenenthrombose

- **53-jähriger Patient mit einer schmerzhaften Schwellung des rechten Armes**
- **Anamnese:**
 - keine Grunderkrankung
 - seit 3 Wochen Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust
- **Diagnostik:**
 - **Klinik:** Schwellung des gesamten rechten Armes. Warnvenen rechts thorakal und am rechten Oberarm und Unterarm. Pulse über A. radialis und A. ulnaris tastbar.
 - **Farbduplexsonographie:** Frische Thrombose der proximalen V. axillaris (siehe Abb.) und der V. subclavia rechts. Proximales Ende der Thrombose nicht einsehbar.



Eigene Abbildung

- **Therapie:**
 - Kompressionstherapie mit Kurzzugbinden
 - Antikoagulation mit NMH Tinzaparin: 0,7 ml 1x tgl. (gewichtsadaptiert)
 - Umfelddiagnostik mit Abdomen-Sonographie, Coloskopie, Hautscreening und urologischer Untersuchung empfohlen
- **Wiedervorstellung in einer Woche**

Fall 4

1. Wiedervorstellung (nach 1 Woche)

- **keine Schmerzen mehr im rechten Arm, deutlich rückläufige Schwellung**
- **Grunderkrankung: V. a. Pankreaskarzinom, aktuelle Diagnostik und Therapieplanung bei Onkologin ist initiiert.**
- **Klinik: geringere Schwellung des gesamten rechten Armes. Pulse über A. radialis und A. ulnaris tastbar.**
- **Farbduplexsonographie: Diskreter Randfluss in der proximalen V. axillaris und der V. subclavia rechts. Proximales Ende der Thrombose nicht einsehbar.**
- **Therapie:**
 - **Oberarmkompressionsstrumpf Klasse II**
 - **Antikoagulation mit Tinzaparin: 0,7 ml 1x tgl. (gewichtsadaptiert)**
- **Wiedervorstellung in sechs Wochen**

Fall 4

2. Wiedervorstellung (nach 6 Wochen)

- **Grunderkrankung: Pankreaskarzinom mit Lymphknoten- und Knochenmetastasen**
- **Klinik:**
 - Gewichtsreduktion, Abgeschlagenheit
 - Beschwerdefreiheit am rechten Arm
 - orale palliative Chemotherapie wird gut vertragen
 - konsequentes Tragen des Oberarmkompressionsstrumpfes
- **Farbduplexsonographie: vollkommene Rekanalisation der Thrombose der V. axillaris und V. subclavia links**
- **Labor: Thrombozyten: 98.000/ μ l, Kreatinin: 1,1 mg/dl, GFR: 56 ml/min**
- **Patientenwunsch: keine weitere Therapie mit Heparininjektionen**

Fall 4

Frage zur Therapie

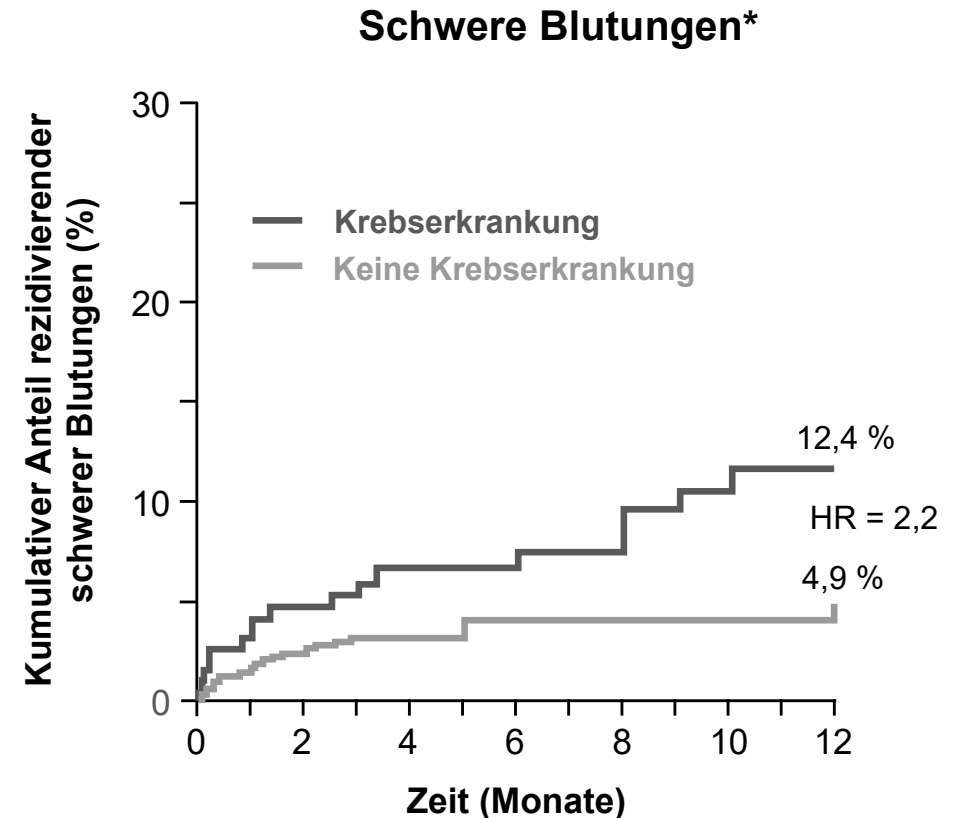
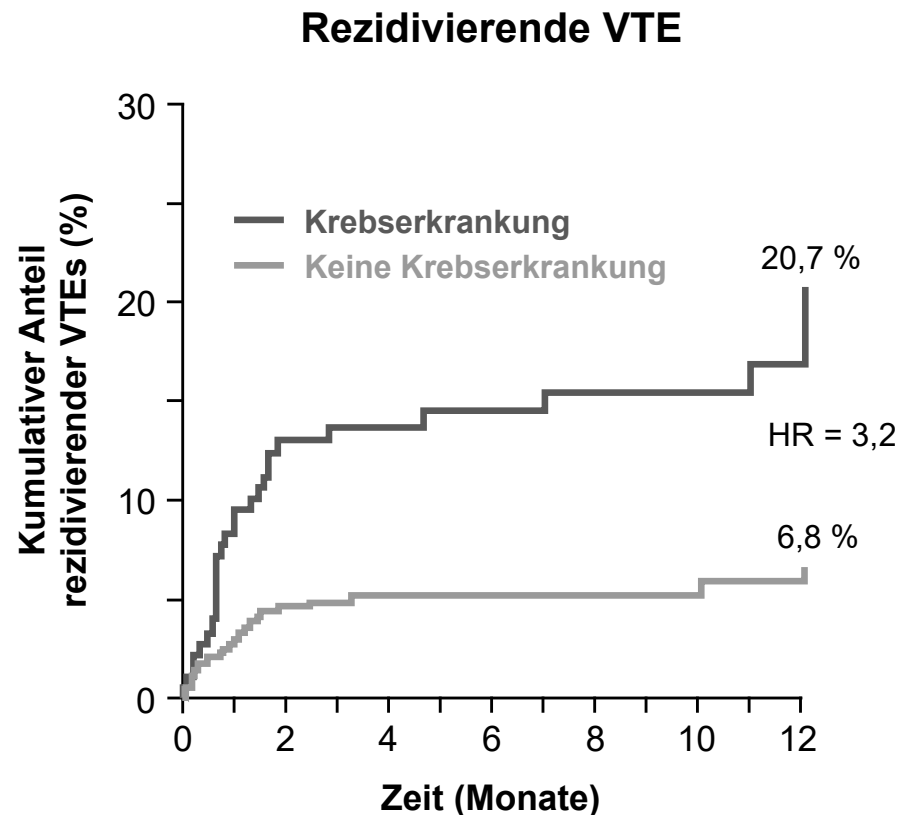
Wie würden Sie entscheiden?

- 1. Antikoagulation mit Tinzaparin (gewichtsadaptiert) für weitere 6 Wochen fortsetzen und dann Beendigung der Antikoagulation mit n.m. Heparin in Risikosituationen?**
- 2. Beginn einer Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonist bis Tumorfreiheit oder Tod?**
- 3. Antikoagulation mit Tinzaparin (gewichtsadaptiert) bis Tumorfreiheit oder Tod?**
- 4. Umstellung auf direkten Faktor-Xa-Inhibitor in Erhaltungsdosis bis Tumorfreiheit oder Tod?**

Venöse Thromboembolie und Krebserkrankung

Häufigkeit von VTE-Rezidiven & schweren Blutungen

Risikoprofil bei Patienten mit Antikoagulationstherapie aufgrund einer VTE



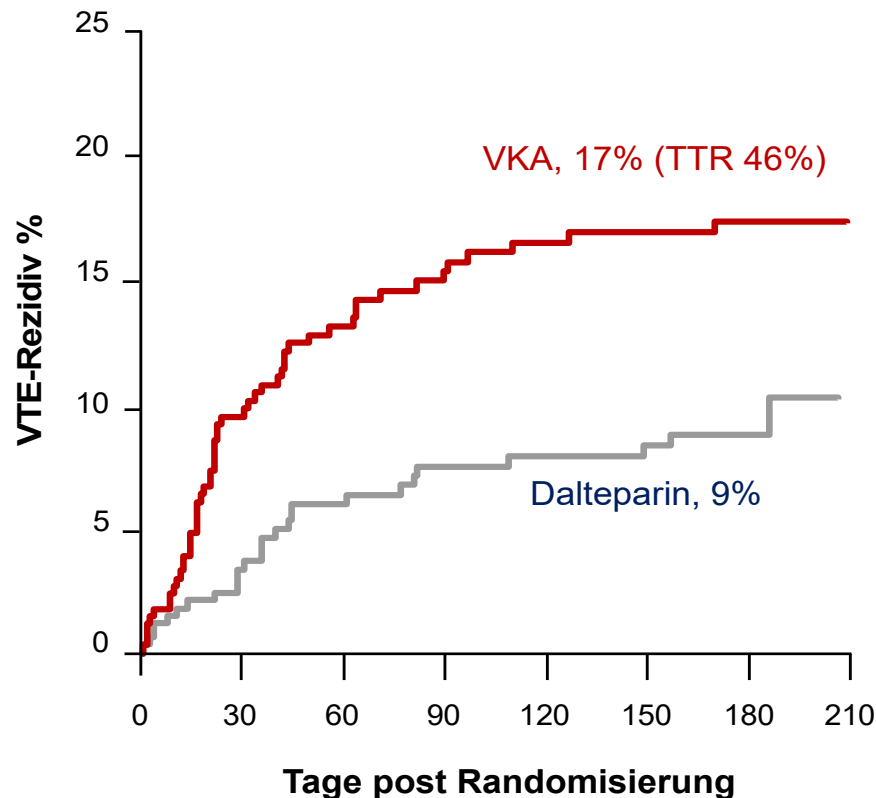
* Definiert als offene Blutung und entweder mit Abfall des Hämoglobinspiegels (mindestens 2,0 g/dl) assoziiert oder der Notwendigkeit einer Transfusion (≥ 2 Einheiten Blut), bei retroperitonealem oder intrakraniellm Auftreten oder bei dauerhaftem Behandlungsabbruch

HR = hazard ratio, VTE = venöse Thromboembolie

Venöse Thromboembolie und Krebserkrankung

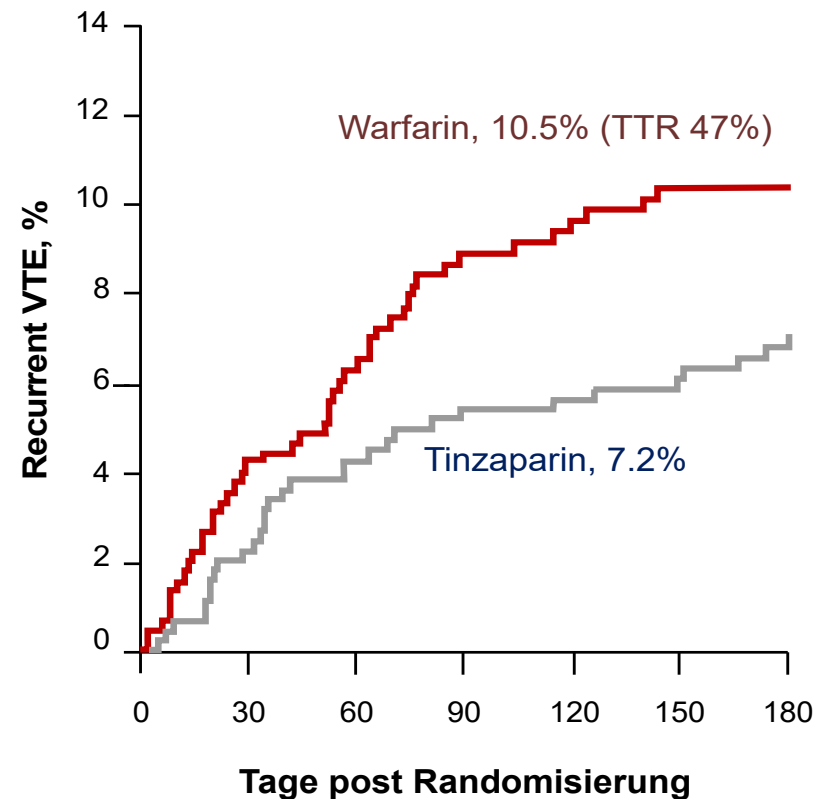
Behandlung mit NMH / VKA

CLOT1



Risikoreduktion = 52%
HR=0.48 (95% KI 0.30–0.77)

CATCH²



Risikoreduktion = 35%
HR=0.65 (95% KI 0.41–1.03)

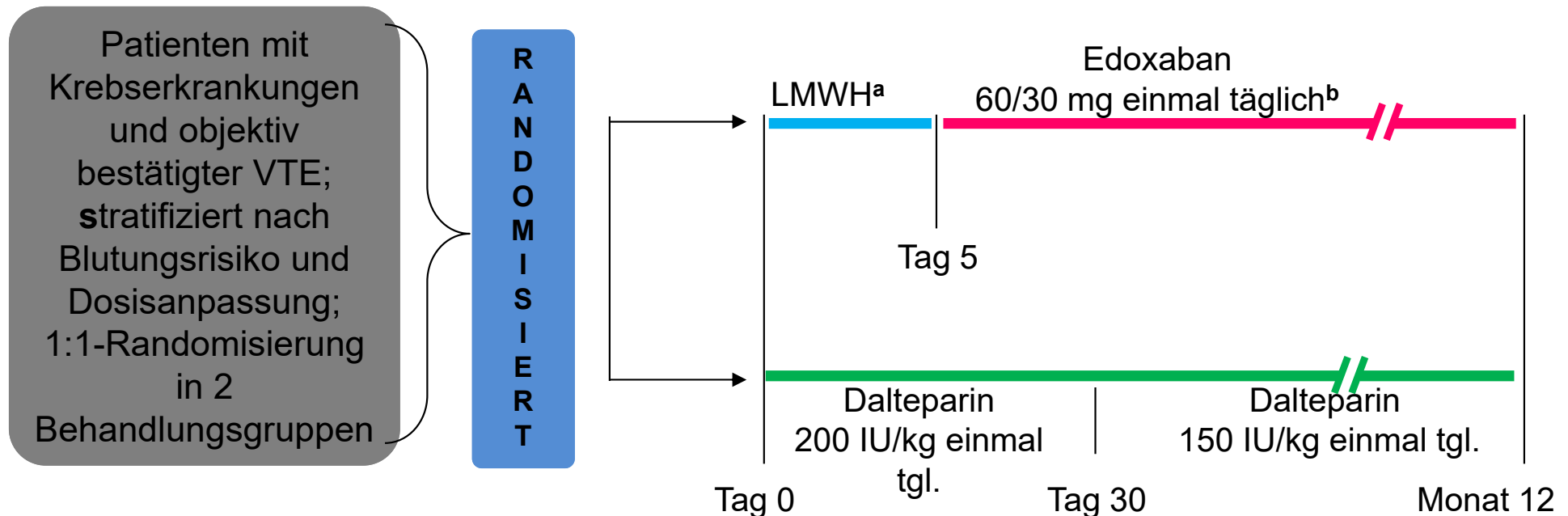
KI = Konfidenzintervall, TTR = time in therapeutic range, VTE = venöse Thromboembolie

1. Lee et al. N Engl J Med 2003;349:146-153., 2. Lee et al. JAMA 2015;314:677-686

Hokusai VTE Cancer: Studiendesign

Multinationale, prospektive, randomisierte, offene, Nicht-Unterlegenheitsstudie der Phase IIIb mit verblindeter Endpunkt-Evaluierung (PROBE)

1050 Patienten wurden randomisiert



Alle Patienten wurden über 12 Mon. oder bis zum Studienende nachbeobachtet (Mindestdauer des Follow-up 9 Mon.)

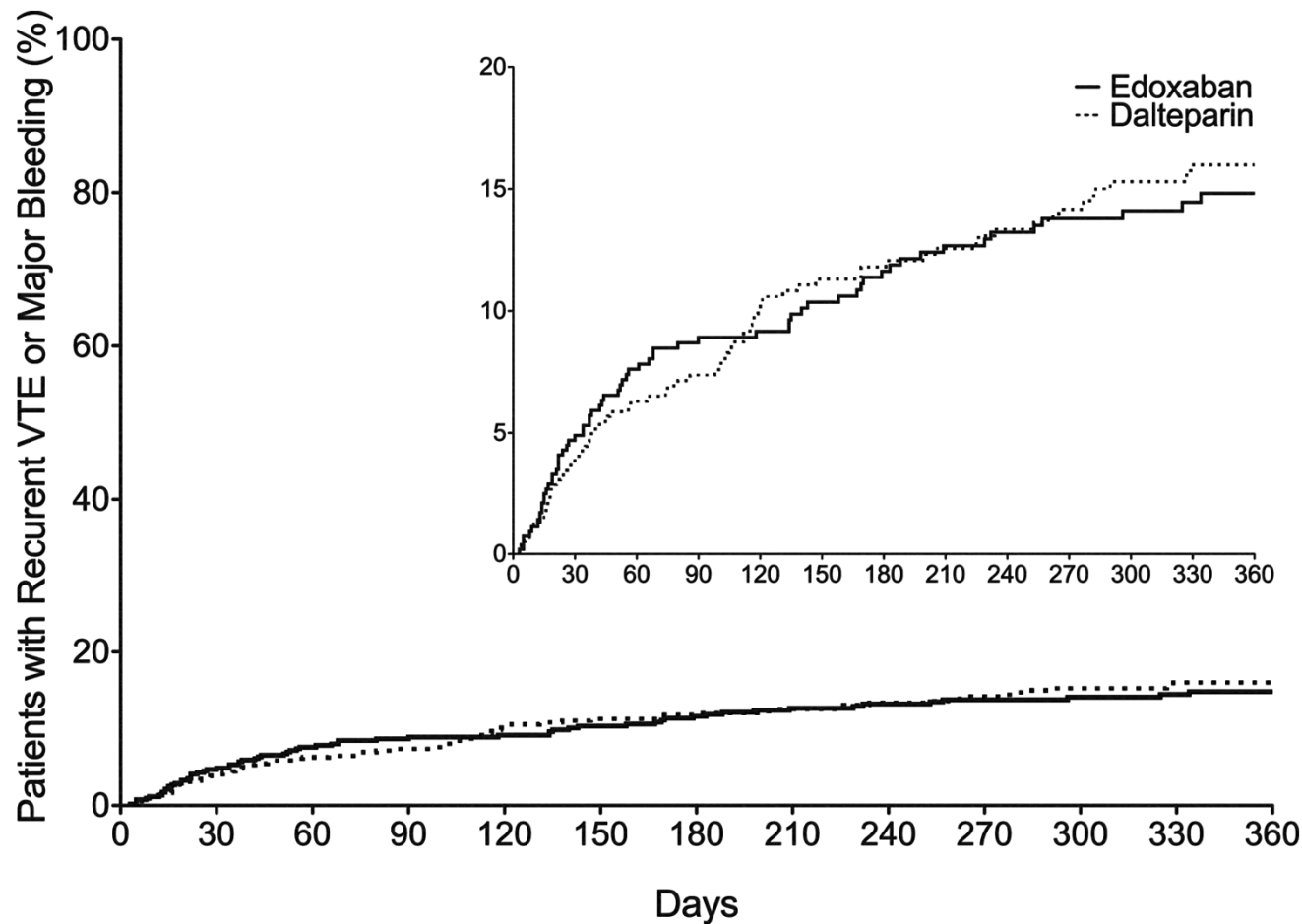
^a Mindestens 5 Tage LMWH; die Wahl des LMWH und die Dauer der einleitenden Therapie (Lead-in) war dem behandelnden Arzt überlassen.

^b Edoxaban 30 mg einmal täglich, falls CrCl 30–50 ml/min, KG ≤ 60 kg und/oder gleichzeitige Anwendung von P-gp-Inhibitoren.

CrCl = Kreatinin-Clearance, LMWH = niedermolekulares Heparin, P-gp = P-Glykoprotein, VTE = venöse Thromboembolie(n)

Hokusai VTE Cancer:

Kaplan–Meier-Diagramm der kumulativen Ereignisraten für den primären Endpunkt



No. at Risk:

Edoxaban:	522	472	429	407	388	360	345	328	310	295	270	237	161
Dalteparin:	524	485	449	420	385	364	352	340	324	313	276	241	171

Hokusai VTE Cancer:

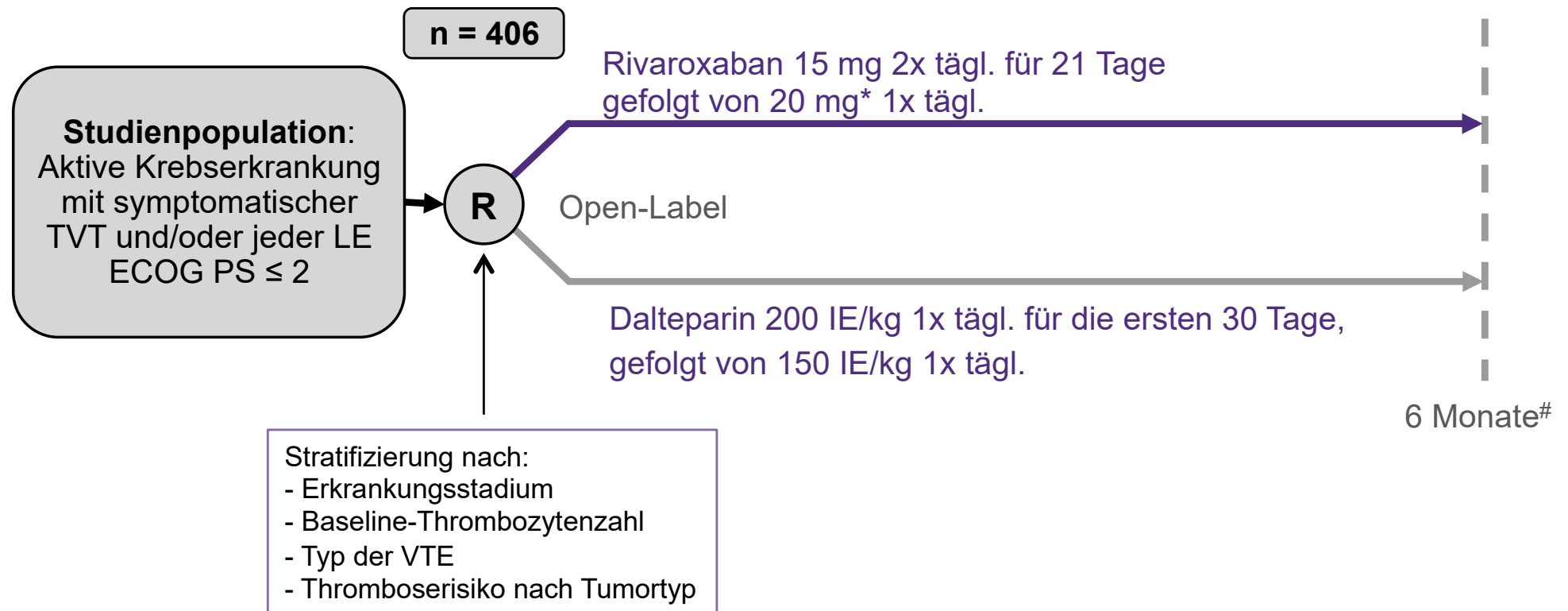
Ereignisarten, die zum primären Endpunkt beitrugen

Klinische Ergebnisse	Edoxaban (n = 522)	Dalteparin (n = 524)
Primärer Endpunkt: erstes VTE-Rezidiv oder schwere Blutung – Anz. (%)	67 (12,8)	71 (13,5)
Rezidivierende VTE – Anz. (%)	34 (6,5)	54 (10,3)
Tödliche LE	0	0
Tod, LE nicht ausgeschlossen	3 (0,6)	3 (0,6)
Nicht tödliche LE mit oder ohne TVT	18 (3,4)	21 (4,0)
Nur TVT	13 (2,5)	30 (5,7)
Symptomatische nicht tödliche VTE	22 (4,2)	40 (7,6)
Inzidentelle nicht tödliche VTE	9 (1,7)	11 (2,1)
Schwere Blutungen – Anz. (%)	33 (6,3)	17 (3,2)
Tödlich	0	2 (0,4)
Intrakraniell	2 (0,4)	4 (0,8)
Gastrointestinaltrakt	20 (3,8)	6 (1,1)
Oberer	17 (3,3)	3 (0,6)
Unterer	3 (0,6)	3 (0,6)
Urogenital	5 (1,0)	0
Andere	6 (1,1)	7 (1,3)
Schweregrad der schweren Blutung – n (% Patienten mit schwerer Blutung)		
1	0	0
2	21/33 (63,6)	5/17 (29,4)
3	12/33 (36,4)	11/17 (64,7)
4	0	1/17 (5,9)

LE = Lungenembolie, TVT = tiefe Venenthrombose, VTE = venöse Thromboembolie(n)
 Raskob GE, et al. N Engl J Med. 2017

Krebs-assoziierte Thrombosen (CAT) SELECT-D

Prospektive, randomisierte, multizentrische offene Pilotstudie mit Patienten mit aktiver Krebserkrankung: Vergleich Rivaroxaban versus Dalteparin



* Dosierungsempfehlung für Patienten mit $KrCl$ 30 – 49 ml/min gemäß Rivaroxaban-Fachinformation

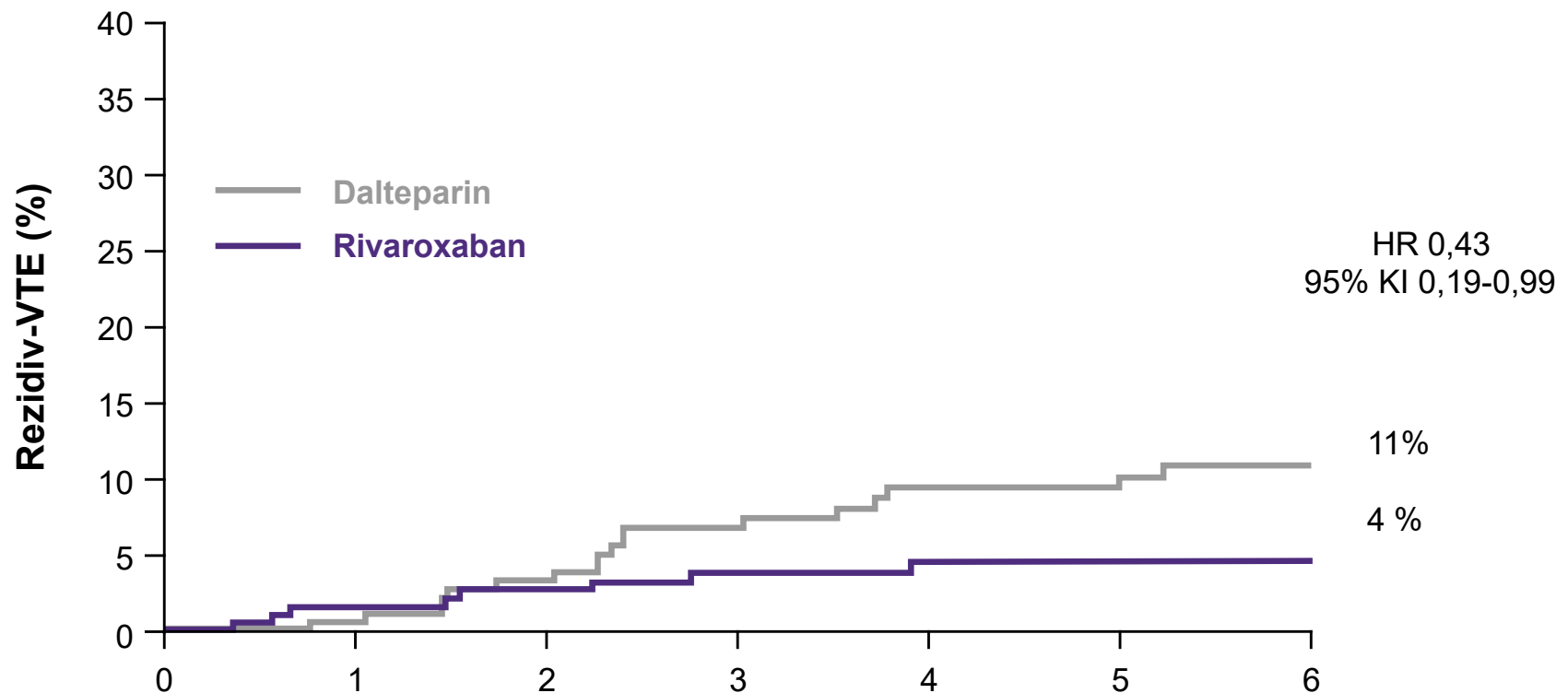
Die zweite Randomisierungsphase für die verlängerte Behandlung von VTE bis zu 12 Monaten (für Patienten mit LE oder mit Residualthrombus nach 5 Mo.) wurde aufgrund zu geringer Teilnehmerzahl geschlossen. Die Fallzahl für die Hauptstudie wurde von 530 auf 400 Patienten gesenkt

1. Young et al. Thromb Res 2016;140:S172-173., 2. EU Clinical Trials Register: SELECT-D; 3. Bach et al. Thromb Haemost 2016;116:S24-S32.

Krebs-assoziierte Thrombosen (CAT)

SELECT-D: VTE-Rezidive (primärer Endpunkt)

Geringere Inzidenz von VTE-Rezidiven unter Rivaroxaban im Vergleich zu Dalteparin



Anzahl Patienten

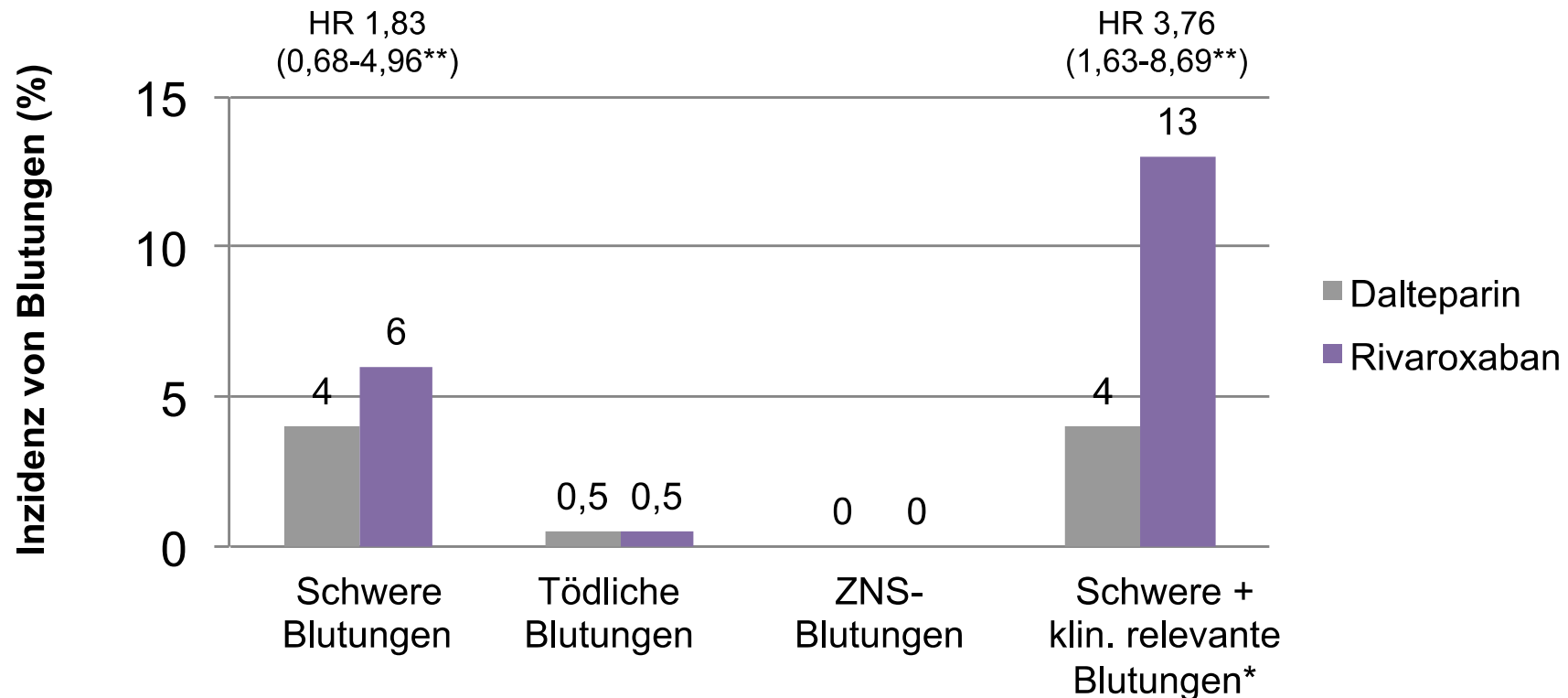
Zeit ab Einschluss in die Studie (Monate)

Dalteparin	203	171	139	115
Rivaroxaban	203	174	149	134

Krebs-assoziierte Thrombosen (CAT)

SELECT-D: Inzidenz von Blutungen (primärer Sicherheitsendpunkt)

Geringe Inzidenz schwerer Blutungen in beiden Armen



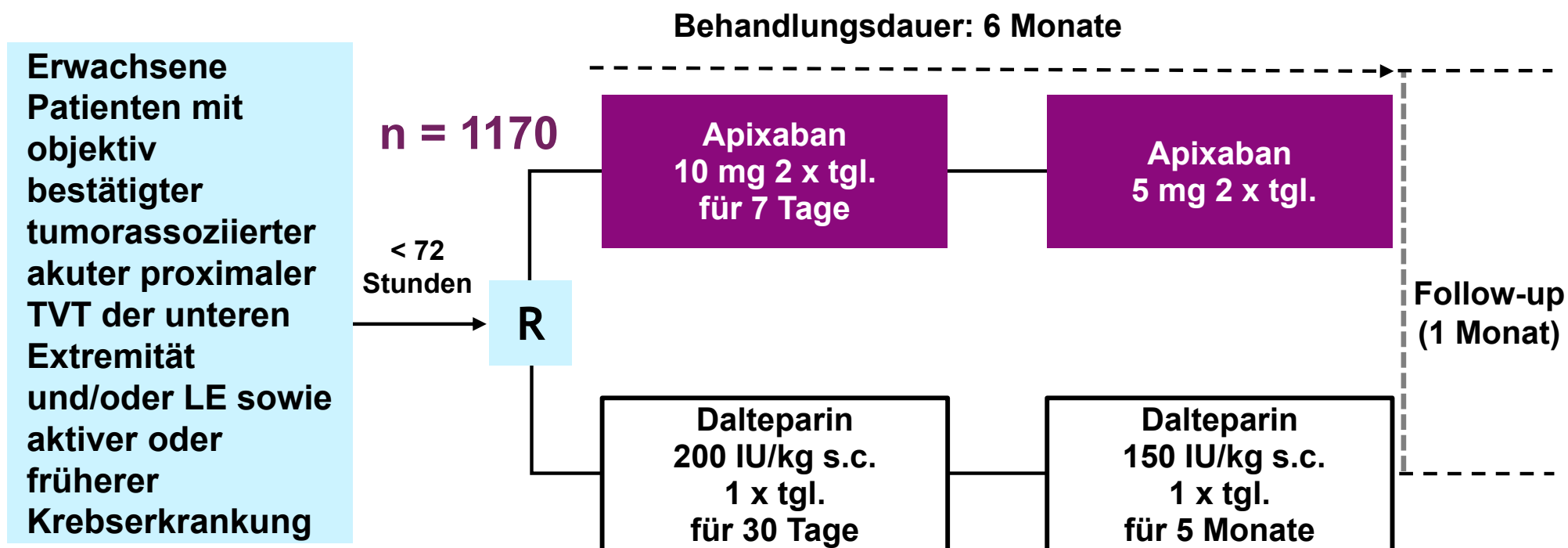
- Die häufigsten schweren Blutungen waren gastrointestinale Blutungen

* Schwere und klinisch relevante Blutungen waren definiert als offene Blutungen mit medizinischer Intervention bzw. ungeplantem Kontakt mit Arzt, die Therapieabbruch oder -unterbrechung oder Beschwerden oder Beeinträchtigung von Aktivitäten des täglichen Lebens zur Folge hatten.

** 95%-Konfidenzintervall

CARAVAGGIO: Studiendesign

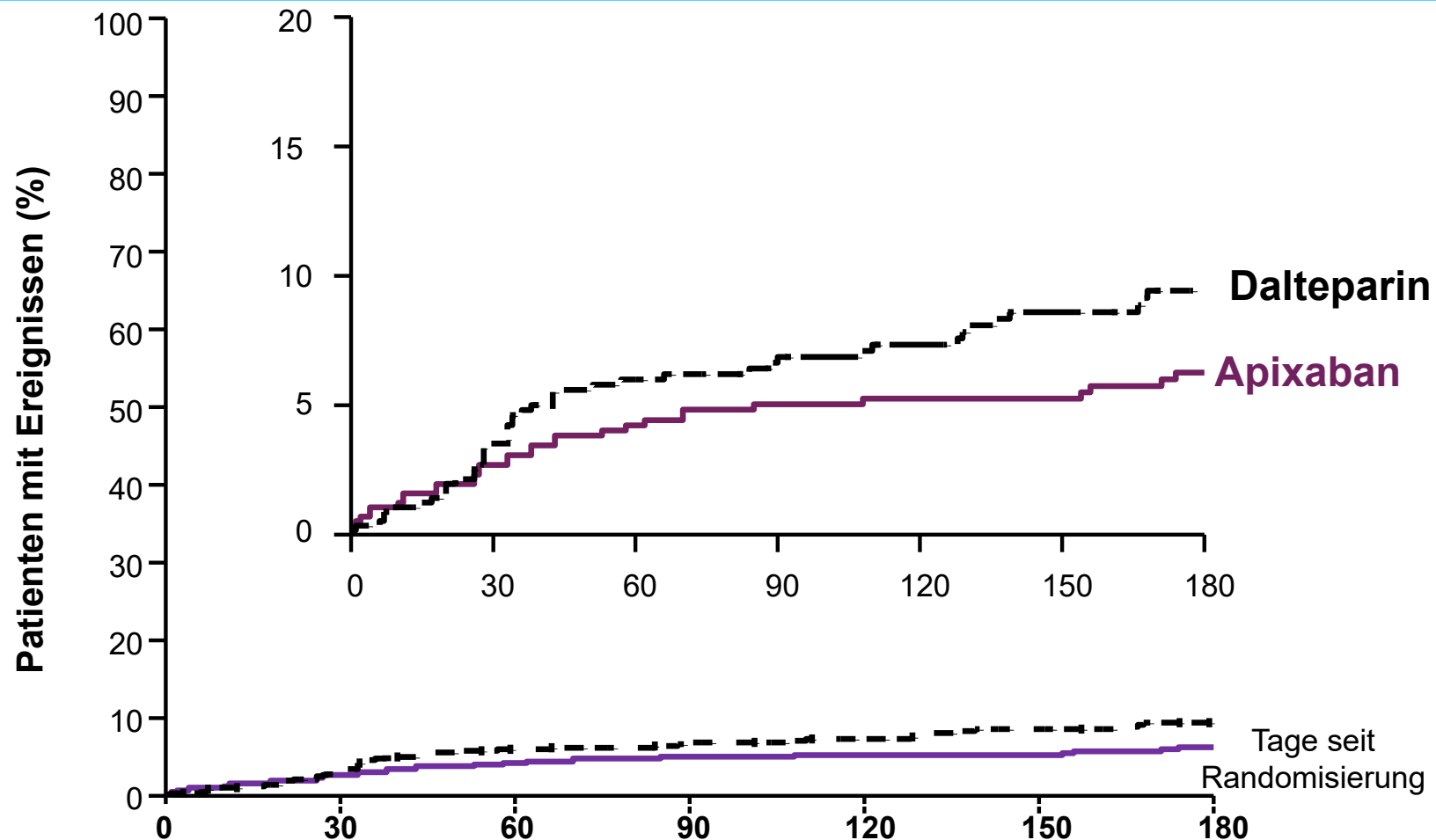
PROBE-Design: prospektiv, randomisiert, offen, mit verblindeter Endpunkt-Evaluation



CARAVAGGIO ist eine multinationale Investigator-initiierte Studie, die von der Bristol-Myers Squibb/Pfizer-Allianz unterstützt wurde.

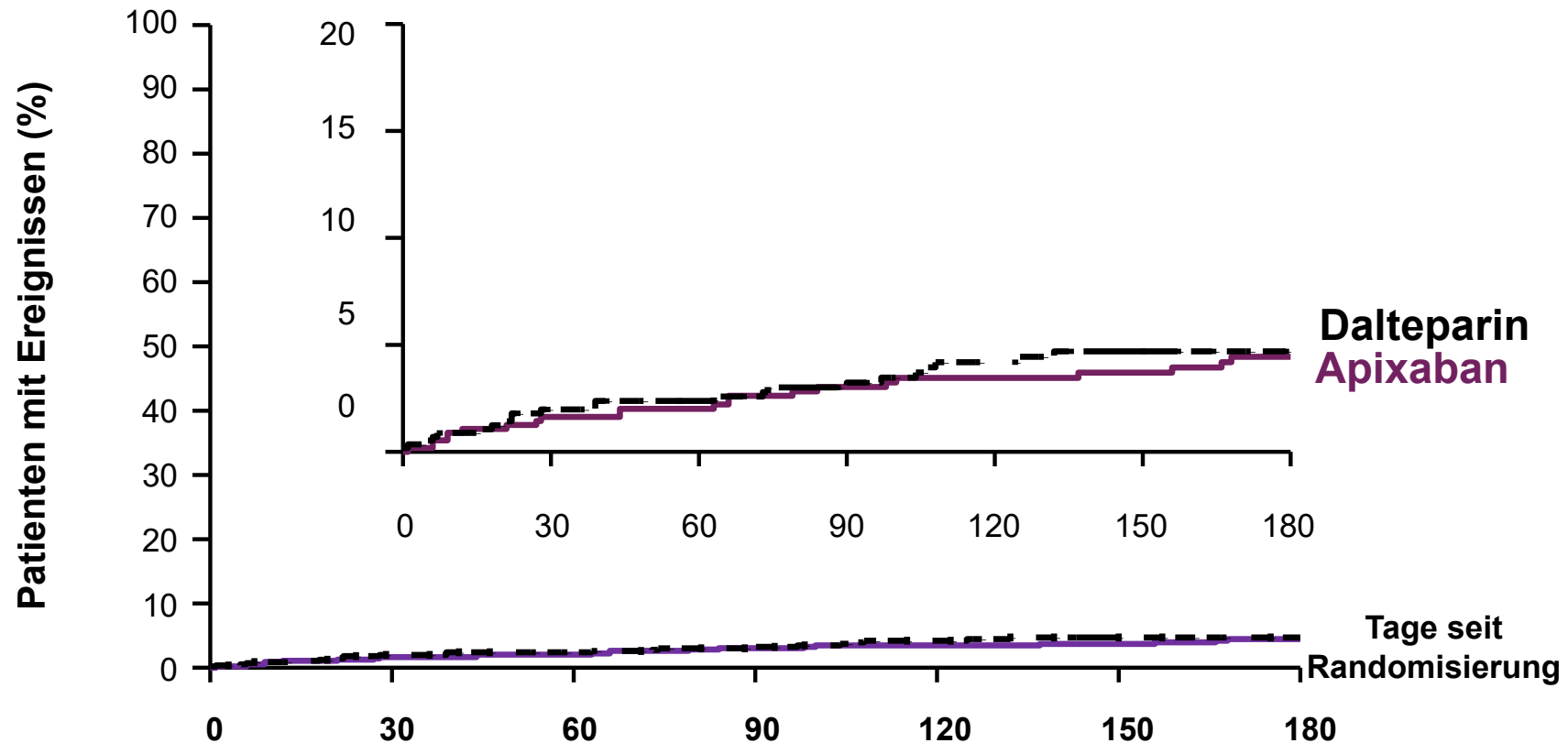
LE = Lungenembolie, TVT = tiefe Venenthrombose

CARAVAGGIO-Studie: Kumulative Ereignisraten für venöse Thromboembolie-Rezidive (primärer Endpunkt)



N Patienten unter Risiko							
Dalteparin	579	507	462	417	383	352	217
Apixaban	575	522	481	453	424	399	241

CARAVAGGIO-Studie: kumulative Ereignisraten für schwere Blutungen (primärer Sicherheitsendpunkt)



N Patienten unter Risiko							
Dalteparin	579	510	473	430	387	355	222
Apixaban	575	527	490	458	427	402	238

CARAVAGGIO: Beitrag verschiedener Blutungsereignisse zum primären Sicherheitsendpunkt

	Apixaban (n = 576)	Dalteparin (n = 579)
Patienten mit schwerer Blutung (n, %)	22 (3,8 %)	23 (4,0 %)
Tödlich†	0	2 (0,3 %)
Gastrointestinal (GI)	11 (1,9 %)	10 (1,7 %)
Obere GI-Blutung	5 (0,9 %)	6 (1,0 %)
Untere GI-Blutung	6 (1,0 %)	4 (0,7 %)
Intrakraniell	0	2 (0,3 %)
Urogenital	4 (0,7 %)	1 (0,2 %)
Andere	7 (1,2 %)	11 (1,9 %)

† Die Lokalisation der tödlichen Blutung war bei einem Patienten intrakraniell und bei dem anderen Patienten retroperitoneal.

Venöse Thromboembolie: Therapie unter Berücksichtigung verschiedener Vorerkrankungen

Gliederung

- Bedeutung der VTE und Diagnostik der Phlebothrombose
- Initiale Pharmakotherapie:
 - bei Hypermeonorrhoe
 - bei Adipositas
- Verlängerte Erhaltungstherapie bei Rezidiven der VTE
- Therapie der TVT bei Tumorpatienten
- **Perioperatives Management**

Fall 5

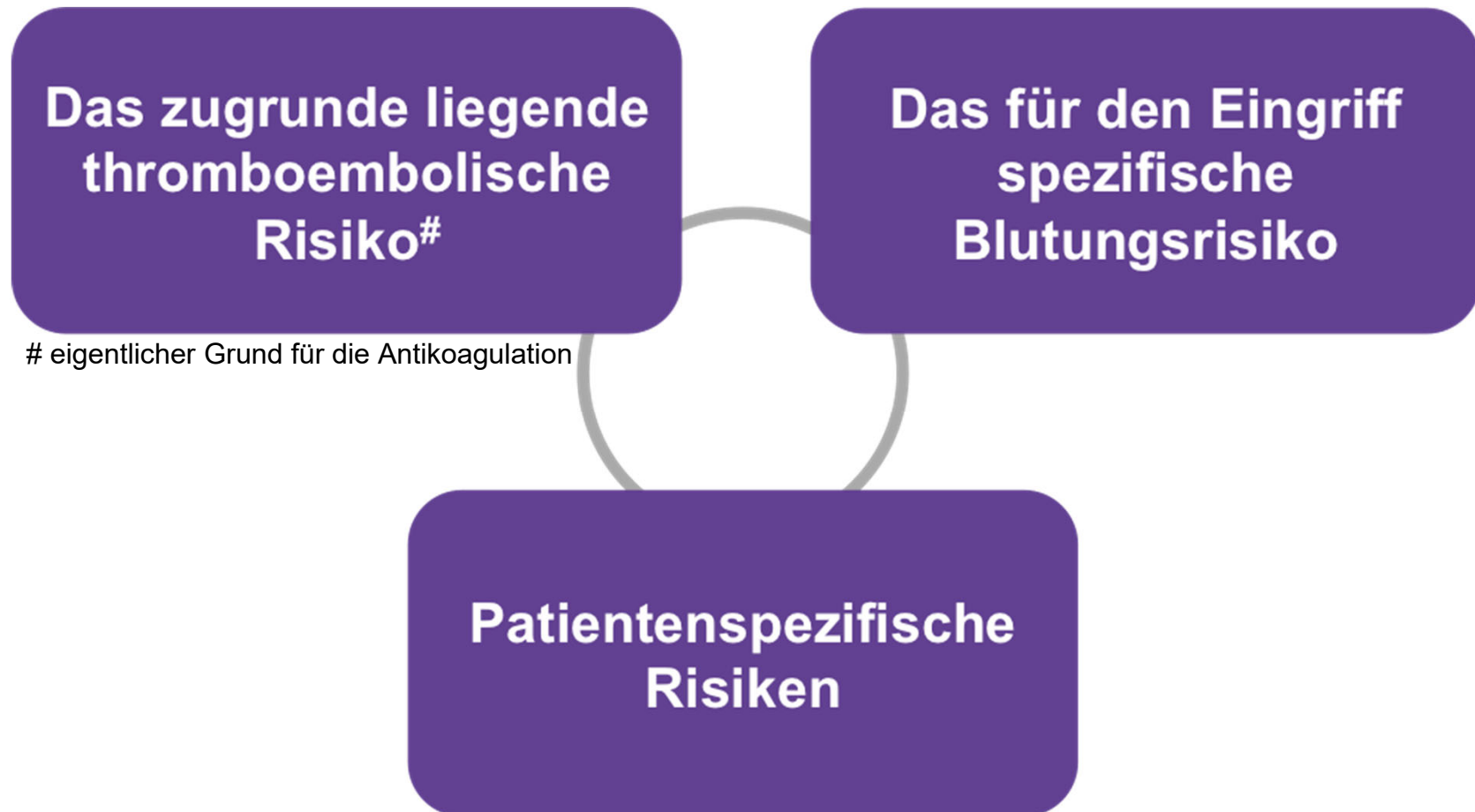
Frage zum periinterventionellen Vorgehen

Wie würden Sie bei bevorstehender Coloskopie bei Antikoagulation in Erhaltungsdosis vorgehen ?

- 1. Coloskopie durchführen unter Beibehaltung der Antikoagulation mit einem VKA oder einem NOAK?**
- 2. Coloskopie durchführen unter Bridging mit niedermolekularem Heparin bei Antikoagulation mit VKA?**
- 3. 24 Stunden vor der Coloskopie mit NOAK pausieren?**
- 4. 48 Stunden vor der Coloskopie mit NOAK pausieren?**
- 5. Bis zu 96 Stunden vor einer Coloskopie mit einem NOAK pausieren?**

Perioperative Risikoabschätzung

Wichtige Aspekte bei antikoagulierten Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen müssen



Perioperative Risikoabschätzung: Einteilung des Thromboembolie-Risikos

Risiko Thromboembolie/Jahr (%)	VHF	VTE
Hoch (> 10 %/Jahr)	CHA ₂ DS ₂ – VASc > 7	Akute VTE (< 3 Mon.)
	Zerebrale Ischämie < 3 Mon.	Schwere Thrombophilie [#]
Mittel (5 - 10 %/Jahr)	CHA ₂ DS ₂ – VASc 5 – 7	VTE 3 – 12 Mon. Rezidiv-VTE Tumor ^d
Gering (< 5%/Jahr)	CHA ₂ DS ₂ – VASc 0 – 4 (keine zerebrale Ischämie)	VTE > 12 Mon.

Perioperative Risikoabschätzung des Blutungsrisikos mit dem HAS-BLED-Score: Etabliert für Patienten mit Vorhofflimmern

entfällt unter NOAKs

Klinisches Charakteristikum	Punkte
Arterielle Hypertonie (RR syst. > 160 mmHg)	1
Eingeschränkte Nieren- und/oder Leberfunktion	1 + 1
Schlaganfall	1
Blutung	1
INR-Wert schwankend	1
Höheres Lebensalter (> 65 Jahre)	1
Medikamente oder Alkohol	1 + 1
Maximale Punktzahl	9

Bridging-Therapie bei VKA und das Risiko des Bridgings

Bridging

Überbrückung einer notwendigen Unterbrechung der oralen Antikoagulation (OAK) mit VKA vor, während und nach einem Eingriff mit erhöhtem Blutungsrisiko mit kurzwirksamen, gut steuerbaren Antikoagulantien.

Risiko des Bridgings (Daten des REGIMEN-Registers)

Patienten mit Langzeitantikoagulation mit VKA, die eine Bridging-Therapie mit entweder unfractioniertem (UFH) oder mit niedermolekularem (NMH) Heparin erhielten, zeigten insgesamt eine Rate von

- 5,5 % schweren Blutungen
- 2,4 % Thromboembolien

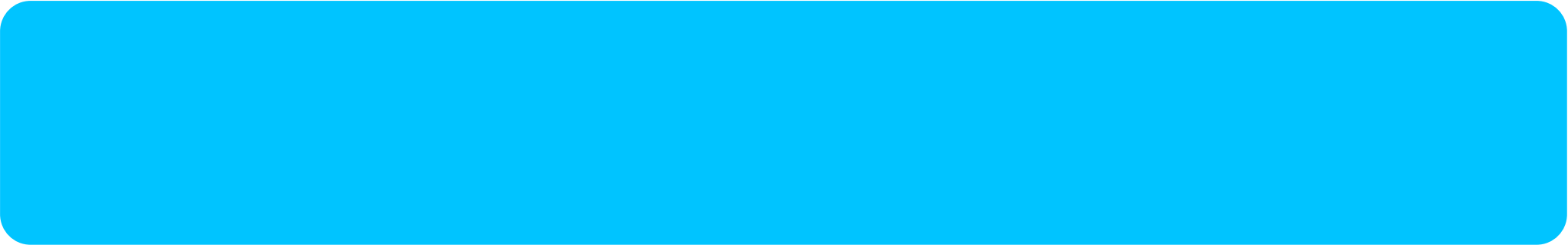
Orientierendes Schema für eine standardisierte Bridging-Therapie mit NMH

Beim Bridging wird der INR-Wert in einen nicht mehr therapeutischen Bereich gebracht und überlappend in der Regel niedermolekulares Heparin (NMH) eingesetzt, bis eine effektive orale Antikoagulation (OAK) wieder möglich ist.

Tag	-6/-5	-4	-3	-2	-1	OP 12h	1	2	3	4	5
Hohes TE- Risiko INR 3-4,5	OAK –	NMH 100 % Ab INR < 3	NMH 100 %	NMH 100 %	NMH 100 %	NMH 50 %	NMH 100 %	NMH 100 %	NMH 100 %	NMH 100 %	OAK + NMH 100 % Bis INR > 3
Niedri- ges TE- Risiko INR 2-3	OAK –	NMH 50% Ab INR < 2	NMH 50%	NMH 50%	NMH 50%	NMH 50%	NMH 50%	NMH 50%	NMH 50%	NMH 50%	OAK + NMH 50 % Bis INR > 2

Wann soll ein NOAK vor einer elektiven OP pausiert werden?

	Dabigatran		Apixaban*		Edoxaban		Rivaroxaban	
	No important bleeding risk and/or local haemostasis possible: perform at trough level (i.e. ≥ 12 h or 24 h after last intake)							
	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk	Low risk	High risk
CrCl ≥ 80 ml/min	≥24h	≥48h	≥24h	≥48h	≥24h	≥48h	≥24h	≥48h
CrCl 50–80 ml/min	≥36h	≥72h	≥24h	≥48h	≥24h	≥48h	≥24h	≥48h
CrCl 30–50 ml/min	≥48h	≥96h	≥24h	≥48h	≥24h	≥48h	≥24h	≥48h
CrCl 15–30 ml/min	not indicated	not indicated	≥36h	≥48h	≥36h	≥48h	≥36h	≥48h
CrCl < 15 ml/min	no official indication for use							



**Vielen Dank für Ihre
Teilnahme!**

Literaturverzeichnis (1)

Folie 5: Adaptiert nach Tapson VF. N Engl J Med. 2008;358:1037-1052

Folie 6: Adaptiert nach Cohen et al. Thromb Haemost 2007;98:756-64

Folie: 8, 9, 10, 12, 13, 14, 18, 19, 32: Interdisziplinäre S2k-Leitlinie vom 14.02.2023 Version 5.3

Folie 14: AWMF-Registernummer: 037/005 online Dezember 2018

Folie 19: Limone et al. Thromb Res. 2013;132:420-6

Folie 20: 1. Kearon et al. Chest 2016;149(2):315-352., 2. Van Gorp et al. Nutrients 2015;7:9538-9557

Folie 21: 1. Frost et al. Can J Clin Pharmacol 2008;15: e469, abstract no.102; 2. Adaptiert nach Frost et al. World Congress of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Juli 2008, Quebec, Kanada (Poster T2M102). 3. Sanderink G-J CM et al. Thromb Res 105:225-231, 2002

Folie 22: 1. und 2.: bitte aktuelle Fachinformationen beachten

Folie 23. 1.RECOVER: Schulman S et al. NEJM 2009; 361:2342-52. 2. RECOVER II: Schulman S et al. Circulation 2014. 3. AMPLIFY: Agnelli G. et al. NEJM 2013; 369:799-80 4. EINSTEN-DVT: The EINSTEIN. Investigators NEJM 2010; 363: 2499-2510. 5. EINSTEIN-PE: The EINSTEIN-PE Investigators NEJM 2012; 366: 1287-97. 6. The HOKUSAI VTE Investigators: NEJM 2013;369:1406-15

Folie 24 und 25: Prins et al. Thromb J 2013;11:21.

Folie 26: Agnelli et al. N Engl J Med 2013;369:799-808

Folie 27: Buller et al. N Engl J Med 2013;369:1406-15

Folie 28: van Es et al. Blood 2014;124:1968–1975

Folie 31: Pfreffer CH et al. Thrombosissearch 2022, 214 ,65-67

Literaturverzeichnis (2)

Folie 33, 34: Modifiziert nach: 1. Cohen AT et al. Adv Ther. 2021 Jun;38(6):3003-3018; 2. Lee T et al. Poster Presentation am ASH 2019, 7th - 10th Dec, Orlando, FL, USA, Poster 1152

Folie 35: 1. Cohen A et al. J Clin Med 2021;10(2):200 ; 2. Cohen AT et al. Adv Ther. 2021 Jun;38 (6):3003-3018 3. Martin KA, et al. J Thromb Haemost. 2021;19:1874–82.1

Folie 38 & 41: S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. 10. Oktober 2015

Folie 40: Modifiziert nach: Kearon C. et al. NEJM 1999;340:901

Folie 42, 43 & 44: Agnelli G et al. N Engl J Med 2013; 368: 699-708

Folie 45, 46 & 47: 1. Weitz et al. Thromb Hemost 2015;114 (3):645-650., 2.Weitz et al. N Engl J Med 2017; doi:10.1056/NEJMoA1700518

Folie 53: Timp et al. Blood 2013;122:1712–1723.

Folie 54: 1. Lee et al. N Engl J Med 2003;349:146-153., 2. Lee et al. JAMA 2015;314;677-686

Folie 55: van Es N, et al. Thromb Haemost. 2015;114(6):1268-76.

Folie 56 & 57 :Raskob GE, et al. N Engl J Med. 2017

Folie 58, 59 & 60: 1. Young et al. Thromb Res 2016;140:S172-173., 2. EU Clinical Trials Register: SELECT-D; 3. Bach et al. Thromb Haemost 2016;116:S24-S32.

Folie 61, 62, 63, 64: Agnelli G et al., N Engl J Med. 2020 Apr 23;382(17):1599-1607.

Folie 68: Modifiziert nach Bauersachs *et al.* Klinikerzt 2012; 41: 424-431.

Folie 69: Pisters R et al. Chest 2010; 138: 1093–1100.

Folie 70: Spyropoulos et al for the REGIMEN Investigators. J Thrombo Haemost 2006; 4; 1246-52

Literaturverzeichnis (3)

Folie 71: Modifiziert nach E. Hiller Arzneimitteltherapie 2004; 22: 46-51

Folie 72: www.escardio.org/EHR