

# Modernes Thrombosemanagement

## Modern Management of Thrombosis

### Autoren

K. Tsagoudis<sup>1</sup>, R. Ostendorf<sup>2</sup>

### Institute

<sup>1</sup> Universitäts-Hautklinik Köln

<sup>2</sup> Zentderma Mönchengladbach

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1391974>  
 Akt Dermatol 2015; 41: 225–233  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York  
 ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse

**Dr. med. Rolf Ostendorf**  
 Zentderma  
 Viersener Straße 50–52  
 41061 Mönchengladbach  
 Ostendorf-rolf@t-online.de

### Zusammenfassung

Die Kombination aus D-Dimer-Test und den klinischen Zeichen des Wells-Scores ist, wie eine große Metaanalyse erneut belegt, bei nicht onkologischen Patienten ausreichend, um eine Thrombose auszuschließen. Die zeitaufwendige Duplexsonografie ist in diesen Fällen entbehrlich. Noch vor 15 bis 20 Jahren wurde kontrovers diskutiert, inwieweit tiefe Beinvenenthrombosen (TVT) ambulant behandelt werden können. Heutzutage wird in ca. 95% der Fälle auf eine stationäre Aufnahme verzichtet. Die Phlebografie verliert mit der Entwicklung von immer besseren Ultraschallgeräten ihren Stellenwert als Referenzmethode zur Diagnose der TVT. Verändert hat sich in den letzten Jahren die medikamentöse ambulante Therapie von tiefen

Beinvenenthrombosen durch die Neuzulassung von nun drei oralen direkten Antikoagulantia Rivaroxaban, Apixaban und Dabigatran (nach Tag 5) neben den etablierten Wirkstoffen Fondaparinux, Phenprocoumon, Warfarin, den niedermolekularen und den unfraktionierten Heparinen. Weitere neue Antikoagulantia werden folgen, wobei der Stellenwert jedes dieser neuen Präparate und ihre im Verlauf differierten Dosismodifikationen in der täglichen Praxis noch zu definieren sind. Individuelle Faktoren werden bei der Wahl der Therapie immer wichtiger. Essentiell ist und bleibt eine effektive Kompression der betroffenen unteren Extremität nach Beinvenenthrombose, auch wenn der Effekt in einer aktuellen klinischen Studie nicht erfasst werden konnte.

### Einleitung

Unklare Beinbeschwerden sind ein häufiger Grund für Akutvorstellungen im Krankenhaus und in der Praxis. Die Diagnose einer akuten Beinvenenthrombose ist hierbei aufgrund des potenziell lebensbedrohlichen Verlaufes bei Diagnoseverzögerung eine der wichtigsten akut auszu-schließenden Differenzialdiagnosen. Andererseits wird die Diagnose einer tiefen Beinvenenthrombose häufig erst im weiteren Verlauf als „Nebendiagnose“ gestellt, da sich der Patient erst nach längerer Bestandsdauer der unspezifischen Beschwerden zur Abklärung vorstellt oder nur sehr verzögert eine entsprechende Diagnostik veranlasst wird. Die jährliche Inzidenz für dieses lebensbedrohende Krankheitsbild ist mit geschätzt 0,5 bis 1/1000 hoch, thromboembolische Komplikationen mit letalen Verläufen sind möglich. Nach den aktuellen Daten des statistischen Bundesamtes sind Phlebitis, Thrombophlebitis und Lungenembolie für annähernd 10000 Todesfälle im Jahr

2013 in Deutschland verantwortlich. Die in den letzten Jahren auf dem Markt erschienenen neuen oralen Antikoagulantia ermöglichen eine vereinfachte Therapieführung bei deutlich reduziertem Monitoring. Die durchgeführten Zulassungsstudien sind vielversprechend und bei adäquater Wirkung gibt es mögliche Hinweise auf geringere Komplikationsraten. Trotz gegenteiliger Aufarbeitung durch die Medien scheint sich dies in den bisher vorliegenden Registerdaten zu bestätigen. Allerdings gibt es zu Dabigatran auch Hinweise auf eine erhöhte Infarktinzidenz. Weitere Sicherheitsdaten, vor allem auch unter „real-life“-Bedingungen, scheinen erforderlich, um die neuen Präparate zum Therapiestandard werden zu lassen gegenüber dem sehr viel preiswerteren Phenprocoumon. Head-to-Head-Studien auch zwischen den neuen Antikoagulantia wären wünschenswert.

## Diagnostik und Therapie der oberflächlichen Thrombophlebitis

Bei der oberflächlichen Thrombophlebitis (Phlebitis superficialis, Varikothrombose) kommt es zu einer Entzündung epifaszialer Venen mit typischerweise einem das ganze Lumen verschließenden Thrombus. Auslöser können Traumen, Infektionen, Systemerkrankungen und eine Varikose sein. Die Symptome sind in der Regel typisch und bestehen aus Druckschmerz, tastbarer Verhärtung, oft auch einer Rötung entlang eines Venenabschnitts und gelegentlich auch distaler Schwellung. Die Ausbreitungsdiagnostik erfolgt sonografisch, da sich das klinische Bild oft sehr viel direkter darstellt als der tatsächliche Befund. Komplikationen der oberflächlichen Thrombophlebitis sind Ausbreitung in das tiefe Venensystem mit Phlebothrombose und/oder Lungenembolie. Die Therapie besteht in erster Linie aus Kompression und Mobilisation, sowie Antikoagulation, wobei diese Option nur bei proximaler Lokalisation, insbesondere bei Beteiligung von Magna- oder Parvastamm, und Phlebitis in der Nähe von Perforanten zwingend indiziert ist. Aktuell ist zur Behandlung der oberflächlichen Thrombophlebitis nur Fondaparinux (Arixtra® 2,5 mg) zugelassen. Für die CALISTO-Studie [1] wurden 3002 Patienten mit einer unkomplizierten Thrombophlebitis rekrutiert (Mindestlänge 5 cm bei Ausschluss von Phlebitiden, die näher als 3 cm an die Vena saphena magna-Crosse reichten). Placebokontrolliert wurde über 45 Tage 1 × täglich 2,5 mg Fondaparinux appliziert. Bei der Nachbeobachtung bis Tag 77 konnte gezeigt werden, dass die Patienten, die mit Fondaparinux behandelt wurden, ein um ca. 85% erniedrigtes Risiko aufwiesen eine Lungenembolie oder tiefe Venenthrombose zu erleiden bei gleichzeitig nicht erhöhter Rate an Blutungskomplikationen. Alternativ wird in der Praxis oft mit einem niedermolekularen Heparin behandelt, dies sollte dann allerdings in der therapeutischen Dosierung und nicht mit einer „Prophylaxe-Dosierung“, welche dann „Off-Label“ wäre, erfolgen. Bei Perforantenbeteiligung mit subfaszialen Anteilen erfolgt die Therapie wie bei tiefer Beinvenenthrombose. Gleiches gilt bei kritischer Nähe des Thrombus zur Magna- oder Parvamündung. Acetylsalicylsäure kann bei unkritischer Lokalisation und stärkeren Beschwerden eingesetzt werden. Lokal werden zum Teil kühlende Umschläge oder heparinhaltige Cremes angewendet, ohne dass es hierfür eine weitergehende Evidenz gäbe. Bei sehr schmerzhafter Varikophlebitis kann eine Stichinzision mit Entfernung des Thrombus Erleichterung verschaffen. Die notfallmäßige Crossektomie bei ascendierender Magnaphlebitis erscheint pathophysiologisch zur Verhinderung des Einwachsendes des Thrombus in die V. femoralis einleuchtend, eine Überlegenheit der operativen Intervention gegenüber der konsequenten Antikoagulation konnte in Studien bisher jedoch nicht gezeigt werden.

## Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose

Die Beschwerden einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können sehr diskret sein. Symptome wie Schmerzen, Spannungsgefühl, Schwellung oder Erythem sind nur gelegentlich anzutreffen, sodass nach Schätzungen ca. 50% der Erkrankungen unentdeckt bleiben. Die Letalität wird bei tiefer Beinvenenthrombose auf 6%, bei Lungenembolie auf 12% innerhalb eines Monats geschätzt. Tod durch venöse Thromboembolien sind die dritthäufigste vaskuläre Todesursache nach Myokardinfarkt und Schlag-

**Tab. 1** Klinische Wahrscheinlichkeit einer tiefen Beinvenenthrombose (Score nach [40]).

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

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

Score  $< 2$ : Wahrscheinlichkeit für TVT nicht hoch

anfall. Neben den akuten Risiken tritt bei unbehandelter Thrombose häufig ein postthrombotisches Syndrom mit bleibenden venösen Abflussstörungen, Ödem, Varikosis, Hautveränderungen und Ulzera auf, was eine dauerhafte Intervention erfordert. Zur Diagnostik der tiefen Venenthrombose gehört primär eine sorgfältige Anamnese und körperliche Untersuchung. Aufgrund der Vielfältigkeit der Symptome haben sich zur Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Thrombose standardisierte Punktescores bewährt. Als eines der bekanntesten Test-Systeme ist hier der Wells-Score zu nennen (● **Tab. 1**). Hier werden Parameter aus Anamnese und Befund zusammengeführt und gewichtet. Für die Praxis hat sich hierbei insbesondere die dichotomisierte Form durchgesetzt, in der die klinische Wahrscheinlichkeit entweder hoch oder niedrig ausfällt. Bei einer hohen Wahrscheinlichkeit ist die Bildgebung mittels Kompressionssonografie das Mittel der Wahl zum Nachweis oder Ausschluss der TVT. Ist die klinische Wahrscheinlichkeit niedrig, so sollte eine Bestimmung der D-Dimere erfolgen, da ein negativer Wert eine TVT sehr unwahrscheinlich werden lässt. Bei erhöhten D-Dimeren wird auch hier in einem nächsten Schritt eine Kompressionssonografie durchgeführt. Die Kombination aus niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit im Wells-Score und niedrigen D-Dimeren kann, wie eine aktuelle große Metaanalyse von 10002 Patientenfällen bestätigt [2], eine TVT zuverlässig ausschließen. Eine Ausnahme bilden Patienten mit Krebsleiden, hier scheint der negative prädiktive Wert der Kombination aus Wells-Score und D-Dimer-Testung erniedrigt zu sein. Bei diesem Patientenkollektiv sollte man bei Verdacht auf eine Beinvenenthrombose in jedem Fall eine Bildgebung anstreben. Ist das Ergebnis einer Kompressionssonografie unklar, z.B. wenn nicht alle Venenabschnitte darstellbar sind und eine Thrombose nicht mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden kann, ist eine Phlebografie indiziert. Eine mögliche Alternative stellt die erneute sonografische Kontrolle nach ca. 7 Tagen dar. Sind bei gegebener Klinik und Wahrscheinlichkeit bildgebende diagnostische Maßnahmen nicht verfügbar, so sollte bis zur Komplettierung der Diagnostik eine Therapie auf TVT eingeleitet werden. Dies gilt auch für den Fall eines unklaren sonografischen Befundes mit geplanter erneuter Untersuchung.

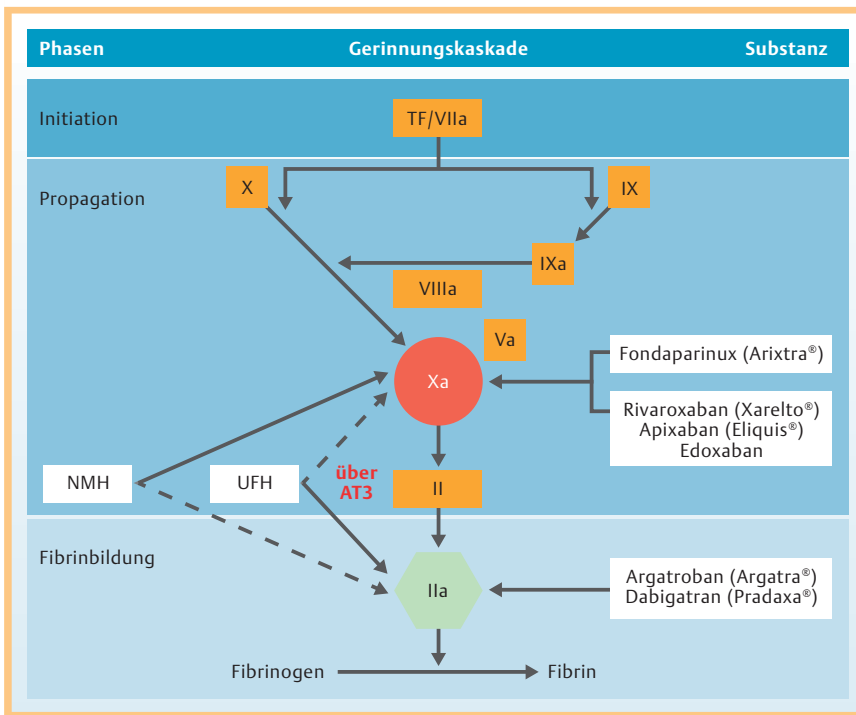


Abb. 1 Angriffspunkte der Antikoagulantia in der Gerinnungskaskade [5].

## Therapie der tiefen Beinvenenthrombose

Die Therapie der TVT zielt darauf ab, die Ausbreitung des Thrombus, ein Rezidiv und eine konsekutive Lungenembolie zu verhindern sowie die Thrombusauflösung zu unterstützen. Inzidenz und Ausmaß eines postthrombotischen Syndroms sollen verringert werden. Die drei Säulen dieser Therapie sind Antikoagulation, Kompressionstherapie und Mobilisation des Patienten. In Ausnahmefällen (jugendliches Alter, Erstereignis, kurze Anamnese) ist bei ileo-femorale Ausdehnung des Thrombus auch eine Thrombolyse und/oder Thrombektomie zu erwägen. Die Implantation eines Cava-Filters ist besonderen Situationen vorbehalten. Eine 2014 von Kahn et al. im Lancet veröffentlichte randomisierte, placebokontrollierte Studie [4] konnte keinen positiven Effekt der Kompressionsbestrumpfung für die Verhinderung eines postthrombotischen Syndroms nachweisen. Trotz der hiermit neu aufgeflamten Diskussion ist die Kompressionstherapie weiter als Standard anzusehen. Neben Daten aus einigen älteren Studien sprechen hierfür pathophysiologische Überlegungen und die alltägliche klinische Erfahrung mit Symptomreduktion in der Akutphase. Die Dauer der Kompressionstherapie nach Thrombose darf sich am Nachweis einer hämodynamisch relevanten tiefen Leitveneninsuffizienz orientieren, bei fehlendem Nachweis von dauerhaften Funktionseinschränkungen ist der Einsatz der Kompressionstherapie somit vor allem unter dem Gesichtspunkt einer unkomplizierten, physikalischen Rezidiv-Prophylaxe zu erwägen.

Nachdem die Entwicklung von neuen oralen Antikoagulantia (NOAK) lange von Rückschlägen und Problemen gekennzeichnet war (Marktrücknahme von Ximelagatran), sind nun drei neue orale Wirkstoffe (Rivaroxaban, Apixaban und Dabigatran nach Tag 5) neben den etablierten Wirkstoffen Fondaparinux, Phenprocoumon, Warfarin, den niedermolekularen und den unfraktionierten Heparinen, für die Therapie der tiefen Beinvenenthrombose zugelassen (Wirkmechanismen siehe [Abb. 1](#)). Die NOAK Dabigatran (03/2008), Rivaroxaban (10/2008) und Apixaban (05/2011) wurden jeweils primär für die Indikation Schlag-

anfallprophylaxe bei Vorhofflimmern bzw. Thromboseprophylaxe nach großen orthopädischen Operationen zugelassen, bevor die spätere Zulassung auch für die Behandlung der tiefen Beinvenenthrombose folgte, sodass bereits längere Erfahrungen mit diesen Präparaten vorliegen. Weitere orale Antikoagulantia werden folgen (u. a. Edoxaban im Zulassungsverfahren; Betrixaban in Phase III; R-1663 in Phase II; GCC-4401C und DP-408 in Phase I). Die Akutbehandlung der Lungenembolie bei tiefer Beinvenenthrombose wird stationär/intensivmedizinisch mit unfraktioniertem Heparin intravenös und Perfusor-dosiert durchgeführt. Im Übrigen wurden bisher niedermolekulare Heparine oder Fondaparinux s. c. eingesetzt. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass entgegen jeder sachlichen Logik Fondaparinux nur in einigen kassenärztlichen Vereinigungen (KV) als Sprechstundenbedarf für die Akutbehandlung bezogen werden darf (cave: Regresse wurden exekutiert). Eine Bereitstellung der neuen oralen Antikoagulantia als Sprechstundenbedarf ist in keiner KV möglich. In den Zulassungsstudien der NOAKs ist eine kurzfristige Vorbehandlung vor dem Einschluss in die Studie oft erlaubt gewesen und auch erfolgt. Aus oben genannten praktischen Erwägungen wird dies auch in Zukunft oft der erste Schritt der Therapie sein, auch wenn Rivaroxaban und Apixaban für die sofortige orale Therapie zugelassen sind. Nicht zu vernachlässigen in diesem Augenblick ist die Notwendigkeit der ausführlichen Aufklärung des Patienten über das Wesen der bei ihm begonnenen Therapie. Mögliche Interaktionen mit anderen Wirkstoffen sind zu beachten und eine Nieren- oder Leberinsuffizienz ist auszuschließen. Die Aushändigung eines „Therapiepasses“ ([Abb. 2–4](#)) sollte beim Übergang zu einer oralen Medikation ergänzt um weitere Sicherheitshinweise erfolgen.

Die Langzeittherapie, außer bei Tumorpatienten und schwangeren Patienten, war in der Vergangenheit eine Domäne der Vitamin K-Antagonisten (VKA). Massive interindividuelle Wirkungsunterschiede, mannigfache Wechselwirkungen mit Medikamenten und Nahrungsmitteln und ein sehr enges therapeutisches Fenster führten dazu, dass trotz des immer notwendigen Therapiemonitorings nur in ca. 60–70% der Behandlungsdauer im

Abb. 2 Patienten-Ausweis zu Apixaban.

Abb. 3 Patienten-Ausweis zu Dabigatran.

Abb. 4 Patienten-Ausweis zu Rivaroxaban.

therapeutischen Bereich behandelt wurde. Blutungen unter VKA sind weltweit weit oben in der Rangliste der Ursachen für notfallmäßige Krankenhausaufnahmen zu finden.

Die mannigfachen Wechselwirkungen – auch der neuen Medikamente – und das naturgegebene Abwägen zwischen dem Nutzen einer Antikoagulation und dem Blutungsrisiko (1–3% schwere Blutungen pro Jahr unter Antikoagulation mit VKA) bei dem bewussten Eingriff in ein funktionierendes Gerinnungssystem machen fundierte Kenntnisse über die eingesetzten Therapeutika für jeden klinisch tätigen Arzt unabdinglich. Daher nachfolgend die Wirkstoffe (Tab. 2) im Einzelnen.

## Fondaparinux

Fondaparinux ist ein synthetisches Pentasaccharid, das über eine Bindung an Antithrombin Faktor-Xa spezifisch hemmt. Nach subkutaner Injektion weist es eine fast vollständige Bioverfügbarkeit auf und seine Halbwertszeit beträgt 17–21 h [6]. Eine maximale Plasmakonzentration ist 2 h nach Gabe erreicht und die Ausscheidung erfolgt bis zu 80% unverändert renal [7].

In einer Studie mit 2192 Patienten konnte gezeigt werden, dass die Akutbehandlung der TVT mit Fondaparinux im Vergleich zu der zweimal täglichen gewichtsadaptierten Gabe von Enoxaparin mindestens genauso effektiv und sicher ist [8]. Fondaparinux wird über mindestens 5 Tage einmal täglich in einer Dosierung von 7,5 mg s.c. injiziert. Eine Anpassung der Dosis erfolgt bei einem KG von <50 kg (=5 mg/d) und von >100 kg (=10 mg/d). Innerhalb der ersten 3 Tage wurde in der Zulassungsstudie überlappend die Therapie mit VKA begonnen. Fondaparinux wurde abgesetzt, sobald an zwei aufeinanderfolgenden Tagen ein INR größer oder gleich 2 erreicht war. Nach Zulassung kann Fondaparinux therapeutisch nur in der Initialphase eingesetzt werden. In der Praxis wird es jedoch bei Kontraindikationen für VKA auch für die Dauertherapie verwendet. Bei einer GFR <30 ml/min ist die therapeutische Gabe kontraindiziert. Es gibt Fallberichte, in denen unter der Therapie mit Fondaparinux eine HIT vom Typ II auftrat. Eine Kausalität ist bisher jedoch nicht nachgewiesen. Dennoch sollte bei einer positiven Anamnese auf HIT von diesem Wirkstoff abgesehen werden. Ein spezifisches Antidot für Fondaparinux existiert nicht. Bei Blutungskomplikationen kann rekombinanter Faktor-VIIa angewandt werden [9].

**Tab. 2** Medikamentöse Therapie der tiefen Beinvenenthrombose. Stand: März 2015 (aktualisiert und modifiziert nach [3]).

Wirkstoff	Präparat	Hersteller	Dosierung	Intervall
Certoparin	Mono-Embolex THERAPIE®	Aspen	8000 I.E. s. c.	2 × tgl.
Dalteparin	Fragmin®	Pfizer	100 I.E./kg KG s. c.	2 × tgl.
	Fragmin®	Pfizer	200 I.E./kg KG s. c.	1 × tgl.
Enoxaparin	Clexane®	Sanofi-Aventis	1,0 mg/kg KG s. c.	2 × tgl.
	Clexane® <sup>1</sup>	Sanofi-Aventis	1,5 mg/kg KG s. c.	1 × tgl.
Nadroparin	Fraxiparin®	Aspen	0,1 ml/10 kg KG s. c.	2 × tgl.
	Fraxodi®	Aspen	0,1 ml/10 kg KG s. c.	1 × tgl.
	Fraxiforte® (CH)	Aspen	0,1 ml/10 kg KG s. c.	1 × tgl.
Tinzaparin	innohep®	LEO Pharma	175 I.E./kg KG s. c.	1 × tgl.
Reviparin	Clivarin®	Abbott	5276 I.E. anti-Xa/ml Körpergewicht: 35 – 45 kg: 0,50 ml s. c. 46 – 60 kg: 0,60 ml s. c. > 60 kg: 0,90 ml s. c.	2 × tgl.
	Clivarodi®	Abbott	17 178 I.E. anti-Xa/ml 0,60 ml bei KG > 60 kg	1 × tgl.
Fondaparinux	Arixtra®	Aspen	Körpergewicht: < 50 kg: 5 mg 50 – 100 kg: 7,5 mg > 100 kg: 10 mg s. c.	1 × tgl.
Rivaroxaban	Xarelto®	Bayer	Initial: 2 × 15 mg p. o.	2 × tgl., über 3 Wochen
			Dann: 1 × 20 mg p. o. (bei CrCl < 50 ml/min Rezidivprophylaxe mit 1 × 15 mg)	1 × tgl.
Apixaban	Eliquis®	Pfizer/Bristol-Myers Squibb	10 mg (1. – 7. Tag)	2 × tgl.
			5 mg ab 8. Tag	2 × tgl.
			2,5 mg ab Monat 6	2 × tgl.
<b>Nach initialer Heparinisierung (NMH):</b>				
Dabigatran	Pradaxa®	Boehringer Ingelheim	150 mg, Dosisreduktion auf 110 mg u. a. bei Verapamilgabe und bei höherem Lebensalter erforderlich nach mind. 5 Tagen NMH	2 × tgl.
<b>(Heparinisierung überlappend, Absetzen des Heparins erst bei INR ≥ 2):</b>				
Phenprocoumon	Marcumar®	Meda	Tag 1: 3 Tabl. à 3 mg (< 70 J.); 2 Tabl. à 3 mg ab 70 J. Tag 2: 2 Tabl. à 3 mg Tag 3: 1 Tabl. à 3 mg Ab Tag 4 nach INR: individuell ½ bis 2 Tabl./d für jeden Wochentag einzeln als abendliche Ein- maldosis festzulegen; Halbwertszeit 3 – 4 Tage	
Warfarin	Coumadin®	Bristol-Myers Squibb	½ bis 2 Tabl./d à 5 mg Halbwertszeit bis zu 2 Tagen	
Acenocumarol <sup>2</sup>	Sintrom®	Novartis	Tabl. à 1 mg/4 mg Halbwertszeit unter 9 Std.	

Die Thrombininhibitoren Argatroban (Argatra®) und Danaparoid (Orgaran®) sind nur bei HIT II zugelassen.

<sup>1</sup> In dieser Dosierung in Deutschland und in der Schweiz nicht zugelassen, jedoch in Österreich.

<sup>2</sup> Österreich/Schweiz, sowie Belgien, Frankreich, Holland, Italien, Spanien; als Sinthrome® in Großbritannien.

## Heparine

Niedermolekulare Heparine (NMH) werden aus unfractioniertem Heparin (UFH) durch partielle Depolymerisation hergestellt [10]. Obwohl Heparine in vitro die Hemmung mehrerer Gerinnungsenzyme katalysieren, so ist die beschleunigte Inaktivierung von Thrombin und Faktor-Xa durch eine Bindung des Heparins an Antithrombin von entscheidender Bedeutung [10]. Zudem werden Heparinen neben antiinflammatorischen und komplementinaktivierenden Eigenschaften auch hemmende Wirkungen auf die Proliferation und Metastasierung von Tumoren sowie auf die Angiogenese zugeschrieben [11].

Die Unterschiede zwischen UFH und NMH sind durch ihren unterschiedlichen Aufbau zu erklären. Die Hemmung von Faktor-IIa (Thrombin) durch NMH ist geringer als die des UFH, wobei sich das Bindungspotenzial beider Heparinklassen an Antithrombin kaum voneinander unterscheidet [12]. Klinisch relevant ist jedoch, dass NMH im Gegensatz zu UFH aufgrund ihrer kürzeren

Moleküllänge eine deutlich verminderte Bereitschaft zeigen unspezifische Bindungen einzugehen und dadurch eine bessere Bioverfügbarkeit, deutlich längere Halbwertszeit und Dosis-unabhängige Clearance haben [13]. Außerdem ist das Risiko einer heparininduzierten Thrombozytopenie vom Typ II (HIT II) durch die Bildung von Komplexen mit Plättchenfaktor 4 deutlich reduziert [13], sodass eine Verlaufskontrolle der Thrombozytenzahlen nicht unbedingt erforderlich ist, mit Ausnahme der Patienten, die in der Anamnese schon UFH erhalten haben [14]. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die allgemeine Praxis des Verzichtes auf BB-Kontrollen unter dem Einsatz von NMH nicht durch die Fachinformationen abgesichert wird.

Das bessere Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil wie auch die einfachere Handhabung der NMH führen dazu, dass sie bevorzugt eingesetzt werden. Im Gegensatz zu den UFH, die um therapeutisch wirksam zu sein intravenös über den Perfusor verabreicht werden müssen, reicht bei den NMH eine ein- bis zweimal tägliche subkutane Gabe aus. Die verschiedenen NMH sind je-

doch in ihrem pharmakologischem Wirkungsprofil zueinander nicht gleich [15]. Dies führt zu quantitativen Unterschieden in der Hemmung von Thrombin und FXa sowie auch in deren Verhältnis (aXa/alla-Ratio) [15].

In Deutschland sind sechs verschiedene niedermolekulare Heparine zur Behandlung der akuten Beinvenenthrombose zugelassen. Im medizinischen Sprachgebrauch wird die hierbei benötigte Dosis als „therapeutische Dosierung“ bezeichnet, wobei klassischerweise innerhalb von 48 Stunden mit einer oralen Antikoagulation mit einem VKA begonnen und bei einem INR  $\geq 2$  das Heparin abgesetzt wird. Eine Ausnahme bilden Patienten mit einer Tumorerkrankung. Hier sind NMH auch mittel- und langfristig das Mittel der ersten Wahl, wobei für die Behandlung von Tumorpatienten und auch Schwangeren nicht alle Präparate zugelassen sind.

Als Antidot steht bei den NMH Protamin zur Verfügung, wobei zu berücksichtigen ist, dass die Anti-Faktor IIa-Aktivitäten von niedermolekularen Heparinen durch Protaminhydrochlorid unmittelbar und so gut wie vollständig aufgehoben werden können, bei der Anti-Faktor Xa-Aktivität bleibt eine Restwirkung erhalten, die von der Art des niedermolekularen Heparins abhängig ist [16].

## Cumarine

Vitamin K-Antagonisten (VKA) hemmen die Bildung der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X, aber auch der Gerinnungshemmer Protein C und Protein S. Nach peroraler Gabe werden VKA fast vollständig resorbiert, weisen eine hohe Bindung an Albumin auf und werden nach Verstoffwechslung durch das Cytochrom-P450-System hepatisch und renal eliminiert [17]. Die international gebräuchlicheren Cumarine Acenocoumarol (Sintrom<sup>®</sup>) und Warfarin (Coumadin<sup>®</sup>) sowie das in Deutschland fast ausschließlich verwendete Phenprocoumon (Marcumar<sup>®</sup>) haben die gleiche Wirkung, weisen jedoch eine unterschiedliche Pharmakokinetik auf [17]. Warfarin hat eine HWZ von 24–58 h und wird hauptsächlich über CYP2C9, aber auch CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert [18]. Die Metabolisierung bei Phenprocoumon, welches eine deutlich längere HWZ (110–130 h) aufweist, erfolgt hauptsächlich über CYP2C9 (ca. 60%) und CYP3A4 (ca. 40%), sowie vor allem über CYP2C9 und CYP2C19 bei Acenocoumarol (HWZ 1,8–6,6 h) [18, 19].

VKA stellen die bisher geläufigste Wirkstoffklasse zur mittel- und langfristigen Antikoagulation bei tiefer Beinvenenthrombose dar, dies nach initialer Therapie mit Heparin oder Fondaparinux. Der therapeutische Bereich liegt für die Indikation tiefe Beinvenenthrombose bei einem INR von 2,0–3,0.

Es gibt multiple Wechselwirkungen der VKA mit anderen Medikamenten und Nahrungsmitteln sowie starke interindividuelle Unterschiede in der Medikamentenwirkung, weshalb regelmäßige Kontrollen der Thromboplastinzeit (TPZ) zwingend sind. Da die Quick-Werte sehr stark abhängig von der eingesetzten Methode sind, sollte das Ergebnis der TPZ-Bestimmung als INR (International Normalized Ratio)-Wert angegeben werden. Ungefähr 30–40% der Patienten liegen dabei im Durchschnitt außerhalb des therapeutischen Bereichs. Die starke Interaktion beispielhaft einer Antibiose mit Cotrimoxazol oder gar vaginalen Lokaltherapie mit Fluconazol wird im klinischen Alltag oft kaum beachtet. Bei größeren Blutungskomplikationen kann die Gabe von Vitamin K und PPSB-Konzentrat nötig sein.

## Dabigatran

Dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>) ist ein orales Prodrug und weist eine orale Bioverfügbarkeit von ca. 6,5% auf [20]. Es wird anschließend in der Leber durch Esterasen über zwei Zwischenstufen in den aktiven Metaboliten umgewandelt, der Thrombin kompetitiv und reversibel inhibiert [20]. Maximale Plasmakonzentrationen sind innerhalb von 2 h erreicht und die Ausscheidung erfolgt mit  $>80\%$  über die Nieren mit einer HWZ von ungefähr 7–17 h [21, 22]. In zwei klinischen Studien (RE-COVER, RE-COVER II) wurde Dabigatran zur Behandlung der akuten tiefen Beinvenenthrombose mit Warfarin über 6 Monate verglichen [23, 24]. Dabei konnte gezeigt werden, dass Dabigatran einer Warfarin-Therapie nicht unterlegen war bei Reduktion des Blutungsrisikos [23, 24]. Ergänzend erfolgten zwei weitere Studien zum Vergleich der Langzeitbehandlung der TVT mit Dabigatran und Warfarin (RE-MEDY) sowie Dabigatran und Placebo (RE-SONATE) nach bereits erfolgter mindestens 3-monatiger Erstbehandlung der Thrombose [25]. Es zeigte sich, dass Dabigatran einer Therapie mit Warfarin nicht unterlegen war und ein geringeres Blutungsrisiko als Warfarin, jedoch ein erhöhtes Blutungsrisiko gegenüber der Placebo-Gruppe aufwies [25]. Als Substrat für P-Glykoprotein [20] wird die Plasmakonzentration von Dabigatran durch P-Glykoprotein-Induktoren (Rifampicin, Johanniskraut u. a.) und -Inhibitoren (Azole, Amiodaron u. a.) beeinflusst und es ist auf mögliche Wechselwirkungen zu achten, wobei bemerkenswert ist, dass bei Stichproben-Analysen in stationären Kollektiven 6% der Patienten ihre Johanniskrautmedikation trotz gezielter Befragung unterschlugen! Acetylsalicylsäure, nichtsteroidale Antiphlogistika, Clopidogrel, Serotonin(-Noradrenalin)-Wiederaufnahmemhemmer erhöhen das Blutungsrisiko. Dabigatran wird nach einer mindestens fünftägigen Behandlung mit NMH mit  $2 \times 150$  mg/d p.o. beim Standardpatienten dosiert. Bei Patienten  $>80$  Jahren oder bei Verapamilgabe wird eine Dosisanpassung auf  $2 \times 110$  mg/d empfohlen. Bei Auftreten von relevanten Blutungskomplikationen sind therapeutisch Transfusion von Frischblut, FFP, rekombinanter Faktor-VIIa oder Prothrombinkonzentrat zu erwägen. Eine Dialyse, wenngleich auch wirksam, ist durch das zu späte Einsetzen der Wirkung in den meisten Fällen wohl nicht praktikabel. Idarucizumab ist als spezifischer Antikörper noch in klinischer Erprobung. In der Langzeitanwendung zeigten sich Komplikationen insbesondere bei inapparenter Entwicklung einer Niereninsuffizienz. Die sehr unterschiedlichen Serumspiegel der Substanz erscheinen klinisch beachtenswert, an der Etablierung von laborchemischen Testmethoden zur Quantifizierung der Wirkung wird intensiv gearbeitet. Die Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkt und akutes Koronarsyndrom sind ernst zu nehmen.

## Rivaroxaban

Rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>) ist einer der beiden direkten Faktor-Xa-Inhibitoren, der zur sofortigen Therapie einer tiefen Venenthrombose und Lungenembolie wie auch zur Prophylaxe rezidivierender TVT und Lungenembolien in Deutschland zugelassen ist. Rivaroxaban inhibiert Faktor-Xa durch reversible Bindung, wodurch die Neubildung von Thrombinmolekülen unterbunden wird, die Aktivität des bestehenden Thrombins wird hierbei nicht signifikant beeinträchtigt [26]. Es wird schnell resorbiert und weist eine Bioverfügbarkeit von 80–100% auf mit einer maximalen Plasmakonzentration nach 2–4 h [26]. Die HWZ von Rivaro-

xaban beträgt 5–13 h [27]. Ca. ein Drittel wird unverändert über die Niere ausgeschieden, wobei die restlichen zwei Drittel über CYP3A4-, CYP2J2- und CYP-unabhängige Mechanismen metabolisiert werden und ungefähr zu gleichen Teilen über Faeces und Urin ausgeschieden werden [28]. Außerdem stellt es ein Substrat von P-Glykoprotein dar [28]. Die Zulassungsstudie (Einstein-DVT) mit 3449 Patienten zur Behandlung der TVT verglich die Monotherapie mit Rivaroxaban mit einer Standardtherapie der TVT [29]. Die Therapiedauer betrug jeweils 3, 6 oder 12 Monate. Dabei erhielt die Rivaroxaban-Gruppe in den ersten drei Wochen zweimal täglich 15 mg Rivaroxaban und anschließend 20 mg pro Tag. Die „Standard“-Gruppe erhielt Enoxaparin 1 mg/kg KG zweimal täglich und es wurde begleitend innerhalb von 48 h eine orale Antikoagulation mit entweder Warfarin oder Acenocoumarol eingeleitet. Nach Erreichen eines INR von  $\geq 2,0$  an zwei aufeinanderfolgenden Tagen wurde dann Enoxaparin abgesetzt. Dabei konnte gezeigt werden, dass Rivaroxaban genauso effektiv in der Behandlung der TVT ist wie die Standardtherapie und ein ähnliches Sicherheitsprofil im Hinblick auf klinisch relevante Blutungen aufweist. Bei der Einstein-Extension-Studie wurden Patienten, die schon 6 oder 12 Monate mit Rivaroxaban oder einem VKA behandelt wurden, eingeschlossen und anschließend über weitere 6 oder 12 Monate mit Rivaroxaban oder Placebo behandelt [29]. Dabei konnte man zeigen, dass die Rate von Rezidivthrombosen in der Rivaroxaban-Gruppe deutlich reduziert war bei gleichzeitiger leichter Erhöhung des Blutungsrisikos. Zudem ist eine Analyse der gepoolten Daten aus der Einstein-DVT-Studie und der Einstein-PE-Studie (zur Behandlung der pulmonalen Embolie mit Rivaroxaban) durchgeführt worden, um präzisere Aussagen hinsichtlich Effektivität und Sicherheit von Rivaroxaban machen zu können [30]. Dabei konnte bestätigt werden, dass Rivaroxaban genauso effektiv ist, und obwohl das Blutungsrisiko in beiden Vergleichsgruppen ähnlich ausfiel, so war doch die Zahl großer Blutungen in der Rivaroxaban-Gruppe signifikant reduziert. Ein spezifisches Antidot fehlt aktuell noch, wobei sich Andexanet- $\alpha$  in klinischer Erprobung befindet. Bei schweren Blutungskomplikationen können Prothrombinkomplekonzentrat oder rekombinante Faktor-VIIa-Präparate (z. B. NovoSeven<sup>®</sup>) verwendet werden. Eine Besonderheit dieser Substanz ist, dass gelegentlich zentralnervöse Nebenwirkungen die Fahrtüchtigkeit beeinflussen können.

## Apixaban

Apixaban (Eliquis<sup>®</sup>) ist genau wie Rivaroxaban kein Prodrug, weist jedoch eine geringere orale Bioverfügbarkeit von ca. 66% auf [31]. Eine maximale Konzentration im Plasma ist nach 3 h erreicht und die HWZ beträgt 8–15 h [32]. Die Ausscheidung erfolgt ungefähr zu 25% über die Nieren und 75% über das hepatobiliäre System [32]. Apixaban ist ein Substrat für CYP3A4/5 und P-Glykoprotein [31]. Die Therapien venöser Thromboembolien (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie) mit Apixaban oder Enoxaparin und Warfarin wurden in der Amplify-Studie mit 5395 Patienten über 6 Monate verglichen [33]. In der Apixaban-Gruppe erhielten die Patienten in den ersten 7 Tagen zweimal täglich 10 mg Apixaban. Anschließend wurde die Dosis auf 5 mg zweimal täglich reduziert. In der zweiten Gruppe erhielten die Probanden initial Enoxaparin 1 mg/kg KG zweimal täglich über mindestens 5 Tage und es wurde gleichzeitig mit einer Antikoagulation mit Warfarin begonnen. Sobald ein INR von  $\geq 2$  erreicht war, wurde Enoxaparin abgesetzt. Es konnte gezeigt wer-

Tab. 3 Dauer der Antikoagulation nach TVT [36].

Indikation	Therapie-Dauer
erste isolierte idiopathische Unterschenkelthrombose/erste Thrombose bei transientem Risikofaktor	3 Mon., bei prox. Lokalisation mit passagerem Triggermechanismus (z. B. nach OP, Trauma), u. U. auch 6–12 Mon.
proximale (ab V. pop.) idiopathische Phlebothrombose	6 Mon. – u. U. dauerhaft
Rezidiv bei idiopathischer Genese	zeitlich unbegrenzt
Thrombosen bei florider Tumorerkrankung	NMH mind. 3–6 Mon., meist dauerhaft mit NMH

den, dass Apixaban der konventionellen Therapie hinsichtlich der Effektivität nicht unterlegen ist und dass das Auftreten von Blutungskomplikationen signifikant erniedrigt war. Die Amplify-Ext-Studie wurde mit 2482 Patienten durchgeführt, die schon eine 6–12-monatige Antikoagulation bei venöser Thromboembolie erhalten hatten, und die Antikoagulation mit Apixaban um weitere 12 Monate verlängert [34]. Dabei wurde im Vergleich zur Placebogruppe das Rezidivrisiko reduziert ohne das Blutungsrisiko durch die Therapie zu erhöhen. Wie bereits erwähnt, fehlt aktuell noch ein Antidot zur Antagonisierung direkter Xa-Inhibitoren. Sollte es zu relevanten Blutungskomplikationen kommen, können auch hier Prothrombinkomplekonzentrat und rekombinanter Faktor-VIIa verwendet werden.

## Dauer der Therapie und Rezidivprophylaxe der tiefen Beinvenenthrombose

Die Empfehlungen zur Dauer der Therapie und Sekundärprophylaxe sind abhängig von der Ätiologie und Lokalisation der Thrombose (● Tab. 3), wobei gerade bei der Entscheidung zu einer längerfristigen Antikoagulation immer ein Abwägen von Risiken und Nutzen anhand der individuellen Patientenparameter geboten ist. Immerhin ist innerhalb der ersten 6 Monate nach Absetzen der Antikoagulation mit 7% Rezidiven zu rechnen. Die NOAKs bieten hier mit der Antikoagulation z. B. in drei Schritten: 20 mg ( $2 \times 10$  mg) bis Tag 7, 10 mg ( $2 \times 5$  mg) bis Monat 6, dann nur noch 5 mg ( $2 \times 2,5$  mg) in der Zulassung von Apixaban erweiterte Möglichkeiten. Inwieweit dies notwendig und sinnvoll ist und Einfluss auf die klassische Risikostratifikation haben kann, muss zum jetzigen Zeitpunkt noch offen bleiben. Die D-Dimer-Bestimmung einen Monat nach Absetzen der Antikoagulation ist aufgrund der Arbeit von Palareti [35] ein zusätzliches Entscheidungskriterium für das gemeinsame Abwägen von Arzt und Patient zu den Nutzen und Risiken einer Therapiefortführung, da hier gezeigt werden konnte, dass ein erhöhter D-Dimer-Spiegel zu diesem Zeitpunkt mit einem deutlich erhöhten Rezidivrisiko einhergeht. Das Ergebnis eines „Thrombophilie-Screenings“ spielt bei dieser Fragestellung nach den bisher zur Verfügung stehenden Daten nur eine untergeordnete Rolle.

## Ausblick

Bezüglich der Diagnostik und Therapieprinzipien sind beim Thrombosemanagement in den nächsten Jahren vermutlich keine weiteren wesentlichen Modifikationen zu erwarten. Umso spannender ist die Frage, welche Möglichkeiten der rein oralen Therapie sich etablieren werden. Die Marktrücknahme 2006 von

Ximelagatran zeigt, wie wichtig das Sammeln von Sicherheitsdaten, auch durch Anwendungsbeobachtungen, bei neu eingeführten Medikamenten ist. Pauschale Verurteilungen in der Laienpresse und in Fernsehmagazinen nach aus dem klinischen Zusammenhang gerissenen Meldungen über Todesfälle (u.a.: <http://www.spiegel.de/wissenschaft/medizin/bayer-blutverdunnen-xarelto-unter-verdacht-a-921048.html>; Rheinische Post 28. Mai 2014 „Schlaganfall-Mittel: Behörde spricht von 102 Todesfällen nach Bayer-Arznei“) sind da wenig zielführend. Todesfälle unter der Therapie mit Antikoagulantia, sowohl durch die Grunderkrankung als auch als Nebenwirkung des Therapeutikums, sind nicht vermeidbar. Die entscheidende Frage ist die nach der Häufigkeit dieser Ereignisse unter den Bedingungen des Alltagsgebrauchs. Die neuen oralen Antikoagulantia (NOAK), zunehmend auch als DOAK (direkte orale Antikoagulantia) abgekürzt, zeichnen sich im Vergleich zu den Vitamin K-Antagonisten durch sehr viel geringere Medikamenteninteraktionen aus. Die Nahrungsmittelinteraktion entfällt vollständig. Ein weiterer Vorteil der NOAK sind die durchweg wesentlich kürzeren Halbwertszeiten und somit Steuerbarkeit der Wirkung z. B. perioperativ. Andererseits führt das Vergessen einer Tagesdosis hierdurch bedingt zum weitgehenden Wirkverlust. Inwieweit die Negation der Notwendigkeit eines Therapiemonitorings nicht doch unnötige Risiken für die Patienten birgt, ist insbesondere bei Dabigatran mit seinen interindividuell um den Faktor 5 schwankenden Plasmaspiegeln Gegenstand lebhafter Diskussion. Der Umgang von Boeringer Ingelheim mit den Daten im Zulassungsverfahren ist ebenso im Kreuzfeuer der Kritik [37]. An der Entwicklung und Standardisierung von laborchemischen Testmethoden zur Überwachung des Therapieeffektes wird für alle NOAK gearbeitet. Der regelmäßige klinische Einsatz zur Therapieüberwachung ist nur eine Frage der Zeit, wobei die Indikationen hierfür dann noch zu definieren sein werden.

Sowohl die Daten der NOAK-Zulassungsstudien als auch die Veröffentlichungen zu den zunehmend verfügbaren „real-life“-Registerdaten weisen auf geringere Blutungsrisiken hin. Wichtig wäre hier, die Daten aus „Benefit and Risk Assessment and Management“-Plänen (BRAMP), die über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) ins EudraVigilance Post-Authorisation Module (EVP) gemeldeten Spontanmeldungen und Individual Case Safety Reports (ICSRs) aus nicht-interventionellen Studien zusammenzuführen. Diese Instrumente sind aber bisher nur begrenzt entwickelt bzw. zugänglich und weiterhin überwiegend den Firmen in ihrer Ausgestaltung überlassen. Auch wäre hier eine Koordinierung mit den Daten der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) erstrebenswert. Andererseits ist nach Zahlung von 650 Millionen Dollar von Boehringer Ingelheim in den USA im Rahmen eines Vergleiches zu Dabigatran und der aktuellen aufwendigen „Rekrutierung“ von Patienten in den USA mit TV-Spots für Millionen von Dollar durch spezialisierte Anwälte für eine ähnliche Klage gegen Bayer zu Rivaroxaban auch das Interesse der Pharmafirmen an Postmarketing-Daten gewachsen. Unter anderem sind hier zunehmend Registerdaten wie z. B. am Klinikum Dresden mit Daten von 239 Ärzten seit 2011 verfügbar [38]. Die Pharmakovigilanz dürfte nun auch als Vorsorge vor immensen Schadenersatzzahlungen von der Industrie verstanden werden. Als Skandal ist zu werten, dass weltweit wohl weiterhin bis zu 50% der vergleichenden Studien nicht publiziert werden [39].

Wir Phlebologen hätten die einfache Frage, welcher der in **Tab. 2** skizzierten Therapiepfade der sicherste und wirksamste ist. Eine solche Antwort wird aufgrund der fehlenden Finanzie-

rung geeigneter Vergleichsstudien (head to head) in naher Zukunft kaum zu liefern sein. Von daher ist die aktuelle Entscheidungsfindung für die „richtige“ Thrombose-therapie in Absprache mit dem Patienten unter individueller Gewichtung von Wirtschaftlichkeit der Verordnung, Abschätzung der Risiken unter Berücksichtigung der Begleiterkrankungen (insbesondere Nieren- und Leberfunktion) und Begleitmedikation, Compliance, des Patientenkomforts und von weiteren individuellen Faktoren zu treffen.

### Interessenkonflikt



Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Abstract

#### Modern Management of Thrombosis



The combination of D-dimer test and clinical signs of the Wells rule is sufficient to exclude deep-vein thrombosis in non-oncological patients, as again proved by a large meta-analysis. In these cases, time-consuming duplex ultrasonography is unnecessary. After being controversially discussed 15–20 years ago, outpatient treatment meanwhile is favoured in approximately 95% of the cases. Since development of ultrasound scanners is improving steadily, venography is losing its significance as a reference-tool in the diagnosis of deep-vein thrombosis. In recent years the approval of three oral anticoagulants rivaroxaban, apixaban and dabigatran (after day 5) in addition to the established agents fondaparinux, phenprocoumon, warfarin, low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin has changed outpatient treatment of deep-vein thrombosis. Several new anticoagulants will follow, their significance in daily routine and the value of their different dose schemes during the treatment-period will have to be defined yet. Individual aspects are becoming more and more important in deciding on the treatment option. Effective compression therapy of the lower limb remains essential after deep-vein thrombosis, even though a recent clinical study could not illustrate its effect.

### Literatur

- 1 Decousus H, Prandoni P, Mismetti P et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010; 363: 1222–1232
- 2 Geersing GJ, Zuihthoff NP, Kearon C et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: 1340
- 3 Schinzel H, Hendelmeier M. Therapie der frischen tiefen Beinvenenthrombose. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138: 786–791
- 4 Kahn SR, Shapiro S, Wells PS et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomized placebocontrolled trial. *Lancet* 2014; 383: 880–888
- 5 Bauersachs RM. Neue Antikoagulantien. *Hämostaseologie* 2008; 28: 21–26
- 6 Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 24–43
- 7 Harder S. Renal profiles of anticoagulants. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 964–975



- 8 *Büller HR, Davidson BL, Decousus H et al.* Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140: 867–873
- 9 *Bijsterveld NR, Moons AH, Boekholdt SM et al.* Ability of recombinant factor VIIa to reverse the anticoagulant effect of the pentasaccharide fondaparinux in healthy volunteers. *Circulation* 2002; 106: 2550–2554
- 10 *Alban S.* Pharmakologie der Heparine und der direkten Antikoagulanzen. *Hämostaseologie* 2008; 28: 400–420
- 11 *Mousa SA, Petersen LJ.* Anti-cancer properties of low-molecular-weight heparin: Preclinical evidence. *Thromb Haemost* 2009; 102: 258–267
- 12 *Harenberg J, Fenyvesi T.* Heparine, Thrombin- und Faktor-Xa-Inhibitoren. *Hämostaseologie* 2004; 24: 261–278
- 13 *Weitz JI.* Low-molecular-weight-heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688–699
- 14 *Greinacher A, Lubenow N, Hinz P et al.* Heparininduzierte Thrombozytopenie. *Dtsch Arztebl* 2003; 100: A2220–A2229
- 15 *Alban S.* Niedermolekulare Heparine – wirklich alle gleich? *Vascular Care* 2008; 15: 8–23
- 16 *Schroeder M, Hogwood J, Gray E et al.* Protamine neutralisation of low molecular weight heparins and their oligosaccharide components. *Anal Bioanal Chem* 2011; 399: 763–771
- 17 *Kemkes-Matthes B.* Orale Antikoagulanzen vom Cumarintyp. *Hämostaseologie* 2008; 28: 421–427
- 18 *Scaglione F.* New Oral Anticoagulants: Comparative Pharmacology with Vitamin K Antagonists. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 69–82
- 19 *Ansell J, Hirsh J, Hylek E et al.* Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 160–198
- 20 *Poulsen BK, Grove EL, Husted SE.* New oral anticoagulants: a review of the literature with particular emphasis on patients with impaired renal function. *Drugs* 2012; 72: 1739–1753
- 21 *Stangier J, Rathgen K, Stähle H et al.* The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 292–303
- 22 *Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwellinger E et al.* The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 386–399
- 23 *Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al.* Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342–2352
- 24 *Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ et al.* Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129: 764–772
- 25 *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
- 26 *Harder S, Graff J.* Novel oral anticoagulants: clinical pharmacology, indications and practical considerations. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 1617–1633
- 27 *Kreutz R.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor. *Curr Clin Pharmacol* 2014; 9: 75–83
- 28 *Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D et al.* Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53: 1–16
- 29 *Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al.* Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–2510
- 30 *Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R et al.* Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013; 11: 1–10
- 31 *Nutescu E.* Apixaban: a novel oral inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69: 1113–1126
- 32 *Bauer KA.* Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 12–19
- 33 *Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al.* Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799–808
- 34 *Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al.* Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699–708
- 35 *Palareti G, Cosmi B, Legnani C et al.* D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. *Blood* 2014; 124: 196–203
- 36 *Interdisziplinäre S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. AWMF Leitlinien 1-2013*
- 37 *Cohen D.* Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ* 2014; 349: 4670
- 38 *Beyer-Westendorf J.* Wirksamkeit und Sicherheit der NOAK im Praxisalltag. *Vasomed* 2015; 27: 21–22
- 39 *Krüger-Brand HE.* Experten fordern „sauberes“ Wissen. *Dtsch Arztebl* 2015; 112: A68–A70
- 40 *Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al.* Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227–1235