

Medikamentöse Langzeitprophylaxe bei provozierter Thrombose mit persistierenden schwachen Risikofaktoren



Dr. med. Christian Regli
 Zentrum für Gefässmedizin Mittelland AG
 Aarenastrasse 2b,
 5000 Aarau
 christian.regli@angiologie-aargau.ch

Fallbericht

Ein 77-jähriger Patient mit schwerer Osteoporose erlitt spontane Wirbelkörperfrakturen BWK6/7 und es musste eine notfallmässige Kyphoplastie durchgeführt werden. Der postoperative Verlauf gestaltete sich problemlos mit Mobilisation gleichentags. Es wurde eine Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin für 3 Tage durchgeführt. Rund 6 Wochen nach dem Eingriff meldete sich der Patient beim Hausarzt aufgrund einer seit Tagen bestehenden Schwellung des linken Beines. Bei deutlich erhöhten D-Dimeren wurde duplexsonographisch eine proximale tiefe Venenthrombose links mit Ausdehnung bis zur Vena femoralis superficialis diagnostiziert und eine orale Antikoagulation mit Rivaroxaban 15 mg 2x tgl. begonnen. Nach 3 Wochen erfolgte eine Weiterbehandlung mit Rivaroxaban 20 mg 1x tgl.

In der persönlichen Anamnese ist eine koronare Herzkrankheit mit Einnahme von Acetylsalicylsäure 100 mg 1x tgl., das Asthma bronchiale und die steroidinduzierte Osteoporose bei nach wie vor aktiver seronegativer Polyarthritits zu erwähnen.

Provozierte oder unprovozierte venöse Thromboembolie

Die optimale Dauer der oralen Antikoagulation nach einer venösen Thromboembolie (VTE) richtet sich in erster Linie nach dem Vorliegen einer entsprechenden Risikosituation für VTE.¹⁻⁴ Laut Guidelines stellt das Abschätzen des Rezidivrisikos und des Risikos für eine Blutung die Entscheidungsgrundlage dar, ob die Therapiedauer der OAK verlängert werden sollte (>3 Monate).^{4,5}

In den aktuellen Guidelines wird aber dem Abschätzen des Schweregrades des Provokationsfaktors für VTE im Vergleich zum Schweregrad persistierender Risikofaktoren

für die Entscheidung der Fortsetzung einer Antikoagulation nach provozierten Ereignissen wenig Rechnung getragen.^{4,5}

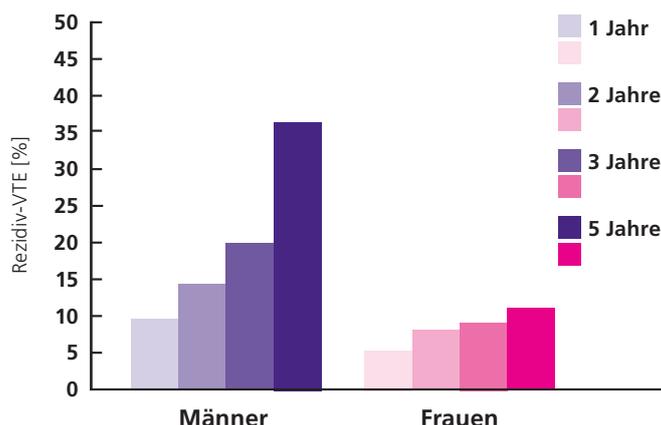
Für die Entscheidung der Dauer der Antikoagulation in diesem Fall ist nicht nur der offensichtliche, transiente Risikofaktor (Operation) zu bewerten, sondern auch jene Risikofaktoren, welche unabhängig von dem provozierten Ereignis persistent sind.

In diesem Fall

Die VTE in diesem Fall ist postoperativ aufgetreten und es ist naheliegend, von einem provozierten Ereignis bei einem starken transienten Risikofaktor (Operation) auszugehen. Die Dauer der Antikoagulation dürfte, in Anbetracht dieser Einschätzung zeitlich limitiert werden, und für maximal 3–6 Monate durchgeführt werden. Zwar wird die Rate an postoperativen thromboembolischen Ereignissen nach Kyphoplastie in der Literatur sehr unterschiedlich berichtet^{6,7}, jedoch dürfte diese aufgrund der raschen Mobilisation und der minimal-invasiven Technik nicht annähernd so hoch sein wie nach klassischen Eingriffen an der Wirbelsäule.

Werden nun alle persistierenden Risikofaktoren des Patienten in die Entscheidung miteinbezogen, sollte trotz des «schwach» provozierten Ereignisses eine Langzeitprophylaxe in Betracht gezogen werden. In diesem Fall sind die entzündliche, systemische Erkrankung (Polyarthritits) und das männliche Geschlecht als schwache persistente Risikofaktoren zu nennen⁸⁻¹⁰ (Tabelle 1).

Tabelle 1: Rezidivrisiko nach unprovozierter VTE, männliches Geschlecht^{9,10}



Evidenz

Die Daten aus zwei randomisierten Studien mit Rivaroxaban vs. ASS und vs. Placebo in der Langzeitprophylaxe zeigten bei schwachen persistierenden Risikofaktoren eine kumulative Rezidivrate in einem Jahr von 2.4% unter Rivaroxaban, 4.5% unter ASS und 10.7% unter Placebo. Bei einer durch schwach transiente Risikofaktoren provozierten VTE zeigte sich eine VTE-Rezidivrate von 0.4% unter Rivaroxaban, 4.2% unter ASS und 7.1% unter Placebo. Die Raten an provozierten VTE-Rezidiven in der Placebogruppe mit schwachen persistierenden und schwachen transienten Risikofaktoren waren vergleichbar zu unprovozierten VTE-Rezidiven von 10.0% unter Placebo (HR 0.68; 95% CI, 0.32–1.30; respektive HR 0.81; 95% CI, 0.56–1.16). Daher können diese VTE-Patienten auch von einer Langzeitantikoagulation profitieren.¹¹

Verlauf

Nach 3 Monaten oraler Antikoagulation mit Rivaroxaban 20 mg 1x tgl. war duplexsonographisch die Vena poplitea persistent thrombotisch verschlossen. Die orale Antikoagulation mit Rivaroxaban 20 mg 1x tgl. wurde weitere 3 Monate fortgeführt. Unter Einbezug der persistierenden Risikofaktoren durch die entzündlichen Grunderkrankungen, des Alters, des männlichen Geschlechts und des persistierend nachgewiesenen endoluminalen thrombotischen Materials sollte eine medikamentöse Langzeitprophylaxe nach 6 Monaten nochmalig verlängert werden.

Aufgrund seines Alters hat der Patient ein leicht erhöhtes Risiko für Blutungen. Dieser Faktor wurde in der Nutzen-Risiko-Evaluation für die Langzeitprophylaxe miteinbezogen. Nach längerem Gespräch mit dem Patienten wurde eine Dosisreduktion von Rivaroxaban auf 10 mg 1x tgl. für die Weiterbehandlung vorgenommen. Der Patient hat die Antikoagulation mit Rivaroxaban problemlos toleriert – ohne Auftreten von Nebenwirkungen oder Blutungen. Eine Langzeitprophylaxe mit Acetylsalicylsäure alleine war in diesem Fall keine Option, da die VTE unter der Therapie mit Acetylsalicylsäure auftrat.

Zusammengefasst haben wir uns trotz des offensichtlichen, starken transienten Risikofaktors der Operation, deren Schweregrad aber nicht eindeutig als hoch eingeschätzt werden konnte, für eine medikamentöse Langzeitantikoagulation entschieden. Ausschlaggebend dafür waren das als vertretbar eingestufte Blutungsrisiko und die oben erwähnten persistierenden Risikofaktoren für ein VTE-Rezidiv.

Diskussion

Die Unterscheidung in provozierte und unprovozierte VTE ist gemäss den Guidelines das entscheidende Kriterium für die Verlängerung einer Rezidivprophylaxe. Eine Antikoagulation für 3–6 Monate ist adäquat bei einem starken transienten Risikofaktor wie Operation, Sectio oder Trauma. Die Antikoagulation sollte bei persistierenden Risikofaktoren ohne Dosisreduktion fortgesetzt werden. So ist eine verlängerte Antikoagulation bei einer VTE mit gleichzeitig bestehender Krebserkrankung oder bei einer unprovozierten VTE und einem tiefen Blutungsrisiko vorzuschlagen.^{4,5}

Eine VTE ist unprovoziert, falls keine Operation oder Trauma, aktive Krebserkrankung, Schwangerschaft oder Oestrogeneinnahme vorliegt.¹¹

Der vorliegende Fall zeigt, dass bei einem provozierten VTE-Ereignis die transienten und persistierenden Risikofaktoren für die Fortsetzung einer oralen Antikoagulation in Betracht gezogen werden müssen.⁵

Entscheidend für die Weiterführung der oralen Antikoagulation ist der Einbezug der vorliegenden Risikofaktoren wie entzündliche Darmerkrankungen, Paralyse oder Parese der unteren Extremität, Herzinsuffizienz, BMI >30 m²/kg, Niereninsuffizienz mit Clearance <50 ml/min, positive Familienanamnese, Thrombophilie (AT III Defizit, Protein C und S Mangel, Faktor V Leiden Mutation, Prothrombinmutation, Antiphospholipid-Antikörper).¹¹

Liegt eine Kombination persistenter Risikofaktoren vor, ist eine Langzeitprophylaxe auch nach einer ersten provozierten VTE zu evaluieren – insbesondere wenn dieser Provokationsfaktor von fraglichem Schweregrad ist.⁸⁻¹¹

Abkürzungen: BMI = Body Mass Index, BWK = Brustwirbelkörper, CI = Konfidenzintervall, HR = Hazard Ratio, OAK = orale Antikoagulation, VTE = venöse Thromboembolie

Referenzen: 1. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest*. 2001;119(1 suppl):176S-193S. 2. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125(1):1-7. 3. Ageno W, Samperi A, Caballero R, et al; RIETE investigators. Duration of anticoagulation after venous thromboembolism in real world clinical practice. *Thromb Res*. 2015;135(4):666-672. 4. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315-352. 5. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, et al; Subcommittee on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14(7):1480-1483. 6. Schulte LM, O'Brien JR, Bean MC, et al. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism After Spine Surgery: Incidence and Patient Risk Factors. *Am J Orthop*. 2013;42(6):267-70. 7. Cloney MB, Yamaguchi JT, Dhillon ES et al. Venous thromboembolism events following spinal fractures: A single center experience. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;174:7-12. 8. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523-6. 9. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med*. 2004;350(25):2558-2563. 10. Douketis J, Tosetto A, Marucci M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d813 doi: 10.1136/bmj.d813. 11. Prins MH, Lensing AWA, Prandoni P et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv*. 2018;2(7):788-96.

Gekürzte Fachinformation Xarelto® (Rivaroxaban): Direkter Faktor Xa-Inhibitor **Z:** Filmtabl. zu 10, 15 und 20mg Rivaroxaban **I:** a) Thromboseprophylaxe bei grösseren orthopädischen Eingriffen a. d. unteren Extremitäten wie Hüft- und Knieprothesen. b) Behandlung von Lungenembolie (LE) und tiefer Venenthrombose (TVT) sowie Prophylaxe rezidivierender TVT und LE. c) Schlaganfallprophylaxe und Prophylaxe system. Embolien bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern. **D:** a) 1x/Tag 10mg. b) 2x/Tag 15mg für die ersten 21 Tage, gefolgt von 1x/Tag 20mg; ab Monat 7: 1x/Tag 20mg oder 1x/Tag 10mg basierend auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung c) 1x/Tag 20mg; bei Krea-Cl 15-49ml/min: 1x/Tag 15mg. 15mg und 20mg mit Mahlzeit einnehmen. **KI:** Überempfindlichkeit auf Inhaltsstoffe, akute bakt. Endokarditis, klin. sign. aktive Blutungen, schw. Lebererkrankung/ Leberinsuffizienz (LI) mit relev. erhöhtem Blutungsrisiko; leichte LI in Komb. mit Koagulopathie, dialysepflicht. Niereninsuffizienz (NI), akute gastrointestinale (GI) Ulzera oder GI ulzerative Erkrankungen, Schwangerschaft, Stillzeit. **W:** Komedikation (siehe «IA»); <18 Jahre; künstl. Herzklappen; d. Hämostase beeinfl. Arzneimittel. **VM:** NI (Krea-Cl 15-29ml/min) od. NI in Komb. mit Arzneimittel, die den Xarelto®-Plasmaspiegel erhöhen, erhöhtes Risiko unkontrollierter Blutungen und hämorrhag. Diathese, kurz zurückliegender hämorrhag. Schlaganfall, intrakran. o. intrazerebr. Hämorrhagie, kürzlich aufgetretene GI Ulzera/ulzerative Erkrankungen, schwere unkontrollierte Hypertonie, vask. Retinopathie, intraspinale o. intrazerebr. Gefässanomalien, kurz zurückliegende Hirn-, Spinal-, Augen-OP, Bronchiektasie oder pulmonale Blutung in der Anamnese, Spinalanästhesie und -punktion, mind. 24 Stunden vor invasiven Verfahren/ chirurgischen Eingriffen absetzen, gleichzeitige Gabe von d. Hämostase beeinfl. Arzneimitteln, APS, Einzelfälle von Agranulozytose und SJS wurden berichtet. **Häufige UAW:** Blutungen, Anämie, Schwindel, Kopfschmerz, Augenblutungen, Hämatome, Epistaxis, Nausea, Obstipation, Durchfall, Leberenzym erhöhungen (ASAT, ALAT), Pruritus, Rash, Schmerzen i. d. Extrem., Fieber, periph. Ödem, Asthenie. **IA:** Starke CYP 3A4 + P-gp -Inhib. (Ritonavir, Ketoconazol), starke CYP 3A4 + P-gp -Induk. (Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut), d. Hämostase beeinfl. Arzneimittel. **Packg.:** 10mg à 10 und 30; 15mg und 20mg à je 14, 28 o. 98 Filmtabl.; jew. Spitalpackung 10x1 Filmtabl. (B), kassenzulässig. Für weitere Informationen siehe www.swissmedinfo.ch. Vertrieber: Bayer (Schweiz) AG, Grubenstr. 6, 8045 Zürich. PP-M_RIV-CH-0004_1_04.2019