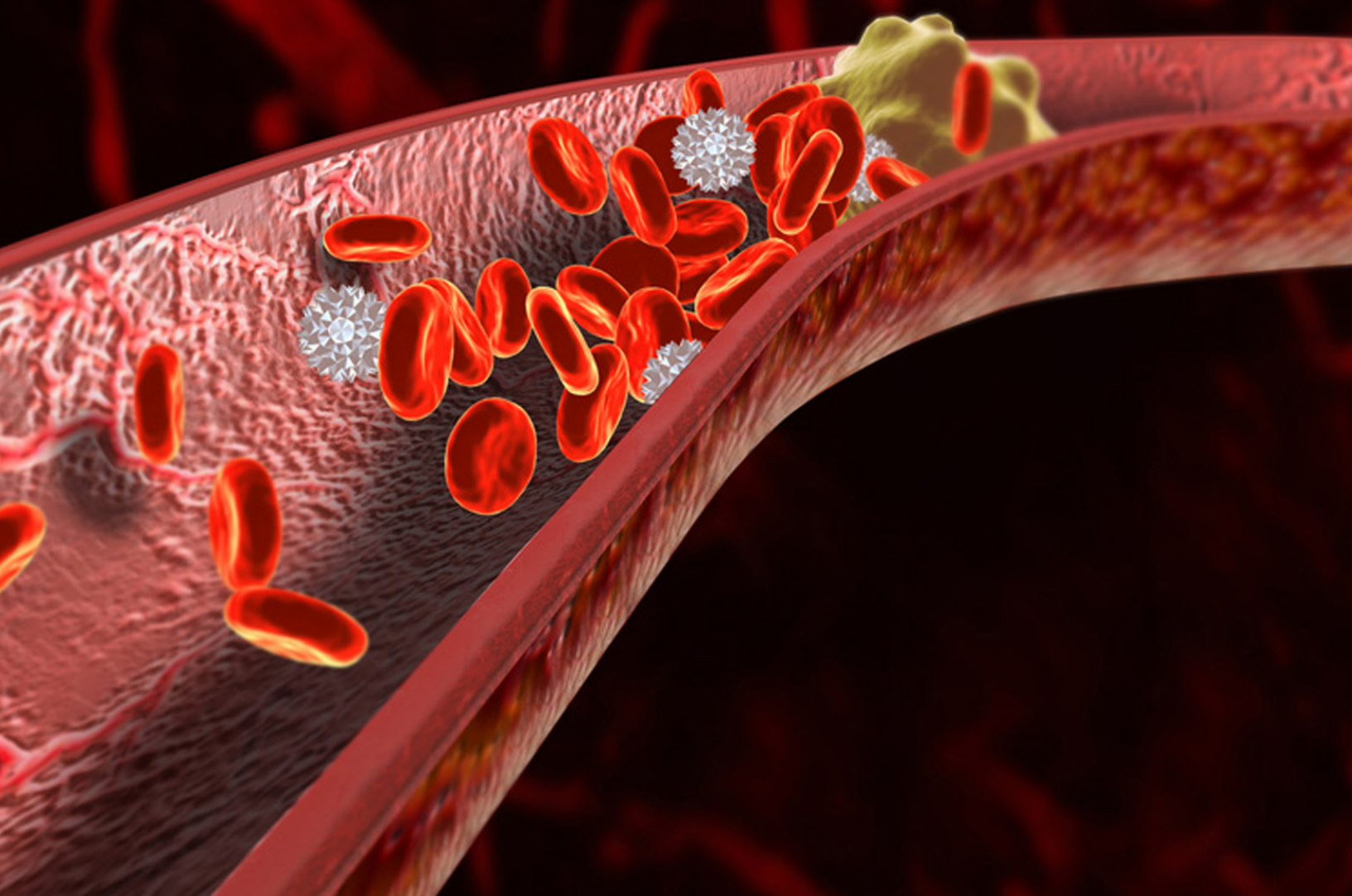


Ein Systemansatz für die venöse Thromboembolie: Bewährte Verfahren für die Erzielung optimaler Ergebnisse



This activity is supported by an independent medical education grant from the Bristol-Myers Squibb/Pfizer Pharmaceuticals Partnership.



Dieses Programm steht online zur Verfügung unter:
www.medscape.org/viewarticle/819619

www.medscape.org/viewarticle/819619

Zielpublikum

Diese Schulung ist für Kardiologen, Intensivmediziner, Diabetologen und Endokrinologen konzipiert.

Zielsetzung

Das Ziel dieser Schulung ist die Besprechung der Antikoagulationstherapie bei venöser Thromboembolie (VTE) sowie der Individualisierung der Therapie und der durch die Praxis bedingten Behandlungsbarrieren.

Lernziele

Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer sollen nach dem Abschluss der Schulung in der Lage sein:

- Die durch die Praxis bedingten Barrieren für eine VTE-Behandlung zu identifizieren
- Die Individualisierung der Antikoagulationstherapie zu besprechen, u. a. die Wahl des Wirkstoffs, den Verabreichungsweg sowie die Rahmenbedingungen der Therapie
- Neue Erkenntnisse hinsichtlich der optimalen Behandlungsstrategie für VTE, einschließlich der Wahl einer risikoadäquaten Antikoagulationstherapie und der Bestimmung der idealen Behandlungsdauer, zu bewerten.

Herausgeberinformationen und Offenlegungserklärungen

George Boutsalis, PhD

Scientific Director, Medscape, LLC

George Boutsalis, PhD, hat keine finanziellen Verbindungen offengelegt.

Katherine J. Hoercher, RN

Senior Director, Heart and Vascular Institute, Kaufman Center for Heart Failure, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA

Katherine J. Hoercher, RN, hat keine finanziellen Beziehungen offengelegt.

Nafeez Zawahir, MD,

CME Clinical Director, Medscape, LLC

Nafeez Zawahir, MD, hat keine finanziellen Beziehungen offengelegt.

Informationen über Autoren/Fakultätsmitglieder und Offenlegungserklärungen

Moderator:

Samuel Z. Goldhaber, MD

Professor der Medizin, Harvard Medical School; Leiter, Venous Thromboembolism Research Group; Kardiologe, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

Samuel Z. Goldhaber, MD, hat folgende relevante finanziellen Beziehungen offengelegt:

Hat als Berater agiert für: Baxter; Daiichi Sankyo, Inc.; Sanofi; Eisai Inc.; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Bristol-Myers Squibb Company; Merck & Co., Inc.; Pfizer Inc; Portola Pharmaceuticals, Inc.

Hat finanzielle Mittel erhalten von: Bristol-Myers Squibb Company; Daiichi Sankyo, Inc.; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.; EKOS Research Associates, Inc.

Diskussionsteilnehmer:

Heather Gornik, MD

Medizinische Leiterin, Noninvasive Vascular Laboratory, Heart and Vascular Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA

Heather Gornik, MD, hat folgende relevante finanzielle Beziehungen offengelegt:
Besitzt Rechte am geistigen Eigentum und/oder einen Anteil an: Flexlife Health

Jeffrey I. Weitz, MD

Professor der Medizin und Biochemie, McMaster University; Leiter, Thrombosis & Atherosclerosis Research Institute, Hamilton, Ontario, Kanada

Jeffrey I. Weitz, MD, hat folgende relevante finanzielle Beziehungen offengelegt:
Hat als Berater agiert für: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Bristol-Myers Squibb Company; Daiichi Sankyo, Inc.; Janssen Pharmaceuticals Products, L.P.; Johnson & Johnson; Merck & Co., Inc.; Pfizer Inc; Portola Pharmaceuticals, Inc.

the heart.org

Medscape
EDUCATION

**Ein Systemansatz für die
venöse Thromboembolie**
**Bewährte Verfahren für die Erzielung
optimaler Ergebnisse**

Moderator
Samuel Z. Goldhaber, MD
Professor der Medizin
Harvard Medical School
Leiter der
Venous Thromboembolism Research Group
Kardiologe
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts, USA

Samuel Z. Goldhaber, MD: Guten Tag. Mein Name ist Dr. Sam Goldhaber. Ich bin Professor der Medizin an der Harvard Medical School und Director der Thrombosis Research Group am Brigham and Women's Hospital in Boston, wo ich als Kardiologe tätig bin. Ich möchte Sie herzlich begrüßen zur Veranstaltung „Ein Systemansatz für die venöse Thromboembolie: Optimale Verfahren für die Erzielung optimaler Ergebnisse.“

the heart.org

Medscape
EDUCATION

Diskussionsteilnehmer
Jeffrey I. Weitz, MD
Professor der Medizin und
Biochemie
McMaster University
Leiter des
Thrombosis & Atherosclerosis
Research Institute
Hamilton, Ontario, Kanada

Heather Gornik, MD
Medizinische Leiterin
Non-Invasive Vascular Laboratory
Cleveland Clinic Heart and Vascular Institute
Cleveland, Ohio, USA

Wir haben heute eine hervorragende Diskussionsrunde. Dr. Jeff Weitz ist Professor der Medizin und Biochemie an der McMaster University und Executive Director des Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute in Hamilton, Ontario in Kanada. Ebenfalls anwesend ist Dr. Heather Gornik, Medical Director des Non-Invasive Vascular Laboratory und Ärztin für Gefäßmedizin am Cleveland Clinic Heart and Vascular Institute in Cleveland, in den USA. Herzlich Willkommen, Jeff und Heather.

Wir werden eine ganze Reihe von Themen abdecken. Ich möchte zunächst mit unseren Teilnehmern die Ziele dieses Programms abstecken: Identifizieren von durch die Praxis bedingten Barrieren für eine VTE-Behandlung; Besprechen der Individualisierung der Antikoagulationstherapie, einschließlich Wahl des Wirkstoffs, Verabreichungsweg sowie Rahmenbedingungen der Therapie; Bewerten neuer Erkenntnisse hinsichtlich der optimalen Behandlungsstrategie für VTE, einschließlich der Wahl einer risikoadäquaten Antikoagulationstherapie und der Bestimmung der idealen Behandlungsdauer.

Studien zur Behandlung akuter VTE

	RE-COVER ^{a,b}	EINSTEIN ^{c,d}	AMPLIFY ^e	HOKUSAI ^f
Medi- kament	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
n	5132	8282	5400	8240
Studien- design	doppelblind	PROBE	doppelblind	doppelblind
Indikation	VTE	TVT oder LE	VTE	VTE
Heparin- brücke	Ja	Nein	Nein	Ja
Dauer in Monaten	6	3, 6, 12	6	3, 6, 12

a. Schulman S. et al. *N Engl J Med.* 2009;361:2342-2352^[1]; b. Schulman S. et al. *ASH*, 2011^[2];
c. EINSTEIN Prüfarzte. *N Engl J Med.* 2010;363:2499-2510^[3]; d. EINSTEIN Prüfarzte.
N Engl J Med. 2012;366:1287-1297^[4]; e. Agnelli G. et al. *N Engl J Med.* 2013;369:799-808^[5];
f. Hokusai-VTE Prüfarzte. *N Engl J Med.* 2013;369:1406-1415.^[6]

Gut, legen wir also gleich los. Seit 2009 gab es eine Megastudie nach der anderen zum Thema tiefe Venenthrombose (TVT) und akute Pulmonalembolie (PE), von denen viele unter VTE gebündelt waren. Zusätzlich zu den Akutstudien gab es auch Verlängerungsstudien mit der Fragestellung „Wie sollten Kliniker hinsichtlich der neuen oralen Antikoagulantien vorgehen, nachdem ein Patient eine 3 bis 12-monatige Antikoagulationstherapie abgeschlossen hat?“ Mit den jeweiligen Megastudien sind hochrangige Namen verbunden. Jeff, könnten Sie uns einige der grundlegenden Arbeiten erläutern, beginnend mit den Akutstudien zu VTE?

Dr. Weitz: Ja sicher Sam. Wie Sie schon gesagt haben, müssen die Studien in zwei Gruppen eingeteilt werden. Wir haben auf der einen Seite die Studien zur Behandlung der akuten, symptomatischen VTE und auf der anderen Seite die Verlängerungsstudien. Schauen wir uns zuerst die Studien zur Behandlung der akuten VTE an. Wir haben die Studien *RE-COVER I* und *RE-COVER II* mit Dabigatran. Bei diesen Studien wurden Patienten mit TVT, Patienten mit PE, und Patienten mit sowohl TVT als auch PE als eine Gesamtgruppe untersucht, als „Patienten mit VTE“. In der *EINSTEIN*-Studie mit Rivaroxaban wurden die TVT-Patienten von den PE-Patienten getrennt und individuelle Studien in beiden Gruppen durchgeführt, sodass wir eine *EINSTEIN*-TVT-Studie und eine *EINSTEIN*-PE-Studie haben. In der *AMPLIFY*-Studie mit Apixaban wurden wiederum die VTE-Patienten insgesamt untersucht, also gab es Patienten mit TVT, PE oder beidem. Und schließlich haben wir die *HOKUSAI*-Studie mit Edoxaban, bei der ebenfalls alle VTE-Patienten als gemeinsame Gruppe untersucht wurden.

Ein paar Unterschiede gab es jedoch. Sowohl bei Dabigatran als auch bei Edoxaban wurden die Patienten zunächst 5 Tage lang mit Heparin behandelt und dann in die Gruppen mit den neuen oralen Wirkstoffen oder Warfarin randomisiert.

Dr. Goldhaber: Das war in der Regel Enoxaparin oder ein niedermolekulares Heparin.

Dr. Weitz: Es war meistens Enoxaparin, aber es könnte auch unfractioniertes Heparin oder Fondaparinux sein. Wie Sie schon sagten, war es hauptsächlich niedermolekulares Heparin mit Enoxaparin. Einzigartig an der *EINSTEIN*-Studie mit Rivaroxaban und an der *AMPLIFY*-Studie mit Apixaban war, dass Patienten von Anfang an orale Wirkstoffe erhielten oder auf eine konventionelle Behandlung gesetzt wurden, die mit Heparin begann und dann zu Warfarin überging. Wir haben eine vollständig orale Behandlung – Patienten konnten ein oder zwei Tage vorher Heparin erhalten, aber es gab auch Patienten, die direkt mit einer nur-oralen Therapie begannen.

Die Studiendesigns waren unterschiedlich. Selbst die Studiendauer unterschied sich jeweils ein bisschen. In der RE-COVER-Studie mit Dabigatran und in der AMPLIFY-Studie mit Apixaban erhielten Patienten eine fixe 6-monatige Behandlung. Sie können sich vorstellen, und darüber werden wir später noch sprechen, dass mit einer Behandlungsdauer von 6 Monaten die Studie mit Patienten mit einer nicht-provozierten VTE bereichert wurde. In HOKUSAI und EINSTEIN konnten Patienten 3, 6 oder 12 Monate in der Studie verbleiben, es gab also eine flexiblere Behandlungsdauer. Die Ärzte, die die Patienten in die EINSTEIN-Studie aufnahmen, mussten bei Studienbeginn entscheiden, ob der Patient eine 3-monatige, eine 6-monatige oder eine einjährige Behandlung erhalten würde. Bei der HOKUSAI-Studie gab es ein bisschen mehr Flexibilität. Die Ärzte konnten im Verlauf der Studie neu entscheiden, ob ein Patient 3, 6 oder 12 Monate in der Studie bleiben sollte.

Wirksamkeit der NOAK bei akuter venöser Thromboembolie Rekurrente VTE

Studie	Wirkstoff	Inzidenz rezidivierender VTE		
		NOAK, %	Warfarin, %	HR (95 % KI)
RE-COVER ^a	Dabigatran	2,4	2,1	1,10 (0,65–1,84)
EINSTEIN-DVT ^b	Rivaroxaban	2,1	3,0	0,68 (0,45–1,48)
EINSTEIN-PE ^c	Rivaroxaban	2,1	1,8	1,12 (0,75–1,68)
AMPLIFY ^d	Apixaban	2,3	2,7	0,84 (0,60–1,18)
HOKUSAI-VTE ^e	Edoxaban	3,2	3,5	0,89 (0,70–1,13)

a. Schulman S. et al. *N Engl J Med.* 2009;361:2342-2352^[1]; b. EINSTEIN Prüfarzte. *N Engl J Med.* 2010;363:2499-2510^[3]; c. EINSTEIN Prüfarzte. *N Engl J Med.* 2012;366:1287-1297^[4]; d. Agnelli G. et al. *N Engl J Med.* 2013;369:799-808^[5]; e. Hokusai-VTE Prüfarzte. *N Engl J Med.* 2013;369:1406-1415.^[6]

Es gab zwar Unterschiede im Studiendesign, aber insgesamt denke ich können die Daten so zusammengefasst werden, dass sie hinsichtlich der Wirksamkeit -- und der primäre Wirksamkeitsendpunkt in all diesen Studien war wiederkehrende VTE -- zeigen, dass die neuen Wirkstoffe der konventionellen Therapie nicht unterlegen sind.

Dr. Goldhaber: Was bedeutet das? Bedeutet „nicht unterlegen“, dass sie „gleich“ sind?

Dr. Weitz: Da muss man vorsichtig sein. Es bedeutet, dass mit unterschiedlichen Nicht-Unterlegenheits-Schranken (noninferiority margins) die Ergebnisse ziemlich ähnlich sind. Wenn die Ergebnisse unterschiedlich ausfallen, dann sind die Unterschiede nur gering. Die Ereignisrate kann ein bisschen niedriger oder ein bisschen höher liegen, doch wenn sie etwas höher ist, dann nur geringfügig. Sie sind mehr oder weniger --

Dr. Goldhaber: Die Wirksamkeit ist also nicht unterlegen. Wie sieht es mit der Sicherheit aus?

Sicherheit der NOAK bei akuter venöser Thromboembolie Schwere Blutungen

Studie	Wirkstoff	Inzidenz schwerer Blutungen		
		NOAK, %	Warfarin, %	HR (95 % KI)
RE-COVER ^a	Dabigatran	1,6	1,9	0,82 (0,45–1,48)
EINSTEIN-DVT ^b	Rivaroxaban	0,8	1,2	0,65 (0,33–1,30)
EINSTEIN-PE ^c	Rivaroxaban	1,1	2,2	0,49 (0,31–0,79)
AMPLIFY ^d	Apixaban	0,6	1,8	0,31 (0,17–0,55)
HOKUSAI-VTE ^e	Edoxaban	1,4	1,6	0,84 (0,59–1,21)

a. Schulman S. et al. *N Engl J Med.* 2009;361:2342-2352^[1]; b. EINSTEIN Prüfarzte. *N Engl J Med.* 2010;363:2499-2510^[3]; c. EINSTEIN Prüfarzte. *N Engl J Med.* 2012;366:1287-1297^[4]; d. Agnelli G. et al. *N Engl J Med.* 2013;369:799-808^[5]; e. Hokusai-VTE Prüfarzte. *N Engl J Med.* 2013;369:1406-1415^[6]

Dr. Weitz: Was die Sicherheit betrifft, so treten im Vergleich zur Standardtherapie mit den neuen Wirkstoffen seltener Blutungen auf. Mit Standardtherapie meinen wir hier hauptsächlich das Warfarin, da wir den parenteralen Wirkstoff in unserer konventionellen Behandlung nur ca. 5 oder 7 sieben Tage verwenden.

Dr. Goldhaber: Es ist natürlich erfreulich, dass diese neuen Wirkstoffe sicherer sind. Ich möchte Ihnen und Heather jedoch jetzt eine wirklich fundamentale Frage stellen: Sollten wir alle VTE in einen Topf werfen? Handelt es sich um eine einzige Erkrankung -- und ich denke, das ist wohl die klassische Lehre -- oder haben die EINSTEIN-Prüfarzte einen wirklich guten Grund dafür, die TVT-Patienten von den PE-Patienten zu trennen? Gibt es fundamentale Unterschiede zwischen den beiden? Heather, könnten Sie dazu etwas sagen?

Welche VTE-Patienten kommen für die neuen Antikoagulantien nicht in Frage?

- Schwere LE oder massive TVT?
 - Letalität bei LE > TVT
- Stabil unter Warfarin?
- Schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz?
- Hohes Blutungsrisiko?

Dr. Gornik: Ich denke es sind aufregende Zeiten für die Behandlung von Patienten mit VTE und dass wir Kliniker neue Wirkstoffe zur Verfügung haben, ist wundervoll. Ich glaube es ist äußerst wichtig, dass Kliniker sich im Klaren darüber sind, dass es keinen schablonenhaften Behandlungsansatz für VTE gibt. Nicht alle VTE-Patienten sind gleich, sicherlich nicht in der klinischen Praxis. Ich bin in jedem Fall der Ansicht, dass jeder Patient individuell betrachtet und das Risiko genau abgewägt werden muss, bevor die

Eignung des Patienten für die neuen Wirkstoffe bestimmt werden kann. Für PE-Patienten und bestimmte Hochrisiko-PE-Subgruppen zum Beispiel, oder für Patienten mit einer tiefen Venenthrombose der unteren Extremitäten und für bestimmte schwere Fälle von TVT -- Patienten, die evtl. eine Thrombolyse benötigen, usw. -- muss ein ganz anderer Ansatz als der in diesen Studien verwendete gewählt werden.

Dr. Goldhaber: Es wurde ein sehr breites Patientenspektrum untersucht.

Dr. Gornik: Definitiv.

Dr. Goldhaber: Jeff, denken Sie, dass es einen fundamentalen Unterschied in der pathologischen Physiologie gibt zwischen einem Patienten, der mit PE-Symptomen in die Klinik kommt und einem Patienten, der mit Schmerzen im Bein und mit TVT-Symptomen vorstellig wird?

Dr. Weitz: Das ist eine gute Frage. Ich denke, das gehört alles zum breiten Spektrum von VTE. Natürlich mache ich mir mehr Sorgen um den Patienten mit PE, da die Todesfallrate bei PE in der Regel höher liegt als bei TVT. Ich denke Heather hat absolut recht -- ich glaube, man muss sich den Patienten anschauen und entscheiden, ob sie oder er ein Kandidat für die neuen oralen Wirkstoffe ist, besonders, wenn diese von Anfang an eingesetzt werden sollen. Mit einem vollständig oralen Behandlungsansatz ist es wichtig, dass die Patienten dafür geeignet sind. Ich stimme voll damit überein, dass Patienten mit einer extensiven tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose oder Patienten mit einer starken PE- und RV-Dysfunktion wahrscheinlich nicht sofort auf orale Wirkstoffe gesetzt werden sollten. Ich würde ihnen eher für einige Tage ein niedermolekulares Heparin geben.

Dr. Goldhaber: Vielleicht sogar eine weitergehende Therapie mit Thrombolyse oder Embolektomie -- oder Filtern.

Dr. Weitz: Filter nicht unbedingt, aber vielleicht eine weitergehende Therapie. Wenn der Patient stabilisiert wurde, besteht dann immer noch die Möglichkeit, den Einsatz eines neuen oralen Wirkstoffs anstelle von Warfarin in Betracht zu ziehen, wenn das Management dadurch erleichtert wird.

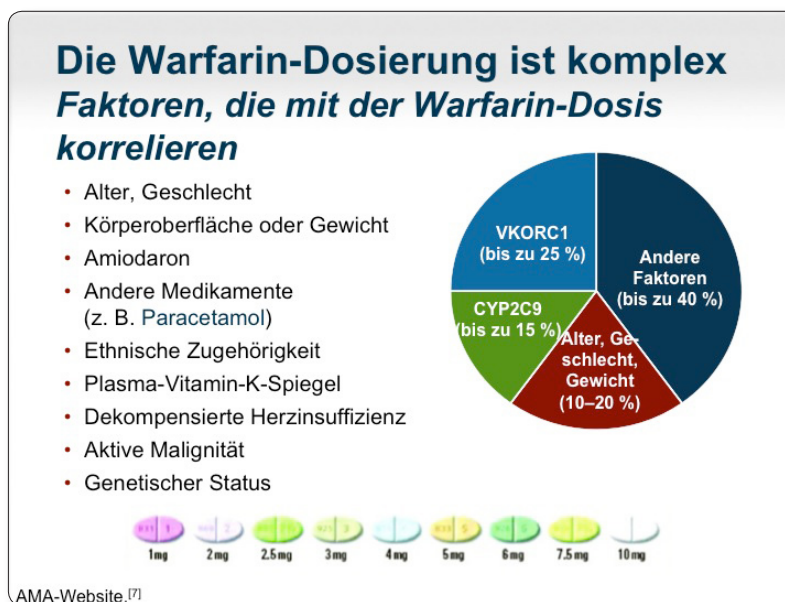
Warfarin vs. NOAK

Merkmal	Warfarin	NOAK
Wirkungseintritt	langsam	rasch
Dosierung	variabel	fix
Einfluss der Nahrungsaufnahme	ja	nein
Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten	zahlreich	wenige
Routinelaborüberwachung	ja	nein
Halbwertszeit	lang	kurz
Antagonisten	ja	vielleicht

Dr. Goldhaber: Ich wollte jetzt aber noch einmal auf die Sicherheit zu sprechen kommen. Ich kann mir nicht vorstellen, dass man, als diese Studien konzipiert wurden, einen großen Wert auf verbesserte Sicherheit der neuen Wirkstoffe im Vergleich mit Warfarin gelegt hat. Ich denke der Schwerpunkt lag vielmehr auf dem Wegfallen des Blutgerinnungs-Monitorings im Labor, der fixen Dosis, dass es keine Arzneimittel-Nahrungs-Wechselwirkungen und weniger Arzneimittelwechselwirkungen gibt. Was ist Ihre Theorie, weshalb diese Wirkstoffe bei allen Studien besser bezüglich der Sicherheit abschneiden?

Dr Weitz: Ich denke, da gibt es einige Faktoren zu beachten. Ich denke ein Faktor ist -- und wir sehen das bei den Studien über Vorhofflimmern, das in extrem hohem Maße bei VTE vorkommt -- dass es eine Weile dauert, bis wir die richtige Dosis gefunden haben, wenn wir Patienten anfangs mit Warfarin behandeln. In der ersten Woche erhalten sie also sogar 2 Antikoagulantien. Sie bekommen Heparin UND Warfarin. Wir stoppen das Heparin, machen mit Warfarin weiter und dann dauert es eine Weile, bis die Dosis richtig eingestellt ist. Wenn wir uns die Ergebnisse mit den neuen Wirkstoffen ansehen, insbesondere die Ergebnisse der Studien, in denen die neuen oralen Wirkstoffe von Anfang an eingesetzt wurden, so sehen wir ein frühes Divergieren der Blutungskurven. Ein Großteil des Nutzens ist also am Anfang der Behandlung zu sehen. Ich glaube, weil sich im ersten Monat oder so die Antikoagulantien mit der Standardtherapie überschneiden und wir mit dem Warfarin hoch und runter gehen müssen. Wir setzen die Patienten einem Risiko aus, da der INR-Wert oftmals zu hoch, anschließend zu niedrig und dann wieder zu hoch ist. Ich denke, das ist teilweise der Grund. Ein weiterer Teil des Nutzens, den wir ebenfalls in den Studien an Patienten mit Vorhofflimmern sehen können, liegt in der Veränderung der Blutungsmuster. Mit den neuen Wirkstoffen kommt es seltener zu einer intrakraniellen Blutung. Es kommt seltener zu retroperitonealen Blutungen, -- nicht so sehr bei den jüngeren VTE-Patienten aber sicherlich bei den Patienten mit Vorhofflimmern -- aber der Preis, den wir dafür zahlen, sind leicht erhöhte Magen-Darm-Blutungen.

Dr. Goldhaber: War das auch Ihre Erfahrung, Heather?



Dr. Gornik: Ich glaube, das Problem mit Warfarin ist nicht nur die Einnahme des Medikaments. Es ist die Einnahme des Medikaments, die Reaktion des Körpers auf das Medikament, der Vitamin K-Wert, was man isst, welche anderen Medikamente man noch einnimmt und die Qualität des Monitorings. Wurde der Bluttest schon gemacht? Wenn man sich bei den neuen Wirkstoffen einfach nur an die korrekte Einnahme des Medikaments hält, kann man sicher sein, eine verlässliche Antikoagulation und somit bessere Ergebnisse zu erzielen. Ich denke, darin besteht der Hauptvorteil. Mit meiner kurzen Erfahrung ist es noch zu früh zu beurteilen, ob es mehr Magen-Darm-Blutungen als sonstige Blutungen gibt.

Behandlung der akuten VTE

- Alle 4 NOAK sind hinsichtlich ihrer Wirksamkeit NMH/Warfarin nicht unterlegen
- Alle 4 NOAK, insbesondere Apixaban, weisen geringere Blutungen auf als NMH/Warfarin

Für uns Ärzte stehen diese neuen Wirkstoffe ja erst seit etwa einem Jahr zur Verfügung. Wir verwenden Rivaroxaban, den einzigen Wirkstoff, der bisher in der USA für das VTE-Management und die Behandlung von TVT und PE zugelassen ist. Aus meiner eigenen Erfahrung ist es noch ein wenig zu früh, um die Sicherheit zu beurteilen, aber die Daten, die hinsichtlich der Sicherheit vorliegen, sind sehr beruhigend.

Dr. Goldhaber: Gehen wir jetzt zu den Verlängerungsstudien über. In meiner Praxis mit VTE und bei Konsultationen lautet eine Frage, die ich immer wieder von anderen Klinikern gestellt bekomme -- und auch von Patienten, die mir überwiesen werden, um eine zweite, dritte oder vierte Meinung einzuholen -- „Sollte dieser Patient nach der Initialbehandlung weiterhin mit Antikoagulantien behandelt werden?“ Es geht also quasi um Antikoagulantien im Vergleich mit Placebo. Das war auch das Thema der Verlängerungsstudien. Möchten Sie uns ein paar Verlängerungsstudien vorstellen, die mit den neuen Wirkstoffen durchgeführt wurden?

Verlängerungsstudien zur VTE-Behandlung

Studien	Behandlungsdauer in Monaten	Langzeit-Behandlungsschema
Dabigatran		
RE-MEDY ^a	18	zweimal täglich
RE-SONATE ^a	6	zweimal täglich
Rivaroxaban		
EINSTEIN-EXT ^b	6 oder 12	täglich
Apixaban		
AMPLIFY-EXT ^c	12	Zweimal täglich

a. Schulman S. et al. *N Engl J Med*. 2013;368:709-718^[8]; b. EINSTEIN Prüfarzte. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-2510^[3]; c. Agnelli G. et al. *N Engl J Med*. 2013;368:699-708.^[9]

Dr. Weitz: Gut. Gehen wir sie noch einmal durch. Bei den meisten Studien wurden die neuen Wirkstoffe mit Placebo verglichen und zwar bei Patienten, bei denen man sich nach einer 6- bis 12-monatigen Antikoagulationstherapie unklar war, ob eine weitere Behandlung mit Antikoagulantien nützlich wäre oder nicht. Wir haben die RE-SONATE-Studie mit Dabigatran, die EINSTEIN-Verlängerungsstudie mit Rivaroxaban, und die AMPLIFY-Verlängerungsstudie mit Apixaban. Bei all diesen Studien wurden mit dem Ziel

der Sekundärprävention die neuen Wirkstoffe mit Placebo verglichen. Einzigartig an der AMPLIFY-Verlängerungsstudie war, dass nach der 6- bis 12-monatigen konventionellen Therapie 2 verschiedene Dosen von Apixaban verglichen wurden: entweder eine Behandlungsdosis von 5 mg zweimal täglich, oder die prophylaktische Dosis von 2,5 mg zweimal täglich im Vergleich zu Placebo.

Inzidenz rezidivierender VTE in VTE-Verlängerungsstudien

Studie	Wirkstoff	Inzidenz rezidivierender VTE		
		NOAK, %	Warfarin, %	HR (95 % KI)
RE-MEDY ^a	Dabigatran	1,8	1,3	1,44 (0,78–2,64)
RE-SONATE ^a	Dabigatran	0,4	5,6*	0,08 (0,02–0,25)
EINSTEIN-EXT ^b	Rivaroxaban	1,3	7,1	0,18 (0,09–0,39)
AMPLIFY-EXT ^c	Apixaban 2,5 mg	1,7	8,8	0,19 (0,11–0,33)
AMPLIFY-EXT ^c	Apixaban 5 mg	1,7	8,8	0,20 (0,11–0,34)

*Placebo-Vergleichspräparat

a. Schulman S. et al. *N Engl J Med*. 2013;368:709-718^[8]; b. EINSTEIN Prüfarzte. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-2510^[3]; c. Agnelli G. et al. *N Engl J Med*. 2013;368:699-708.^[9]

Die Hypothese für diese Studie war, dass mit einer prophylaktischen Dosis die Wirksamkeit fast gleichwertig ist, dafür aber sicherer. Und genau das haben wir in der Studie beobachtet: Beide Dosierungen waren im Vergleich mit Placebo wirksam bei der Rezidivprävention.

Inzidenz schwerer Blutungen in VTE-Verlängerungsstudien

Studie	Wirkstoff	Inzidenz schwerer Blutungen		
		NOAK, %	Warfarin, %	HR (95 % KI)
RE-MEDY ^a	Dabigatran	0,9	1,8	0,52 (0,27–1,02)
RE-SONATE ^a	Dabigatran	0,3	0*	Nicht abschätzbar
EINSTEIN-EXT ^b	Rivaroxaban	0,7	0	Nicht abschätzbar
AMPLIFY-EXT ^c	Apixaban 2,5 mg	0,2	0,5	0,49 (0,09–2,64)
AMPLIFY-EXT ^c	Apixaban 5 mg	0,1	0,5	0,25 (0,03–2,24)

*Placebo-Vergleichspräparat

a. Schulman S. et al. *N Engl J Med*. 2013;368:709-718^[8]; b. EINSTEIN Prüfarzte. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-2510^[3]; c. Agnelli G. et al. *N Engl J Med*. 2013;368:699-708.^[9]

Beide waren sicher, doch mit einer Dosis von 2,5 mg gab es einen Trend zu *weniger Blutungen* -- *nicht was schwerwiegende Blutungen betrifft, da waren die Raten ja extrem niedrig, sondern hinsichtlich klinisch relevanter nicht-schwerwiegender Blutungsereignisse*. Die einzige Studie, die ein bisschen anders war, war die RE-MEDY-Studie, bei der Dabigatran mit Warfarin in der Verlängerungsphase verglichen wurde. Wie Sie schon gesagt haben, gibt es Studien, bei denen eine Vorbehandlung stattfindet. Wir gelangen an die magische Dreimonatsmarke und müssen dann entscheiden, wie lang --

Verlängerte VTE-Behandlung

- Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban verringern Rezidive um 80 bis 90 %
- Die Dabigatran-Verlängerungsstudie zeigt, dass die Rezidivrate nach Absetzung von Dabigatran unmittelbar auf die Placebo-Rate ansteigt
- Eine zweimal täglich verabreichte Apixaban-Dosis von 2,5 mg weist eine ähnliche Blutungskomplikationsrate wie das Placebo auf

Dr. Goldhaber: Wir haben noch keine Zahlen bezüglich der Wirksamkeit erwähnt. Wenn die Wirksamkeit der neuen Wirkstoffe im Vergleich mit Placebo eine Rezidivprävention von 80 % bis 90 % bedeutet, was ein fantastisches Resultat für die Wirksamkeit darstellt, kann man dann davon ausgehen, dass alle die neuen Wirkstoffe generell sicher sind?

Dr. Weitz: Alle Wirkstoffe waren generell sehr sicher.

Dr. Goldhaber: Wir haben nun über die Verlängerungsstudien und die Akutstudien gesprochen. Heather, Sie erwähnten die Einschränkungen der konventionellen Antikoagulantien. Wir haben hier wirklich eine große Auswahl an Möglichkeiten. Aufgrund der Ergebnisse der im The New England Journal of Medicine veröffentlichten Megastudien können wir also davon ausgehen, dass wir irgendwann 4 verschiedene Wirkstoffe zur Auswahl haben werden. Wie gehen wir dann vor bei der Auswahl der Wirkstoffe für einen Patienten in der Klinik oder in der Praxis, der eine Behandlung benötigt?

Individualisierte VTE-Therapie *Überlegungen hinsichtlich NOAK*

- Mäßig schwere LE und TVT (längere Anwendung von NMH)
- Komedikation (PGP und CYP3A/4)
- Blutungsgefahr
 - Patienten mit geringem Körpergewicht (< 50 kg)
 - Ältere Personen, geringes Gewicht, Nierenfunktionsstörungen
- Compliance
- Erschwinglichkeit der NOAK

Dr. Gornik: Ich denke es ist wirklich ein individueller Ansatz erforderlich. Eine meiner ersten Fragen wäre: Wie krank ist der Patient? Ist dies ein Patient, der zuvor eine PE erlitten hat, ist er tachykard, hypoxisch und hoch symptomatisch? Falls ja, muss der Patient zunächst für eine Behandlung eingewiesen werden. Der Patient braucht u. U. eine Thrombolyse oder einen sonstigen Eingriff. Unter diesen Umständen würde ich wahrscheinlich keinen der neuen Wirkstoffe wählen. Handelt es sich um eine ambulante Patientin, die eine lange Autofahrt hinter sich hat, orale Kontrazeptiva einnimmt und eine femorale TVT hat -- eine

jüngere gesunde Patientin? Diese Patientin wäre wahrscheinlich eine gute Kandidatin für Rivaroxaban oder eines der anderen neuen Antikoagulantien, falls schon zugelassen. Es kommt wirklich auf Ihre Einschätzung des einzelnen Patienten an. Es gibt viele Faktoren, die man berücksichtigen muss: den Akutzustand des Patienten, ob zusätzliche Maßnahmen erforderlich sind, wie z. B. eine Thrombolyse, eine Operation, oder eventuell ein Cava-Filter. Das Blutungsrisiko ist ein großes Problem. Wir behandeln einige Patienten bei uns, die eine VTE nach größeren Operationen erleiden. Da es zurzeit noch kein Gegenmittel gibt, glaube ich nicht, dass die neuen Wirkstoffe in diesem Rahmen angemessen sind.

Es spielen auch einige immaterielle, jedoch wichtige Elemente eine Rolle, wie zum Beispiel Compliance. Wird dieser Patient sich genau an die Anweisungen halten und zweimal täglich eine Pille einnehmen? Denn selbst ein oder zwei verpasste Dosen können große Auswirkungen haben. Zugang zum Medikament ist natürlich auch äußerst wichtig. Kann sich der Patient die Antikoagulationstherapie überhaupt leisten? All diese Faktoren müssen bei der Einschätzung der einzelnen Patienten berücksichtigt werden, um dann den besten Behandlungsansatz zu bestimmen.

Dr. Goldhaber: Jeff, ich glaube in Kanada haben Sie bezüglich der neuen Wirkstoffe für einige Indikationen bereits mehr Auswahl als wir in den USA. Ich freue mich auf den Tag, an dem wir 4 Wirkstoffe zur Verfügung haben werden. Sie haben einen Patienten mit akuter VTE. Wie bestimmen Sie, welcher Wirkstoff der richtige ist?

Systembedingte Barrieren für die Antikoagulationstherapie

- Zugang zu Kliniken mit Antikoagulationstherapie?
 - Bei Nicht-Hochrisikopatienten könnten NOAK den Übergang in der Versorgung potenziell effizienter gestalten
- Mangel an standardisierten VTE-Behandlungsprotokollen
- Optimale Dauer der VTE-Behandlung?
 - Abhängigkeit von venösem Ultraschall zur Bestimmung der Behandlungsdauer
 - In der Regel ist eine dreimonatige Antikoagulationstherapie ausreichend, wenn das VTE-Ereignis infolge eines reversiblen Faktors auftrat
 - Nachweise, die für eine verlängerte Behandlung in Anwesenheit eines signifikanten Restthrombus sprechen

Dr. Weitz: Heather hatte es kurz erwähnt, aber besprochen haben wir es noch nicht: die durch die Praxis bedingten Einschränkungen können ebenfalls die Entscheidung beeinflussen. Wenn ich in einer hervorragenden Antikoagulationsklinik arbeite, wo ich weiß, dass die Patienten, die Warfarin erhalten, gut versorgt werden und aufgeklärt sind über die Injektion von niedermolekularem Heparin, dann funktioniert die konventionelle Therapie ziemlich gut. Das trifft insbesondere zu, wenn es Barrieren hinsichtlich des Zugangs zum Medikament gibt. Mit den neuen oralen Antikoagulantien kann der Übergang in die ambulante Versorgung erheblich erleichtert werden. Wenn ein Patient mit einer VTE im Krankenhaus oder in der Notaufnahme nicht in die Hochrisiko-Kategorie eingestuft wird und kein Krankenhausaufenthalt notwendig ist, dann helfen die neuen oralen Antikoagulantien, den Patienten schneller aus der Klinik oder der Notaufnahme zu entlassen. Wir müssen ihnen nicht erklären, wie die Injektion zu verabreichen ist, wir müssen keine Termine in der Antikoagulationsklinik ansetzen, wir müssen sie nicht über den Blutgerinnungswert INR (International Normalized Ratio) aufklären und wir müssen keinen Dosierungsplan für die Warfarintabletten erstellen. Ich denke, es ist wirklich wichtig, die geeigneten Patienten zu wählen und es schadet nicht, den Patienten für eine Weile ins Krankenhaus einzuweisen, um ihn zu stabilisieren. Wie Sie schon sagten, wenn Sie besorgt sind wegen Blutungen -- und ich meine damit akute Blutungen --, dann sollten Sie die neuen Wirkstoffe nicht verwenden. Vielleicht wäre sogar unfractioniertes Heparin besser als niedermolekulares Heparin, da man es absetzen kann. Eventuelle Blutungen können gestillt werden. Ich denke, Sie haben das gut ausgedrückt: Es gibt keinen Dosierungsplan, aus dem Sie eine bestimmte Behandlung herauspicken können. Es gibt keine Verordnungsliste, die man einfach abhaken kann.

Dr. Goldhaber: Natürlich wollen wir Behandlungsprotokolle. Die US-Gesundheitsreform verlangt von uns Behandlungsprotokolle, aber ich möchte Sie einmal etwas bezüglich der optimalen Dauer der VTE-Behandlung fragen, Heather. Ich weiß, dass man sich in bestimmten Teilen der USA sehr auf Ultraschalluntersuchungen der Venen 3, 6 oder 12 Monate nach dem Ereignis berufen wird. Manche Kliniker werden ihre Patienten in Ihr Labor schicken und Ihre Berichte werden einen großen Einfluss auf die Entscheidung der Kliniker haben, ob die Antikoagulationstherapie weiter verlängert werden soll oder nicht. Welche Empfehlung geben Sie anderen Klinikern in Ihrer Praxisumgebung bezüglich einer Antikoagulation, die über ein Jahr hinausgeht? Werden Sie durch die Tatsache, dass die neuen oralen Antikoagulantien in den Akutstudien sicherer eingestuft wurden, etwas freizügiger in Ihrer Empfehlung einer länger andauernden Antikoagulation?

Dr. Gornik: Die Dauer der Therapie kann mit einer Restthrombose und hohen D-Dimeren sehr kompliziert sein, oder sie kann sehr einfach sein. Ich denke, eine klare und simple Schlussfolgerung ist, dass wenn ein VTE-Ereignis als Folge einer Operation, Gipsruhigstellung oder Schwangerschaft auftritt -- klar reversible Faktoren, die später nicht mehr vorhanden sein werden -- wirklich nur eine Behandlung von 3 Monaten notwendig ist. Neue Wirkstoffe hin oder her, 3 Monate und fertig. Ich glaube, diese Botschaft hat die medizinische Community noch nicht ganz erreicht. Manchmal kommen Patienten zu mir, die eine PE nach einer Knieoperation erlitten hatten und jahrelang mit Antikoagulantien behandelt wurden, obwohl *das gar nicht notwendig ist*.

Dr. Goldhaber: *An dieser Stelle möchte ich einwerfen, dass zu mir manchmal Patienten kommen, die mehrere Ultraschalluntersuchungen hatten, eine Reihe von 6 oder 7 monatlichen Untersuchungen, und die TVT ist immer noch da.*

Dr. Gornik: *Also ich muss ganz ehrlich sein, bei vielen provozierten TVTs schau ich gar nicht noch einmal nach. Man behandelt 3 Monate lang, egal ob eine verbleibende Restthrombose vorliegt oder nicht. Man muss nicht unbedingt noch einmal behandeln. Ein erneuter Ultraschall kann u. U. hilfreich sein, so wie bei der nicht-provozierten oder idiopathischen VTE. Ich denke, in manchen Fällen, wenn ein bedeutender okklusiver Restthrombus auf dem Ultraschall zu erkennen ist, ist eine Behandlungsverlängerung angesagt. Den meisten meiner Patienten mit einer wirklich nicht-provozierten TVT schlage ich eine Langzeitbehandlung vor, das ist meine Empfehlung. Da wir nun die neuen Wirkstoffe zur Verfügung haben, die einfacher zu schlucken sind als häufige INR-Tests --*

Dr. Goldhaber: *Sicherer.*

Dr. Gornik: *und sicherer -- ist es einfacher die Patienten davon zu überzeugen.*

Systembedingte Strategien zur Verbesserung des VTE-Managements

- VTE-Risikobewertung für alle Patienten, die in ein Krankenhaus kommen und die, abhängig von ihrem Risiko, eine Form der Prophylaxe verabreicht bekommen
- Einführung von Protokollen
 - Ermittlung diagnostischer Merkmale, die eine konventionelle Therapie gegenüber NOAK günstig erscheinen lassen
- Vertrautheit mit VTE-Versorgung
 - Der Einsatz von NOAK bei VTE unterscheidet sich von deren Einsatz bei Vorhofflimmern

Dr. Goldhaber: *In den letzten 5 Minuten würde ich gerne zu dem äußerst wichtigen Thema der verfahrensbasierten Strategien für die Verbesserung der VTE-Behandlung zurückkommen. Denn ob wir wollen oder nicht, wir werden diejenigen sein, die die Antworten liefern müssen, wenn Verfahren eingeführt werden. Ich bin mir sicher, es wird den einen oder anderen Ausweg geben, um eine Schablonenbehandlung zu vermeiden, aber das Behandlungsprotokoll wird kommen. Wenn man Sie jetzt dazu auffordern würde, eine Art VTE-Risikomanagementsystem zu erstellen, könnten Sie beide mir einige der wichtigsten Elemente nennen?*

Dr. Weitz: Der erste Schritt erfolgt, wenn der Patient in die Klinik kommt. Für alle Patienten, die in der Klinik vorstellig werden, muss das VTE-Risiko eingeschätzt werden. Wenn das Risiko hoch genug ist, sollte der Patient prophylaktisch behandelt werden, um eine VTE zu verhindern. Wenn die Diagnose vermutet wird, muss ein System vorhanden sein, mit dem wir die Diagnose schnell stellen oder ausschließen können. Wie gehen wir vor, wenn der Patient stationär ist? Was, wenn der Patient sich in der Notaufnahme befindet? Wir brauchen ein System, mit dem wir schnell sowohl die TVT als auch die PE ausschließen oder diagnostizieren können. Wenn ein hoher Verdacht auf die Diagnose besteht, dann ist es mit den neuen oralen Wirkstoffen recht einfach. Bisher mussten wir den Patienten Injektionen mit niedermolekularem Heparin geben --

Dr. Gornik: Eine Enoxaparinspritze.

Dr. Weitz: Wenn man den Ultraschall nicht am gleichen Tag machen kann und warten muss, dann ist es recht einfach dem Patienten 1 Dosis oder sogar 2 Dosen zu verabreichen. Derzeit ist der einzige zugelassene neue Wirkstoff das Rivaroxaban. Das würde man dem Patienten als Prophylaxe geben. Anschließend kann man dann mit der Behandlung fortfahren oder stoppen. Wie Sie schon sagten, Sam, wir brauchen Behandlungsprotokolle. Ein Universalkonzept gibt es nicht, aber man kann bestimmte Merkmale identifizieren, die einem dann die Option geben, zwischen der konventionellen Therapie und der Behandlung mit den neuen oralen Wirkstoffen zu wählen. Wie das gehen soll mit vier verschiedenen Wirkstoffen, ist mir zwar noch nicht so ganz klar, aber zumindest können wir momentan Dabigatran oder Edoxaban nicht von Anfang an geben. Wir werden diese ein wenig einschränken. Sie sind vielleicht akzeptabel, wenn der Patient schon eine Woche Heparin erhalten hat, aber nicht so gut, wenn es das Ziel ist, den Patienten so schnell wie möglich in die ambulante Pflege zu entlassen.

Dr. Goldhaber: Wenn wir davon ausgehen, dass alle Patienten mit der Gesundheitsreform gleichen Zugang zu den Medikamenten haben, die wir verschreiben, und wenn wir die Studien berücksichtigen, über die wir gesprochen haben, würde man dann eigentlich überhaupt noch Warfarin verwenden? Heather, Sie erwähnten den Fall einer weitergehenden Therapie. Da ist es mir klar, aber würde Warfarin unter normalen Umständen noch zum Teil des VTE-Arsenals gehören?

Dr. Weitz: Ja, für den Patienten, der zum Beispiel eine mechanische Herzklappe hat-- aber das kommt natürlich selten vor.

Dr. Goldhaber: Selbstverständlich.

Dr. Gornik: Definitiv. Das versteht sich von selbst.

Dr. Weitz: Dann gibt es den Krebspatienten mit einer VTE. In dem Fall würde ich wahrscheinlich trotzdem ein niedermolekulares Heparin geben. Ich würde kein Warfarin geben, sondern ein niedermolekulares Heparin. Beunruhigt bin ich nach wie vor über den Patienten mit einer tiefen Venenthrombose der oberen Extremitäten -- den Sie vorher auch schon erwähnt hatten Heather. Da gibt es keine Daten mit den neuen Wirkstoffen. Diese Patienten waren nicht mit in die Studien eingeschlossen. Besonders beunruhigt bin ich über den Patienten, der zum Beispiel eine TVT in Verbindung mit einem zentralen Venenkatheter hat -- sei es ein zentralvenöser Katheter über einen peripheren Zugang (PICC) oder ein Port-A-Cath® (Smiths Medical) -- da wir gesehen haben, dass Dabigatran bei einer mechanischen Herzklappe versagte. Das ist eine künstliche Oberfläche, genauso wie Katheter und Port-A-Caths. Meine Prognose lautet daher, dass genau wie Fondaparinux mit einer erhöhten Katheter-Thrombose bei Patienten, die sich Koronarinterventionen unterziehen, verbunden war, die neuen Wirkstoffe nicht so gut wie die Multitarget-Antikoagulantien sind. Das sollte untersucht werden.

Dr. Goldhaber: Sie haben uns ziemlich detailliert Themen für neue klinische Studien unterbreitet. Heather, wenn Sie vielleicht ein paar abschließende Bemerkungen hätten. Sie sind eine national und international angesehene Expertin der bekannten Cleveland Clinic. Welche wichtigsten Botschaften möchten Sie den Teilnehmern unseres Programms mit auf den Weg geben?

Dr. Gornik: Vor allem, dass es fantastisch ist, dass wir diese neuen Wirkstoffe zur Behandlung von VTE zur Verfügung haben. Die Wirkstoffe werden für VTE anders eingesetzt als für Vorhofflimmern. Wenn die Wirkstoffe für VTE eingesetzt werden sollen, ist es unabdingbar, sich mit der Pflege von VTE zu befassen. Ich glaube, dass die Wirkstoffe irgendwann in der Zukunft für viele -- wenn nicht sogar alle -- Patienten eine hervorragende Behandlung darstellen. Dennoch muss eine vorsichtige Selektion der Patienten stattfinden, denen die neuen Wirkstoffe verabreicht werden sollen und es müssen vor allem noch mehr Daten aus der Praxis gesammelt werden.

Dr. Goldhaber: So weit so gut. Jeff, von Ihnen noch ein paar Schlussgedanken?

Dr. Weitz: Sam, Sie hatten ja auch erwähnt, dass wir Patienten mit nicht-provozierter VTE haben. Viele von uns sind der Ansicht, dass deren Rezidivrisiko ziemlich hoch ist, wenn wir stoppen. Für solche Patienten haben wir eine einfachere, anwenderfreundlichere Therapie, die eventuell auch sicherer ist. Die Möglichkeit, die Dosis herunterzufahren und mit einer niedrigeren Dosis weiter zu behandeln, so wie es in der AMPLIFY-Verlängerungsstudie getan wurde, ist sehr attraktiv, wenn der Patient eine Langzeitbehandlung erhalten soll. Außerdem sind für Patienten, die Warfarin bekommen und es nicht so gut vertragen, die INR-Werte oft viel zu hoch oder viel zu niedrig. Nun können wir diesen Patienten etwas neues anbieten.

Dr. Goldhaber: Wir können sie auf die neuen Wirkstoffe umstellen.

Dr. Weitz: Man könnte sie auf die neuen Wirkstoffe umstellen. Dabei muss man aber sehr vorsichtig sein. All diese Wirkstoffe werden zumindest teilweise durch die Nieren ausgeschieden. Für den Patienten mit einer wirklich schlechten Nierenfunktion sitzen wir also in der Klemme. Niedermolekulares Heparin ist nicht besonders gut. Fondaparinux können wir nicht verwenden, es gibt also noch Probleme zu lösen.

Dr. Goldhaber: Es ist wirklich aufregend, derzeit auf dem Gebiet der Thrombose und dem VTE-Management tätig zu sein. Heather und Jeff, Ich möchte mich herzlich bei Ihnen für Ihre Teilnahme an dieser interessanten Diskussionsrunde bedanken. Vielen Dank für Ihre Teilnahme an dieser Maßnahme.

Dieses Transkript wurde im Interesse des Stils und der Prägnanz überarbeitet.

Abkürzungen

CHF = congestive heart failure

CYP2C9 = cytochrome P450 2C9

DVT = deep-vein thrombosis

GI = gastrointestinal

INR = international normalized ratio

IVC = inferior vena cava

LMWH = low-molecular-weight heparin

PE = pulmonary embolism

VKORC1 = vitamin K epoxide reductase complex subunit 1

VTE = venous thromboembolism

Referenzen

1. 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.
2. Schulman S, Kakkar A, Schellong S, et al. A randomized trial of dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism (RECOVER II). In: Proceedings of the American Society of Hematology 53rd Annual Meeting; December 10-13, 2011; San Diego, CA.
3. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-510.
4. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287-1297.
5. 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.
6. Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406-1415.
7. American Medical Association. Personalized health care report 2008: warfarin and genetic testing. <http://www.ama-assn.org/resources/doc/genetics/warfarin-brochure.pdf> Accessed January 12, 2013.
8. 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.
9. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:699-708.