

Untersuchungen zur D-Dimer-Konzentration im Plasma unter Erhaltungstherapie mit direkten oralen Antikoagulanzen oder Vitamin-K-Antagonisten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Elena Thiele Serra

aus Bonn

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Heiko Rühl
2. Gutachter: Prof. Dr. Christian Bode

Tag der Mündlichen Prüfung: 25.09.2024

Aus dem Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	8
1.1 Einführung	8
1.2 Pathophysiologie und Epidemiologie der venösen Thromboembolie	8
1.2.1 Physiologie der Hämostase	9
1.2.2 Regulation der Hämostase	11
1.2.3 Fibrinolyse	11
1.2.4 Pathomechanismus der venösen Thromboembolie	13
1.2.5 Epidemiologie	14
1.3 Diagnose der venösen Thromboembolie	15
1.3.1 Klinisches Bild	15
1.3.2 Scoring-Systeme zur Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer venösen Thromboembolie	16
1.3.3 Bildgebende Verfahren	18
1.3.4 Bestimmung des D-Dimer-Spiegels	19
1.4 Therapie der venösen Thromboembolie	20
1.4.1 Antikoagulanzen	21
1.4.1.1 Allgemeine Einteilung	22
1.4.1.2 Direkte orale Antikoagulanzen	23
1.4.1.3 Dauer einer Antikoagulation nach venöser Thromboembolie	25
1.4.1.3.1 Situative Risikofaktoren	26
1.4.1.3.2 Dauerhafte Risikofaktoren	27
1.4.1.3.3 Entscheidungsalgorithmen	28

1.4.2	Weitere therapeutische und prophylaktische Maßnahmen	30
1.5	Ziel der Arbeit	31
2.	Material und Methoden	33
2.1	Datenbasis	33
2.1.1	Anamnestische und klinische Angaben	33
2.1.2	Blutentnahme und Präanalytik	33
2.1.3	Relevante Labordiagnostik	34
2.1.3.1	D-Dimer	34
2.1.3.2	International Normalized Ratio	35
2.1.3.3	Anti-Xa-Aktivität und Wirkspiegel der Faktor-Xa-Inhibitoren	36
2.1.3.4	Dabigatran-Wirkspiegel	37
2.2	Datenerfassung	37
2.2.1	Erfasste Parameter	37
2.2.2	Identifikation, Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien	39
2.3	Statistische Auswertung	41
3.	Ergebnisse	42
3.1	Vergleich der D-Dimer-Spiegel unter Einnahme von direkten oralen Antikoagulanzen versus Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten	42
3.2	Vergleich zwischen Medikamenten-spezifischen Untergruppen	43
3.3	Vergleiche in Bezug auf Patienten-spezifischen Faktoren	44
3.4	Vergleich des Risikos eines D-Dimer-Spiegels oberhalb des Cut-offs	49
3.5	D-Dimer-Spiegel und Dauer seit venöser Thromboembolie	50

4. Diskussion	55
4.1 Mögliche Patienten- und Medikamentenspezifische Einflussfaktoren	55
4.2 Klinische Relevanz der erhöhten D-Dimer-Spiegel bei Patienten unter direkten oralen Antikoagulanzen	57
4.3 Vergleichbare Studien	60
4.4 Limitationen	61
5. Zusammenfassung	63
6. Abbildungsverzeichnis	65
7. Tabellenverzeichnis	66
8. Literaturverzeichnis	67
9. Danksagung	77

Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikoagulanz/Antikoagulanzen
APC	Aktiviertes Protein C
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit (<i>activated partial thromboplastin time</i>)
AT	Antithrombin III
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-natriuretisches Peptid (<i>brain natriuretic peptide</i>)
CT	Computertomographie
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie (<i>disseminated intravascular coagulation</i>)
DOAK	Direktes orales Antikoagulanz
dTT	Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben (<i>diluted thrombin time</i>)
EKG	Elektrokardiographie
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
FIIa	aktivierter Gerinnungsfaktor II, Thrombin. Ohne das Suffix „a“ bezeichnet die Abkürzung das nicht aktivierte Proenzym des Gerinnungsfaktors, was ebenso für die folgenden Abkürzungen gilt.
FVa	aktivierter Gerinnungsfaktor V
FVIIa	aktivierter Gerinnungsfaktor VII
FVIIIa	aktivierter Gerinnungsfaktor VIII
FIXa	aktivierter Gerinnungsfaktor IX
FXa	aktivierter Gerinnungsfaktor X
FXIIIa	aktivierter Gerinnungsfaktor XIII
INR	International Normalized Ratio
ISI	International sensitivity index
KI	Konfidenzintervall
LAE	Lungenarterienembolie
NMH	Niedermolekulares Heparin
ns	nicht signifikant
PC	Protein C
PS	Protein S
RR	Relatives Risiko
rt-PA	Alteplase (<i>recombinant tissue plasminogen activator</i>)

TF	Gewebethromboplastin (<i>tissue factor</i>)
t-PA	Gewebespezifischer Plasminogenaktivator (<i>tissue-type plasminogen activator</i>)
TPZ	Thromboplastinzeit
TVT	Tiefe Venenthrombose
u-PA	Urokinase (<i>urokinase-type plasminogen activator</i>)
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonist
VTE	Venöse Thromboembolie

1. Einleitung

1.1 Einführung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Bestimmung des Biomarkers D-Dimer unter Therapie mit Antikoagulanzen, die insbesondere für die Entscheidung über die Dauer einer solchen Antikoagulation eine Rolle spielt. Die Einleitung gliedert sich in fünf Abschnitte. Im Anschluss an die einführenden Vorbemerkungen werden im folgenden zweiten Abschnitt das Krankheitsbild der venösen Thromboembolie (VTE) und seine pathophysiologischen Grundlagen erläutert. Der dritte Abschnitt befasst sich mit der Diagnostik der akuten VTE und der zentralen Rolle der Bestimmung der D-Dimer-Konzentration hierbei. Im vierten Abschnitt wird die Therapie der VTE erläutert, insbesondere werden die dabei eingesetzten oralen Antikoagulanzen vorgestellt und die Problematik der Entscheidung über Beendigung oder Fortsetzung einer Erhaltungstherapie mit Antikoagulanzen aufgezeigt. Schließlich werden im fünften und abschließenden Abschnitt der Einleitung das Ziel und die Forschungsfrage der vorliegenden Arbeit sowie die bearbeiteten Hypothesen formuliert.

1.2 Pathophysiologie und Epidemiologie der venösen Thromboembolie

Unter dem Begriff „venöse Thromboembolie“ versteht man sowohl die tiefe Venenthrombose (TVT) als auch die Lungenarterienembolie (LAE) sowie deren gleichzeitiges Auftreten. Eine Thrombose bezeichnet allgemein die Entstehung eines Blutgerinnsels im arteriellen oder venösen Gefäßsystem, die zu einer partiellen oder vollständigen Verlegung des betroffenen Gefäßes führt (AWMF-S2k-Leitlinie, 2023; Oklu, 2017). Im arteriellen System können Thromben zu Krankheitsbildern wie Herzinfarkt oder Schlaganfall führen (Oklu, 2017). Die venösen Thrombosen haben ihre Lokalisation am häufigsten in den Venen der unteren Extremität und des Beckens (Wilkens und Held, 2018), sie können jedoch prinzipiell jeden Abschnitt des venösen Systems betreffen und beispielsweise in der oberen Extremität, den Leber- oder den Mesenterialvenen auftreten (Bauer et al., 2002). Sie können nach operativen Eingriffen am Knochen auch Fett oder Zement enthalten oder septisch bedingt sein (Wilkens und Held, 2018). Löst sich ein Fragment eines Thrombus, kann es als Embolus über die Venenstrombahn zur Lunge wandern und dort durch Verlegung einer Lungenarterie eine

Lungenarterienembolie (LAE) auslösen. Zu den möglichen sekundären Folgen einer VTE zählen unter anderem Schäden der Beinvenenklappen mit Entstehung einer chronisch venöse Insuffizienz sowie pulmonale Hypertonie, Rechtsherzversagen, Infarktpneumonie oder Pleuritis nach LAE (Herold, 2013; Oklu, 2017).

1.2.1 Physiologie der Hämostase

Im Organismus finden verschiedene Prozesse statt, die ein Gleichgewicht aus Blutgerinnung und Blutzirkulation aufrechterhalten. Die Hämostase ist ein komplexes System und begrenzt mit ihren prokoagulatorischen Eigenschaften den Blutverlust bei Verletzungen. Dieser prokoagulatorischen Aktivität entgegenstehende, antikoagulatorische Prozesse halten ein Gleichgewicht aufrecht, dass die Gerinnung lokal begrenzt und eine unkontrollierte Gerinnungsaktivierung in der gesunden Vaskulatur verhindert. Ein Ungleichgewicht dieser beiden Systeme kann eine Blutungs- oder Thromboseneigung zur Folge haben (Bauer et al., 2002; Löffler et al., 2006).

Im klassischen Verständnis der Hämostase unterscheidet man eine primäre und eine sekundäre Hämostase, die gemeinsam mit der Fibrinolyse die Integrität der Gefäßwand, die Gefäßheilung sowie die Fließfähigkeit des Blutes gewährleisten. Die primäre Hämostase setzt früh bei Gefäßverletzungen ein und dauert etwa 1-3 Minuten. Es kommt dabei zu einer Gefäßverengung sowie zur Adhäsion, Aktivierung und schließlich Aggregation von Thrombozyten und damit zu einem Verschluss der Gefäßläsion durch einen primären, thrombozytenreichen Thrombus (Lasne et al., 2006).

Die später einsetzende, aber zum Teil parallel ablaufende sekundäre Hämostase, welche auch als plasmatische Gerinnung bezeichnet wird, nimmt 6-10 Minuten in Anspruch und bewirkt eine Stabilisierung des primären Verschlusses der Gefäßläsion. Dabei wird durch eine kaskadenartige Aktivierung von Enzymen, den Gerinnungsfaktoren, das Thrombozytenaggregat durch das Anlagern eines Fibringerinnsels verstärkt (Grover und Mackman, 2019). Bei den Gerinnungsfaktoren handelt es sich um hauptsächlich in der Leber gebildete Enzyme, zum größten Teil Serinproteasen, welche als inaktive Proenzyme in der Zirkulation vorliegen und im Falle einer Gerinnungsaktivierung in ihre aktive Form umgewandelt werden können. Es werden modellhaft die extrinsische und intrinsische Gerinnungsaktivierung

unterschieden, wobei letztere nach heutigem Verständnis eine untergeordnete klinische Rolle spielt. Beide Aktivierungswege münden in einer gemeinsamen Endstrecke, welche mit Faktor X (FX) beginnt und in der Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin mündet (Löffler et al., 2006). Abb. 1 zeigt eine schematische Darstellung der Aktivierungswege der Gerinnungskaskade.

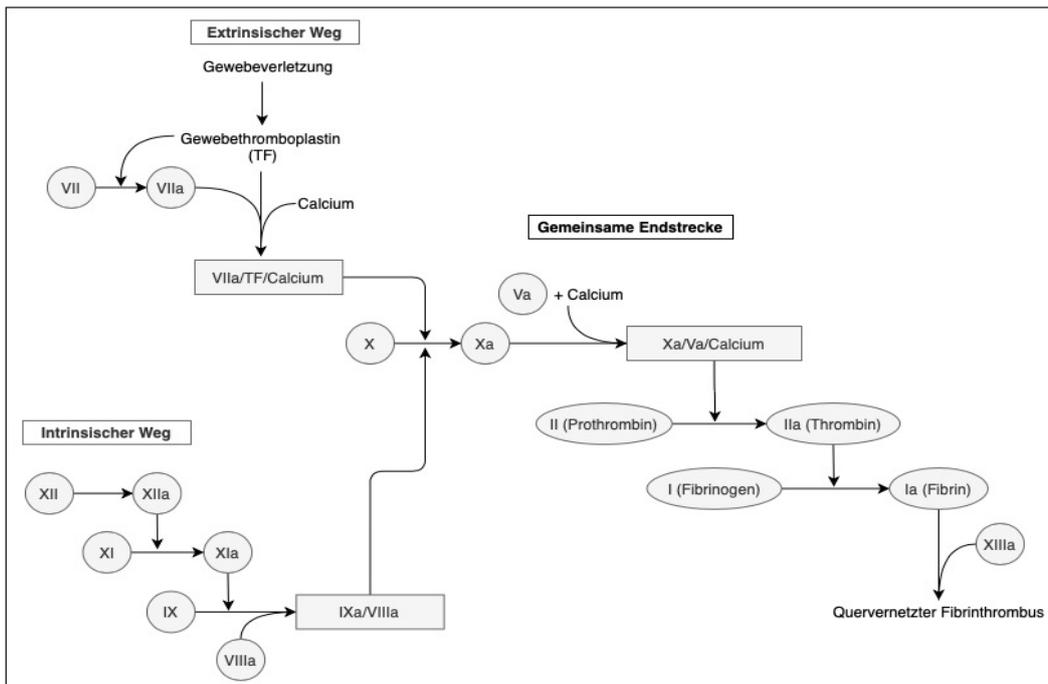


Abb. 1: Plasmatische Gerinnung. Eine schematische Darstellung der extrinsischen und intrinsischen Aktivierungswege sowie der gemeinsamen Endstrecke. Am Ende dieser kaskadenartigen Gerinnungsaktivierung steht die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin, aus dem mithilfe des aktivierten Faktors XIII ein stabiler Fibrinthrombus gebildet wird. Hierdurch wird die Integrität der Gefäßwand gewährleistet. Römische Ziffern bezeichnen die Gerinnungsfaktoren, der Suffix „a“ deren aktivierte Form (modifiziert übernommen aus Löffler et al., 2006).

Der extrinsische Weg, welcher innerhalb von Sekunden abläuft, wird durch das bei Gewebeerletzungen freigesetzte Gewebethromboplastin (*tissue factor*, TF) in Gang gesetzt, dessen Kontakt mit dem Blut zur Bildung eines Komplexes aus TF, aktiviertem Faktor VII (FVIIa) und Calcium führt. Dieser Komplex überführt FX in seine aktivierte Form (FXa) und mündet so in die gemeinsame Endstrecke (Löffler et al., 2006). Der intrinsische Weg hingegen wird durch den Kontakt von Blut mit negativ geladenen Oberflächen, z.B. Kollagen oder (in vitro) Glas, ausgelöst (Schmidt und Lang, 2007) und ermöglicht so die Blutgerinnung auch ohne Gefäßverletzung (Löffler, 2008). Hierbei führt die Aktivierung der Faktoren XII, XI, IX und VIII bis zur gemeinsamen Endstrecke, wobei

FX in einem Komplex mit den aktivierten Faktoren IX (FIXa) und VIII (FVIIIa) aktiviert wird (Löffler et al., 2006).

In der gemeinsamen Endstrecke überführt FXa gemeinsam mit dem aktivierten Cofaktor V (FVa) das Proenzym Prothrombin (Faktor II) in seine aktive Form Thrombin (FIIa), welches wiederum große Mengen des inaktiven Fibrinogens in Fibrin umwandelt. Die entstandenen Fibrinmonomere verbinden sich mithilfe des aktivierten Faktors XIII (FXIIIa) zu einem stabilen Fibrinnetz, welches zu einem endgültigen Wundverschluss führt (Löffler et al., 2006).

1.2.2 Regulation der Hämostase

An den endogenen antikoagulatorischen Prozessen ist eine Reihe an Gerinnungsinhibitoren beteiligt, zu denen man verschiedene Proteine zählt, die direkt in die Gerinnungskaskade eingreifen und die Fibrinbildung so inhibieren (Löffler et al., 2006). Ein Beispiel dafür ist Antithrombin III (AT), welches die wichtigste Rolle in der Hemmung der plasmatischen Gerinnung einnimmt, indem es verschiedene Gerinnungsfaktoren sowohl aus dem intrinsischen und dem extrinsischen System als auch der gemeinsamen Endstrecke hemmt, insbesondere Thrombin und FXa sowie in geringerem Umfang die aktivierten Faktoren VII, IX, XI, XII und das zentrale Enzym der Fibrinolyse, Plasmin. Therapeutisch macht man sich das antikoagulatorische AT-System zunutze, indem man mit Heparin dessen Wirkung um ein Vielfaches verstärkt (Amiral und Seghatchian, 2018). Weitere Beispiele für gerinnungshemmende Proteine sind Protein C und sein Cofaktor Protein S, welche gemeinsam die Cofaktoren FVa und FVIIIa hemmen, sowie α 2-Makroglobulin und α 1-Antitrypsin, welche ebenfalls über ihre Hemmung von Thrombin und Plasmin eine antikoagulatorische (und antifibrinolytische) Wirkung aufweisen (Schmidt und Lang, 2007).

1.2.3 Fibrinolyse

Die Fibrinolyse beschreibt den Prozess, in dem ein gebildetes Blutgerinnsel enzymatisch wieder aufgelöst werden kann. Blutgerinnung und Fibrinolyse sind Prozesse, die gleichzeitig stattfinden, um einerseits den Blutfluss sicherzustellen und andererseits im Falle einer Verletzung einen Blutverlust zu verhindern (Cesarman-Maus und Hajjar, 2005). Das Schlüsselenzym der Fibrinolyse ist Plasmin, welches durch

Aktivierung mittels Plasminogenaktivatoren aus Plasminogen gebildet wird. Zu den körpereigenen Plasminogenaktivatoren gehören beispielsweise der aus Endothelzellen freigesetzte tissue-type plasminogen activator (t-PA) und die Urokinase (u-PA). Als Arzneimittel hergestellt werden beispielsweise die Streptokinase oder Alteplase (rt-PA), welche für therapeutische Zwecke eingesetzt werden können. Mithilfe der Plasminogenaktivatoren kann das aktivierte Plasmin eine Auflösung des Fibringerinnsels bewirken (Löffler et al., 2006). In Abb. 2 ist der Ablauf der Fibrinolyse schematisch dargestellt.

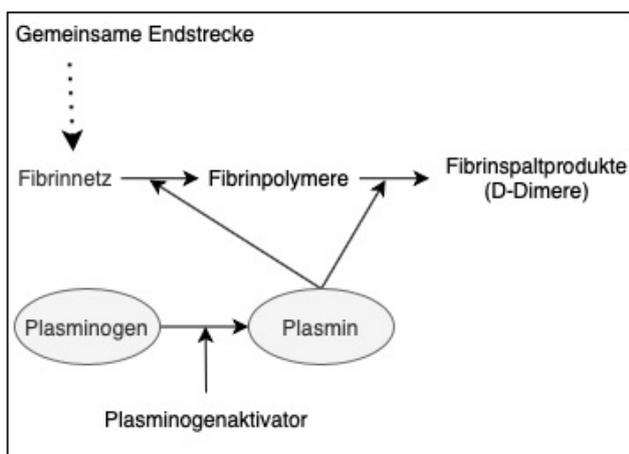


Abb. 2: Fibrinolyse. Der durch die plasmatische Gerinnung entstandene Fibrinthrombus wird im Rahmen der Fibrinolyse wieder abgebaut. Das Plasmin, welches mithilfe des Plasminogenaktivators aus Plasminogen entsteht, spaltet den stabilen Fibrinthrombus schrittweise zunächst in Fibrinpolymere und letztendlich in das D-Dimer (modifiziert übernommen aus Löffler et al., 2006).

Bei der Fibrinolyse wird das Fibringerinnsel schrittweise abgebaut, bis nur noch einzelne Fibrinspaltprodukte, das sogenannte D-Dimer, übrig ist. Ein Fibrinprotein besteht aus einer E- und zwei D-Domänen, welche unmittelbar nach Aktivierung durch Thrombin noch nicht kovalent miteinander verknüpft sind. Bei der Quervernetzung der Fibrinmonomere im letzten Schritt der plasmatischen Gerinnung entstehen mithilfe des FXIIIa verstärkte, kovalente Bindungen zwischen den D-Domänen. Plasmin baut das Fibrinnetz zunächst in Polymerkomplexe ab und zerkleinert diese immer weiter, bis schließlich das D-Dimer entsteht (Adam et al., 2009). Erhöhte D-Dimer-Konzentrationen im Blut zeigen somit eine vermehrte Gerinnselbildung und anschließende Fibrinolyse an und können daher als Biomarker für die Bildung von Blutgerinnseln genutzt werden

(Löffler et al., 2006). In Abb. 3 werden die Einzelschritte, ausgehend vom Fibrinmonomer, über das stabile Fibrinnetz bis zur Entstehung des D-Dimers, schematisch veranschaulicht.

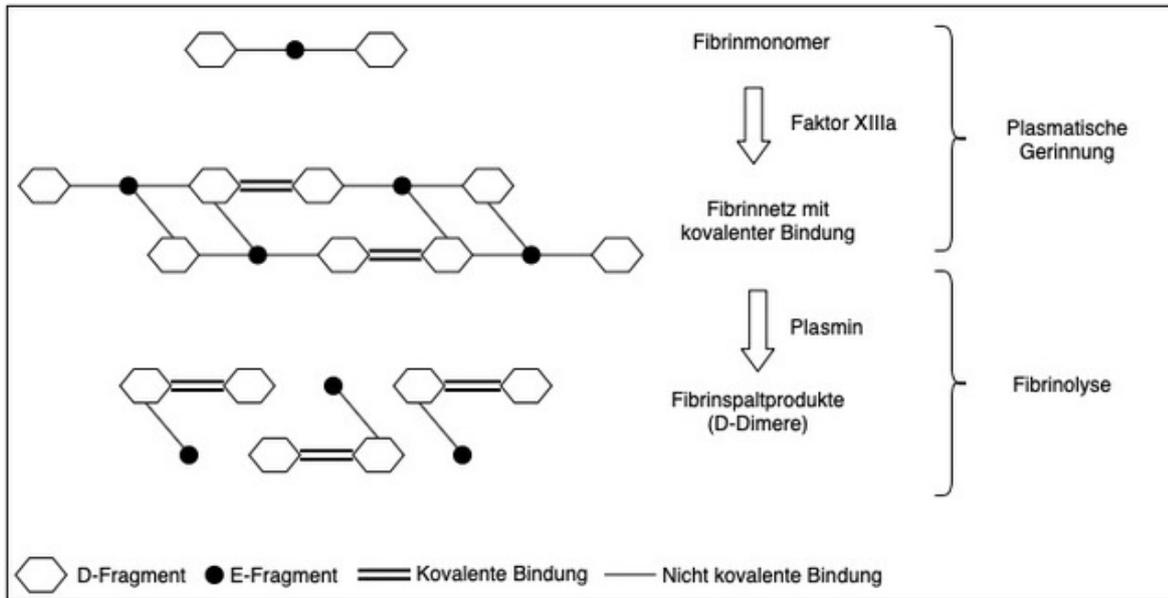


Abb. 3: Entstehung der D-Dimere. Das Fibrinmonomer mit einer E- und zwei D-Domänen stellt die Ausgangskomponente dar. Eine große Menge dieser Fibrinmonomere wird im Rahmen der plasmatischen Gerinnung mithilfe des FXIIIa durch Bildung kovalenter Bindungen zu einem stabilen Fibrinnetz zusammengefügt. Nach schrittweiser Spaltung der nicht kovalenten Bindungen durch Plasmin entsteht das D-Dimer, welches aus zwei kovalent miteinander verknüpften D-Domänen sowie einer nicht kovalent verknüpften E-Domäne besteht (modifiziert übernommen aus Adam et al., 2009).

1.2.4 Pathomechanismus der venösen Thromboembolie

Verschiedene Faktoren können in unserem Organismus zu einer Störung der Hämostase und somit zur Bildung und embolischen Verschleppung von Thromben führen, die VTE ist also durch eine multifaktorielle Pathogenese gekennzeichnet. Rudolf Virchow beschrieb bereits im 19. Jahrhundert die nach ihm benannte Virchow-Trias, mit deren Faktoren sich der Pathomechanismus der Thrombenbildung erklären lässt und die bis heute in modifizierter Form gültig ist. Die Trias umfasst:

- Veränderungen der Strömungsverhältnisse des Blutes: Stase durch Immobilisation (z.B. bei Bettlägerigkeit, langem Sitzen, Gipsbehandlung), Wirbelbildung durch Varizen

- Endotheliale Dysfunktion: Schädigung der Gefäßwand, etwa durch Trauma, Operation, Entzündung
- Änderungen in der Blutzusammensetzung (Hyperkoagulabilität) durch Medikamente, Tumorerkrankungen, Volumenmangel, d.h. ein gestörtes Gleichgewicht aus aktivierenden und inhibierenden Enzymen, die an Gerinnung und Fibrinolyse beteiligt sind (Kushner et al., 2020; Van Aken et al., 2014)

Verschiedene Risikofaktoren begünstigen das Auftreten von einem oder mehreren Elementen der Virchow-Trias und somit die Thrombenbildung durch Auslösen einer Gerinnungsaktivierung. Sie werden in expositionelle (temporäre, situative) und konstitutionelle (patientenbezogene, dauerhafte) Risikofaktoren eingeteilt. Man betrachtet das individuelle Risiko für die Entstehung einer VTE als Zusammenspiel von Risikofaktoren aus beiden Kategorien. Expositionelle Risikofaktoren sind jene, welche aus der Umwelt auf den Patienten einwirken, wie beispielsweise ein operativer Eingriff, ein Trauma oder eine andere akute Erkrankung. Als dispositionelle Risikofaktoren bezeichnet man angeborene oder erworbene Einflüsse. Zu den (klassischen) angeborenen thrombophilen Risikofaktoren zählen Mängel oder Funktionsstörungen der Gerinnungsinhibitoren AT, Protein C, Protein S sowie die Mutationen Faktor V „Leiden“ und Prothrombin 20210G>A. Erworbene Risikofaktoren sind thrombophile Hämostasedefekte wie z.B. das Antiphospholipidsyndrom oder Lebensalter, Übergewicht oder Schwangerschaft (Konstantinides et al., 2019).

1.2.5 Epidemiologie

Mit einer weltweiten Inzidenz von etwa 1-2 pro 1000 Erwachsene pro Jahr ist die VTE als global relevantes Krankheitsbild einzuschätzen. Dabei steigt mit zunehmendem Alter das Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse. Die Inzidenz bei über 70-jährigen liegt bei etwa 2-7 pro 1000 Einwohner (Raskob et al., 2014). Bei dieser Patientengruppe werden außerdem höhere VTE-bedingte Mortalitätsraten sowie vermehrt Komplikationen wie antikoagulationsbedingte Blutungen oder das postthrombotische Syndrom beobachtet (Tritschler und Aujesky, 2017).

Das VTE-Risiko ist bei hospitalisierten Patienten deutlich erhöht. Vor Einführung thromboseprophylaktischer Maßnahmen traten 55-60 % aller VTE in Zusammenhang

mit Krankenhausaufenthalten auf (Hunt, 2019). Diese Zahl konnte mithilfe von prophylaktischer Antikoagulation und weiteren Maßnahmen deutlich reduziert werden, jedoch spielen VTE weiterhin eine relevante Rolle im klinischen Alltag (Mabrouk et al., 2014).

1.3 Diagnose der venösen Thromboembolie

1.3.1 Klinisches Bild

Das Erkennen einer TVT ist häufig dadurch erschwert, dass die Symptome aufgrund von variabler Lokalisation und Ausdehnung sehr unterschiedlich und wenig charakteristisch sein können. Mögliche Symptome sind Schwere- und Spannungsgefühl der betroffenen Extremität, Druckschmerz, Schwellung, Krämpfe, Ödeme, Zyanose und gestaute, sichtbare Venen. Dabei reicht die Intensität der Symptome von gering bis erheblich, aber auch asymptomatische Verläufe sind möglich (Nüllen et al., 2014).

Eine LAE lässt sich ebenfalls in vielen Fällen nur schwer identifizieren und wird daher oftmals übersehen. Verschiedene Studien zeigen, dass bei LAE, welche durch Autopsie nachgewiesen werden konnten, diese in nur 30 % der Fälle vor dem Tod der Patienten erkannt wurden (Walther und Böttiger, 2002). Die Klinik hängt vom Ausmaß der verlegten pulmonalarteriellen Strombahn und der so verursachten rechtsventrikulären Dysfunktion ab. Die Symptome sind häufig entweder nicht vorhanden oder unspezifisch und reichen von leichten Atembeschwerden bis zu einem akuten Beschwerdebild aus Tachypnoe, Dyspnoe, Thoraxschmerzen, Husten und Tachykardie mit möglichem kardiogenem Schock (Mabrouk et al., 2014; Nüllen et al., 2014). Bei der LAE besteht die Gefahr der akuten Rechtsherzbelastung, da durch partielle oder vollständige Verlegung der pulmonalarteriellen Strombahn der pulmonalvaskuläre Widerstand das Maß übersteigt, welches der rechte Ventrikel kompensieren kann. Eine starke Rechtsherzbelastung kann durch verringertes Herzzeitvolumen einen kardiogenen Schock mit möglicher Todesfolge auslösen (Mabrouk et al., 2014; Torbicki et al., 2008). Die Mortalität der LAE wird auf etwa 30 % geschätzt und kann mit adäquater Antikoagulation auf 2-8 % gesenkt werden. Sie zählt mit etwa 20.000 Todesfällen pro Jahr in Deutschland zu den Haupttodesursachen hospitalisierter Patienten (Walther und Böttiger, 2002).

1.3.2 Scoring-Systeme zur Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer venösen Thromboembolie

Die frühzeitige Diagnosestellung einer VTE ist essenziell, da sowohl TVT als auch LAE schwerwiegende Komplikationen und Dauerschäden zur Folge haben können. Da es allerdings bei diesen Krankheitsbildern kein pathognomonisches, typisches Erscheinungsbild gibt und sich in vielen Fällen die Verdachtsdiagnose nicht als richtig erweist, bedarf es einer sorgfältigen Abwägung, ob die Diagnose wahrscheinlich ist und weitere diagnostische Maßnahmen gerechtfertigt sind (Nüllen et al., 2014). Die hohe Rate initial falsch positiver Verdachtsdiagnosen wird etwa anhand einer Studie deutlich, in der sich ein Thromboseverdacht bei 593 Patienten bei nur 95 Patienten (16 %) in der bildgebenden Diagnostik bestätigte (Wells et al., 1997).

Bei der VTE-Diagnostik spielen neben einer initialen Abschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer VTE mittels Scoring-Systemen die bildgebende Diagnostik und die Bestimmung des bei Gerinnungsaktivierung und Fibrinolyse entstehenden D-Dimers eine entscheidende Rolle. Der D-Dimer-Spiegel kann zwar nicht zur Sicherung der Diagnose genutzt werden, jedoch ist er für den Diagnoseausschluss von großer Bedeutung (Weitz et al., 2017). Die in einem Scoring-System ermittelten Punktwerte erlauben es, Patienten in Gruppen mit hoher und nicht hoher klinischer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer TVT oder LAE einzuteilen. Weitverbreitete und am besten validierte Scoring-System für diese Risikoeinschätzung sind die nach Wells (Tabellen 1 und 2), die anamnestische Informationen und klinische Untersuchungsergebnisse berücksichtigen (Wells et al., 2003; Wells et al., 1998).

Tab. 1: Wells-Score zur Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer TVT (modifiziert übernommen aus Wells et al., 2003)

Parameter	Punkte
Aktives Malignom (Therapie anhaltend/innerhalb der letzten 6 Monate oder laufende Palliativtherapie)	1
Lähmung oder kürzliche Immobilisation der Beine	1
Kürzliche Bettlägerigkeit (>3 Tage) oder große Operation (<12 Wochen)	1
Schmerzen bzw. Verhärtung entlang der tiefen Venen	1
Schwellung des ganzen Beines	1
Unterschenkelschwellung von >3cm gegenüber der asymptomatischen Seite	1
Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1
Sichtbare Kollateralvenen	1
Frühere dokumentierte TVT	1
Alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich wie TVT	-2
Wahrscheinlichkeit für TVT: Score < 2 = nicht hoch Score ≥ 2 = hoch	

Tab. 2: Wells Score zur Abschätzung der klinischen Vorhersagewahrscheinlichkeit für Lungenembolie (modifiziert übernommen aus Wells et al., 1998)

Charakteristik	Score
Symptome einer frischen TVT	3,0
LAE wahrscheinlicher als andere Diagnose	3,0
Herzfrequenz >100/min	1,5
Operation oder Immobilisation in den letzten 4 Wochen	1,5
Frühere TVT oder LAE	1,5
Hämoptyse	1
Tumorerkrankung (Behandlung aktuell/in den letzten 6 Monaten)	1
Wahrscheinlichkeit für LAE: Score < 2,0 = niedrig Score 2,0 – 6,0 = mittel Score >6,0 = hoch	

1.3.3 Bildgebende Verfahren

Der weitere diagnostische Algorithmus richtet sich nach dem errechneten Wells-Score. Ist die klinische Wahrscheinlichkeit hoch, entspricht dies einem begründeten VTE-Verdacht und die Diagnostik wird durch ein bildgebendes Verfahren ergänzt. Die (Farbduplex-)Kompressionssonographie stellt dabei derzeit den Goldstandard zum Nachweis bzw. Ausschluss einer TVT dar. Bei dieser Untersuchung wird von der Leistenregion nach distal die Komprimierbarkeit der Gefäße durch Ausüben von Druck mit dem Schallkopf geprüft, dabei dient die gleichzeitige Farbcodierung der genaueren Beurteilung (Herold, 2013). Die Phlebographie kommt heutzutage, unter anderem aufgrund von Nachteilen wie Invasivität, Strahlenexposition und Kontrastmittel-assoziierten Komplikationen, nur bei speziellen Indikationen zur Anwendung (AWMF-S2k-Leitlinie, 2023). Weitere diagnostische Maßnahmen umfassen in bestimmten Fällen eine Umfelddiagnostik bei vorliegender Thrombose sowie alternative bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographische (CT) Angiographie (Herold, 2013).

Bei Verdacht auf LAE ist der hämodynamische Zustand des Patienten von Bedeutung. Bei instabilen Patienten mit kardiogenem Schock oder Reanimationspflichtigkeit und Verdacht auf LAE hat sich die CT-Angiographie zur schnellstmöglichen Diagnosestellung etabliert. Dabei werden die Lungenarterien mithilfe von Kontrastmittel im CT-Schnittbild dargestellt. Ein unauffälliger Befund schließt eine LAE aus. Alternativ kann im Notfall eine Echokardiographie zum Nachweis einer rechtsventrikulären Dysfunktion durchgeführt werden (Herold, 2013; Wilkens und Held, 2018). Bei hämodynamisch stabilen Patienten ist, wie bei der TVT, der Wells-Score zu errechnen und bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit für eine LAE ein bildgebendes Verfahren anzuwenden. Die CT-Angiographie ist hierfür das Verfahren der Wahl (Wilkens und Held, 2018). Die Lungenszintigraphie kann ebenfalls eingesetzt werden, sie hat jedoch mit der Verbreitung der CT-Angiographie an Bedeutung verloren und ist heutzutage vor allem bei Kontraindikationen für die Kontrastmittelgabe indiziert (Nüllen et al., 2014). Weiterhin können das Vorhandensein einer TVT, das EKG, weitere Laborparameter wie Troponin und brain natriuretic peptide (BNP), die Blutgasanalyse oder eine konventionelle Röntgenuntersuchung Hinweise auf das Vorliegen einer LAE liefern (Herold, 2013).

1.3.4 Bestimmung des D-Dimer-Spiegels

Eine spezielle Bedeutung bei der Diagnostik der venösen Thromboembolien gilt dem D-Dimer-Spiegel. Ein erhöhter Wert zeigt eine vermehrte Gerinnungs- und Fibrinolyseaktivität an. Allerdings kann eine Vielzahl von Reaktionszuständen im Organismus mit erhöhten D-Dimer-Spiegeln einhergehen, wie Malignome, Entzündungen, Traumata, Schwangerschaft, die disseminierte intravasale Gerinnung oder Operationen. Somit haben erhöhte D-Dimer-Spiegel keine hohe Aussagekraft darüber, ob eine VTE vorliegt oder eine andere Ursache der D-Dimer Erhöhung zugrunde liegt. Eingesetzt wird die D-Dimer-Untersuchung bei Patienten mit niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit für eine VTE zur Vermeidung überflüssiger Bildgebung. Fällt der D-Dimer-Test negativ aus, lässt sich eine TVT oder LAE mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen. Bei positivem Testergebnis erfolgt in der Regel eine CT-Angiographie (Adam et al., 2009; Herold, 2013; Wilkens und Held, 2018). Leitliniengerecht ist bei Patienten mit hoher klinischer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer TVT oder LAE „eine D-Dimer-Testung für die weitere Entscheidungsfindung nicht sinnvoll, da auch bei negativem Testergebnis nicht auf eine Bildgebung verzichtet werden kann. Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit wird daher primär eine Bildgebung angestrebt.“ (AWMF-S2k-Leitlinie, 2023). Ebenso sollte bei Patienten mit Verdacht auf VTE, bei denen ohnehin davon auszugehen ist, dass der D-Dimer-Spiegel erhöht ist, beispielsweise nach großen Operationen oder intensivmedizinischer Behandlung, dieser Parameter nicht zur Diagnostik herangezogen werden (Weitz et al., 2017). Abb. 4 fasst den diagnostischen Pfad in Abhängigkeit vom ermittelten Wells-Score schematisch zusammen.

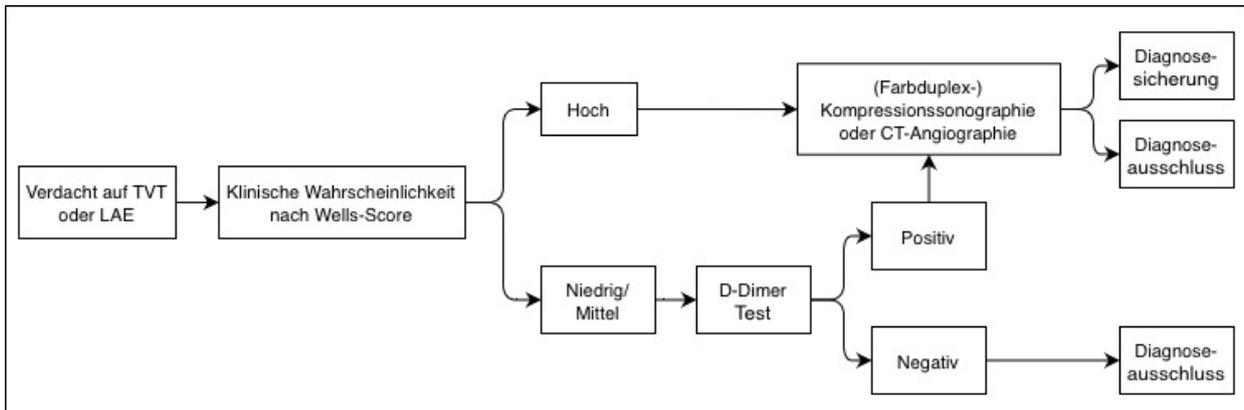


Abb. 4: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf VTE. Bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Verdacht auf VTE wird zunächst der Wells-Score ermittelt und so über das weitere Vorgehen entschieden. Bei mittlerem und niedrigem Risiko sollte der D-Dimer-Spiegel für einen Diagnoseausschluss herangezogen werden. Ein hoher Wells-Score oder positiver D-Dimer-Spiegel trotz niedrigem Wells-Score erfordern eine weiterführende Diagnostik, um eine VTE nachzuweisen oder auszuschließen (modifiziert übernommen aus Weitz et al., 2017).

Da sich D-Dimere auch bei gesunden Patienten stets im Blut nachweisen lassen, wurde für quantitative D-Dimer-Testverfahren ein Normbereich im Blutplasma festgelegt. Eine internationale Standardisierung für D-Dimer-Tests hat bis heute nicht stattgefunden, allerdings wird von den meisten Herstellern der Grenzwert von 0,5 mg/l verwendet. Patienten mit Werten unter diesem Cut-off-Wert haben ein negatives Testergebnis, Patienten mit höheren Werten ein positives. Aufgrund eines im Alter physiologischen Anstiegs des D-Dimer-Spiegels im Blut sollte bei älteren Patienten dieser Wert angepasst werden. Der Cut-off-Wert von 0,5 mg/l gilt für Patienten bis zum 50. Lebensjahr, ab dem 51. Lebensjahr wird das Alter des Patienten mit dem Faktor 0,01 multipliziert, um den an das Alter angepassten Cut-off-Wert zu ermitteln. Somit würde dieser Wert etwa bei einem 75-jährigen Patienten bei 0,75 mg/l liegen. Durch diese Anpassung wird die Spezifität ohne Einbußen der Sensitivität erhöht (Douma et al., 2012; Weitz et al., 2017).

1.4 Therapie der venösen Thromboembolie

Bei der Therapie der VTE kommen je nach Schweregrad und Konstellation neben der konservativen medikamentösen Therapie mit Antikoagulanzen auch die Thrombus-

auflösende Lysetherapie und interventionelle oder operative Verfahren zum Einsatz. Häufig werden diese Verfahren auch miteinander kombiniert (Nüllen et al., 2014).

In den meisten Fällen ist eine Antikoagulation die Therapie der Wahl. Treten schwere Thrombosen mit Einschränkung der arteriellen Durchblutung oder Beckenvenenthrombosen auf, kann eine chirurgische Intervention erforderlich sein. Bei der LAE ist der hämodynamische Zustand des betroffenen Patienten ausschlaggebend für die Form der Behandlung. Bei stabilen Patienten wird zunächst eine Risikostratifizierung durchgeführt; je nach Ergebnis kann eine Antikoagulation ausreichen, bei höherem Risiko kann sich zusätzlich die Indikation für eine klinische Überwachung, gegebenenfalls mit einer Reperfusionstherapie im weiteren Verlauf ergeben. Bei hämodynamischer Instabilität mit akuter Lebensgefahr durch LAE sind eine Intensivüberwachung und rekanalisierende Maßnahmen indiziert, beispielsweise eine Lysetherapie oder eine chirurgische Intervention (AWMF-S2k-Leitlinie, 2023).

Bei der Therapie mit Antikoagulanzen werden die Therapieabschnitte Initialbehandlung, Erhaltungstherapie und Sekundärprophylaxe unterschieden. Die Initialbehandlung umfasst die ersten Tage bis Wochen und strebt unmittelbare Behandlungsziele an (Lawall, 2018). Diese umfassen bei der TVT vorranglich die Vermeidung einer Thrombusaszension mit dem gesteigerten Risiko einer Embolisierung in die Lungenarterienstrombahn. Ein weiteres Ziel ist die Rekanalisation des thrombosierten Gefäßes zur Vermeidung von Komplikationen, wie postthrombotischem Syndrom oder pulmonaler Hypertonie nach LAE. Die Erhaltungstherapie dauert entsprechend der Thromboseursache 3-6 Monate und dient hauptsächlich dem Verhindern früher Rezidive (AWMF-S2k-Leitlinie, 2023; Herold, 2013; Lawall, 2018). Unter Sekundärprophylaxe versteht man eine über die Erhaltungstherapie hinaus andauernde Antikoagulation. Bei hohem Rezidivrisiko kann eine verlängerte Antikoagulation zur Sekundärprophylaxe erforderlich sein (Lawall, 2018).

1.4.1 Antikoagulanzen

Antikoagulanzen sind Medikamente, welche durch ihren Eingriff in die Abläufe der plasmatischen Gerinnung eine gerinnungshemmende Wirkung aufweisen. Sie tragen bei Anwendung zu einer signifikanten Senkung des Thromboserisikos bei und nehmen eine zentrale Rolle in der Behandlung und Prophylaxe der VTE ein. In dieser

Medikamentengruppe sind verschiedene Stoffklassen vertreten, die sich beispielsweise in ihrem Wirkmechanismus, ihrer Indikation oder Applikationsform unterscheiden (Pötzsch, 2013).

1.4.1.1 Allgemeine Einteilung

Hinsichtlich ihres Wirkmechanismus lassen sich die Antikoagulanzen in direkt und indirekt wirkende Antikoagulanzen unterteilen. Direkte Antikoagulanzen hemmen unmittelbar die Aktivität verschiedener Gerinnungsfaktoren und verlangsamen so die Blutgerinnung. Typische Vertreter sind die Thrombininhibitoren Dabigatran, Argatroban und Hirudin sowie die FXa-Inhibitoren Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban. Indirekte Antikoagulanzen benötigen zur Entfaltung ihrer gerinnungshemmenden Wirkung entweder einen Kofaktor oder greifen in die Synthese der Gerinnungsfaktoren ein. Zu dieser Gruppe gehören Heparine und Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Heparine nutzen als Kofaktor zur Gerinnungshemmung das körpereigene, antikoagulatorisch wirkende AT. Sie potenzieren dadurch die Inhibition von FXa durch AT um ein Vielfaches (Pötzsch, 2013). Der Wirkmechanismus der VKA beruht auf einer Hemmung der Vitamin-K-abhängigen Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Da diese Carboxylierung für die prokoagulatorische Eigenschaft dieser Faktoren unerlässlich ist, führt die Einnahme von VKA zu einer Hemmung der Blutgerinnung (Ansell et al., 2008). Die Antikoagulanzen lassen sich zusätzlich in die beiden Applikationsformen oral und parenteral unterteilen. Dabei sind für beide Applikationsformen sowohl direkte als auch indirekte Antikoagulanzen vorhanden (Pötzsch, 2013). Da Antikoagulanzen die Gerinnung und somit auch die durch die Gerinnungsaktivierung induzierte Fibrinolyse hemmen, kommt es bei adäquatem Ansprechen zu einer reduzierten D-Dimer-Bildung. Die zu Beginn einer Antikoagulation erhöhten Werte sollten daher im Verlauf der medikamentösen Therapie abfallen. Dies macht man sich bei Verlaufskontrollen zur Überprüfung der Effektivität der Therapie zunutze (Adam et al., 2009). Abbildung 5 zeigt eine Übersicht der Antikoagulanzen, eingeteilt nach ihrer Darreichungsform und ihrem Wirkmechanismus.

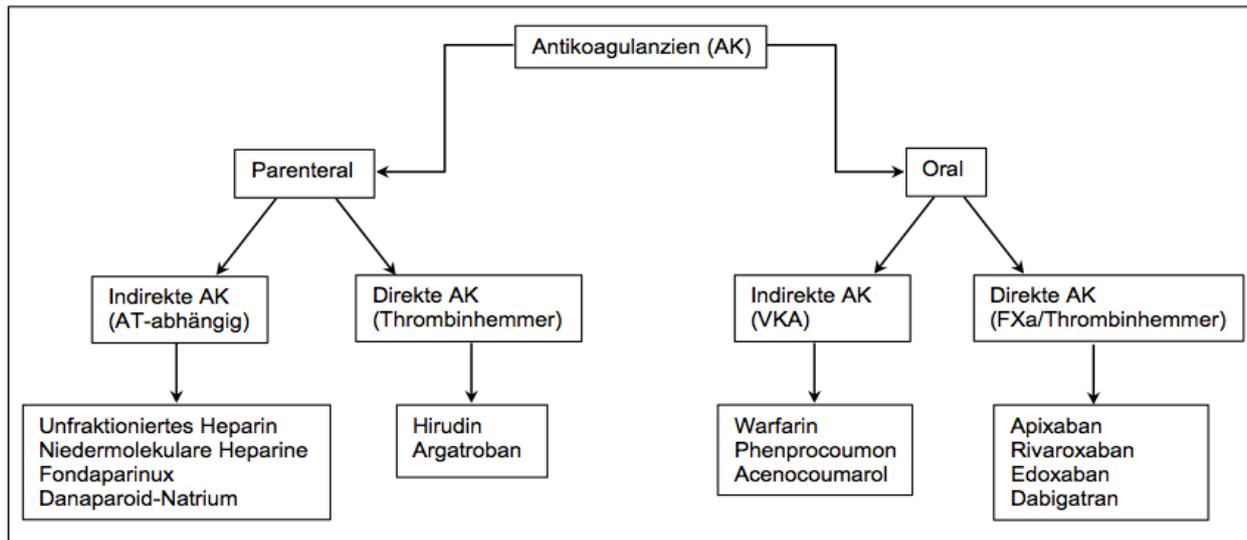


Abb. 5: Einteilung der Antikoagulanzen. Bei den Antikoagulanzen (AK) unterscheidet man zwei große Gruppen, die oral und parenteral verabreichten. Parenterale Verabreichungsformen sind vorwiegend die subkutane und die intravenöse Applikation. In den einzelnen Gruppen werden außerdem die direkt wirkenden Antikoagulanzen von den indirekt wirkenden unterschieden, wobei unter direkter Wirkung eine direkte Hemmung des Thrombins oder FXa zu verstehen ist (modifiziert übernommen aus Pöttsch, 2013).

1.4.1.2 Direkte orale Antikoagulanzen

Über einen langen Zeitraum waren VKA die einzig verfügbaren oralen Antikoagulanzen. In Deutschland ist vor allem der VKA Phenprocoumon (Marcumar) verbreitet (MEDA Pharma GmbH & Co. KG, 2015). Seit einigen Jahren haben die direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) an Bedeutung gewonnen und die VKA weitgehend ersetzt. Dabigatran (European Medicines Agency, 2024c) wurde 2008 als erstes DOAK auf dem europäischen Markt zugelassen. In den Folgejahren wurden auch Rivaroxaban (European Medicines Agency, 2024d), Apixaban (European Medicines Agency, 2024a) und Edoxaban (European Medicines Agency, 2024b) zugelassen und nehmen heute eine zentrale Rolle in der Prophylaxe und Therapie thromboembolischer Ereignisse ein. Ein relevanter Vorteil der DOAK gegenüber den VKA ist die fehlende Notwendigkeit von Therapiekontrollen, wie sie bei Patienten unter VKA erforderlich sind (Altiok und Marx, 2018; Franco Moreno et al., 2018; Pöttsch, 2013).

Aktuell sind DOAK für folgende Indikationen zugelassen:

- Therapie und Sekundärprophylaxe von TVT und LAE
- Thromboseprophylaxe nach Knie- oder Hüftgelenkersatz (außer Edoxaban)
- Thromboembolieprophylaxe bei Vorhofflimmern

Bei der Therapie der LAE gilt zu beachten, dass bei hämodynamischer Instabilität eine Therapie mit unfraktioniertem Heparin empfohlen wird (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2015, 2019). Die Tabellen 3 und 4 zeigen eine Übersicht der verschiedenen Dosierungen der DOAK für die jeweilige Indikation.

Tab. 3: Dosierungen der einzelnen DOAK für die Indikation Prophylaxe in Risikosituationen (modifiziert übernommen aus (AWMF-S3-Leitlinie, 2015).

DOAK/Indikation	Prophylaxe in Risikosituation
Rivaroxaban	1 x 10 mg/Tag
Apixaban	2 x 2,5 mg/Tag
Edoxaban	nicht zugelassen
Dabigatran	1-4 h postoperativ: 110 bzw. 75 mg 1x Fortführung: 220 bzw. 150 mg 1x/Tag

Tab. 4: Dosierungen der einzelnen DOAK für die Indikation Therapie der VTE (modifiziert übernommen aus (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2019))

DOAK/Indikation	Therapie TVT	Therapie LAE	Erhaltungstherapie VTE
Rivaroxaban	2 x 15 mg/Tag	- 2 x 15 mg/Tag - hämodynamisch instabiler Patient: unfraktioniertes Heparin	1 x 20 mg/Tag
Apixaban	2 x 10 mg/Tag	- 2 x 10 mg/Tag - hämodynamisch instabiler Patient: unfraktioniertes Heparin	2 x 5 mg/Tag
Edoxaban	Eine Erhaltungstherapie mit Edoxaban oder Dabigatran kann nach einer 5-tägigen VTE-Therapie mit einem parenteralen Antikoagulantien erfolgen.		1 x 60 mg/Tag
Dabigatran			2 x 150 mg/Tag 2 x 110 mg/Tag bei erhöhtem Blutungsrisiko

1.4.1.3 Dauer einer Antikoagulation nach venöser Thromboembolie

Bei der medikamentösen Therapie der VTE wird nicht bei allen Patienten einheitlich vorgegangen. Verschiedene Faktoren können die Dauer einer Antikoagulation beeinflussen. Wichtige Faktoren sind hierbei die Genese der VTE, die Anzahl der vorherigen Thrombosen, Risikofaktoren und Komorbidität.

Auf eine initiale Antikoagulation in therapeutischer Dosierung folgt regelhaft eine Erhaltungstherapie von mindestens 3 Monaten mit einer reduzierten Dosierung. Dabei wird bei jedem Patienten das individuelle Rezidivrisiko ermittelt und gegebenenfalls eine über 3 Monate hinausgehende verlängerte Erhaltungstherapie durchgeführt. Es erfolgt regelmäßig die Entscheidung über das Fortsetzen oder Beenden der Antikoagulation. Die Abwägung zwischen Blutungs- und Rezidivrisiko steht im Mittelpunkt dieser Entscheidung (AWMF-S2k-Leitlinie, 2023). Eine Behandlung von lediglich 3 Monaten findet man beispielsweise bei erstmalig aufgetretenen VTE im Rahmen einer Risikosituation – wie eine Operation oder Immobilisation – oder bei Thrombosen des Unterschenkels idiopathischen Ursprungs (Lawall, 2018).

Verschiedene Kriterien können eine verlängerte Erhaltungstherapie erfordern. Beispielsweise bergen proximale Thrombosen des Beines bzw. der Beckenvenen, insbesondere bei unklarer Ätiologie, ein erhöhtes Risiko für Rezidive und das postthrombotische Syndrom, sodass hier in der Regel 6 Monate antikoaguliert wird. Rezidivereignisse, fortbestehende Risikofaktoren wie beispielsweise eine Schwangerschaft, das Vorhandensein eines Residualthrombus oder ein langstreckiger Thrombus können ebenfalls eine verlängerte Erhaltungstherapie erfordern. Ferner kann im Rahmen von schweren Thrombophilien, aktivem Tumorleiden oder bei einem persistierendem, schweren Risikofaktor die Notwendigkeit einer langfristigen Antikoagulation eintreten, da in diesen Fällen ein hohes Rezidivrisiko besteht (AWMF-S2k-Leitlinie, 2023; Lawall, 2018). Ebenfalls können sonographisch auffällige Befunde oder persistierend hohe D-Dimer-Spiegel im Rahmen der Kontrolluntersuchungen eine verlängerte Erhaltungstherapie erfordern (Adam et al., 2009; AWMF-S2k-Leitlinie, 2023).

1.4.1.3.1 Situative Risikofaktoren

Lässt sich bei Auftreten einer VTE kein Nachweis einer Thrombose-auslösenden oder -begünstigenden Ursache finden, so wird dies als idiopathische Genese, bzw. als Spontanereignis bezeichnet. Häufig lässt sich jedoch ein situativer oder dauerhafter Risikofaktor feststellen, welcher die Thromboseentstehung begünstigt, indem er Einfluss auf die Strömungsverhältnisse, die Blutzusammensetzung oder die Gefäßwand hat (Virchow-Trias). Als situative Risikofaktoren werden Einflüsse bezeichnet, welche auf den Patienten für einen begrenzten Zeitraum einwirken. Beispiele aus dieser Kategorie sind Operationen, insbesondere stark invasive Eingriffe mit langer Dauer, Immobilisation, schwere Erkrankung/Infektion, Nikotin, Schwangerschaft und die Einnahme Östrogen-haltiger Kontrazeptiva. Das Zusammenspiel mehrerer solcher Risikofaktoren, auch in Zusammenhang mit dauerhaften Risikofaktoren, erhöht das VTE-Risiko kumulativ. Die Dauer einer Antikoagulation sowie die Entscheidung zu einer Risikoprophylaxe werden unter anderem durch das Vorhandensein solcher Risikofaktoren bestimmt. Tritt eine VTE nur oder überwiegend mit situativen Risikofaktoren auf, ist ein Rezidivereignis nach Beendigung der Risikosituation weniger wahrscheinlich. Tritt sie gegenteilig als Spontanereignis ohne erkennbare Ursache auf,

so ist hier von einem vergleichsweise höheren Rezidivrisiko auszugehen. Die Dauer der Antikoagulation sollte daher bei Spontanereignissen länger sein als bei VTE in einer Risikosituation, bei der sie in der Regel 3-6 Monate beträgt (AWMF-S3-Leitlinie, 2015; Encke und Haas, 2007).

1.4.1.3.2 Dauerhafte Risikofaktoren

Neben den situativen Risikofaktoren können auch verschiedene dauerhafte, personenbezogene Risikofaktoren zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von VTE führen. Zu diesen zählt man unter anderem VTE in der Vorgeschichte, thrombophile Hämostasedefekte oder eine familiäre Vorbelastung. Bei einigen Patienten kann eine Umfelddiagnostik zur Ursachenabklärung erforderlich sein, bspw. bei Rezidivthrombosen oder Thrombosen in atypischen Lokalisationen sowie bei Häufung thromboembolischer Ereignisse in der Familienanamnese. Ebenso können Thrombosen in der Schwangerschaft und wiederholte Aborte Anlass für eine solche Umfelddiagnostik sein. Diese ist vor allem dann sinnvoll, wenn die therapeutische Vorgehensweise dadurch geändert wird und infolgedessen das Patientenschicksal günstig beeinflusst werden kann. Im Mittelpunkt einer solchen Diagnostik stehen die Abklärung von Thrombophilien (insbesondere bei jüngeren Patienten), die Malignomsuche (insbesondere bei Thrombosen ab dem 50. Lebensjahr) und die Abklärung von Gefäßfehlbildungen (AWMF-S2k-Leitlinie, 2023; Willeke et al., 2002).

Thrombophilien sind Erkrankungen, bei denen angeborene oder erworbene Störungen der Blutgerinnung und Fibrinolyse zu einer erhöhten Thromboseneigung führen. Zu den genetisch vererbten Thrombophilien zählen APC-Resistenz (Faktor-V-Mutation „Leiden“), AT-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel und die Prothrombin-Mutation 20210G>A. Das VTE-Risiko ist dabei bei homozygoten Merkmalsträgern weitaus höher als bei heterozygoten. Die häufigste angeborene Thrombophilie ist mit etwa 5 % heterozygoten Trägern in der Bevölkerung die Faktor-V-Mutation „Leiden“. Zu den erworbenen Thrombophilien zählt das Antiphospholipidsyndrom. Die Thrombophiliediagnostik besteht aus laboranalytischen und molekulargenetischen Nachweisverfahren. Die Thrombophiliediagnostik hat keinen Stellenwert in der Akutdiagnostik der VTE, da der Nachweis einer Thrombophilie die Therapie zu diesem Zeitpunkt nicht beeinflusst. Vielmehr findet sie nach Beendigung der Akuttherapie im

weiteren Verlauf statt. Eine mögliche Konsequenz bei Nachweis schwerer Thrombophilien ist beispielsweise eine verlängerte oder dauerhafte Antikoagulation (AWMF-S2k-Leitlinie, 2023; Willeke et al., 2002).

Tab. 5: Dauerhafte und situative Risikofaktoren, geordnet nach relativer Bedeutung (modifiziert übernommen aus AWMF-S3-Leitlinie, 2015)

Dauerhafte Risikofaktoren	Bedeutung	Situative Risikofaktoren	Bedeutung
Frühere VTE	hoch	Immobilisation	mittel
Thrombophile Hämostasedefekte	gering bis hoch	Operativer Eingriff	gering bis hoch je nach Dauer und Invasivität
Übergewicht	mittel	Maligne Erkrankung	mittel bis hoch
VTE bei Verwandten 1. Grades	mittel	Chronische Herzinsuffizienz, Z.n. Myokardinfarkt	Mittel
Höheres Lebensalter (>60J.)	mittel	Akute Infektionen/entzündliche Erkrankungen	Mittel
Kontrazeption	gering bis hoch		
Schwangerschaft und Postpartalperiode	gering		

1.4.1.3.3 Entscheidungsalgorithmen

Die Entscheidung zwischen Beendigung und Fortführung einer Antikoagulationstherapie ist eine der schwierigsten Fragen bei der Therapie der VTE. Die Abwägung zwischen Blutungs- und Rezidivrisiko sollte im Mittelpunkt dieser Entscheidung stehen (AWMF-S2k-Leitlinie, 2023). Wie hoch jedoch das individuelle Rezidivrisiko ist, ist in vielen Fällen unklar. Die Frage betrifft insbesondere Patienten, bei denen eine VTE ohne Risikofaktor aufgetreten ist. Beim Vorliegen eines Risikofaktors sind die Vorgaben zur Dauer der Antikoagulation meist eindeutiger, beispielsweise bei VTE im Rahmen einer Immobilisation oder bei erstmalig aufgetretenen idiopathischen Thrombosen des Unterschenkels, bei denen eine Antikoagulationsdauer von 3 Monaten empfohlen wird (Lawall, 2018). Bei idiopathischen VTE, d.h. VTE, bei denen kein konstitutioneller oder situativer Risikofaktor festgestellt werden kann, wird nach Absetzen der Antikoagulation das jährliche Rezidivrisiko auf zwischen 5 und 27 %

geschätzt. Allerdings weisen ca. ein Drittel der Patienten mit idiopathischen VTE ein Rezidivrisiko von <3 % auf, sodass eine Dauerantikoagulation hier eine Übertherapie darstellen würde (Tritschler et al., 2015). Diese Patienten gilt es zu identifizieren. Zu diesem Zweck können verschiedene Scores oder Schemata angewendet werden.

Einer dieser Scores ist der HERDOO2-Score. Dieser kann bei Frauen ab einem Alter von 18 Jahren mit VTE idiopathischen Ursprungs angewendet werden. Er sollte bei Vorliegen verschiedener Kriterien, bspw. Gipsimmobilisation der unteren Extremität oder einer Immobilisation von mehr als 3 Tagen, nicht verwendet werden. In den HERDOO2-Score fließen die postthrombotischen klinischen Zeichen Ödem, Hyperpigmentierung oder Rötung ein (1 Punkt, wenn mindestens eines davon vorhanden ist), der D-Dimer-Spiegel (1 Punkt, wenn $\geq 0,25$ mg/l), der Body-Mass-Index (BMI) (1 Punkt, wenn ≥ 30 kg/m²) und das Alter (1 Punkt bei ≥ 65 Jahre). Maximal können bei diesem Score 4 Punkte erreicht werden. Bei Patienten mit einem Score von 0 oder 1 kann diesem Score zufolge die Antikoagulation beendet werden, bei Patienten mit einem Score über 1 sollte sie fortgesetzt werden (Rodger et al., 2017).

Ein weiteres Scoring-System ist der DASH-Score, welcher für Patienten mit VTE idiopathischen Ursprungs empfohlen wird. Folgende Kriterien werden hier erfasst: erhöhte D-Dimer-Spiegel einen Monat nach Absetzen der Antikoagulation (2 Punkte), Alter (1 Punkt, wenn 50 Jahre oder weniger), Geschlecht (1 Punkt, wenn männlich), Einnahme von Hormonen zum Zeitpunkt des Auftretens der VTE (nur bei Frauen, -2 Punkte, wenn zutreffend). Bei einem Score von 0 oder 1 kann laut Score die Antikoagulation beendet werden, ab 2 Punkten sollte das Fortsetzen der Antikoagulation in Betracht gezogen werden (Tosetto et al., 2012).

Ein weiteres in der Praxis angewandtes Scoring-System ist das „Vienna Prediction Model“. 2015 wurde eine überarbeitete Form des ursprünglichen Modells veröffentlicht (Tritschler et al., 2015). Hierbei fließen in die Risikobewertung die Parameter Geschlecht, Art der VTE (distale oder proximale VTE), der D-Dimer-Spiegel und der Zeitpunkt seiner Messung (angegeben in Monaten nach Absetzen der Antikoagulation) ein. Anhand dieser Werte lässt sich ermitteln, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv innerhalb der nächsten 12 sowie der nächsten 60 Monate auftreten wird. Auch hier weisen männliche Patienten ein erhöhtes Rezidivrisiko auf, ebenso ist es bei proximaler TVT und LAE sowie bei höheren D-Dimer-Spiegeln gesteigert (Tritschler et al., 2015).

Bei Betrachtung dieser Algorithmen fällt auf, dass alle den D-Dimer-Spiegel als Parameter berücksichtigen. Er spielt somit für die Beurteilung des Rezidivrisikos eine zentrale Rolle.

1.4.2 Weitere therapeutische und prophylaktische Maßnahmen

Neben der Antikoagulation stehen weitere Ansätze für Therapie und Prophylaxe von VTE zur Verfügung. Dabei ist sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch die Kompressionsbehandlung sinnvoll. Im therapeutischen Rahmen kann hierdurch eine Verringerung der akuten Symptome wie Schmerzen und Schwellung sowie ein reduziertes Auftreten eines postthrombotischen Syndroms erreicht werden (Lawall, 2018). Bei der VTE-Prophylaxe ist eine Frühmobilisation anzustreben, um eine längerfristige Immobilisation und somit einen relevanten Risikofaktor möglichst zu vermeiden. Die Mobilisation ist auch bei vorliegender TVT eine wichtige allgemeine Maßnahme, die den Patienten angeraten wird, sofern sie hierzu in der Lage sind. Bei schweren Fällen, wie beispielsweise bei komplettem Gefäßverschluss oder manchen Beckenvenenthrombosen, können rekanalisierende Maßnahmen erforderlich sein. Hierbei können sowohl interventionelle oder chirurgische als auch medikamentöse Verfahren wie eine venöse Thrombektomie, die Kombination von Thrombolyse und Thrombektomie sowie die kathetergestützte pharmakomechanische Thrombektomie in Betracht gezogen werden. In der Regel werden diese Verfahren mit einer antikoagulatorischen Therapie verbunden (AWMF-S2k-Leitlinie, 2023).

Während eine Lysetherapie bei der TVT selten eingesetzt wird, spielt sie bei der LAE eine signifikantere Rolle. Mithilfe der Thrombolytika Streptokinase, Urokinase oder rt-PA kann binnen kurzer Zeit eine Reduktion der Thrombusmasse in der pulmonal-arteriellen Strombahn mit Entlastung des rechten Ventrikels erreicht werden. Da jedoch das Risiko für intrakranielle Blutungen erheblich gesteigert wird, ist die Lyse nur bei hämodynamisch instabilen Patienten unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung indiziert. Bei hohem Blutungsrisiko stehen wie bei der TVT die operative Thrombektomie oder kathetergestützte Verfahren zur Verfügung (AWMF-S2k-Leitlinie, 2023).

1.5 Ziel der Arbeit

Mit einer Inzidenz von etwa 1:1.000 ist die VTE eine der häufigsten kardiovaskulären Erkrankungen. Zentrales Element der Therapie ist die Behandlung mit Antikoagulanzen. Hierbei haben direkt wirksame Thrombin- und FXa-Inhibitoren die konventionellen VKA in den letzten Jahren weitgehend ersetzt. Die multifaktorielle Genese der VTE mit einer Vielzahl von situativen und konstitutionellen Risikofaktoren macht es schwer, das individuelle Thromboserisiko zu beurteilen, und auf dieser Basis eine Entscheidung über die Therapiedauer einer Antikoagulation zu treffen. Als Entscheidungshilfe über die Beendigung oder Weiterführung einer Antikoagulation stehen daher mehrere Algorithmen, in deren Rahmen der Plasmaspiegel des Fibrinolyseprodukts D-Dimer bestimmt wird, zur Verfügung. Diese Algorithmen wurden weit überwiegend in Patientenkollektiven unter Therapie mit VKA validiert. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass sich der D-Dimer-Spiegel bei Patienten unter VKA und Patienten unter Antikoagulation mit DOAKs unterscheidet. Um die für VKA etablierten Entscheidungsalgorithmen über Beendigung oder Fortsetzung einer Antikoagulation auf DOAKs übertragen zu können, ist zunächst die Kenntnis etwaiger Unterschiede der D-Dimer-Konzentration in diesen Patientenkollektiven erforderlich.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Etablierung von Erwartungswerten des D-Dimer-Spiegels bei Patienten unter DOAKs in der Indikation der Behandlung einer VTE. Hierfür wurden die D-Dimer-Spiegel entsprechender Patientenkohorten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von Patienten unter Antikoagulation mit VKA retrospektiv analysiert. Zentrale Forschungsfrage war dabei, ob Unterschiede des D-Dimer-Spiegels unter Therapie mit DOAKs und unter Therapie mit VKA bestehen.

Im Einzelnen sollten folgende Hypothesen untersucht werden.

- 1) Die Erwartungsbereiche des D-Dimer-Spiegels bei Patienten unter Therapie mit DOAKs unterscheiden sich von denen unter Therapie mit VKA.
- 2) Es besteht ein Zusammenhang zwischen etwaigen Unterschieden des D-Dimer-Spiegels und Medikamenten-spezifischen Faktoren (z.B. Art und Dosierung des DOAK) sowie Patienten-spezifischen Faktoren (z.B. demographischen Faktoren oder Art der Thrombose).

3) Für die Beurteilung des D-Dimer-Spiegels ist neben dem quantitativen Wert die Lage ober- oder unterhalb klinisch relevanter Entscheidungsgrenzen von besonderer Bedeutung. Daraus ergibt sich die Hypothese, dass sich das Risiko eines D-Dimer-Spiegels oberhalb eines solchen Cut-offs bei Patienten unter Therapie mit DOAK von dem bei Patienten unter VKA unterscheidet.

2. Material und Methoden

2.1 Datenbasis

Zu den Bereichen des Institutes für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin zählen unter anderem eine Ambulanz für Patienten mit Gerinnungsstörungen und ein hämostaseologisches Labor. Bei einem wesentlichen Anteil der Ambulanzpatienten besteht die Fragestellung in der Abklärung thrombophiler Risikofaktoren nach stattgehabten Thrombosen oder Embolien. Die retrospektive Erhebung und Auswertung von Patientendaten im Rahmen dieser Studie erfolgte auf der Grundlage des Ethikvotums Lfd. Nr. 191/15 unter Beachtung der Deklaration von Helsinki. Schriftliche Einverständniserklärungen der Patienten nach entsprechender Aufklärung lagen vor.

2.1.1 Anamnestische und klinische Angaben

In der Ambulanz wurden über den Versichertennachweis die demographischen Daten der Patienten elektronisch erfasst und eventuell mitgeführte Vorbefunde in Kopie archiviert. Anamnestische und klinische Angaben wurden mittels eines Patientenfragebogens zur Selbstauskunft und, im Arztgespräch, auf einem vorstrukturierten Anamnesebogens erfasst. Schließlich wurden relevante Angaben in den ärztlichen Befundbericht übernommen. Alle Dokumente waren in der Patientenakte in Papierform verfügbar.

2.1.2 Blutentnahme und Präanalytik

Die Blutentnahme erfolgte aus einer geeigneten Armvene, es wurden Punktionssysteme und Probenröhrchen von Sarstedt (Nümbrecht, Deutschland) verwendet. Die ersten 2 ml des entnommenen Blutes wurden nicht für die hämostaseologische Labordiagnostik verwendet. Die Bestimmung der im Rahmen der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Laborparameter erfolgte aus Citratplasma. Dieses wurde aus Citratvollblut mittels Zentrifugation bei 2.600 x g innerhalb von 30 Minuten nach der Blutentnahme gewonnen und bis zur Analyse bei 30°C gelagert.

2.1.3 Relevante Labordiagnostik

Die Labordiagnostik zur Abklärung thrombophiler Risikofaktoren umfasst routinemäßig auch die Bestimmung des D-Dimer-Spiegels. Viele der Patienten befinden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung unter einer Antikoagulanzen-therapie, wodurch die Bestimmung einiger Laborparameter der Thrombophiliediagnostik gestört werden kann. Um eine solche Beeinflussung ausschließen oder deren Ausmaß besser einschätzen zu können, wird der Antikoagulanzen-effekt bestimmt. Alle Ergebnisse der Laboruntersuchungen, die in der vorliegenden Arbeit ausgewertet wurden, waren in elektronischer Form in einem Laborinformationssystem verfügbar.

2.1.3.1 D-Dimer

Der labortechnische Nachweis und die Quantifizierung des D-Dimers basiert auf speziellen monoklonalen Antikörpern, welche das D-Dimer durch Bindung an die durch die Plasminspaltung freigelegte Spaltstelle erkennen. Diese Bindungsstelle befindet sich ausschließlich auf dem D-Dimer und ist nicht auf Fibrinogen oder nicht-kovalent gebundenen Fibrin-spaltprodukten (einzelnen D-Fragmenten) zu finden. Es werden verschiedene immunologische D-Dimer-Nachweisverfahren eingesetzt, bei denen solche monoklonalen Antikörper genutzt werden. Hierzu zählen unter anderem der Enzyme-linked Immunsorbent Assay (Varin et al., 2008) sowie der Latexagglutinationsassay, ein immunturbidimetrisches Verfahren.

Der zum Zwecke der D-Dimer-Messung eingesetzte Sandwich-ELISA basiert auf der Verwendung von zwei monoklonalen Antikörpern. Das Zielprotein D-Dimer wird zunächst von einem ersten Fängerantikörper gebunden, welcher immobilisiert auf einer Mikrotitrierplatte vorliegt. Im Anschluss wird ein enzymgekoppelter Zweitantikörper – der Detektionsantikörper – hinzugegeben. Hierdurch entsteht ein Sandwich aus Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex. Ein in der Folge hinzugegebenes Substrat reagiert mit dem Enzym, an dem der Detektionsantikörper gebunden ist. Mithilfe verschiedener Methoden (Fluoreszenz, Chemolumineszenz) lässt sich das Reaktionsprodukt nachweisen und so die D-Dimere in der Probe quantifizieren.

In der hier untersuchten Studienpopulation wurde der D-Dimer-Spiegel in Citratplasma mithilfe des BCS XP Systems (Siemens Healthcare GmbH, Marburg), einem automatischen Gerinnungsanalyse-system unter Verwendung des INNOVANCE® D-

Dimer-Assays bestimmt. Es handelt sich hierbei um einen Latexagglutinationsassay, bei dem turbidimetrisch eine quantitative Bestimmung des D-Dimers in der Probe stattfindet. Dabei wird den Proben ein an Latexpartikel kovalent gebundener monoklonaler Antikörper hinzugefügt (8D3). In Proben, welche D-Dimer enthalten, führt dies zu einer Aggregationsreaktion, welche von dem Gerät als Trübungszunahme turbidimetrisch erkannt wird. Das Vorhandensein einer Trübung ist somit ein Hinweis auf das Vorliegen von D-Dimeren, das Ausmaß der Trübung zeigt die Konzentration der D-Dimere in der Probe an, welche das Gerät dann als absoluten Wert angibt.

2.1.3.2 International Normalized Ratio

Antikoagulanzen führen in der Regel zu einer Verlängerung von Gerinnungszeiten wie der Thromboplastinzeit (TPZ) und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT). Jedoch können aufgrund einer schwachen Dosis-Wirkungs-Beziehung nicht bei allen Antikoagulanzen zuversichtliche Rückschlüsse auf den tatsächlichen Medikamentenspiegel mithilfe dieser Standard-Gerinnungsparameter gezogen werden, etwa bei den DOAK. Für die Messung der antikoagulatorischen Wirkung der VKA wird die International Normalized Ratio (INR) eingesetzt. Die Plasmakonzentration der direkten FXa-Inhibitoren kann über die Anti-Xa-Aktivität, die des direkten Thrombinhemmers Dabigatran über die adaptierte Thrombinzeit und die Verwendung Medikamentenspezifischer Kalibratoren bestimmt werden.

Die INR ist ein Wert, welcher die Gerinnungszeit einer Plasmaprobe in Relation zu der eines Normalplasmas angibt. Sie wird hauptsächlich in Zusammenhang mit einer VKA-Therapie eingesetzt und untersucht den extrinsischen Weg der Gerinnungskaskade. Bei der INR handelt sich um eine weltweit einheitlich angepasste Thromboplastinzeit (TPZ), die in Deutschland üblicherweise in der Form des Quick-Wertes angegeben wird. Diese Standardisierung ist notwendig, da das für die Messung eingesetzte Gewebethromboplastin je nach Hersteller von Labor zu Labor unterschiedlich ist und sich somit bei der Messung derselben Plasmaprobe in unterschiedlichen Laboren unterschiedliche Werte ergeben würden.

Bei den Bestimmungen in der hier untersuchten Studienpopulation wurde im BCS XP System der Plasmaprobe das Startreagenz Dade® Innovin® hinzugegeben, welches Gewebethromboplastin und Calcium enthält. Dies bewirkt eine Aktivierung der

extrinsischen plasmatischen Gerinnung und der gemeinsamen Endstrecke und somit eine Gerinnselformung. Die Dauer bis zur Bildung des Fibrinthrombus wurde dabei gemessen. Die TPZ wird in Sekunden angegeben und der Quick-Wert gibt die gemessene TPZ im Vergleich zur Norm in Prozent an. Für die Umrechnung der TPZ in die INR wird die TPZ des Patientenplasmas durch die TPZ eines Normalplasmas geteilt und mit dem international sensitivity index (ISI)-Wert potenziert. Die INR wird ohne Einheit angegeben. Als Referenzbereich für gesunde Personen ohne Therapie mit Antikoagulanzen gelten für den Quick-Wert 70-120 % und für die INR 0,9-1,25.

2.1.3.3 Anti-Xa-Aktivität und Wirkspiegel der Faktor-Xa-Inhibitoren

Verschiedene Antikoagulanzen üben ihre Wirkung hauptsächlich über die direkte oder indirekte Hemmung des FXa aus. Heparine bewirken diese Hemmung indirekt über die Bildung von AT-Heparin-Komplexen, direkt erfolgt sie durch die oralen FXa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban. Die Anti-Xa-Aktivität zeigt den Grad der Hemmung des FXa an und kann daher zur Überwachung einer Therapie mit FXa-Hemmern dienen. Bei der Überwachung einer Therapie mit Heparinen kann das Messen der Anti-Xa-Aktivität sinnvoll sein, wenn die üblicherweise eingesetzte aPTT hierzu nicht geeignet ist, beispielsweise bei kritisch kranken Patienten, bei Vorliegen von Lupusantikoagulanzen oder starker Heparin-Überdosierung. Eine DOAK-Therapie erfordert nur in seltenen Fällen eine laborchemische Überwachung. Dennoch kann in bestimmten Situationen, beispielsweise bei schweren Blutungen, Entgleisungen der Hämostase in Notfallsituationen, vor Operationen oder neuroaxialen Anästhesieverfahren (Spinalanästhesie, Periduralanästhesie), eine Anti-Xa-Aktivitätsbestimmung unter DOAK-Therapie sinnvoll sein.

In der hier untersuchten Studiepoptulation wurde für diese Bestimmung der chromogene Test Coamatic® Heparin (Chromogenix) eingesetzt, auch hier erfolgte die Messung automatisiert über das BCS XP System. Hierbei wird die Fähigkeit des Patientenplasmas, exogen hinzugefügten FXa zu hemmen, gemessen. Somit lässt sich die Konzentration des im Blut vorhandenen Antikoagulanz ermitteln. Bei dieser Methode wird dem Patientenplasma zunächst eine bestimmte Menge an bovinem FXa hinzugefügt, welcher durch das im Plasma vorhandene Antikoagulanz gehemmt wird. Anschließend wird chromogenes Substrat S-2732 hinzugegeben, von dem der noch

nicht gehemmte Anteil FXa einen Farbstoff abspaltet, wodurch eine Farbentwicklung entsteht. Diese Reaktion wird photometrisch quantifiziert, sodass über eine Kalibrationskurve mit Antikoagulanzen in bekannter Konzentration die Anti-Xa-Aktivität und somit die Konzentration des Antikoagulanz in der Patientenprobe ermittelt werden kann. Die Anti-Xa-Aktivität ist dabei umgekehrt proportional zur Farbentwicklung.

2.1.3.4 Dabigatran-Wirkspiegel

Dabigatran führt über die direkte Hemmung des Thrombins zu einer verminderten Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin. Dabei wird sowohl freies als auch an Gerinnsel gebundenes Thrombin inhibiert, wodurch es zu einer Hemmung der Gerinnungsabläufe kommt.

Für die Messung der Dabigatran-Wirkspiegel können eine Reihe verschiedener Gerinnungstests durchgeführt werden, welche die Wirkung des Thrombins messen. Hierbei können neben den Globaltests TPZ und aPTT die Ecarinzeit und die Thrombinzeit eingesetzt werden. Die Globaltests sind hierbei sehr ungenau, beispielsweise schließt eine normwertige TPZ, bzw. ein normwertiger Quick-Wert, das Vorhandensein wirksamer Dabigatran-Konzentrationen im Blut nicht aus. Am empfindlichsten für die Messung des Dabigatran-Wirkspiegels ist die Thrombinzeit. Hierzu wird die Thrombinzeit in verdünnten Plasmaproben (dTT) im Hemoclot®-Thrombin-Inhibitor-Test gemessen. Hierbei wird die zu untersuchende Plasmaprobe zunächst mit Natriumchloridlösung verdünnt. Das im Anschluss hinzugegebene humane α -Thrombin aktiviert die Gerinnung. Mithilfe eines Koagulometers wird die Gerinnungszeit gemessen, d.h. die Dauer bis zur Bildung eines Fibringerinnsels. Hieraus ergibt sich die dTT, aus der sich die Dabigatrankonzentration in der Probe ableiten lässt.

2.2 Datenerfassung

2.2.1 Erfasste Parameter

Es handelt sich bei der hier vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Kohortenstudie, in die Patienten unter oraler Antikoagulation eingeschlossen wurden, die sich im Zeitraum zwischen 2008 und 2019 im Institut für Experimentelle Hämatologie und

Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Bonn vorgestellt hatten. Es wurden neben demographischen und klinischen Informationen aus den Ambulanzakten dieser Patienten Laborparameter wie D-Dimer aus der Datenbank des Laborinformationssystems ausgewertet (Tab. 6 und 7).

Tab. 6: Aus den Patientenakten erfasste Parameter

Erfasster Parameter	Beschreibung	Mögliche Ausprägungen qualitativer Daten
Größe	in Zentimetern	
Gewicht	in Kilogramm	
Body Mass Index (BMI)	in kg/m ²	
Thrombose	Art und Lokalisation	Distale TVT, proximale TVT, TVT der oberen Extremität, proximale TVT mit LAE, distale TVT mit LAE, LAE ohne TVT, Sinusvenenthrombose, andere venöse Thrombose
Zeitpunkt der Thrombose	Monat und Jahr	
Antikoagulation	Welches Medikament eingenommen wurde	Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban, Dabigatran, VKA
Dosierung (nur für DOAK)	In Milligramm, Einnahme ein- oder zweimal täglich	

Tab. 7: Laborparameter und andere Daten aus dem Laborinformationssystem

Parameter	Beschreibung
Datum der Blutentnahme	Tag, Monat, Jahr
Alter	In Jahren
Geschlecht	Männlich/weiblich
D-Dimer-Spiegel	In mg/l
DOAK-Spiegel	In ng/ml
INR	Ohne Einheit
Quick	In %
Thromboplastinzeit	In Sekunden

2.2.2 Identifikation, Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien

Tab. 8 zeigt eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Patienten in dieser Studie.

Tab. 8: Ein- und Ausschlusskriterien der Studienpopulation

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1. VTE in der Vorgeschichte 2. Einnahme von: <ul style="list-style-type: none"> • VKA • Apixaban 2,5 oder 5 mg 2x/Tag • Dabigatran 110 oder 150 mg 2x/Tag • Edoxaban 30 oder 60 mg 1x/Tag • Rivaroxaban 10 oder 20 mg 1x/Tag 3. Messung des D-Dimer-Spiegels zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Ambulanz 4. Für Patienten unter VKA eine INR von 2,0 -3,0	1. Auftreten eines thrombotischen Ereignisses innerhalb eines Monats vor der Blutentnahme 2. Ausschließliches Auftreten arterieller Thrombosen, Zentralvenenverschluss oder oberflächlicher Venenthrombosen 3. Für Patienten unter DOAK ein Medikamentenspiegel unter 10 ng/ml

Von den insgesamt 4.660 Patienten, die sich in dem Zeitraum vorgestellt hatten und unter oraler Antikoagulation standen, konnten nach Anwenden der Ein- und Ausschlusskriterien schließlich 2.118 in die Studie eingeschlossen werden. Identifikation und Einschluss der Patientendaten sind in Abb. 6 in Form eines Flussdiagramms veranschaulicht.

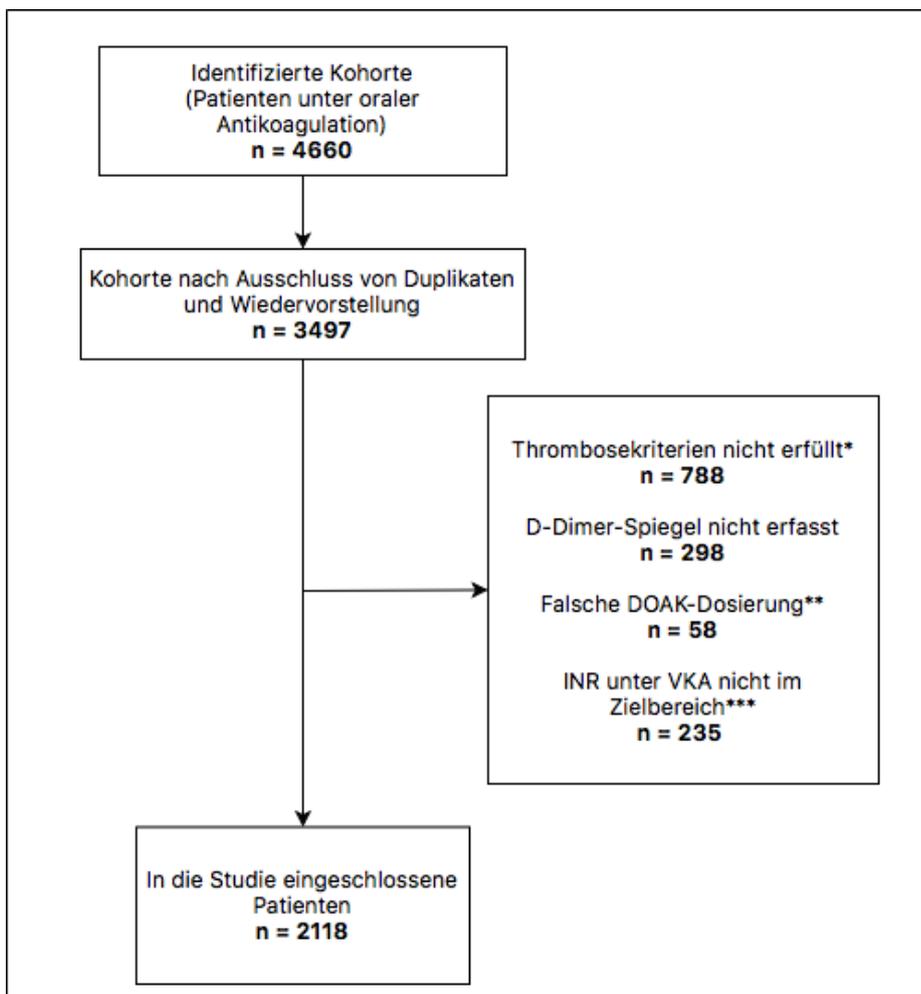


Abb. 6: Studienpopulation nach Anwenden der Ein- und Ausschlusskriterien.

*Arterielle Thrombose, Zentralvenenverschluss, oberflächliche Venenthrombose, Auftreten der VTE innerhalb des letzten Monats. **Jegliche Dosierung, welche nicht den Einschlusskriterien entspricht (Apixaban 2,5 oder 5 mg 2x/Tag, Dabigatran 110 oder 150 mg 2x/Tag, Edoxaban 30 oder 60 mg 1x/Tag oder Rivaroxaban 10 oder 20 mg 1x/Tag) *** < 2.0 ($n = 142$) oder > 3.0 ($n = 93$) (modifiziert übernommen aus (Reda et al., 2022)).

2.3 Statistische Auswertung

Grundsätzlich sind die nachfolgenden Daten als Median und Interquartilsabstand angegeben. Die Datenauswertung erfolgte mit der Software XLSTAT Statistical and Data Analysis Solution, Addinsoft, Boston, MA, USA. Die Daten wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Vorliegen einer Normalverteilung getestet. Um Alter, BMI und D-Dimer-Spiegel in den verschiedenen Kohorten miteinander zu vergleichen, wurde ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt, gefolgt von einem zweiseitigen Mann-Whitney-Test. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant gewertet. Die Bonferroni-Korrektur wurde zur Korrektur des Alpha-Fehlers durchgeführt. Die angegebenen P-Werte sind diejenigen vor Bonferroni-Korrektur, auf signifikante Effekte der Bonferroni-Korrektur wird jeweils gesondert hingewiesen. Beim Vergleich der Kohorten „Rivaroxaban“, „Apixaban“, „Edoxaban“ und „Dabigatran“ mit der Kohorte „VKA“ erfolgte die Bonferroni-Korrektur für 4 Vergleiche, bei zusätzlicher Berücksichtigung der jeweils unterschiedlichen Dosierungen der Antikoagulanzen für 8 Vergleiche. Zum Vergleich von Proportionen wurde der Chi-Quadrat-Test eingesetzt.

3. Ergebnisse

In diese Studie wurden insgesamt 2.118 Patienten eingeschlossen, davon 1.113 Frauen und 1.005 Männer, welche unterschiedliche venöse thrombotische Ereignisse in der Vorgeschichte aufwiesen und unter oraler Antikoagulation standen. Von diesen Patienten nahmen 1.126 Rivaroxaban ein, 481 Apixaban, 62 Edoxaban und 47 Dabigatran. Die Kontrollgruppe bestand aus 402 Patienten unter VKA-Einnahme.

3.1 Vergleich der D-Dimer-Spiegel unter Einnahme von direkten oralen Antikoagulanzen versus Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten

Die erste Hypothese dieser vorliegenden Studie war, dass sich die Erwartungsbereiche des D-Dimer-Spiegels bei Patienten unter Therapie mit DOAKs von denen unter Therapie mit VKA unterscheiden. Es konnten deutliche Unterschiede zwischen den Patienten unter DOAK-Therapie und denen unter VKA-Therapie festgestellt werden. Während bei Patienten unter VKA-Einnahme die D-Dimer-Spiegel im Median bei 0,20 (0,17-0,29) mg/l lagen, wiesen Patienten unter DOAK-Einnahme höhere D-Dimer-Spiegel auf. Sie betragen unter Rivaroxaban-Einnahme 0,26 (0,19-0,40) mg/l, unter Apixaban-Einnahme 0,31 (0,20-0,48) mg/l, unter Edoxaban-Einnahme 0,24 (0,19-0,47) mg/l sowie 0,25 (0,19-0,64) mg/l unter Dabigatran-Einnahme. Die Unterschiede der D-Dimer-Spiegel unter DOAK-Therapie versus VKA-Therapie waren mit $P < 10^{-16}$ sowohl in der Rivaroxaban- als auch in der Apixaban-Kohorte, $P = 2 \times 10^{-5}$ in der Edoxaban-Kohorte und $P = 4 \times 10^{-4}$ in der Dabigatran-Kohorte signifikant. P-Werte $< 0,05$ wurden als signifikant gewertet. Tab. 9 zeigt eine Übersicht der Studienpopulation mit den jeweiligen D-Dimer-Spiegeln und den berechneten P-Werten.

Tab. 9: D-Dimer-Spiegel in der Studienpopulation

Medikament	Patienten (n)	D-Dimer-Spiegel (mg/l)	P
VKA	402	0,20 (0,17-0,29)	-
Rivaroxaban (gesamt)	1.126	0,26 (0,19-0,40)	<10 ⁻¹⁶
20 mg 1x/Tag	935	0,26 (0,19-0,40)	6 x 10 ⁻⁴
10 mg 1x/Tag	191	0,28 (0,19-0,46)	2 x 10 ⁻¹⁴
Apixaban (gesamt)	481	0,31 (0,20-0,48)	<10 ⁻¹⁶
5 mg 2x/Tag	270	0,30 (0,19-0,47)	<10 ⁻¹⁶
2,5 mg 2x/Tag	211	0,33 (0,22-0,49)	<10 ⁻¹⁶
Edoxaban (gesamt)	62	0,24 (0,19-0,47)	2 x 10 ⁻⁵
60 mg 1x/Tag	54	0,26 (0,19-0,47)	2 x 10 ⁻⁴
30 mg 1x/Tag	8	0,22 (0,19-0,34)	ns
Dabigatran (gesamt)	47	0,25 (0,19-0,64)	4 x 10 ⁻⁴
150 mg 2x/Tag	33	0,24 (0,19-0,48)	0,024*
110 mg 2x/Tag	14	0,33 (0,21-0,94)	0,008

Es werden Median und Quartilsabstand der Daten gezeigt. Die jeweiligen Kohorten wurden mittels Mann-Whitney-Test mit der VKA-Kohorte verglichen. P-Werte >0,05 sind als nicht signifikant (ns) angegeben. *Kein signifikanter Unterschied nach Bonferroni-Korrektur.

3.2 Vergleich zwischen Medikamenten-spezifischen Untergruppen

In der Folge wurde untersucht, ob Zusammenhänge zwischen D-Dimer-Spiegeln und Medikamenten-spezifischen Faktoren, wie der Art und Dosierung des Medikaments bestehen. Hierfür erfolgte eine Untersuchung zwischen den Patienten mit unterschiedlichen DOAK-Dosierungen im Vergleich zu den Patienten unter VKA-Therapie. Die absoluten D-Dimer-Spiegel waren in den Rivaroxaban- und Apixaban-Untergruppen unter höheren Dosierungen etwas niedriger, mit D-Dimer-Spiegeln von 0,26 (0,19-0,40) mg/l unter Rivaroxaban 20 mg 1x/Tag gegenüber 0,28 (0,19-0,46) mg/l unter Rivaroxaban 10 mg 1x/Tag sowie Spiegeln von 0,30 (0,19-0,47) mg/l unter Apixaban 5 mg 2x/Tag gegenüber 0,33 (0,22-0,49) mg/l unter Apixaban 2,5 mg 2x/Tag. Dennoch waren die D-Dimer-Spiegel in diesen Untergruppen gegenüber der VKA-

Kohorte mit $P=6 \times 10^{-4}$ für Rivaroxaban 20 mg 1x/Tag und $P=2 \times 10^{-14}$ für Rivaroxaban 10 mg 1x/Tag sowie mit $P < 10^{-16}$ unter Einnahme von Apixaban 5 mg 2x/Tag und 2,5 mg 2x/Tag weiterhin signifikant erhöht. Die einzige Ausnahme stellten die Kohorten mit Edoxaban 30 mg 1x/Tag und Dabigatran 150 mg 2x/Tag dar, bei denen sich keine signifikanten Unterschiede der D-Dimer-Spiegel gegenüber der VKA-Kohorte zeigten. Beim Vergleich von FXa-Hemmern und Thrombinhemmern gegenüber den VKA-Antagonisten konnten keine relevanten Unterschiede festgestellt werden.

3.3 Vergleiche in Bezug auf Patienten-spezifischen Faktoren

Um die Frage nach Zusammenhängen zwischen etwaigen Unterschieden des D-Dimer-Spiegels und Patienten-spezifischen Faktoren zu beantworten, erfolgte ein Vergleich der einzelnen Kohorten hinsichtlich der Merkmale Alter, Geschlecht, BMI und Lokalisation der Thrombose. Tab. 10-12 zeigen die jeweiligen Ergebnisse.

Tab. 10: Geschlechterverteilung in der Studienpopulation

Medikament	Patienten (n)	Geschlecht (m/w) (n)	P
VKA	402	203/199	ns
Rivaroxaban (gesamt)	1.126	557/569	ns
20 mg 1x/Tag	935	475/460	ns
10 mg 1x/Tag	191	82/109	ns
Apixaban (gesamt)	481	194/287	0,003
5 mg 2x/Tag	270	113/157	0,034*
2,5 mg 2x/Tag	211	81/130	0,006
Edoxaban (gesamt)	62	32/30	ns
60 mg 1x/Tag	54	29/25	ns
30 mg 1x/Tag	8	3/5	ns
Dabigatran (gesamt)	47	19/28	ns
150 mg 2x/Tag	33	15/18	ns
110 mg 2x/Tag	14	4/10	ns

Die Geschlechterproportionen in den jeweiligen Kohorten wurden mittels Chi-Quadrat-Test mit der Proportion in der VKA-Kohorte verglichen. P-Werte >0,05 sind als ns angegeben. *Kein signifikanter Unterschied nach Bonferroni-Korrektur.

Tab. 11: Alter in der Studienpopulation

Medikament	Patienten (n)	Alter (Jahre)	P
VKA	402	53 (39-65)	-
Rivaroxaban (gesamt)	1.126	54 (41-65)	ns
20 mg 1x/Tag	935	53 (40-65)	ns
10 mg 1x/Tag	191	55 (42-66)	0,002
Apixaban (gesamt)	481	55 (42-67)	0,014*
5 mg 2x/Tag	270	53 (40-65)	ns
2,5 mg 2x/Tag	211	57 (43-69)	0,002
Edoxaban	62	53 (43-65)	ns
60 mg 1x/Tag	54	54 (44-65)	ns
30 mg 1x/Tag	8	47 (39-60)	ns
Dabigatran	47	57 (45-71)	ns
150 mg 2x/Tag	33	56 (41-63)	ns
110 mg 2x/Tag	14	68 (51-77)	0,024*

Es werden Median und Quartilsabstand der Daten gezeigt. Die jeweiligen Kohorten wurden mittels Mann-Whitney-Test mit der VKA-Kohorte verglichen. P-Werte >0,05 sind als nicht signifikant (ns) angegeben. *Kein signifikanter Unterschied nach Bonferroni-Korrektur.

Tab. 12: BMI in der Studienpopulation

Medikament	Patienten (n)	BMI (kg/m ²)	P
VKA	402	28 (25-31)	-
Rivaroxaban (gesamt)	1.126	27 (24-31)	ns
20 mg 1x/Tag	935	27 (24-31)	ns
10 mg 1x/Tag	191	27 (24-31)	ns
Apixaban (gesamt)	481	27 (24-31)	ns
5 mg 2x/Tag	270	27 (24-31)	ns
2,5 mg 2x/Tag	211	26 (24-30)	0,021*
Edoxaban	62	27 (24-30)	ns
60 mg 1x/Tag	54	27 (25-30)	ns
30 mg 1x/Tag	8	26 (20-28)	ns
Dabigatran	47	27 (24-30)	ns
150 mg 2x/Tag	33	27 (24-30)	ns
110 mg 2x/Tag	14	26 (24-28)	ns

Es werden Median und Quartilsabstand der Daten gezeigt. Die jeweiligen Kohorten wurden mittels Mann-Whitney-Test mit der VKA-Kohorte verglichen. P-Werte >0,05 sind als nicht signifikant (ns) angegeben. *Kein signifikanter Unterschied nach Bonferroni-Korrektur.

Wie den Tabellen zu entnehmen ist, konnten keine nennenswerten Altersunterschiede in Bezug auf die D-Dimer-Spiegel in den DOAK-Kohorten gegenüber der VKA-Kohorte festgestellt werden. Ebenso fielen im Geschlechter- und BMI-Vergleich keine signifikanten Unterschiede zwischen den DOAK-Kohorten und der VKA-Kohorte auf.

Für die Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der Lokalisation des thrombotischen Ereignisses und des D-Dimer-Spiegels wurden die Gruppen distale TVT (n = 552), distale TVT mit LAE (n = 166), proximale TVT (n = 685), proximale TVT mit LAE (n = 462), LAE ohne TVT (n = 522), tiefe Venenthrombose der oberen Extremität (n = 78), Sinusvenenthrombose (CVST, n = 48) und andere venöse Thrombosen (n = 74) gebildet. 666 der Patienten aus der Studienpopulation wiesen Rezidivthrombosen in der Anamnese auf. Tab. 13 zeigt die entsprechend klassifizierte Studienpopulation.

Tab. 13: Thrombosen und Embolien in der Studienpopulation (modifiziert übernommen aus Reda et al., 2022).

Thrombotisches Ereignis	VKA, n (%)	Rivaroxaban, n (%)	Apixaban, n (%)	Edoxaban, n (%)	Dabigatran, n (%)	P
Distale TVT	113 (28 %)	280 (25 %)	124 (26 %)	22 (35 %)	13 (28 %)	ns
Proximale TVT	119 (30 %)	357 (32 %)	162 (34 %)	28 (45 %)	19 (40 %)	ns
TVT der oberen Extremität	16 (4 %)	44 (4 %)	16 (3 %)	2 (3 %)	0	ns
Proximale TVT mit LAE	102 (25 %)	240 (21 %)	98 (20 %)	9 (15 %)	13 (28 %)	ns
Distale TVT mit LAE	33 (8 %)	100 (9 %)	28 (6 %)	4 (6 %)	1 (2 %)	ns
LAE ohne TVT	76 (19 %)	275 (24 %)	<u>142 (30 %)</u>	20 (32 %)	9 (19 %)	0,003
LAE gesamt	201 (50 %)	591 (52 %)	255 (53 %)	31 (50 %)	21 (45 %)	ns
Sinusvenenthrombose	18 (4 %)	14 (1 %)	11 (2 %)	<u>0</u>	5 (11 %)	4x10 ⁻⁶
Andere venöse Thrombose	16 (4 %)	34 (3 %)	17 (4 %)	2 (3%)	5 (11 %)	ns
Rezidiv-VTE	132 (33 %)	331 (29 %)	158 (33 %)	28 (45 %)	17 (36 %)	ns

Die Felder der Tabelle zeigen absolute Anzahl und prozentualen Anteil der Patienten mit unterschiedlichen thrombotischen Ereignissen. Da Patienten mit mehreren unterschiedlichen Ereignissen bzw. unterschiedlichen Klassifikationen (z.B. LAE gesamt) inkludiert sind, ergibt die Spaltensumme nicht 100 %. Außer im Falle von TVT der oberen Extremität bezeichnet TVT immer Beinvenenthrombosen. Die Proportionen in den Kohorten mit unterschiedlicher Medikation wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Im Falle signifikanter Unterschiede ($P \leq 0,5$) wurden die hierfür ursächlichen Proportionen bzw. Datenfelder (durch Unterstreichung gekennzeichnet) mit der Marascuilo-Prozedur ermittelt.

Bei dieser Auswertung konnte eine höhere Anzahl an Patienten mit isolierter LAE (ohne TVT) in der Apixaban-Kohorte (142/481, 30 %) gegenüber der VKA-Kohorte (76/402, 19

%) nachgewiesen werden. Dieser Unterschied erwies sich mit $P=0,003$ als signifikant. Beim Vergleich aller Patienten mit LAE (mit und ohne vorheriger TVT) ließen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten feststellen. Der Anteil an Patienten mit Sinusvenenthrombose war mit 0/62 in der Edoxaban-Kohorte deutlich niedriger als in der VKA-Kohorte (18/402, 4 %), ein mit $P=4 \times 10^{-6}$ signifikanter Unterschied. Es wurden keine sonstigen statistisch signifikanten Unterschiede in Hinblick auf die Lokalisation der Thrombose in den einzelnen Kohorten festgestellt.

3.4 Vergleich des Risikos eines D-Dimer-Spiegels oberhalb des Cut-offs

Wie bereits in Abschnitt 1.3.4 beschrieben, findet im Alter ein physiologischer Anstieg des D-Dimer-Spiegels statt. Aus diesem Grund wird ein Cut-off Wert festgelegt, ab dem der D-Dimer-Spiegel als positiv gilt. Dieser Wert liegt bei Patienten bis zu 50 Jahren bei 0,5 mg/l und wird ab dem 51. Lebensjahr berechnet, indem das Alter mit dem Faktor 0,01 multipliziert wird. Um die Frage nach dem Risiko eines D-Dimer-Spiegels oberhalb eines Cut-offs unter DOAK versus VKA zu beantworten, wurde für diese Studie die Prävalenz von D-Dimer-Spiegeln über dem altersadjustierten Cut-off in den einzelnen Kohorten verglichen, wie man Tab. 14 entnehmen kann. Dabei wurden die in Abschnitt 1.3.4 beschriebenen altersadjustierten Werte als Cut-offs eingesetzt. D-Dimer-Spiegel oberhalb des altersadjustierten Cut-offs fanden sich häufiger bei Patienten unter Therapie mit Rivaroxaban (13,9 %), Apixaban (17,0 %) und Dabigatran (23,4 %) als bei Patienten unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (8,0 %). Auch das relative Risiko für einen D-Dimer-Spiegel oberhalb des Cut-offs war bei diesen Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe unter VKA-Therapie signifikant erhöht. Diese Ergebnisse zeigten sich ebenfalls bei der Analyse der Dosis-spezifischen Subgruppen von Patienten unter Rivaroxaban, Apixaban und Dabigatran. In der Edoxaban-Kohorte fanden sich D-Dimer-Spiegel oberhalb des altersadjustierten Cut-offs bei 14,5 % der Patienten, ein statistisch signifikanter Unterschied zur VKA-Kohorte konnte jedoch nicht festgestellt werden, aller Wahrscheinlichkeit nach aufgrund einer zu geringen Patientenzahl.

Tab. 14: Prävalenz und Risiko erhöhter D-Dimer-Spiegel (modifiziert übernommen aus Reda et al., 2022)

Antikoagulanz	D-Dimer-Spiegel über dem Cut-off*, n	Davon bei Patienten $\leq / > 50$. Lebensjahr, n	Prävalenz in der Kohorte	Relatives Risiko (RR)	95 % Konfidenzintervall
VKA	32	11 / 21	8,0 %	-	-
Rivaroxaban (gesamt)	156	57 / 99	13,9 %	1,74	1,21-2,50
20 mg 1x/Tag	121	43 / 78	12,9 %	1,63	1,12-2,36
10 mg 1x/Tag	35	14 / 21	18,3 %	2,30	1,47-3,60
Apixaban (gesamt)	82	26 / 56	17,0 %	2,14	1,45-3,15
5 mg 2x/Tag	53	17 / 36	19,6 %	2,47	1,64-3,72
2,5 mg 2x/Tag	29	9 / 20	13,7 %	1,73	1,07-2,77
Edoxaban (gesamt)	9	2 / 7	14,5 %	1,82	0,92-3,63
60 mg 1x/Tag	8	2 / 6	14,8 %	1,86	0,91-3,83
30 mg 1x/Tag	1	0 / 1	12,5 %	1,57	0,24-10,12
Dabigatran (gesamt)	11	1 / 10	23,4 %	2,94	1,59-5,44
150 mg 2x/Tag	7	1 / 6	21,2 %	2,66	1,28-5,57
110 mg 2x/Tag	4	0 / 4	28,6 %	3,59	1,47-8,76

*Altersadjustiert, vgl. Abschnitt 1.3.4., Seite 19.

3.5 D-Dimer-Spiegel und Dauer seit venöser Thromboembolie

Die Dauer zwischen letztem thrombotischem Ereignis und Bestimmung des D-Dimer-Spiegels könnte die Unterschiede des D-Dimer-Spiegels zwischen den DOAK-Kohorten und der VKA-Kohorte beeinflussen. Um diesen potenziellen Einflussfaktor zu untersuchen wurde die Studienpopulation anhand dieses Zeitabstands klassifiziert und die D-Dimer-Spiegel von Patienten unter DOAK mit denen von Patienten unter VKA verglichen (Abb. 7-10).

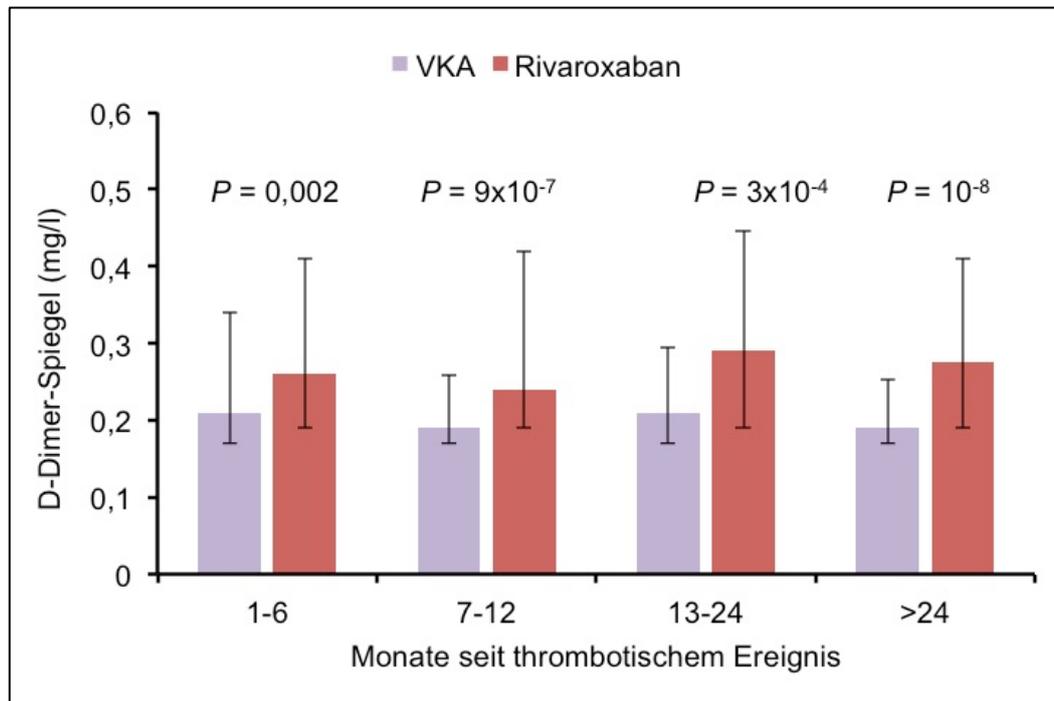


Abb. 7: D-Dimer-Spiegel je nach Zeit seit letztem thrombotischem Ereignis bei Patienten unter Rivaroxaban und VKA. 1-6 Monate: VKA, n=137; Rivaroxaban, n=573. 7-12 Monate: VKA, n=86; Rivaroxaban, n=233. 13-24 Monate: VKA, n=67; Rivaroxaban, n=147. >24 Monate: VKA, n=112; Rivaroxaban, n=172. Säulen und Fehlerbalken zeigen den Median und den Interquartilsabstand. Die Rivaroxaban-Kohorten wurden mittels Mann-Whitney-Test mit der VKA-Kohorte verglichen (modifiziert übernommen aus Reda et al., 2022).

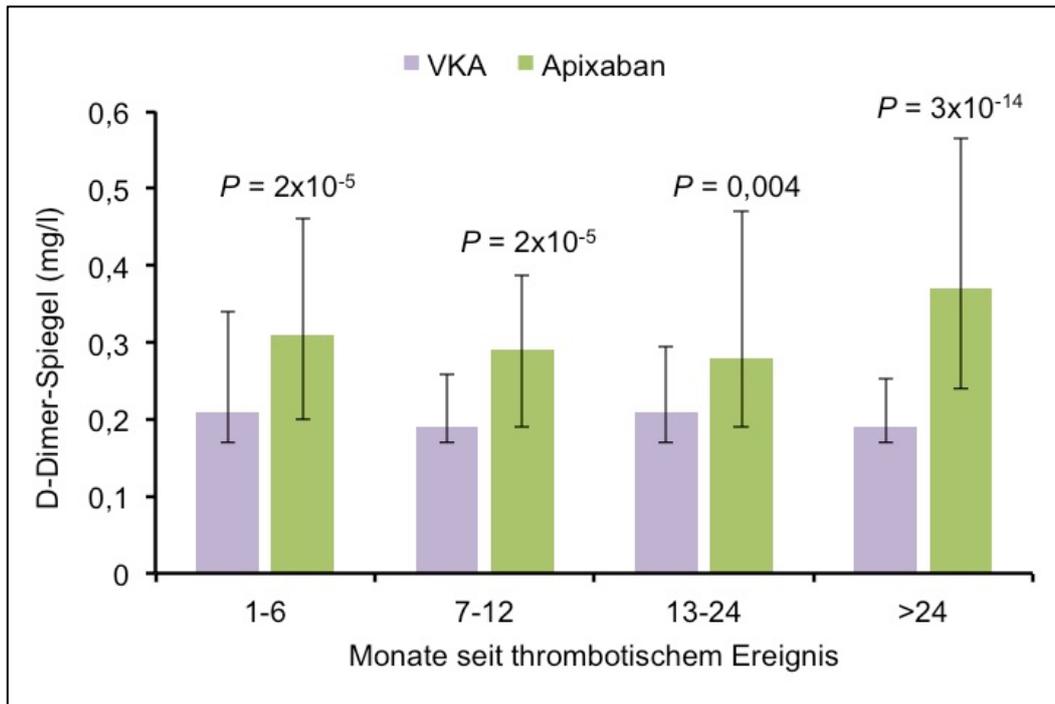


Abb. 8: D-Dimer-Spiegel je nach Zeit seit letztem thrombotischem Ereignis bei Patienten unter Apixaban und VKA. 1-6 Monate: VKA, n=137; Apixaban, n=183. 7-12 Monate: VKA, n=86; Apixaban, n=82. 13-24 Monate: VKA, n=67; Apixaban, n=87. >24 Monate: VKA, n=112; Apixaban n=130. Säulen und Fehlerbalken zeigen den Median und den Interquartilsabstand. Die Apixaban-Kohorten wurden mittels Mann-Whitney-Test mit der VKA-Kohorte verglichen (modifiziert übernommen aus Reda et al., 2022).

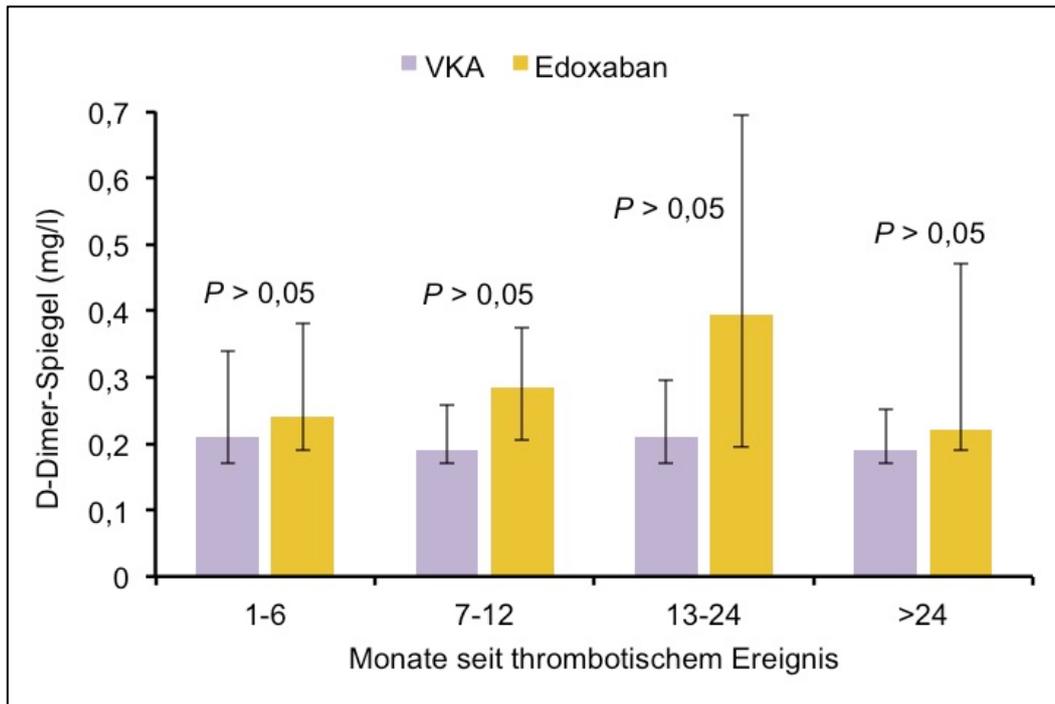


Abb. 9: D-Dimer-Spiegel je nach Zeit seit letztem thrombotischem Ereignis bei Patienten unter Edoxaban und VKA. 1-6 Monate: VKA, n=137; Edoxaban, n=28. 7-12 Monate: VKA, n=86; Edoxaban, n=6. 13-24 Monate: VKA, n=67; Edoxaban, n=10. >24 Monate: VKA, n=112; Edoxaban, n=18. Säulen und Fehlerbalken zeigen den Median und den Interquartilsabstand. Die Edoxaban-Kohorten wurden mittels Mann-Whitney-Test mit der VKA-Kohorte verglichen.

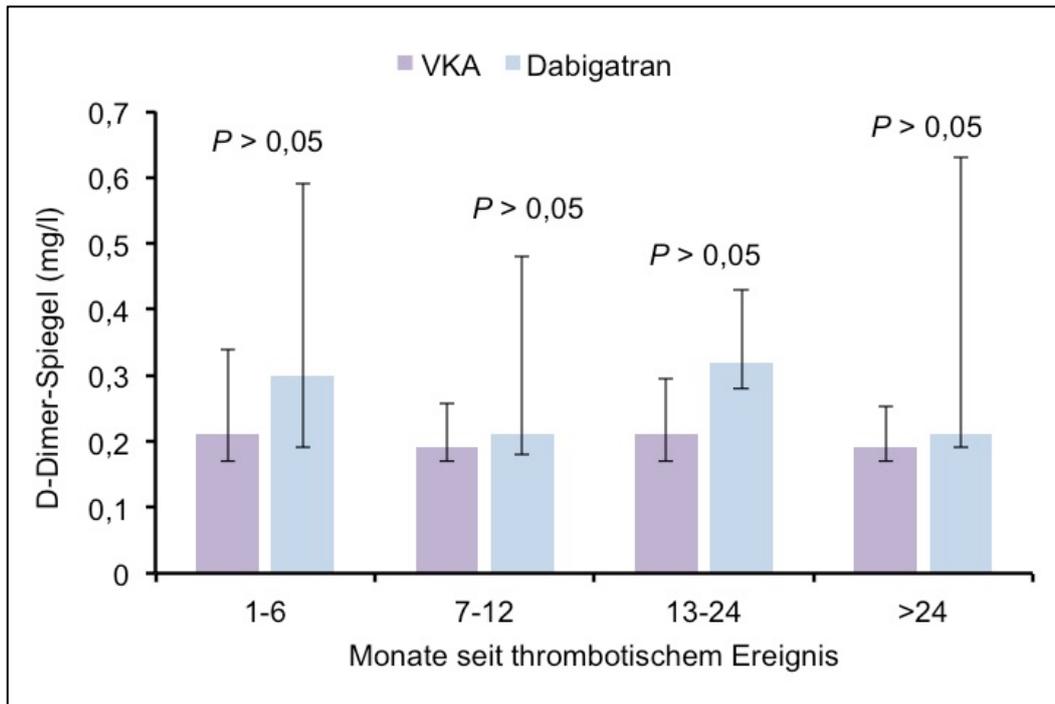


Abb. 10: D-Dimer-Spiegel je nach Zeit seit letztem thrombotischem Ereignis bei Patienten unter Dabigatran und VKA. 1-6 Monate: VKA, n=137; Dabigatran, n=26. 7-12 Monate: VKA, n=86; Dabigatran, n=7. 13-24 Monate: VKA, n=67; Dabigatran, n=4. >24 Monate: VKA, n=112; Dabigatran, n=10. Säulen und Fehlerbalken zeigen den Median und den Interquartilsabstand. Die Dabigatran-Kohorten wurden mittels Mann-Whitney-Test mit der VKA-Kohorte verglichen.

Wie sich in Abb. 7 und 8 erkennen lässt, wiesen Patienten unter Rivaroxaban- und Apixaban-Einnahme durchgehend signifikant höhere D-Dimer-Spiegel als Patienten unter VKA-Einnahme auf, unabhängig von der vergangenen Dauer seit dem letzten thrombotischen Ereignis. In den Edoxaban- und Dabigatran-Kohorten (Abb. 9 und 10) fanden sich bei dieser Untersuchung durchgehend keine signifikanten Unterschiede.

4. Diskussion

Im Rahmen der hier vorgestellten Untersuchungen konnten signifikante Unterschiede der D-Dimer-Spiegel zwischen Patienten unter Antikoagulation mit DOAK und Patienten unter Antikoagulation mit VKA beobachtet werden: Die D-Dimer-Spiegel waren unter Einnahme von Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban und Dabigatran insgesamt signifikant höher als unter Einnahme von VKA. Mit Ausnahme von Edoxaban war die Antikoagulation mit DOAK zudem mit einer höheren Prävalenz von D-Dimer-Spiegeln über dem altersadjustierten Cut-off assoziiert. Daher wurde weiterhin untersucht, ob sich diese Unterschiede durch Patienten- oder Medikamenten-spezifischen Faktoren wie Alter, Geschlecht, BMI, Lokalisation der Thrombose oder Dosierung des DOAK erklären lassen. Die Ergebnisse dieser weiterführenden Untersuchungen werden im ersten Abschnitt der Diskussion behandelt. Patienten, die mit Rivaroxaban, Apixaban oder Dabigatran antikoaguliert wurden, hatten zudem ein erhöhtes Risiko für über dem (altersadjustierten) Cut-off liegende D-Dimer-Spiegel. Daraus ergibt sich unmittelbar die Frage, ob diese erhöhten Plasmakonzentrationen auf ein erhöhtes Rezidivrisiko für Thrombosen hindeuten könnten. Diese Frage wird im zweiten Abschnitt diskutiert. Im dritten Abschnitt werden die hier erhobenen Ergebnisse in den Korpus bestehender Literatur mit vergleichbarem Fokus eingeordnet. Schließlich werden im vierten Abschnitt Limitationen diskutiert.

4.1 Mögliche Patienten- und Medikamentenspezifische Einflussfaktoren

Die marcumarisierte (VKA-) Patientenkohorte in der hier vorgestellten Studie diente als Vergleichsgruppe. Um die Antikoagulationsintensität in dieser Vergleichsgruppe zu standardisieren, wurden nur Patienten mit einer INR im üblichen therapeutischen Zielbereich zwischen 2,0 und 3,0 eingeschlossen. In den Kohorten unter Therapie mit DOAK wurden Patienten mit jeweils zwei unterschiedlichen Dosierungen in jeder Kohorte eingeschlossen. Dass eine entsprechend höhere oder niedrigere Antikoagulationsintensität in den DOAK-Kohorten zu niedrigeren bzw. höheren D-Dimer-Spiegeln führen könnte, ist eine naheliegende Überlegung. Bedenkt man, dass Patienten mit höherem Thromboserisiko DOAK in höherer Dosierung erhalten, wäre jedoch umgekehrt auch vorstellbar, dass der D-Dimer-Spiegel in dieser Patientengruppe

höher und in jener unter DOAK in niedriger Dosierung niedriger sein könnte. In beiden Fällen wäre ein Einfluss auf den Unterschied zwischen D-Dimer-Spiegeln unter DOAK und VKA möglich. In den Kohorten unter Rivaroxaban und Apixaban zeigte sich sowohl unter der höheren als auch unter der niedrigeren Dosierung ein höherer D-Dimer-Spiegel als in der VKA-Kohorte. Auch die verglichen mit VKA-Patienten höhere Prävalenz bzw. das vergleichsweise erhöhte Risiko eines über dem altersadjustierten Cut-off liegenden D-Dimer-Spiegels fand sich in der Rivaroxaban- und Apixaban-Kohorte unabhängig von der gewählten Dosierung. In den deutlich kleineren Kohorten unter Edoxaban bzw. Dabigatran zeigte sich dies nur in der niedrigeren bzw. nur in der höheren Dosierung. Neben den beiden bereits vorgestellten Erklärungsversuchen ist wahrscheinlich vor allem die geringe Patientenzahl in diesen Subgruppen die Erklärung dafür, dass hier die Unterschiede der D-Dimer-Spiegel im Vergleich zur VKA-Kohorte keine statistische Signifikanz erreichten.

Weitere Patienten-spezifische Faktoren, die sowohl den D-Dimer-Spiegel als auch das Thromboserezidivrisiko beeinflussen, sind Geschlecht, Alter und Körpergewicht (Douketis et al., 2010; Favresse et al., 2018; Schouten et al., 2013; Streiff, 2015; Zhu et al., 2009). Das Geschlechterverhältnis in den DOAK-Kohorten unterschied sich nicht von dem in der VKA-Kohorte. Eine Ausnahme stellte Apixaban-Kohorte dar, in der sich die Tendenz eines relativen Frauenüberschusses zeigte. In der Rivaroxaban-Kohorte und der Apixaban-Kohorte zeigte sich ein im Vergleich zur VKA-Kohorte höheres Patientenalter in den Subgruppen mit jeweils niedrigerer DOAK-Dosierung. Die wahrscheinlichste Erklärung hierfür ist, dass Rivaroxaban bei Patienten mit reduzierter Nierenfunktion, die im Alter vermehrt auftritt (Mangoni und Jackson, 2004; O'Sullivan et al., 2017) und Apixaban bei Patienten über 80 Jahren in der niedrigeren Dosierung eingesetzt wird (European Medicines Agency, 2024a, d). Hinsichtlich des BMI unterschieden sich die Patienten in den DOAK-Kohorten nicht von denen in der VKA-Kohorte. Insgesamt können Unterschiede des Geschlechts, Alters und Körpergewichts die hier beobachteten Unterschiede des D-Dimer-Spiegels in Patienten unter DOAK im Vergleich zu Patienten unter VKA nicht erklären.

Ein Vergleich der Charakteristika der Thrombosen in den Kohorten ergab zwei statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patienten unter DOAK und der Referenzkohorte der Patienten unter VKA. Zum einen war der Anteil von Patienten mit

isolierter LAE in der Apixaban-Kohorte (30 %) höher als in der VKA-Kohorte (19 %). Zum anderen war die Rate von Patienten mit Sinusvenenthrombose in der Edoxaban-Kohorte (0 %) niedriger als in der VKA-Kohorte (4 %), was allerdings angesichts der geringen absoluten Patientenzahlen (18 versus 0) keine weiterführenden Interpretationen erlaubt. Die höhere Rate isolierter LAE bei Patienten unter Apixaban im Vergleich zu denen unter VKA könnte jedoch zumindest teilweise die höheren D-Dimer-Spiegel und die erhöhte Rate an D-Dimer-Spiegeln über dem altersadjustierten Cut-off in der Apixaban-Kohorte erklären.

4.2 Klinische Relevanz der erhöhten D-Dimer-Spiegel bei Patienten unter direkten oralen Antikoagulanzen

Das D-Dimer zeigt als Fibrinolyseprodukt eine erhöhte Gerinnungs- und Fibrinolyseaktivität im menschlichen Organismus an. Steigen die D-Dimer-Spiegel massiv an, kann dies auf verschiedene Prozesse und Erkrankungen hinweisen, welche die Gerinnungsaktivität steigern. Dabei stellen VTE eine häufige Ursache für stark erhöhte D-Dimer-Spiegel dar (Schafer et al., 2022). In der hier beschriebenen Studie wiesen Patienten unter Therapie mit DOAK höhere D-Dimer-Spiegel auf als Patienten, welche VKA einnahmen. Daher stellt sich die Frage, ob dieser Unterschied darauf hindeuten kann, dass unter DOAK möglicherweise häufiger VTE-Rezidive auftreten als unter VKA. Die Ergebnisse zahlreicher großer randomisierter, multizentrischer Studien, in denen die Nichtunterlegenheit der DOAK gegenüber VKA nachgewiesen werden konnte, sprechen jedoch gegen eine solche Interpretation.

Eine große Anzahl an Studien (Cohen und Bauersachs, 2019) konnte die Wirksamkeit und Nichtunterlegenheit von Rivaroxaban gegenüber VKA nachweisen. Während in der XALIA-Studie XALIA (Ageno et al., 2016) VTE-Rezidive oder Mortalität im Zusammenhang mit VTE in einer Rivaroxaban-Kohorte bei 37 von 2619 (1,4 %) Patienten auftraten, fand man diese in einer Heparin/VKA-Kohorte häufiger, nämlich bei 55 von 2149 Patienten (2,6 %). Die Ergebnisse der unterschiedlichen EINSTEIN-Studien (Cohen und Bauersachs, 2019), zu denen unter anderem vier abgeschlossene Phase-III-Studien zählen, untermauern diese Ergebnisse. Beispielsweise zeigte die Phase III-Studie EINSTEIN-DVT (Bauersachs et al., 2010), in der 3449 Patienten mit akuter TVT unter Antikoagulation mit Rivaroxaban im Vergleich zu VKA über einen

Zeitraum von 3, 6 oder 12 Monaten untersucht wurden, eine Nichtunterlegenheit der VTE-Therapie mit Rivaroxaban im Vergleich zu Heparin/VKA. Hier traten in der Rivaroxaban-Kohorte bei 2,1 % und in der Heparin/VKA-Kohorte bei 3 % der Patienten Rezidiv-VTE auf.

Die AMPLIFY-Studien konnten für Apixaban ebenfalls eine Nichtunterlegenheit gegenüber Heparin/VKA nachweisen. In der Phase-III-Studie AMPLIFY (Agnelli et al., 2013) wurden insgesamt 5395 Patienten mit akuter proximaler TVT oder LAE (mit oder ohne TVT) über einen Zeitraum von 6 Monaten beobachtet. Hier traten Rezidiv-VTE bei 2,3 % der Patienten unter Apixaban und bei 2,7 % der Patienten unter Heparin/VKA auf. In einer weiteren Studie (Hendriks et al., 2020) wurden 671 Patienten unter Apixaban-Therapie über einen Zeitraum von 3 Monaten überwacht. In dieser Zeit entwickelten 2 der 671 (0,3 %) Patienten VTE-Rezidive. In der Studie HOKUSAI-VTE (Hokusai et al., 2013) wurde bei insgesamt 8294 Patienten mit akuter VTE die Wirkung von Edoxaban (nach einer 5-tägigen Heparintherapie) im Vergleich zu VKA über einen Zeitraum von 3 bis 12 Monaten untersucht. Auch hier konnten die Ergebnisse die als Wirksamkeitskriterium definierte Nichtunterlegenheit des DOAK Edoxaban gegenüber VKA nachweisen: Rezidivthrombosen traten in der Edoxaban-Kohorte in 3,2 % und in der VKA-Kohorte in 3,5 % der Fälle auf. In den Studien RE-COVER und RE-COVER II wurden Patienten mit akuter VTE nach initialer Therapie mit Heparin entweder mit Dabigatran oder einem VKA über einen Zeitraum von 6 Monaten behandelt (Schulman et al., 2014; Schulman et al., 2009). Beide Studien zeigten ähnliche Häufigkeiten von VTE-Rezidiven zwischen den Patientengruppen, welche mit Dabigatran therapiert wurden und denen unter VKA-Therapie. In der Studie RE-COVER II wiesen 2,3 % der Dabigatran- und 2,2 % der VKA-Patienten Rezidiv-VTE auf (Schulman et al., 2014).

Wie bereits zu Beginn dieses Abschnitts angeführt, können die in dieser Arbeit beschriebenen Beobachtungen die breite Evidenz für eine Nichtunterlegenheit von DOAK gegenüber VKA nicht in Frage stellen. Trotz der gegenüber VKA-Patienten erhöhten D-Dimer-Spiegel lagen diese bei den meisten hier untersuchten DOAK-Patienten unterhalb des altersadjustierten Cut-offs. Da Schwankungen innerhalb dieses niedrigen Konzentrationsbereiches auch bei anderen Fragestellungen in aller Regel keine klinische Konsequenz haben, kann angenommen werden, dass sie auch in der hier untersuchten Population klinisch nicht relevant sind. Der höhere Anteil an DOAK-

Patienten mit D-Dimer-Spiegeln über dem altersadjustierten klinischen Cut-off könnte jedoch darauf hindeuten, dass in bestimmten Untergruppen innerhalb der DOAK-Patienten ein höheres Thromboserezidivrisiko im Vergleich zur Gesamtkohorte besteht. Inwieweit durch die Bestimmung des D-Dimer-Spiegels eine solche Untergruppe charakterisiert und identifiziert werden könnte, und ob therapeutische Interventionen, etwa eine Dosisänderung oder ein Präparatewechsel der Antikoagulation, hier sinnvoll sein könnten, bleibt Gegenstand zukünftiger Studien.

Neben der Frage einer möglichen klinischen Relevanz stellt sich auch die Frage nach einer pathophysiologischen Erklärung der bei DOAK-Patienten höheren D-Dimer-Spiegel. Eine mögliche Erklärung wäre eine unzureichende Antikoagulationsintensität bei den DOAK-Patienten, die in der VKA-Kohorte durch das Einschlusskriterium einer INR zwischen 2,0 und 3,0 gewährleistet wurde. In die DOAK-Kohorten wurden hingegen alle Patienten mit einem DOAK-Spiegel über 10 ng/ml eingeschlossen, da auch in der klinischen Routine grundsätzlich keine Überwachung des DOAK-Spiegels empfohlen wird. Für Bestimmungen im Spitzenspiegel wären diese Spiegel zu niedrig (Douxflis et al., 2021) und die Antikoagulationsintensität zu gering. Ein erhöhter Anteil von Patienten mit unzureichender Antikoagulationsintensität in den DOAK-Kohorten, die in der VKA-Kohorte jedoch durch die Vorgabe hinsichtlich der INR nicht vorkommen konnten, wäre daher eine mögliche Erklärung für die bei DOAK-Patienten erhöhten D-Dimer-Spiegel. Eine alternative mögliche Erklärung für die bei DOAK-Patienten höheren D-Dimer-Spiegel als bei VKA-Patienten bieten die unterschiedlichen Wirkungsweisen von VKA und DOAK. So gibt es zunehmend Hinweise darauf, dass DOAK, anders als VKA, die Fibrinolyse fördern. Es konnte gezeigt werden, dass Dabigatran als direkter Thrombininhibitor, zum Teil vermittelt über den Thrombin-aktivierbaren Fibrinolyse-Inhibitor, die Lyse von Fibringerinnseln erleichtert (Ammollo et al., 2010). Auch für Rivaroxaban und Apixaban konnte eine profibrinolytische Wirkung nachgewiesen werden, allerdings auch für den VKA Warfarin (Blombäck et al., 2011; Varin et al., 2008). Interessant ist jedoch, dass der profibrinolytische Effekt der DOAK Rivaroxaban und Apixaban auf die Eigenschaften des Fibringerinnsels durch Substitution aktivierter Gerinnungsfaktoren nur teilweise antagonisierbar war, im Gegensatz zum profibrinolytischen Effekt des Warfarins, der hierdurch vollständig neutralisiert werden konnte (Blombäck et al., 2011). Man kann nun spekulieren, dass unterschiedliche

Effekte von VKA und DOAK auf die Fibrinolyse die beobachteten Unterschiede der D-Dimer-Spiegel in der hier vorgestellten Studie erklären könnten. In diesem Fall hätten die DOAK-Patienten aufgrund einer vermehrten Fibrinolyse höhere D-Dimer-Spiegel, nicht aufgrund einer vermehrten Gerinnungsaktivierung, was wiederum (im Einklang mit der in klinischen Studien nachgewiesenen Nichtunterlegenheit gegenüber VKA) nicht auf ein höheres Thromboserezidivrisiko hindeuten würde.

4.3 Vergleichbare Studien

In einer 2019 veröffentlichten Studie wurde bei Patienten unter DOAK eine höhere Rate an Patienten mit erhöhtem D-Dimer-Spiegel beobachtet als bei Patienten unter VKA (Legnani et al., 2019). Die im Rahmen der hier vorgestellten Arbeit erhobenen Ergebnisse stützen diese Beobachtung und erweitern sie durch eine sowohl breitere als auch differenzierte Untersuchung. Die Studie von Legnani et al. schloss im Gegensatz zur hier vorgestellten Arbeit nur Patienten mit idiopathischen oder in Niedrig-Risiko-Situationen erlittenen VTE ein und wertete unterschiedliche DOAK nicht separat aus (Legnani et al. 2019). Es handelte sich bei der hier vorgestellten Studie zudem um die erste Untersuchung, bei der die absoluten D-Dimer-Spiegel bei Patienten unter Erhaltungstherapie nach VTE mit VKA oder DOAK verglichen wurden. Die absoluten D-Dimer-Spiegel wurden in der vorgenannten Veröffentlichung von Legnani et al. nicht untersucht. Allerdings existieren Vorarbeiten, in denen die D-Dimer-Spiegel bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) unter DOAK mit denen bei VHF-Patienten unter VKA verglichen wurden. Die Ergebnisse dieser Studien zeigen ein uneinheitliches Bild. Wie in der hier vorgestellten Studie waren die D-Dimer-Spiegel bei VHF-Patienten unter Apixaban höher als bei VHF-Patienten unter VKA (Christersson et al., 2019; Kirchhof et al., 2020; Kitagawa et al., 2017; Siegbahn et al., 2016; Zeitouni et al., 2020). Im Gegensatz dazu fanden sich bei VHF-Patienten unter Dabigatran niedrigere D-Dimer-Spiegel als bei VHF-Patienten unter VKA (Christersson et al., 2019; Kirchhof et al., 2020; Kitagawa et al., 2017; Siegbahn et al., 2016; Zeitouni et al., 2020). In zwei weiteren Studien, in denen die D-Dimer-Spiegel bei Patienten unter Rivaroxaban und VKA verglichen wurden, wurden keine signifikanten Unterschiede der D-Dimer-Spiegel beobachtet (Christersson et al., 2019; Kirchhof et al., 2020; Kitagawa et al., 2017; Siegbahn et al., 2016; Zeitouni et al., 2020). Mögliche Erklärungsansätze für die

Diskrepanzen zu den Ergebnissen der hier vorgestellten Arbeit sind die unterschiedlichen Epidemiologien und Pathomechanismen der VTE und anderer venöser Thrombosen und des VHF.

4.4 Limitationen

Die vorliegende Studie unterliegt Einschränkungen, welche die Aussagekraft und Interpretation der Ergebnisse einschränken. Da es sich um eine retrospektive Analyse handelt, wurden potenzielle Patienten-spezifische Einflussfaktoren wie Vorerkrankungen, das Auftreten von Nebenwirkungen der untersuchten Antikoagulanzen oder weitere Laborparameter nur sporadisch erfasst und lagen somit nur im Einzelfall vor, sodass sie nicht bei der Auswertung berücksichtigt werden konnten. So können beispielsweise bestimmte Vorerkrankungen zu Veränderungen des D-Dimer-Spiegels oder der Wirkung von Antikoagulanzen führen (Aursulesei und Costache, 2019; Deutsch und Koskinas, 2017; Ziegler et al., 2004). Ebenso lässt sich, da es sich um eine monozentrische Studie handelt, keine sichere Aussage darüber treffen, ob sich die Ergebnisse dieser Studie auf Patienten weltweit anwenden lassen, da sich die Ergebnisse möglicherweise in unterschiedlichen Zentren, Regionen und Ethnien unterscheiden würden.

Die hier untersuchte Studienpopulation entspricht dem Real-Life-Szenario einer Population mit ungleichmäßig verteilten Häufigkeiten der jeweils eingesetzten Antikoagulanzen. Verschiedene Faktoren können die Wahl eines Arztes für oder gegen ein bestimmtes Antikoagulanz und dessen Dosierung beeinflussen. Hierzu zählen beispielsweise eine positive Blutungsanamnese unter vorheriger Antikoagulation oder eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion. Die Gründe für oder gegen die Wahl des Antikoagulanz bei den hier eingeschlossenen Studienpatienten waren nicht bekannt. Dies führte beispielsweise zu besonders kleinen Edoxaban- und Dabigatran-Kohorten, sodass in einigen Fällen keine aussagekräftigen Ergebnisse erzielt werden konnten. Schlussfolgerungen auf Basis dieser Ergebnisse waren somit nur eingeschränkt möglich. Dies zeigt sich beispielsweise beim Vergleich der Gesamtkohorten und der je nach Zeitabstand zur letzten Thrombose klassifizierten Untergruppen. Hierbei fanden sich in den Edoxaban- und Dabigatran-Untergruppen gegenüber den jeweiligen VKA-Untergruppen keine signifikanten Unterschiede, obwohl im Gesamtvergleich signifikant

höhere D-Dimer-Spiegel unter Edoxaban- und Dabigatran gegenüber VKA vorlagen. Dies könnte sich durch die sehr kleinen Stichprobengrößen erklären lassen.

Weiter ist anzumerken, dass für die Messung des D-Dimer-Spiegels nicht Testverfahren verschiedener Hersteller oder Testprinzipien eingesetzt wurden, sondern lediglich der INNOVANCE® D-Dimer-Assay. Es erfolgte zudem keine wiederholte Messung der D-Dimer-Spiegel. Somit kann keine Aussage zur Reproduzierbarkeit und Persistenz der erhöhten D-Dimer-Spiegel und DOAK getroffen werden. Das Fehlen longitudinaler Daten kann jedoch zumindest teilweise durch die differenzierte Betrachtung der nach Zeitabstand zur letzten Thrombose klassifizierten Untergruppen ausgeglichen werden.

Eine weitere Einschränkung stellt die Tatsache dar, dass nicht alle Präparate zu Beginn des Untersuchungszeitraums bereits auf dem Markt und in dieser Indikation zugelassen waren und dass nicht alle Präparate und unterschiedlichen Dosierungen für eine unmittelbare Thrombose-Therapie zugelassen sind. Um eine Stichprobenverzerrung aufgrund dieser Einschränkung zu verhindern, wurden Patienten aus der Studie ausgeschlossen, welche innerhalb eines Monats vor der Bestimmung des D-Dimer-Spiegels eine Thrombose erlitten hatten. Schließlich konnte ein zirkadianer Rhythmus des D-Dimer-Spiegels in einer früheren Studie festgestellt werden (Iversen et al., 2002). Eine genaue Dokumentation des Zeitpunkts der Blutentnahme erfolgte in der hier vorgestellten Studie nicht. Nimmt man an, dass die Uhrzeit der Blutentnahme tatsächlich den D-Dimer-Spiegel beeinflusst, könnte dieser Faktor die Ergebnisse beeinflusst haben.

Als abschließende Einschränkung der hier vorgestellten Arbeit ist festzuhalten, dass das Studiendesign und die erhobenen Ergebnisse keine Aussagen zum Thromboserezidivrisiko für Patienten unter Therapie mit DOAK und VKA erlauben. Der Nutzen klinischer Entscheidungsalgorithmen, bei denen der D-Dimer-Spiegel berücksichtigt wird, wurde für den HERDOO2-Score auch bei DOAK-Patienten belegt (Rodger et al., 2017). Die hier vorgestellten Ergebnisse verdeutlichen jedoch die Notwendigkeit, weitere klinische Entscheidungsalgorithmen, die D-Dimer-Spiegel unter Antikoagulation berücksichtigen in Populationen unter Therapie mit DOAK zu validieren.

5. Zusammenfassung

Zum Krankheitsbild der VTE zählen die TVT, die LAE oder die Kombination aus beiden thromboembolischen Erkrankungen. Es handelt sich um die dritthäufigste Gefäßerkrankung nach Myokardinfarkt und Schlaganfall. Die jährliche Inzidenz für ein Erstereignis einer VTE beträgt etwa 1:1000. Zur Therapie und Sekundärprophylaxe werden Antikoagulanzen eingesetzt, die entweder zeitlich befristet oder dauerhaft verabreicht werden, je nach Beurteilung des Thrombose- und Blutungsrisikos. Zur oralen Therapie standen jahrzehntelang allein VKA zur Verfügung, die im Laufe der vergangenen Jahre jedoch zunehmend durch direkt wirksame Thrombin- und FXa-Inhibitoren (DOAK) ersetzt worden sind. Zur Entscheidung über die Beendigung oder Fortsetzung einer zeitlich befristeten Therapie mit Antikoagulanzen nach VTE dienen Algorithmen, die den D-Dimer-Spiegel im Plasma berücksichtigen. Ein erhöhter D-Dimer-Spiegel unter Antikoagulation mit VKA oder nach deren Beendigung gilt dabei als Indikator eines erhöhten Rezidivrisikos. Ob dieser Zusammenhang auch für eine Antikoagulation mit einem DOAK gilt, ist nicht belegt, zumal etwaige Unterschiede der D-Dimer-Plasmaspiegel unter Antikoagulation mit VKA bzw. DOAK bisher nicht systematisch untersucht wurden. Ziel dieser Arbeit war es, diese Wissenslücke zu schließen.

Im Rahmen einer retrospektiven Studie wurden deshalb die D-Dimer-Spiegel bei 1.716 Patienten unter DOAK-Therapie analysiert. Die Studienpopulation umfasste 1.126 Patienten unter Rivaroxaban, 481 unter Apixaban, 62 unter Edoxaban und 47 unter Dabigatran. Patienten unter VKA-Therapie (n=402) dienten als Kontrollgruppe. Alle Patienten hatten mindestens ein thrombotisches Ereignis erlitten, 552 eine distale TVT, 166 eine distale TVT mit LAE, 685 eine proximale TVT, 462 eine proximale TVT mit LAE und 522 eine isolierte LAE. 200 Thromboseereignisse entfielen auf verschiedene andere Lokalisationen. Unter einer Therapie mit VKA lag der D-Dimer-Wert im Median bei 0,20 mg/l. Die Patienten unter DOAK-Therapie wiesen signifikant höhere D-Dimer-Spiegel auf, unter Rivaroxaban 0,26 mg/l, unter Apixaban 0,31 mg/l (jeweils $P < 10^{-16}$), unter Edoxaban 0,24 mg/l ($P = 2 \times 10^{-5}$) und 0,25 mg/l unter Dabigatran ($P = 4 \times 10^{-4}$). Diese Unterschiede konnten nicht durch Alter, Geschlecht, Body Mass Index oder Lokalisation der Thrombose erklärt werden, da für diese Parameter kein signifikanter Unterschied

zwischen den Gruppen festgestellt werden konnte. Auch eine Erhöhung des D-Dimer-Spiegels über den altersadjustierten Cut-off fand sich signifikant häufiger bei Patienten unter DOAK- als unter VKA-Therapie, bei denen ein erhöhter D-Dimer-Spiegel in 8 % der Fälle festgestellt wurde. Hingegen hatten 13,9 % der Patienten in der Rivaroxaban-Kohorte einen erhöhten D-Dimer-Spiegel (relatives Risiko 1,74, 95 % KI 1,21-2,50), 17,0 % der Patienten unter Apixaban (RR 2,14, 95 % KI 1,45-3,15) und 23,4 % der Patienten unter Dabigatran (RR 2,94, 95 % KI 1,59-5,44).

Zusammenfassend konnte damit die Hypothese, dass sich die D-Dimer-Spiegel unter oraler Antikoagulation mit VKA und unter DOAK-Therapie unterscheiden, bestätigt werden (Hypothese 1). Auch wenn es hierbei Unterschiede in Abhängigkeit von Art und Dosierung der DOAK gibt, trifft diese Beobachtung für alle derzeit in Deutschland in der Indikation VTE eingesetzten Präparate und Dosierungen zu, unabhängig von Patienten- oder Thrombose-spezifischen Faktoren. Hypothese 2 kann somit nicht bestätigt werden, wobei die geringe Zahl von Patienten unter Dabigatran und Edoxaban in der Studienpopulation hier keine abschließende Bewertung ermöglicht. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass nicht nur die Erwartungsbereiche der D-Dimer-Spiegel unter DOAK-Therapie höher sind als unter VKA, auch das Risiko, dass der D-Dimer-Spiegel oberhalb klinisch relevanter Entscheidungsgrenzen liegt, ist unter DOAK-Therapie höher. Hypothese 3 kann daher ebenfalls bestätigt werden.

Als Fazit für die klinische Praxis ergibt sich, dass die Art der antikoagulatorischen Therapie bei der Beurteilung des D-Dimer-Spiegels bei Patienten mit VTE berücksichtigt werden sollte. Im Hinblick auf die Frage, ob anhand der D-Dimer-Werte auf ein erhöhtes Thrombose-(Rezidiv-)risiko geschlossen werden kann, wären für das genannte Patientenkollektiv unter DOAK-Therapie weitere Studien erforderlich und wünschenswert.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Plasmatische Gerinnung	10
Abb. 2: Fibrinolyse	12
Abb. 3: Entstehung der D-Dimere	13
Abb. 4: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf VTE.....	20
Abb. 5: Einteilung der Antikoagulanzen	23
Abb. 6: Studienpopulation nach Anwenden der Ein- und Ausschlusskriterien	40
Abb. 7: D-Dimer-Spiegel je nach Zeit seit letztem thrombotischem Ereignis bei Patienten unter Rivaroxaban und VKA.....	51
Abb. 8: D-Dimer-Spiegel je nach Zeit seit letztem thrombotischem Ereignis bei Patienten unter Apixaban und VKA	52
Abb. 9: D-Dimer-Spiegel je nach Zeit seit letztem thrombotischem Ereignis bei Patienten unter Edoxaban und VKA.....	53
Abb. 10: D-Dimer-Spiegel je nach Zeit seit letztem thrombotischem Ereignis bei Patienten unter Dabigatran und VKA	54

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Wells-Score zur Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer TVT	17
Tab. 2: Wells Score zur Abschätzung der klinischen Vorhersagewahrscheinlichkeit für Lungenembolie.....	17
Tab. 3: Dosierungen der einzelnen DOAK für die Indikation Prophylaxe in Risikosituationen	24
Tab. 4: Dosierungen der einzelnen DOAK für die Indikation Therapie der VTE	25
Tab. 5: Dauerhafte und situative Risikofaktoren, geordnet nach relativer Bedeutung	28
Tab. 6: Aus den Patientenakten erfasste Parameter	38
Tab. 7: Laborparameter und andere Daten aus dem Laborinformationssystem.....	39
Tab. 8: Ein- und Ausschlusskriterien der Studienpopulation.....	39
Tab. 9: D-Dimer-Spiegel in der Studienpopulation	43
Tab. 10: Geschlechterverteilung in der Studienpopulation.....	45

8. Literaturverzeichnis

Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009; 113: 2878-2887

Agno W, Mantovani LG, Haas S, Kreutz R, Monje D, Schneider J, van Eickels M, Gebel M, Zell E, Turpie AG. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Lancet Haematol*. 2016; 3: e12-21

Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI, Investigators A. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 369: 799-808

Altiok E, Marx N. Oral Anticoagulation. *Dtsch Arztebl Int*. 2018; 115: 776-783

Amiral J, Seghatchian J. Revisiting antithrombin in health and disease, congenital deficiencies and genetic variants, and laboratory studies on alpha and beta forms. *Transfus Apher Sci*. 2018; 57: 291-297

Ammollo CT, Semeraro F, Incampo F, Semeraro N, Colucci M. Dabigatran enhances clot susceptibility to fibrinolysis by mechanisms dependent on and independent of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 790-798

Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 160S-198S

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2015: Edoxaban. <https://www.akdae.de/stellungnahmen/amnog-fruehe-nutzenbewertung-nach-35a-sgb-v/wirkstoffe-a-z/newsdetail/edoxaban> (Zugriffsdatum: 29.01.2024)

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2019: Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE. https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/OAKTV TLE.pdf (Zugriffsdatum: 29.01.2024)

Aursulesei V, Costache, II. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin Cardiol.* 2019; 42: 774-782

AWMF-S2k-Leitlinie, 2023: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie. https://register.awmf.org/assets/guidelines/065-002I_S2k_Venenthrombose-Lungenembolie_2023-03.pdf (Zugriffsdatum: 29.01.2024)

AWMF-S3-Leitlinie, 2015: Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/003-001I_S3_VTE-Prophylaxe_2015-10-abgelaufen_01.pdf (Zugriffsdatum: 29.01.2024)

Bauer KA, Rosendaal FR, Heit JA. Hypercoagulability: too many tests, too much conflicting data. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2002: 353-368

Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2499-2510

Blombäck M, He S, Bark N, Wallen HN, Elg M. Effects on fibrin network porosity of anticoagulants with different modes of action and reversal by activated coagulation factor concentrate. *Br J Haematol.* 2011; 152: 758-765

Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol.* 2005; 129: 307-321

Christersson C, Wallentin L, Andersson U, Alexander JH, Alings M, De Caterina R, Gersh BJ, Granger CB, Halvorsen S, Hanna M, Huber K, Hylek EM, Lopes RD, Oh BH, Siegbahn A. Effect of apixaban compared with warfarin on coagulation markers in atrial fibrillation. *Heart*. 2019; 105: 235-242

Cohen AT, Bauersachs R. Rivaroxaban and the EINSTEIN clinical trial programme. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2019; 30: 85-95

Deutsch M, Koskinas J. Antiplatelets and Antithrombotics in Patients with Liver Insufficiency: From Pathophysiology to Clinical Practice. *Curr Pharm Des*. 2017; 23: 1346-1353

Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, Palareti G, Poli D, Tait RC, Iorio A. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. 2010; 153: 523-531

Douma RA, Tan M, Schutgens RE, Bates SM, Perrier A, Legnani C, Biesma DH, Ginsberg JS, Bounameaux H, Palareti G, Carrier M, Mol GC, Le Gal G, Kamphuisen PW, Righini M. Using an age-dependent D-dimer cut-off value increases the number of older patients in whom deep vein thrombosis can be safely excluded. *Haematologica*. 2012; 97: 1507-1513

Douxflis J, Adcock DM, Bates SM, Favaloro EJ, Gouin-Thibault I, Guillermo C, Kawai Y, Lindhoff-Last E, Kitchen S, Gosselin RC. 2021 Update of the International Council for Standardization in Haematology Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2021; 121: 1008-1020

Encke A, Haas S. Prävention venöser Thromboembolien. *Chirurg*. 2007; 78: 110-118

European Medicines Agency, 2024a: Eliquis: Summary of Product Characteristics https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_en.pdf (Zugriffdatum: 29.01.2024)

European Medicines Agency, 2024b: Lixiana: Summary of Product Characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_en.pdf (Zugriffsdatum: 29.01.2024)

European Medicines Agency, 2024c: Pradaxa: Summary of Product Characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_en.pdf (Zugriffsdatum: 29.01.2024)

European Medicines Agency, 2024d: Xarelto: Summary of Product Characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_en.pdf (Zugriffsdatum: 29.01.2024)

Favresse J, Lippi G, Roy PM, Chatelain B, Jacquemin H, Ten Cate H, Mullier F. D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018; 55: 548-577

Franco Moreno AI, Martin Diaz RM, Garcia Navarro MJ. Direct oral anticoagulants: An update. *Med Clin (Barc).* 2018; 151: 198-206

Grover SP, Mackman N. Intrinsic Pathway of Coagulation and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39: 331-338

Hendriks SV, Klok FA, Stenger WJE, Mairuhu ATA, Eikenboom J, Fogteloo J, Huisman MV. Effectiveness and Safety of Apixaban for Treatment of Venous Thromboembolism in Daily Practice. *TH Open.* 2020; 4: e119-e126

Herold G. *Innere Medizin.* Köln: Eigenverlag, 2013

Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1406-1415

Hunt BJ. Preventing hospital associated venous thromboembolism. *BMJ*. 2019; 365: l4239

Iversen PO, Groot PD, Hjeltnes N, Andersen TO, Mowinckel MC, Sandset PM. Impaired circadian variations of haemostatic and fibrinolytic parameters in tetraplegia. *Br J Haematol*. 2002; 119: 1011-1016

Kirchhof P, Ezekowitz MD, Purmah Y, Schiffer S, Meng IL, Camm AJ, Hohnloser SH, Schulz A, Wosnitza M, Cappato R. Effects of Rivaroxaban on Biomarkers of Coagulation and Inflammation: A Post Hoc Analysis of the X-VeRT Trial. *TH Open*. 2020; 4: e20-e32

Kitagawa F, Ishii J, Hiramitsu S, Takahashi H, Okuyama R, Kawai H, Muramatsu T, Harada M, Motoyama S, Naruse H, Matsui S, Sarai M, Hayashi M, Watanabe E, Izawa H, Ozaki Y. Assessment of trough rivaroxaban concentrations on markers of coagulation activation in nonvalvular atrial fibrillation population. *Heart Vessels*. 2017; 32: 609-617

Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jimenez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ainle FN, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL, The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019; 54: 1901647

Kushner A, West WP, Pillarisetty LS. Virchow Triad. Hrsg. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2020

Lasne D, Jude B, Susen S. From normal to pathological hemostasis. *Can J Anaesth*. 2006; 53: 2-11

Lawall H. Initiale Antikoagulation und verlängerte Sekundärprophylaxe nach venöser Thromboembolie. *Gefässchirurgie*. 2018; 23: 248-253

Legnani C, Martinelli I, Palareti G, Ciavarella A, Poli D, Ageno W, Testa S, Mastroiacovo D, Ciammaichella M, Bucherini E, Mumoli N, Cosmi B. D-dimer levels during and after anticoagulation withdrawal in patients with venous thromboembolism treated with non-vitamin K anticoagulants. *PLoS One*. 2019; 14: e0219751

Löffler G. *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie*. Heidelberg: Springer, 2008

Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC. *Biochemie & Pathobiochemie*. Heidelberg: Springer, 2006

Mabrouk B, Anis C, Hassen D, Leila A, Daoud S, Hichem K, Mohamed S, Hatem K, Mounir B. [Pulmonary thromboembolism: incidence, physiopathology, diagnosis and treatment]. *Tunis Med*. 2014; 92: 435-447

Mangoni AA, Jackson SH. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 57: 6-14

MEDA Pharma GmbH & Co. KG, 2015: Fachinformation Marcumar. https://www.marcumar.de/fileadmin/media/Fachpublikum/Fachinformation_Marcumar.pdf (Zugriffsdatum: 29.01.2024)

Nüllen H, Noppeney T, Diehm C. *VTE - Venöse Thromboembolien*. Berlin Heidelberg: Springer, 2014

O'Sullivan ED, Hughes J, Ferenbach DA. Renal Aging: Causes and Consequences. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28: 407-420

Oklu R. Thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017; 7: S131-S133

Pötzsch B. Antikoagulation. Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin. 2013; 108: 325-336

Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, Hylek EM, Kakkar A, Konstantinides SV, McCumber M, Ozaki Y, Wendelboe A, Weitz JI, Day ISCfWT. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34: 2363-2371

Reda S, Thiele Serra E, Muller J, Hamedani NS, Oldenburg J, Potzsch B, Ruhl H. Increased Prevalence of Elevated D-Dimer Levels in Patients on Direct Oral Anticoagulants: Results of a Large Retrospective Study. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 830010

Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR, Righini M, Mismetti P, Kearon C, Meyer G, Elias A, Ramsay T, Ortel TL, Huisman MV, Kovacs MJ, Investigators RIS. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ.* 2017; 356: j1065

Schafer K, Goldschmidt E, Oostra D, Fish J, Russell T, Lurie F. The clinical significance of ultra-high D-dimer levels. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2022; 10: 8-13

Schmidt RF, Lang F. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie.* Heidelberg: Springer, 2007

Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, van Delden JJ, Moons KG, Reitsma JB. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013; 346: f2492

Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C, Investigators R-CIT.

Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014; 129: 764-772

Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ, Group R-CS. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2342-2352

Siegbahn A, Oldgren J, Andersson U, Ezekowitz MD, Reilly PA, Connolly SJ, Yusuf S, Wallentin L, Eikelboom JW. D-dimer and factor VIIa in atrial fibrillation - prognostic values for cardiovascular events and effects of anticoagulation therapy. A RE-LY substudy. *Thromb Haemost*. 2016; 115: 921-930

Streiff MB. Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism (VTE). *J Thromb Thrombolysis*. 2015; 39: 353-366

Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP, Guidelines ESCCfP. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008; 29: 2276-2315

Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, Palareti G, Poli D, Tait RC, Douketis J. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost*. 2012; 10: 1019-1025

Tritschler T, Aujesky D. Venous thromboembolism in the elderly: A narrative review. *Thromb Res*. 2017; 155: 140-147

Tritschler T, Mean M, Limacher A, Rodondi N, Aujesky D. Predicting recurrence after unprovoked venous thromboembolism: prospective validation of the updated Vienna Prediction Model. *Blood*. 2015; 126: 1949-1951

Van Aken H, Reinhart K, Welte T, Weigand M. Intensivmedizin. Stuttgart - New York: Thieme, 2014

Varin R, Mirshahi S, Mirshahi P, Lu-Hong L, Kierzek G, Vigneau J-F, Marie J-P, Perzborn E, Mirshahi M, Soria C, Soria J. Improvement of Thrombolysis by Rivaroxaban, An Anti Xa Inhibitor. Potential Therapeutic Importance in Patients with Thrombosis. *Blood*. 2008; 112: 3031

Walther A, Böttiger BW. Die akute Lungenarterienembolie. *Der Anaesthesist*. 2002; 51: 427-446

Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70: 2411-2420

Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, Robinson KS, Lewandowski B. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997; 350: 1795-1798

Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, Kovacs G, Mitchell M, Lewandowski B, Kovacs MJ. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1227-1235

Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998; 129: 997-1005

Wilkens H, Held M. Lungenarterienembolie: Status 2018. *Dtsch Arztebl International*. 2018; 115: 8-16

Willeke A, Gerdson F, Bauersachs RM, Lindhoff-Last E. Rationale Thrombophiliediagnostik. *Dtsch Arztebl Int*. 2002; 99: 31-32

Zeitouni M, Giczewska A, Lopes RD, Wojdyla DM, Christersson C, Siegbahn A, De Caterina R, Steg PG, Granger CB, Wallentin L, Alexander JH, Investigators A. Clinical and Pharmacological Effects of Apixaban Dose Adjustment in the ARISTOTLE Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75: 1145-1155

Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29: 298-310

Ziegler T, Murzik M, Schau A, Winkler C, Funfstuck R. [Interpretation of increased D-dimer values]. *Hamostaseologie.* 2004; 24: 144-146

9. Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Heiko Rühl herzlich für die Überlassung des Themas, der wunderbaren Betreuung und dafür, dass er mir zu jeder Zeit und bei jeglichen Fragen stets zur Seite stand.

Ein großer Dank gilt auch den ärztlichen und sonstigen Mitarbeitern der Klinik für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin des Universitätsklinikums Bonn, die mich während des Erhebens der statistischen Daten beim Bereitstellen der Materialien unterstützt haben und meine Fragen beantworteten. Danke für die freundliche Zusammenarbeit und Hilfsbereitschaft.

Ich danke Konstantin sowie meinen Eltern Gereon und Ester und meinen Geschwistern, Anna Maria und Daniel, für die bedingungslose Unterstützung in jeglicher Art und Weise, während des Studiums, des Arbeitslebens, auf meinem Weg zur Dissertation und in jeder sonstigen Lebenslage.