

9. Journal Club

ERWEITERTE PROPHYLAXE NACH THROMBOEMBOLIE? Randomisierte doppelblinde, von Bayer gesponserte **EINSTEIN-CHOICE-Studie** vergleicht Rivaroxaban in Tagesdosen von 10 mg und 20 mg über mindestens sechs und bis zu zwölf Monate mit täglich 100 mg Azetylsalizylsäure. Bei 41,3% ist kein passagerer Triggerfaktor für das Indexereignis erkennbar, bei 17,5% liegt bereits ein Rezidivereignis vor, 6,6% leiden an einer Thrombophilie und 2,3% an einer Krebserkrankung. Nach im Median 350 Tagen tritt unter 20 mg Rivaroxaban bei 1,5% der Patienten ein symptomatisches nichtfatales oder fatales Thrombose- oder Embolieresidiv oder ein unklarer, als embolisch gedeuteter Todesfall auf (kombinierter primärer Endpunkt), unter 10 mg bei 1,2% und unter Azetylsalizylsäure bei 4,4%. Beide Rivaroxaban-Dosierungen sind Azetylsalizylsäure überlegen (p-Wert jeweils < 0,001). Die praktischen Implikationen dieser für Rivaroxaban positiven Studienergebnisse sind nur schwer erkennbar. Niedrig dosierte Azetylsalizylsäure besitzt in der verlängerten Rezidivprophylaxe nach akuten venösen Thromboembolien zwar eine gewisse Wirkung und vermindert nach gepoolter Auswertung zweier randomisierter Studien gegenüber Placebo Rezidive relativ um 32% ohne Zunahme von Blutungskomplikationen (a-t 2012; 43: 103-4). In Leitlinien wird ihr Einsatz in dieser Indikation aber nicht empfohlen, und Präparate mit entsprechender Zulassung sind in Deutschland ohnehin nicht verfügbar. Es bestehen aber auch Zweifel an einer sinnvollen Auswahl der Patienten in EINSTEIN-CHOICE.

Fazit Arzneimitteltelegramm (a-t 2017; 48: 36 Therapiekritik): Sollte ein neues orales Antikoagulans in Betracht gezogen werden, geben wir Apixaban (ELIQUIS) den Vorzug: Zum einen ist Apixaban – anders als die reduzierte Dosis von Rivaroxaban (10 mg/d) – auch in niedriger Dosis (2 x 2,5 mg/d) zur verlängerten Erhaltungstherapie nach venösen Thromboembolien zugelassen. Zum anderen ist es hierbei gleich effektiv wie die höhere Dosis (2 x 5 mg/d), ohne dass mehr schwere oder nicht schwere klinisch relevante Blutungen auftreten als unter Placebo, was unter täglich 20 mg Rivaroxaban der Fall ist. Es fehlen Studien zum Vergleich mit Marcumar.

Verlängerte Erhaltungstherapie: Nach 3 bis 6 Monaten soll eine Entscheidung über die Beendigung oder Fortführung der Antikoagulation getroffen werden. Mögliche Entscheidungskriterien finden sich in unten aufgeführt. Das geschätzte Rezidivrisiko ist bei Patienten mit temporärem Risikofaktor (z.B. Trauma, OP, Schwangerschaft) geringer als bei fortbestehendem Risiko (z.B. aktive Tumorerkrankung, Antiphospholipid-Syndrom). Das Rezidivrisiko muss gegen das geschätzte Blutungsrisiko abgewogen werden und ist für Patienten mit TVT und LE zu diesem Zeitpunkt prinzipiell vergleichbar.

Kriterien für bzw. gegen eine verlängerte Erhaltungstherapie mit Antikoagulanzen gemäß S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie (Stand: Oktober 2015)

Kriterium	Für fortgesetzte	Gegen fortgesetzte Therapie
Risikofaktor	fortbestehend	passager
Genese	unklar	getriggert

Rezidiv	ja	nein
Blutungsrisiko	gering	hoch
Bish.Antikoagulationsqual.	gut	schlecht
D-Dimere (nach Therapie)	erhöht	normal
Residualthrombus	vorhanden	fehlend
Geschlecht	männlich	weiblich
Thrombus-Ausdehnung	langstreckig	kurzstreckig
Thrombus-Lokalisation	proximal	distal
Schwere Thrombophilie	ja*	nein**
Patientenpräferenz	dafür	dagegen

* z.B. Antiphospholipid-Syndrom; ** z.B. heterozygote Faktor V- oder heterozygote Prothrombin-Mutation

Weitere Entscheidungshilfe für erweiterte Antikoagulation :

KEARON, C. et al.: Chest 2012; **141**(2)(Suppl): e419S–e494S , **Chest-Guideline**
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3278049/>

Hier werden die Faktoren gewichtet und in primäre, sekundäre und tertiäre Faktoren eingeteilt.

Primäre Faktoren:

- Vorhandensein eines Triggerfaktors (hier chirurgischer Auslöser (Rezidiv 3% nach 5 Jahren) mit besserer Prognose als bei Östrogentherapie, Gravidität, Beinverletzung/-immobilisation, Flug mit Dauer > 8 h)
- Nicht-provozierte TVT "idiopathisch" (Rezidive 10% nach 1 Jahr, 15% nach 3 Jahren, wenn proximale Lokalisation: 30 % inn 5 Jahren)
- aktive Tumorerkrankung bzw 6 Monate nach behandelter Tumorerkrankung (Rezidiv 40% inn 6 Monaten)

Sekundäre Faktoren:

- Lokalisation des Thrombus (distaler Thrombus hat 50 % geringe Rezidivwahrscheinlichkeit als Rezidiv- oder proximale Thrombose/LAE.)
- Rezidiv- oder Anschlußthrombose hat eine 50% höhere Rezidivrate als eine Erst-Thrombose

Tertiäre Faktoren: hier hervorzuheben, dass die amerikanische Guideline, KEINEN gesicherten Einfluß auf die Rezidivhäufigkeit hat (vergl. Faktoren der Leitlinie dt Angiologie) und v.a. ein Einfluß auf die Zunahme des Rezidivrisikos nicht-getriggert Thrombosen vermutet wird

- positive D-Dimere 1 Monat nach Beendigung primärer Antikoagulation
- Antiphospholipid-AK

- hereditäre Thrombophilien
- das männlicher Geschlecht
- asiatische Volkszugehörigkeit
- Residualthrombus in den proximalen Venen

→ die Kombination mehrerer Faktoren scheint hierbei wichtig zu sein

Fazit: Es gibt keine klaren Leitlinien oder Scores hinsichtlich der Indikation zur Langzeit-Antikoagulation nach TVT/LAE. Es gibt eine Leitlinie der Dt Gesellschaft für Angiologie für die Behandlung der TVT/LAE, die Kriterien (ohne Wertung) für und gegen eine Langzeitantikoagulation benennt. Hierbei sind Lokalisation, Triggerfaktoren, Grunderkrankungen, Geschlecht, Thrombusausdehnung gegen die individuelle Blutungsgefahr abzuwägen und es mündet letztlich doch in einer individuellen Entscheidung des behandelnden Arztes. Eine ausführlichere Darstellung erhält man in der o.a. amerikanischen Empfehlung (Chest-Guideline). Die Einteilung der Risikofaktoren erfolgt hier in primäre, sekundäre und zusätzliche Faktoren mit u.a. Angabe von Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit der Faktoren.

Fazit der Gruppe:

Die Chest-Guideline stellt mit Prozentzahlen eine gute Einschätzung des individuellen Re-Thromboseriskos dar. Dies kann eine Entscheidungsgrundlage für eine fortgesetzte Antikoagulation mit den Patienten sein.

Welches Antikoagulans (NOAK, VKA) genommen wird, kann mit dem Patienten individuell entschieden werden.

Die Einstein-Choice-Studie zeigt, dass NOAK wirksamer sind als ASS, egal, ob 10mg oder 20mg. Gegen VKA wurde nicht getestet.

Cochrane, Juni 2017

Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults

Ziel des Reviews war die analgetische Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Gabapentin bei Erwachsenen mit chronischem neuropathischem Schmerz zu untersuchen. Primärer outcome war eine mind. 50 %ige Schmerzreduktion gegenüber Baseline. Mehrheit der Studien (n=5900 Teilnehmer) nutzen 1200 mg Gabapentin, oder höher pro Tag, Indikationen v.a. Postzosterneuralgie und Diab. Polyneuropathie, Studiendauer 4-12 Wochen.

Ergebnisse:

Schwerwiegende Nebenwirkungen waren nicht viel häufiger mit Gabapentin als mit Placebo, aber von Teilnehmern individuell erfahrene NW waren deutliche häufiger unter Gabapentin, insbesondere Schwindel, Schläfrigkeit Ödeme und Gangunsicherheit; Gabapentin in einer Dosis von 1800 bis 3600 mg ist effektiv in der Schmerzreduktion bei Patienten mit postzosterneuralgie und diabet. Polyneurpathie. Die Evidence für andere Arten von neuropathischem Schmerz ist sehr limitiert. Die untersuchte Schmerzreduktion ist mit deutlich verbesserter Lebensqualität assoziiert. Ca. 3-4 von 10 Teilnehmern erreichten diese Schmerzverbesserung mit Gabapentin, verglichen mit 1-2 von 10 Teilnehmern mit Placebo. Über die Hälfte derer die mit Gabapentin behandelt werden haben keine ausreichende Schmerzreduktion, aber Nebenwirkungen.

Fazit der Gruppe:

Eigentlich ist Amitriptyllin das Mittel der ersten Wahl.

Man muss es wohl rasch einsetzen, hoch aufdosieren und schauen, ob die Patienten bei den 3-4 Patienten von 10 gehören, die davon profitieren.

Wenn Gabapentin, dann innerhalb von wenigen Tagen von 300mg auf 1.800mg hochdosieren, evtl. bis 3.600mg. Bei Nicht-Ansprechen wieder absetzen.

KV Hessen

Neue Studien zeigen, warum man bei Kindern nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) sehr zurückhaltend einsetzen sollte.

Ein erschreckendes Ergebnis, wenn man bedenkt, dass gastrointestinale Blutungen auch einen tödlichen Ausgang nehmen können. Erschreckend auch deshalb, weil wir Ärzte eher darauf fixiert sind, dass vor allem alte Menschen von gastrointestinalen Blutungen durch NSAR gefährdet und jüngere Menschen oder gar Kinder weniger bedroht seien. Möglicherweise ein folgenschwerer Irrtum.

Fazit der Gruppe:

Bei der Gabe von Ibuprofen-Saft sollte auf Magenbeschwerden geachtet werden. Wir sollten als Ärzte hier besonders sensibel hinsichtlich Magenbluten auch bei Kindern sein bzw. bleiben.

Uptodate Online:

Gegen die hohen Kosten der Epinephrin-Autoinjektoren

Versuche mit Alternativen und maximaler Nutzung die hohen Kosten für die EpiPens zu senken.

- Vorgefüllte Spritze (Symjepi) mit 0,3 mg epinephrine pro Dosis wurde im Juni 2017 von der FDA zugelassen. Es soll in den nächsten Monaten als Einzeldosis zur Verfügung stehen und für Patienten >30kg zugelassen sein.
- Studie an 31 abgelaufenen Autoinjektoren (EpiPens) fand heraus, dass Injektoren, die bis 4 Jahre abgelaufen waren, immer noch 84-88% der Epinephrin-Dosis enthielten. Daher sollten Patienten wissen, dass auch ein abgelaufener Injektor bei einer Anaphylaxie besser ist, als keinen zu benutzen.

Fazit der Gruppe:

Beruhigend ist, dass sie länger als eigentlich gedacht wirksam sind. Die „Abgelaufenen“ können an wichtigen Stellen deponiert und im Bedarfsfall genutzt werden.

DEGAM-Benefit: Diagnostisches Vorgehen bei tiefer Beinvenenthrombose: Ursachenforschung.

Eine weitere Diagnostik ist eigentlich nicht notwendig. Bei fehlendem Vorliegen von offensichtlichen Risikofaktoren kann auf eine weiterführende Diagnostik verzichtet werden.

1 soll man Patienten, die ohne ersichtlichen Grund eine Thromboembolie (tiefe Venenthrombose und/oder Lungenembolie) erleiden, auf ein klinisch nicht apparentes („verstecktes“) Karzinom untersuchen?

Obwohl die Zahl derjenigen, bei denen ein Karzinom eine solche Erkrankung verursacht, auf „nur“ 0.04% geschätzt wird, kommt diese Frage keineswegs zum ersten Mal auf.

Vor knapp zwei Jahren erschien im *New England Journal of Medicine* die bislang größte, randomisierte (allerdings offene) Studie, die 854 Patienten in zwei Gruppen einteilte. ► Die eine Gruppe erhielt ein sog. Basisscreening mit Labor, Röntgen-Thorax sowie (geschlechtsabhängig) Mammographie, zytologische Früherkennungsuntersuchung nach Papanicolaou („Pap-Abstrich“) und PSA. ► Bei der anderen Gruppe wurde zusätzlich ein CT von Abdomen und Becken durchgeführt. Die Ergebnisse waren eindeutig:

- Bei der initialen Untersuchung wurden jeweils 10 bzw. 14 Malignome gefunden;
- während der 12 Folgemonate weitere 4 bzw. 5 Malignome (die während des initialen Screenings „verpasst“ wurden).
- Beide Unterschiede waren nicht signifikant.

In der Zwischenzeit sind weitere Studien publiziert worden und die Autoren der o.g. kanadischen Untersuchung widmen sich im *British Medical Journal* der ***Frage, ob wir heute bessere Belege für den Umgang mit diesen Patienten haben als noch vor zwei Jahren***. Das globale Ergebnis können Sie schon an der Rubriküberschrift ablesen: Uncertainties. Die Unsicherheit ist ja fast schon ein fachspezifisches Merkmal hausärztlicher Arbeit...

Was haben die Autoren gemacht? Sie suchten in der Medline-Suchmaschine PubMed bis Ende 2016 unter den Stichworten „*cancer screening*“, „*venous thromboembolism*“ und „*unprovoked*“ nach RCTs und systematischen Übersichtsarbeiten. Zusätzlich analysierten sie englischsprachige Arbeiten, die zwischen 2012 und 2016 veröffentlicht wurden, recherchierten in der Cochrane Library und konsultierten entsprechende Autoren nach weiteren Texten.

Hier ihre Ergebnisse in tabellarischer Form (1 Cochrane Review, 3 RCTs und eine noch nicht publizierte Metaanalyse mit 1.250 Teilnehmern, deren vorläufige Daten den Verfassern zur Verfügung gestellt wurden).

Table 1 | Limited versus extensive cancer screening in unprovoked VTE: summary of study results

Study	Study design (sample size)	Comparator v intervention	Outcomes*			Summary of findings	Quality of evidence
			Initial screening		Cancer related deaths		
			Cancers diagnosed	Cancers missed			
Robertson et al 2015 ⁵	Cochrane review of 2 studies (n=396)	Clinically indicated tests only v cancer testing (range of diagnostic tests including all forms of CT imaging)	*OR 1.32 (95% CI 0.59 to 2.93), P=0.50	—	OR 0.49 (95% CI 0.15 to 1.67), P=0.26	Insufficient evidence for effectiveness of extra testing in reducing cancer and VTE related morbidity and mortality	Moderate
Carrier et al 2015 ²	RCT (n=854)	Limited screening v Limited screening plus CT of abdomen and pelvis	19 v 14, P=0.28	4 v 5 (over 1 year), absolute difference 0.25% (95% CI -1.12 to 1.63)	1.4% v 0.9% (P=0.75)	Extensive screening did not increase frequency of occult cancer detection	High
Robin et al 2016 ³	RCT (n=394)	Limited screening v limited screening plus ¹⁸ F-FDG PET and CT	4 v 11, absolute risk difference 3.6% (95% CI -0.4 to 7.9), P=0.065	9 v 1 (over 2 years), absolute risk difference 4.1% (95% CI 0.8 to 8.4), P=0.020	5 (2.5%) v 2 (1.0%)	Extensive screening not associated with higher rate of cancer diagnosis	High
Prandoni et al 2016 ⁴	RCT (n=195)	Limited screening v limited screening plus CT of chest, abdomen, and pelvis	8 v 10, absolute difference 2.0% (95% CI -7.2 to 11.2), P=0.81	2 v 2 (over 2 years)	4 (4.0%) v 2 (2.0%)	Extensive screening did not increase frequency of occult cancer detection	Moderate
Salih et al 2016 ⁷	Unpublished systematic review and meta-analysis (n=1250)	Clinically indicated tests only v extensive screening (including CT of abdomen and pelvis)	*OR 1.36 (95% CI 0.8 to 2.31), P=0.25	—	OR 0.57 (95% CI 0.24 to 1.38), P=0.22	Extensive screening not superior in reducing cancer related mortality or frequency of underlying cancer diagnosis	Unknown

VTE=venous thromboembolism; CT=computed tomography; RCT=randomised controlled trial; OR=odds ratio; ¹⁸F-FDG PET=fludeoxyglucose (¹⁸F) positron emission tomography.

*Frequency of occult cancer diagnosis.

Bei dem primären Endpunkt „Cancer related deaths“ (obere Zeile, halbrechts) kann man erkennen, dass die beiden ersten Studien und die zuletzt aufgeführte Metaanalyse keine signifikanten Unterschiede aufweisen. Beim RCT von Robin et al. (2016) waren die Zahlen so klein, dass keine sinnvolle statistische Differenz errechnet wurde – immerhin ergab das *initiale Screening* einen signifikanten Unterschied zugunsten der Gruppe, die hier mit erweiterter PET- und CT-Diagnostik untersucht wurde. Der RCT von Prandoni et al. (2016) wurde wegen zu langsamer Rekrutierung vorzeitig abgebrochen.

Abgesehen von diesen „enttäuschenden“ Ergebnissen kann eine extensive Karzinomsuche bei Patienten mit Thromboembolie ohne ersichtlichen Grund auch **Komplikationen und unerwünschte Wirkungen** zeitigen:

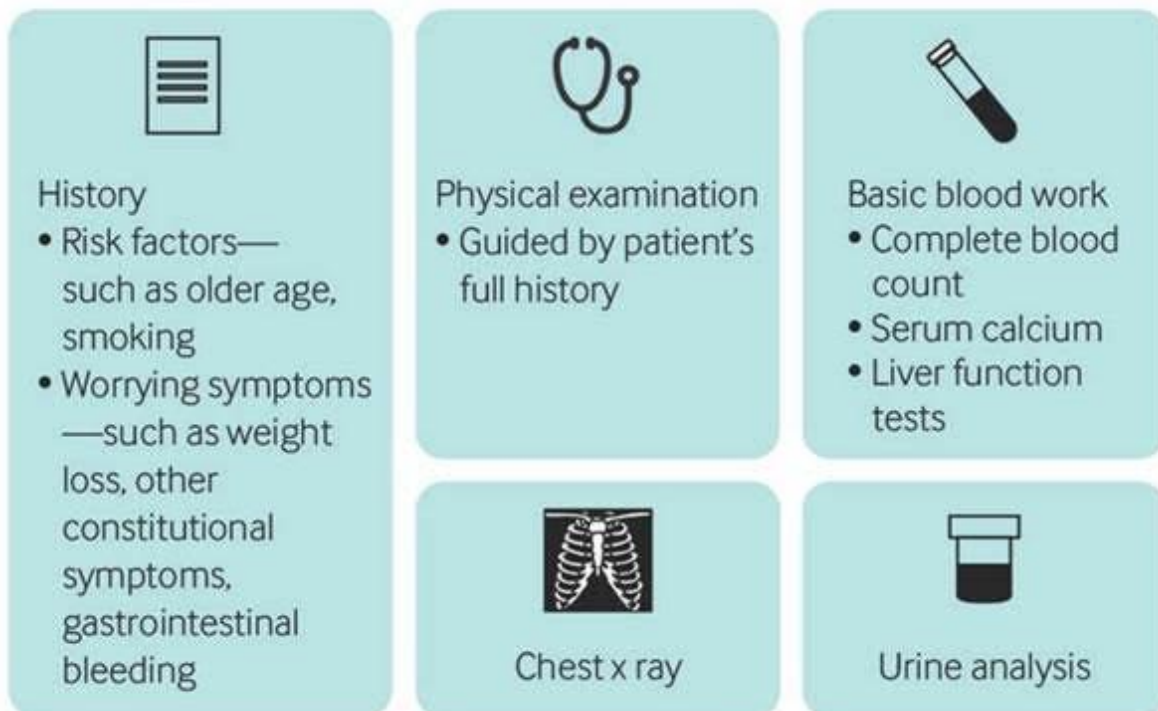
- ▶ hohe Strahlenbelastung durch ein CT (eine CT-Untersuchung von Abdomen und Becken entspricht rund 234 Röntgenaufnahmen des Thorax oder 39 Mammographien!);
- ▶ Angst und Stress bei den Patienten und deren Familien;
- ▶ eine (wie niederländische Kollegen ausgerechnet haben) negative Kosten-Nutzen-Bilanz;
- ▶ und nicht zuletzt weitere Untersuchungen und Kosten aufgrund *falsch-positiver Testresultate*.

Quintessenz:

- Nach vorliegenden Daten liegt **bei 0.04% aller Patienten mit einer Thromboembolie unklarer Ätiologie ein Karzinom zugrunde** (frühere Schätzungen haben sich als zu hoch erwiesen).
- Fasst man die Ergebnisse bisheriger Studien zusammen, gibt es bei diesen Patienten **keine ausreichenden Belege für die Sinnhaftigkeit einer erweiterten Diagnostik**. Das sollte man aber nicht mit der Aussage verwechseln, dass eine zweifelsfreie Evidenz *gegen* ein solches Vorgehen existiert.

- Zwar empfiehlt das britische NICE (*National Institute of Health and Care Excellence*) neben der Basisdiagnostik, „ein erweitertes Malignomscreening mit CT von Abdomen und Becken bei allen Patienten > 40 Jahren (plus Mammographie bei Frauen) zu erwägen“. Diese Leitlinie stammt aber aus dem Jahre 2012 und konnte daher keine der hier aufgeführten Studien berücksichtigen. Dass die Empfehlungen bis heute, fünf Jahre später, noch nicht geändert oder zumindest modifiziert wurden, mutet etwas eigentümlich an.
- Betroffenen Patienten, die sich nach entsprechender Information gegen eine erweiterte Karzinomsuche aussprechen, kann man eine **sog. einfache Diagnostik anbieten**: Das NICE hat das (2012) in der folgenden Grafik dargestellt

Routine cancer screening



- Hierzulande würde man wahrscheinlich noch eine Ultraschalluntersuchung der Bauchorgane anschließen, obwohl der Nutzen dieser Option bislang nicht ausreichend untersucht wurde.
- Die Autoren der hier dargestellten Literaturanalyse empfehlen zusätzlich zur Basisuntersuchung auch noch „...any cancer screening based on age and sex (colon, breast, cervix, and prostate) as per national recommendations“. In der Praxis würde das heißen: Kolonkarzinomscreening, Mammographie, Pap-Abstrich und PSA-Test.

Abgesehen von der Tatsache, dass nationale Leitlinien nicht immer automatisch mit wissenschaftlicher Evidenz gleichzusetzen sind: Zumindest beim PSA mit seiner bekannt hohen Anzahl von falsch-positiven Resultaten und den fast immer folgenden, risikobehafteten Biopsien (von unnötigen Behandlungen ganz zu schweigen) überkommt mich ein ziemlich mulmiges Gefühl...

- Bei gebotener Aufmerksamkeit für neue Symptome wird bis auf weiteres **eine jährliche Kontrolle der Basisuntersuchung** empfohlen.
- Weitere Aufschlüsse, insbesondere bezüglich einer noch zu definierenden Risikogruppe, bei der von der o.g. Regel vielleicht abgewichen werden sollte, sind erst nach der Publikation der erwähnten Metaanalyse zu erwarten.

Die **Originalarbeit** (*BMJ 2016*) ist angehängt.

Die am Anfang zitierte Arbeit derselben Autoren aus dem *New England Journal of Medicine* (2015) finden Sie frei unter

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1506623>.

Die Empfehlungen des NICE (2012) kann man nachschlagen unter

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg144/chapter/Recommendations#investigations-for-cancer-2>.

Fazit der Gruppe:

Eigentlich ist die extreme Ursachenforschung bei Patienten mit einer ersten TVT nicht notwendig. Hier liegt nur in 0,04% der Patienten eine Ursache vor.