

## Venöse Thrombembolien bei Tumorpatienten

### Studienergebnisse (randomisierte Phase II Studien, Phase III Studien, Metaanalysen)

#### Prophylaxe

- peri- und postoperativ

  - Medikamente

  - Dauer

- akute Hospitalisation

- ambulant

  - allgemein

  - einzelne Tumorentitäten

- zentrale Venenkatheter (ZVK)

#### Therapie

- Initialtherapie

- Sekundärprophylaxe

Anmerkungen zur Definition der Studienendpunkte

#### Orale Antikoagulantien bei nicht – onkologischen Indikationen

- peri- und postoperativ

- VTE

- kardial (Vorhofflimmern, KHK)

## Venöse Thrombembolien bei Tumorpatienten

### Prophylaxe peri- und postoperativ

#### Medikamente

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	VTE <sup>2</sup> (%)	Blutung <sup>3</sup> %	ÜLR <sup>4</sup>	Anmerkung	DOI <sup>5</sup> , PMID <sup>6</sup>
Bergqvist, 1988	Abdominalchirurgie	UFH <sup>7</sup>	Dalteparin	1002	9,2 vs 5,0 <sup>8</sup> p = 0,02	0 vs 0 n. s. <sup>9</sup>	n. s.	Tumorpatienten 64 %	PMID: 2846113
Study Group, 1988	Abdominalchirurgie	UFH	Nadroparin	1909	5,4 vs 4,2 n. s.	n. s.		Tumorpatienten 37 %	PMID: 2905187
Samama, 1988	Abdominalchirurgie	UFH	Enoxaparin	892	n. s.	n. s.		Tumorpatienten 30 %	PMID: 2832030
Liezorovicz, 1991	allgemeine Chirurgie	UFH	Logiparin	1290	n. s.	n. s.		Tumorpatienten 39 % 2 Dosierungen von Logiparin	PMID: 1851649
Kakkar, 1993	Abdominalchirurgie	UFH	Dalteparin	3809	n. s.	1,9 vs 1,0 p = 0,02	n. s.	Tumorpatienten 38 %	PMID: 8093915
Boneu, 1993	Abdominalchirurgie	UFH	Reviparin	1351	4,4 vs 4,8 n. s. <sup>9</sup>	p < 0,01 <sup>12</sup>		Tumorpatienten 52 %	PMID: 8180325
Gallus, 1993	Tumorpatienten, Abdominalchirurgie	UFH	Danaparion	513	14,9 vs 10,4 n. s.	n. s.			PMID: 7509509
Nurmohamed, 1995	Abdominalchirurgie	UFH	Enoxaparin	1427	10,3 vs 6,2 n. s.	2,5 vs 1,5 n. s.		Tumorpatienten 37 %	PMID: 7771617

Study Group, 1997	Tumorpatienten, Abdominalchirurgie	UFH	Enoxaparin	1115	18,2 vs 14,7 <sup>8</sup> n. s. <sup>9</sup>	2,9 vs 4,1 n. s.	n. s.		PMID: 9278651
Heilmann, 1998	Tumorpatienten, Mamma- und Beckenchirurgie	UFH	Certoparin	324	6,1 vs 6,3 n. s.	28,7 vs 16,8 p = 0,01	n. s.		DOI:10.1177/107602969800400410
McLeod, 2001	Tumorpatienten, Dickdarmoperation	UFH	Enoxaparin	475	16,9 vs 13,9 n. s.				PMID: 11224634
Agnelli, 2005	Abdominalchirurgie	Dalteparin	Fondaparinux	2048	6,1 vs 4,6 n. s.	2,4 vs 3,4 n. s.		Tumorpatienten 68 %	PMID: 16175516
Akl, 2008	Tumorpatienten	UFH	NMH	4134	0,72 <sup>10</sup> p = 0,02	n. s.	n. s.	Metaanalyse	PMID: 19132245
Akl, 2008	Tumorpatienten	UFH, bid <sup>7</sup>	NMH	2183	0,66 p = 0,04	n. s.	n. s.	Metaanalyse	PMID: 19132245
Akl, 2008	Tumorpatienten	UFH, tid	NMH	1951	n. s.	n. s.	n. s.	Metaanalyse	PMID: 19132245

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> VTE – venöse Thrombembolien, für Details siehe Anmerkung am Ende der Studienergebnisse; <sup>3</sup> Blutung – schwere Blutung, für Details siehe Anmerkung am Ende der Studienergebnisse; <sup>4</sup> ÜLR - Gesamtüberlebensrate; <sup>5</sup> DOI - Digital Object Identifier: System zur Identifizierung der Publikation im Internet; <sup>6</sup> PMID - System zur Identifizierung der Publikation in Pubmed; <sup>7</sup> Therapie: bid – zweimal täglich, NMH – niedermolekulares Heparin, tid – dreimalig täglich, UFH – unfractioniertes Heparin; <sup>8</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>9</sup> n. s. - nicht signifikant; <sup>10</sup> HR – Hazard Ratio, Vorteil für neue Therapie;

## Venöse Thrombembolien bei Tumorpatienten

### Prophylaxe peri- und postoperativ

#### Dauer der Prophylaxe

Erstautor / Jahr	Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	VTE <sup>2</sup> (%)	Blutung <sup>3</sup> %	ÜLR <sup>4</sup>	Anmerkung	DOI <sup>5</sup> , PMID <sup>6</sup>
Bergqvist, 2002		Abdominalchirurgie bei solidem Tumor	Enoxaparin 6-10 Tage	Enoxaparin 27-31 Tage	332	12,0 vs 4,8 <sup>8</sup> p = 0,02	n. s. <sup>9</sup>	n. s.		PMID: 11919306
Rasmussen, 2006		Abdominalchirurgie	Dalteparin 7 Tage	Dalteparin 28 Tage	427	16,3 vs 7,3 p = 0,012	n. s.		Tumorpatienten 58 %	PMID: 16881934
Kakkar, 2010		Abdominalchirurgie bei solidem Tumor	Bemiparin 8 Tage	Bemiparin 28 Tage	488	13,3 vs 10,1 n. s.	n. s.			DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03892.x

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> VTE – venöse Thrombembolien, für Details siehe Anmerkung am Ende der Studienergebnisse; <sup>3</sup> Blutung – schwere Blutung, für Details siehe Anmerkung am Ende der Studienergebnisse; <sup>4</sup> ÜLR - Gesamtüberlebensrate; <sup>5</sup> DOI - Digital Object Identifier: System zur Identifizierung der Publikation im Internet; <sup>6</sup> PMID - System zur Identifizierung der Publikation in Pubmed; <sup>8</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>9</sup> n. s. - nicht signifikant;

## Venöse Thrombembolien bei Tumorpatienten

### Prophylaxe bei akuter Hospitalisation

Erstautor / Jahr	Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	VTE <sup>2</sup> (%)	Blutung <sup>3</sup> %	ÜLR <sup>4</sup>	Anmerkung	DOI <sup>5</sup> , PMID <sup>6</sup>
Samama, 1999	MEDENOX	akut hospitalisiert, > 40 Jahre	Placebo	Enoxaparin 40 mg	579	14,9 vs 5,5 <sup>8</sup> p < 0,001	1,3 vs 1,7 n. s. <sup>9</sup>	n. s.	Tumorpatienten 15,2 %	PMID: 10477777
Samama, 1999	MEDENOX	akut hospitalisiert, > 40 Jahre	Placebo	Enoxaparin 20 mg	575	14,9 vs 15,0 n. s.	1,3 vs 0,3 n. s.	n. s.	Tumorpatienten 13,7 %	PMID: 10477777
Leizorovicz, 2004	PREVENT	akut hospitalisiert, ≥ 40 Jahre	Placebo	Dalteparin	3706	5,0 vs 2,8 p = 0,0015	0,5 vs 0,2 n. s.		Tumorpatienten 5,1 %	DOI: 10.1161/CIR.0000138928.83266.24
Cohen, 2006	ARTEMIS	akut hospitalisiert, ≥ 60 Jahre	Placebo	Fondaparinux	849	10,5 vs 5,6 p = 0,029	0,2 vs 0,2 n. s.	0,2 vs 2,5 p = 0,06	Tumorpatienten 15,4 %	DOI: 10.1136/bmj.38733.466748.7C
Schellong, 2010	CERTAIN	akut hospitalisiert, ≥ 40 Jahre	UFH	Certoparin	335	18,0 vs 10,7 n. s.	1,7 vs 0,6 n. s.			PMID: 20950224
Hull, 2010		akut hospitalisiert, ≥ 40 Jahre	Enoxaparin 10 Tage	Enoxaparin 28 Tage	5963	4,0 vs 2,5	0,3 vs 0,8 n. s.	n. s.	Tumorpatienten 13,7 %	PMID: 20621900

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> VTE – venöse Thrombembolien, für Details siehe Anmerkung am Ende der Studienergebnisse; <sup>3</sup> Blutung – schwere Blutung, für Details siehe Anmerkung am Ende der Studienergebnisse; <sup>4</sup> ÜLR - Gesamtüberlebensrate; <sup>5</sup> DOI - Digital Object Identifier: System zur Identifizierung der Publikation im Internet; <sup>6</sup> PMID - System zur Identifizierung der Publikation in Pubmed; <sup>8</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>9</sup> n. s. - nicht signifikant;

## Venöse Thrombembolien bei Tumorpatienten

### Prophylaxe bei ambulanten Tumorpatienten (allgemein)

Erstautor / Jahr	Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	VTE <sup>2</sup> (%)	Blutung <sup>3</sup> %	ÜLR <sup>4</sup>	Anmerkung	DOI <sup>5</sup> , PMID <sup>6</sup>
Zacharski, 1984		solide Tumore	Beobachtung	Warfarin	431		0 vs 7,0 <sup>8</sup> n. s. <sup>9</sup>	n. s.		PMID: 6322957
Kakkar, 2004	FAMOUS	solide Tumore, Stadium III/IV	Placebo	Dalteparin	385	3,3 vs 2,4 n. s.	0,5 vs 0 n. s.	n. s.		DOI: 10.1200/JCO.2004.10.002
Klerk, 2005		solide Tumore	Placebo	Nadroparin	302		1 vs 3 n. s.	6,6 vs 8,0 <sup>11</sup> p = 0,021		DOI: 10.1200/JCO.2005.03.134
Kuderer, 2007			Beobachtung	NMH oder Warfarin <sup>7</sup>	3343		2,3 <sup>10</sup> p < 0,0001	0,905 p = 0,003	Metaanalyse	DOI: 10.1002/cncr.22892
Kuderer, 2007			Beobachtung	NMH	1801		2,0 p = 0,008	0,877 p = 0,015	Metaanalyse	DOI: 10.1002/cncr.22892
Kuderer, 2007			Beobachtung	Warfarin	1265		2,4 p < 0,0001	n. s.	Metaanalyse	DOI: 10.1002/cncr.22892
Agnelli, 2009	PROTECHT	solide Tumore	Placebo	Nadroparin	1150	3,9 vs 2,0 p = 0,02	0 vs 0,7 n. s.	n. s.	2 : 1 randomisiert	DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70232-3
van Doormaal, 2011		solide Tumore	Beobachtung	Nadroparin	503	n. s.	n. s.	n. s.		DOI: 10.1200/JCO.2010.31.9293

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> VTE – venöse Thrombembolien, für Details siehe Anmerkung am Ende der Studienergebnisse; <sup>3</sup> Blutung – schwere Blutung, für Details siehe Anmerkung am Ende der Studienergebnisse; <sup>4</sup> ÜLR - Gesamtüberlebensrate; <sup>5</sup> DOI - Digital Object Identifier: System zur Identifizierung der Publikation im Internet; <sup>6</sup> PMID - System zur Identifizierung der Publikation in Pubmed; <sup>7</sup> Therapie: NMH – niedermolekulares Heparin; <sup>8</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>9</sup> n. s. - nicht signifikant; <sup>10</sup> HR – Hazard Ratio, Vorteil für neue Therapie; <sup>11</sup> mittlere ÜLZ in Monaten

## Venöse Thrombembolien bei Tumorpatienten

### Prophylaxe bei einzelnen Tumorentitäten

Erstautor / Jahr	Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	VTE <sup>2</sup> (%)	Blutung <sup>3</sup> %	ÜLR <sup>4</sup>	Anmerkung	DOI <sup>5</sup> , PMID <sup>6</sup>
Zacharski, 1981	VAS No.75	SCLC	Beobachtung	Warfarin	50			6 vs 12 <sup>8,11</sup> p < 0,05		PMID: 6257941
Chahinian 1989		SCLC	Beobachtung	Warfarin	328		0 vs 7,0 <sup>8</sup> n. s. <sup>9</sup>	n. s.		PMID: 6322957
Levine, 1994		Mamma Stadium IV	Placebo	Warfarin	311	4,4 vs 0,6 p = 0,031	0,6 vs 1,2 n. s.			PMID: 7908358
Maurer, 1997		SCLC, limited disease	Placebo	Warfarin	369	n. s.	n. s.	n. s.		PMID: 9363869
Altinbas, 2004		SCLC	Beobachtung	Dalteparin	84	n. s.	n. s.	8,0 <sup>11</sup> vs 13,0 p = 0,01		PMID: 15304029
Haas, 2005	TOPIC I	Mamma Stadium III/IV	Placebo	Certoparin 6 Monate	355	4 vs 4 n. s.	0 vs 1,7 n. s.		Abstract	J Thromb Haemost 3:1, 2005 (suppl; abstr OR059)
Haas, 2005	TOPIC II	Lunge Stadium III/IV	Placebo	Certoparin 6 Monate	547	8,3 vs 4,5 p = 0,07	2,2 vs 3,7 n. s.		Abstract	J Thromb Haemost 3:1, 2005 (suppl; abstr OR059)
Riess, 2010	CONKO 004	Pankreas	Beobachtung	Enoxaparin	312	15,1 vs 5,0	n. s.	n. s.	Abstract	<a href="http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&amp;vmview=abst_detail_view&amp;confID=74&amp;abstractID=52949">http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&amp;vmview=abst_detail_view&amp;confID=74&amp;abstractID=52949</a>
Perry, 2010	PRODIGE	Glioblastom	Placebo	Dalteparin	186	14,9 vs 9,0 n. s.	1,2 vs 5,1 n. s.	n. s.		DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03973.x

<b>Cavallo, 2010</b>		<b>Multiples Myelom, Lenalidomid</b>	<b>ASS</b>	<b>Enoxaparin</b>	<b>372</b>	<b>2,4 vs 1,0</b> <b>n. s.</b>	<b>0 vs 0</b> <b>n. s.</b>		<b>Abstract</b>	<a href="http://ash.confex.com/ash/2010/webprogram/Paper29836.html">http://ash.confex.com/ash/2010/webprogram/Paper29836.html</a>

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> VTE – venöse Thrombembolien, für Details siehe Anmerkung am Ende der Studienergebnisse; <sup>3</sup> Blutung – schwere Blutung, für Details siehe Anmerkung am Ende der Studienergebnisse; <sup>4</sup> ÜLR - Gesamtüberlebensrate; <sup>5</sup> DOI - Digital Object Identifier: System zur Identifizierung der Publikation im Internet; <sup>6</sup> PMID - System zur Identifizierung der Publikation in Pubmed; <sup>7</sup> Therapie: ASS – Acetylsalicylsäure; <sup>8</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie**; <sup>9</sup> n. s. - nicht signifikant; <sup>10</sup> HR – Hazard Ratio, **Vorteil für neue Therapie**; <sup>11</sup> mittlere ÜLZ in Monaten;



## Venöse Thrombembolien bei Tumorpatienten

### Prophylaxe bei Zentralen Venenkathetern (ZVK)

Erstautor / Jahr	Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	VTE <sup>2</sup> (%)	Blutung <sup>3</sup> %	ÜLR <sup>4</sup>	Anmerkung	DOI <sup>5</sup> , PMID <sup>6</sup>
Karthaus, 2005		maligne Erkrankung, Chemotherapie	Placebo	Enoxaparin	439	3,4 vs 3,7 <sup>8</sup> n. s. <sup>9</sup>	< 1 vs 1 n. s.		2 : 1 randomisiert	DOI: 10.1093/annonc/mdj059
Verso, 2005		maligne Erkrankung	Placebo	Enoxaparin	385	18,0 vs 14,1 n. s.	0 vs 0 n. s.	n. s.		DOI: 10.1200/JCO.2005.06.084
Couban, 2005		maligne Erkrankung ZVK ≥ 7 Tage	Placebo	Warfarin	255	4,6 vs 4,0 n. s.	n. s.	n. s.		DOI: 10.1200/JCO.2005.10.192
Young, 2009		solide Tumore	Beobachtung	Warfarin	812	9 vs 7 n. s.	0,2 vs 1,7 n. s.	n. s.		PMID: 19217991
Young, 2009		solide Tumore	Warfarin, fixed-dose	Warfarin, INR-adaptiert	944	8 vs 6 n. s.	0,2 vs 2,5 n. s.	n. s.		PMID: 19217991
Akl, 2011		maligne Erkrankung	Beobachtung	Antikoagulation	3611	n. s.	n. s.	n. s.	Cochrane, Metaanalyse	CD00648

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> VTE – venöse Thrombembolien, für Details siehe Anmerkung am Ende der Studienergebnisse; <sup>3</sup> Blutung – schwere Blutung, für Details siehe Anmerkung am Ende der Studienergebnisse; <sup>4</sup> ÜLR - Gesamtüberlebensrate; <sup>5</sup> DOI - Digital Object Identifier: System zur Identifizierung der Publikation im Internet; <sup>6</sup> PMID - System zur Identifizierung der Publikation in Pubmed; <sup>8</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>9</sup> n. s. - nicht signifikant;

## Venöse Thrombembolien bei Tumorpatienten

### Therapie

#### Initialtherapie

Erstautor / Jahr	Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	VTE <sup>2</sup> (%)	Blutung <sup>3</sup> %	ÜLR <sup>4</sup>	Anmerkung	DOI <sup>5</sup> , PMID <sup>6</sup>
Brandjes, 1992		Phlebo- thrombose	Acenocumarol	UFH <sup>7</sup>	120	20,0 vs 6,7 <sup>8</sup> p = 0,058	n. s. <sup>9</sup>		Tumorpatienten 9 %	PMID: 1406880
Study Group, 2003	MATISSE	Lungen- embolie	UFH	Fondarapinux	2213	5,0 vs 3,8	1,0 vs 1,3 n. s.	n. s.	Tumorpatienten 10,8 %	PMID: 14585937
Van Doormaal, 2009	MATISSE	s.o., nur Tumor- patienten	UFH	Fondarapinux	240	17,2 vs 8,9	n. s.	n. s.	Posthoc Analyse	PMID: 19350123
Büller, 2004	MATISSE	Phlebo- Thrombose	Enoxaparin	Fondarapinux	2205	4,1 vs 3,9	n. s.	n. s.	Tumorpatienten 10,7 %	PMID: 15172900
Van Doormaal, 2009	MATISSE	s.o., nur Tumor- patienten	Enoxaparin	Fondarapinux	237	5,4 vs 12,7	n. s.	n. s.	Posthoc Analyse	PMID: 19350123

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> VTE – venöse Thrombembolien, für Details siehe Anmerkung am Ende der Studienergebnisse; <sup>3</sup> Blutung – schwere Blutung, für Details siehe Anmerkung am Ende der Studienergebnisse; <sup>4</sup> ÜLR - Gesamtüberlebensrate; <sup>5</sup> DOI - Digital Object Identifier: System zur Identifizierung der Publikation im Internet; <sup>6</sup> PMID - System zur Identifizierung der Publikation in Pubmed; <sup>7</sup> Therapie: UFH – unfraktioniertes Heparin; <sup>8</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>9</sup> n. s. - nicht signifikant;

## Venöse Thrombembolien bei Tumorpatienten

### Therapie

### Sekundärprophylaxe

Erstautor / Jahr	Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	VTE <sup>2</sup> Rezidiv (%)	Blutung <sup>3</sup> (%)	ÜLR <sup>4</sup>	Anmerkung	DOI <sup>5</sup> , PMID <sup>6</sup>
Meyer, 2002		maligne Erkrankung	VKA <sup>7</sup> 3 Monate	Enoxaparin 3 Monate	146	21,1 <sup>8</sup> vs 10,5 p = 0,09	16 vs 7 n. s. <sup>9</sup>	n. s.		PMID: 12153376
Cesarone, 2003		maligne Erkrankung	VKA 3 Monate	Enoxaparin 3 Monate	199	10 <sup>8</sup> vs 6,6 n. s.		n. s.	Abstract	<a href="http://www.trialresultscenter.org/study7644-Cesarone.htm">http://www.trialresultscenter.org/study7644-Cesarone.htm</a>
Lee, 2003	CLOT	maligne Erkrankung	VKA 6 Monate	Dalteparin 6 Monate	672	17 vs 9 p = 0,002	6 vs 4 n. s.	n. s.		PMID: 12853587 DOI: 10.1200/JCO.2005.03.133
Deitcher, 2006		maligne Erkrankung	Warfarin 6 Monate	Enoxaparin 6 Monate	102	10 vs 6,6 n. s.	2,9 vs 9,0 n. s.	n. s.		DOI: 10.1177/1076029606293692
Hull, 2006	LITE	maligne Erkrankung	Warfarin 3 Monate	Tinzaparin 3 Monate	200	16 vs 7 p = 0,044		n. s.		DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.02.022
Akl, 2008			VKA	NMH	1346	0,47		n. s.	Cochrane, Metaanalyse	PMID: 18425959 Cochrane CD006650
Van Doormaal, 2010	Van Gogh		VKA	Idraparinux	421	5,5 <sup>8</sup> vs 2,5 n. s.	3,7 vs 4,0 n. s.	22,4 vs 22,7 n. s.		DOI: 10.1160/TH09-12-0870

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> VTE – venöse Thrombembolien, für Details siehe Anmerkung am Ende der Studienergebnisse; <sup>3</sup> Blutung – schwere Blutung, für Details siehe Anmerkung am Ende der Studienergebnisse; <sup>4</sup> ÜLR - Gesamtüberlebensrate; <sup>5</sup> DOI - Digital Object Identifier: System zur Identifizierung der Publikation im Internet; <sup>6</sup> PMID - System zur Identifizierung der Publikation in Pubmed; <sup>7</sup> Therapie: bid – zweimal täglich, NMH – niedermolekulares Heparin, tid – dreimalig täglich, VKA – Vitamin K Antagonisten; <sup>8</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>9</sup> n. s. - nicht signifikant;

## Venöse Thrombembolien bei Tumorpatienten

### *Anmerkungen zur Definition der Studienendpunkte*

#### VTE

Die Definition dieses Studienendpunktes ist nicht einheitlich. Dazu können gehören: symptomatische Phlebothrombosen, asymptomatische oder durch Bildgebung nachgewiesene Phlebothrombosen, symptomatische Lungenembolien, Tod aufgrund einer VTE.

#### Schwere Blutungen

Die Definition dieses Studienendpunktes ist nicht einheitlich. Dazu können gehören: symptomatische Blutung in einem Organ oder einer Körperregion (intrakraniell, intraspinal, intraokular, retroperitoneal, intraartikulär, perikardial, intramuskulär mit Kompartment-Syndrom), Reoperation wegen Blutung bei Studien zur peri- und postoperativen Prophylaxe, Blutung mit einem Abfall des Hämoglobingehalts um  $\geq 2$  g / dl oder Transfusionsbedarf von  $\geq 2$  Erythrozytenkonzentraten, Tod aufgrund einer Blutung.

## Orale Faktor Xa- und Thrombin-Inhibitoren bei nicht – onkologischen Indikationen

### Peri – und postoperativ

Erstautor / Jahr	Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	VTE <sup>2</sup> (%)	Blutung <sup>3</sup> %	ÜLR <sup>4</sup>	Anmerkung	DOI <sup>5</sup> , PMID <sup>6</sup>
Eriksson, 2007	RE-NOVATE	Hüftgelenksersatz	Enoxaparin	Dabigatran 220 mg	2319	6,7 vs 6,0 <sup>8</sup> n. s. <sup>9</sup>	1,6 vs 2,0 n. s.			PMID: 17869635
Eriksson, 2007	RE-NOVATE	Hüftgelenksersatz	Enoxaparin	Dabigatran 150 mg	2336	6,7 vs 8,6 n. s.	1,6 vs 1,3 n. s.			PMID: 17869635
Eriksson, 2007	RE-MODEL	Kniegelenksersatz	Enoxaparin	Dabigatran 220 mg	1393	37,7 vs 36,4 n. s.	1,3 vs 1,5 n. s.	n. s.		DOI: 10.1111/ j.1538-7836.2007.02748.x
Eriksson, 2007	RE-MODEL	Kniegelenksersatz	Enoxaparin	Dabigatran 150 mg	1407	37,7 vs 40,3 n. s.	1,3 vs 1,3 n. s.	n. s.		DOI: 10.1111/ j.1538-7836.2007.02748.x
Eriksson, 2008	RECORD1	Hüftgelenksersatz	Enoxaparin	Rivaroxaban	4541	3,7 vs 1,1 p < 0,001	0,1 vs 0,3 n. s.			PMID: 17869635
Kakkar, 2008	RECORD2	Hüftgelenksersatz	Enoxaparin 10 – 14 Tage	Rivaroxaban 31 – 39 Tage	2509	9,3 vs 2,0 p = 0,0001	<0,1 vs <0,1 n. s.			PMID: 18582928
Lassen, 2008	RECORD3	Kniegelenksersatz	Enoxaparin	Rivaroxaban	2521	18,9 vs 9,6 p < 0,001	0,5 vs 0,6 n. s.			PMID: 18579812
Turpie, 2009	RECORD4	Kniegelenksersatz	Enoxaparin	Rivaroxaban	3148	10,1 vs 6,9 p = 0,0118	0,3 vs 0,7 n. s.			DOI: 10.1016/S0140- 6736(09)60734-0

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> VTE – venöse Thrombembolien, für Details siehe Anmerkung am Ende der Studienergebnisse; <sup>3</sup> Blutung – schwere Blutung, für Details siehe Anmerkung am Ende der Studienergebnisse; <sup>4</sup> ÜLR - Gesamtüberlebensrate; <sup>5</sup> DOI - Digital Object Identifier: System zur Identifizierung der Publikation im Internet; <sup>6</sup> PMID - System zur Identifizierung der Publikation in Pubmed; <sup>7</sup> Therapie: VKA – Vitamin K Antagonisten; <sup>8</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>9</sup> n. s. - nicht signifikant;

## Orale Faktor Xa- und Thrombin-Inhibitoren bei nicht – onkologischen Indikationen

### VTE

Erstautor / Jahr	Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	VTE <sup>2</sup> (%)	Blutung <sup>3</sup> %	ÜLR <sup>4</sup>	Anmerkung	DOI <sup>5</sup> , PMID <sup>6</sup>
Schulman, 2009	RE-COVER	VTE, akut	Warfarin	Dabigatran	1274	2,1 vs 2,4 n. s.	1,9 vs 1,6 n. s.	n. s.	Tumorpatienten 4,8 %	PMID: 19966341
Bauersachs 2010	EINSTEIN	VTE symptomatisch	Enoxaparin + VKA <sup>7</sup>	Rivaroxaban	3449	3,0 vs 2,1 p < 0,001	0 vs 0,7 n. s.			PMID: 21128814

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> VTE – venöse Thrombembolien, für Details siehe Anmerkung am Ende der Studienergebnisse; <sup>3</sup> Blutung – schwere Blutung, für Details siehe Anmerkung am Ende der Studienergebnisse; <sup>4</sup> ÜLR - Gesamtüberlebensrate; <sup>5</sup> DOI - Digital Object Identifier: System zur Identifizierung der Publikation im Internet; <sup>6</sup> PMID - System zur Identifizierung der Publikation in Pubmed; <sup>7</sup> Therapie: VKA – Vitamin K Antagonisten; <sup>8</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>9</sup> n. s. - nicht signifikant;

## Orale Faktor Xa- und Thrombin-Inhibitoren bei nicht – onkologischen Indikationen

### Kardial (Vorhofflimmern, KHK)

Erstautor / Jahr	Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	VTE <sup>2</sup> (%)	Blutung <sup>3</sup> %	ÜLR <sup>4</sup>	Anmerkung	DOI <sup>5</sup> , PMID <sup>6</sup>
Connolly, 2009	RE-LY	Vorhofflimmern	Warfarin	Dabigatran 150 mg	12.098	1,69 vs 1,11 p < 0,001	3,36 vs 3,31 n. s.			PMID: 19717844
Connolly, 2009	RE-LY	Vorhofflimmern	Warfarin	Dabigatran 110 mg	12.037	1,69 vs 1,53 n. s.	3,36 vs 2,71 n. s.			PMID: 19717844
Mahaffey, 2010	ROCKET AF	Vorhofflimmern	Warfarin	Rivaroxaban	14171	2,42 vs 2,12 n. s.	3,45 vs 3,6 n. s.	n. s.	signifikanter Unterschied bei behandelten Patienten	DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108. 832139
Alexander , 2011	APPRAISE-2	Akutes Koronarsyndrom, ≥ 2 Risikofaktoren	Placebo	Apixaban	7392	7,9 vs 7,7 n. s.	0,5 vs 1,3 p = 0,001		Standardtherapie in beiden Armen	DOI: 10.1056/NEJMoa1105819

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> VTE – venöse Thrombembolien, für Details siehe Anmerkung am Ende der Studienergebnisse; <sup>3</sup> Blutung – schwere Blutung, für Details siehe Anmerkung am Ende der Studienergebnisse; <sup>4</sup> ÜLR - Gesamtüberlebensrate; <sup>5</sup> DOI - Digital Object Identifier: System zur Identifizierung der Publikation im Internet; <sup>6</sup> PMID - System zur Identifizierung der Publikation in Pubmed; <sup>7</sup> Therapie: VKA – Vitamin K Antagonisten; <sup>8</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>9</sup> n. s. - nicht signifikant;