

Georg Thieme Verlag
Richtlinie für Autoren



Deutsche Medizinische Wochenschrift (DMW)

Autorenrichtlinie für Kasuistiken

Wir freuen uns, dass Sie einen wissenschaftlichen Artikel in der DMW veröffentlichen möchten! Im Folgenden finden Sie unsere Autorenhinweise. Bitte beachten Sie, dass an manchen Stellen im Text auf die **Thieme Autoren lounge** verwiesen wird (www.thieme.de/de/autoren lounge/fuer-zeitschriftenautoren-1789.htm). Dort sind verlagsweit gültige Formulare und Informationen hinterlegt sowie eine alphabetische Auflistung aller Fachzeitschriften mit Links zu den entsprechenden Websites. Sie finden dort die detaillierten Anforderungen für die einzelnen Zeitschriften sowie die E-Mail-Adressen der zuständigen Editorial Offices und Redaktionen.

Beachten Sie bitte: Wir nehmen nur Artikel an, die noch nicht andernorts publiziert oder eingereicht worden sind. Wenn der Inhalt der Arbeit schon auf einer Tagung mündlich vorgetragen wurde, sollten Sie dies mit Hinweis auf Art, Ort und Zeitpunkt der Tagung anmerken.

Beschreibung

Kasuistiken berichten über

- interessante Krankheits- und Behandlungsverläufe, die eine über den Einzelfall hinausgehende Bedeutung haben.
- neue, neu auftretende oder ungewöhnliche Erkrankungen, Nebenwirkungen, Verläufe oder diagnostische Verfahren.
- die exemplarische Anwendung einer modernen universitären Hochleistungsmedizin (zu Ausbildungszwecken).

Länge Ihres Beitrags

Ihr Beitrag sollte eine Länge von max. **13.000 Zeichen inklusive Leerzeichen** (3 Druckseiten) haben. Literatur (**max. 15 Literaturstellen**), Tabellen und Zusammenfassungen werden dabei mitgezählt. Für jede **Abbildung** reduziert sich die Gesamtlänge des Manuskripts um ca. 1000 Zeichen (inkl. Leerzeichen).

Abbildungen

Wenn **Sie als Urheber eigene Abbildungen** einreichen, die frei von Rechten Dritter (z.B. Arbeitgeber) sind und für die Sie uns die erforderlichen Nutzungsrechte übertragen wollen, greifen wir gern darauf zurück.

Wenn Sie **Fotos oder Videos von erkennbaren Personen** (z.B. Patienten, Interviewpartnern, Mitarbeitern) einreichen, benötigen wir von diesen (bei Kindern auch von beiden Erziehungsberechtigten) eine schriftliche Einverständniserklärung. Andernfalls muss die Abbildung so **verfremdet**, z. B. teilweise abgedeckt werden, dass eine Identifikation der Person **nicht möglich** ist.

Die Formulare zur Einverständniserklärung erhalten Sie von Ihrem Ansprechpartner im Verlag bzw. in der [Thieme Autoren lounge](#):

- [Einverständniserklärung Patient](#)
- [Einverständniserklärung „Model“](#) (für nachgestellte Situationen, Symbolfotos etc.)

Wir können leider **keine Abbildungen annehmen, die bereits in Büchern, Zeitschriften oder elektronischen Produkten anderer Anbieter (inkl. Webseiten)** publiziert worden sind. Der Grund: Auch gegen Lizenzgebühr ist es kaum noch möglich, die Nutzungsrechte in dem für uns erforderlichen Umfang zu erhalten. **Bitte zahlen Sie deshalb keine Lizenzgebühren** (z.B. bei „RightsLink“ / Copyright Clearance

Center) – auch die Standard-Lizenzverträge von „Creative Commons“ sind für unsere Arbeit leider nicht ausreichend. Bitte sprechen Sie uns an, wenn Sie Fragen zur Abbildungsverwendung haben.

Wenn Sie **Fotos von erkennbaren Personen** (z.B. Patienten, Interviewpartnern, Mitarbeitern) einreichen, benötigen wir von diesen (bei Kindern auch von beiden Erziehungsberechtigten) eine schriftliche Einverständniserklärung. Das zugehörige Formular erhalten Sie von Ihrem Ansprechpartner im Verlag.

Tarnnamen / Fake-Namen / erfundene personenbezogene Daten

Daten zu realen Personen müssen nach Thieme-Vorgabe systematisch verfremdet werden, um Persönlichkeitsrechte zu schützen und um jederzeit Tarnnamen als solche identifizieren zu können. Wenn eine oder mehrere Personen in Abbildungen und Texten mit fiktiven Namen versehen werden müssen, sind die folgenden Möglichkeiten anzuwenden:

- **Einzelne Personen** (z.B. einzelne Personen auf Formularen / beispielhaft ausgefüllten Rezepten / Vorlagen):
 - männlich: Herr M., M. Mustermann, Max Mustermann
 - weiblich: Frau M., E. Musterfrau, Erika Musterfrau
- **Mehrere Personen** (z.B. für beispielhafte Tabellen / Schaubilder / Übersichten / komplexere Fallbeispiele usw.):
 - männlich: Alexander, Alfred, Felix, Johannes, Julius, Karl, Leon, Ludwig, Niklas, Samuel
 - weiblich: Anna, Charlotte, Clara, Emma, Frieda, Johanna, Laura, Lena, Mia, Sophie
- Einsatz von Nachnamen: **Im Standard werden nur abgekürzte Nachnamen** verwendet. Zulässige Abkürzungen lauten: B., D., L., M., N., P., R., S., T. Falls im Einzelfall zwingend erforderlich, sind folgende ausgeschriebene deutsche Nachnamen zulässig: Bauer, Müller, Meyer, Schneider, Fischer.
- **Einzelne Personen**, Variante Englisch:
 - männlich: Mr. D., J. Doe, Jon Doe
 - weiblich: Ms. D., J. Doe, Jane Doe
- **Mehrere Personen**, Variante Englisch:
 - männlich: Andrew, Charles, David, George, James, Michael, Matthew, Robert, Thomas, William
 - weiblich: Anne, Bridget, Catherine, Emily, Elizabeth, Jane, Melissa, Sarah, Susan, Victoria
- Falls im Einzelfall zwingend erforderlich, sind folgende ausgeschriebene englische Nachnamen zulässig: Brown, Jones, Smith, Taylor, Williams.
- Falls **Namen aus weiteren Sprachräumen** benötigt werden (z.B. türkische, russische, spanische Namen), müssen diese im Text, bei Abbildungen auch in der Bildunterschrift, unmissverständlich als redaktionell veränderte Namen ausgewiesen werden (z.B. durch Fußnote oder nachgestellt in Klammern: „Name redaktionell verändert“).
- Weitere erfundene Daten werden kombiniert mit dem Wort „Muster“ bzw. im Englischen „Sample“ (z.B. Musterfirma, Musterinstitut, Sample Company, Sample Institute); zudem gilt für
 - Adressen: Musterstraße 123, 1234 Musterstadt
 - Geburtsdatum ohne Zahlen: TT.MM.JJJJ
 - Telefonnummer: (01234) 56789-0
 - Medikamente: Mustermedikament
 - Befund: Musterbefund

Elemente Ihres Beitrags

Überschrift und Autoren

- Bitte verfassen Sie die **Überschrift** auf Deutsch und Englisch.
- Die Überschrift darf **keinen Produkt- oder Firmennamen sowie kein Warenzeichen** (TM oder ®) enthalten.
- Nennung aller Autoren (max. Anzahl: 3) → Vornamen bitte ausschreiben
- Institutszugehörigkeiten

Korrespondenzadresse

- Anschrift des federführenden Autors, der für die Korrespondenz und für die Zusendung der Korrekturfahnen zuständig ist.
- Nennen Sie auch Titel und vollen Vornamen sowie E-Mail-Adresse. Beispiel:

Prof. Dr. med. Erika Musterfrau
Universitätsklinikum Musterstadt
Klinik für Mustermedizin
Musterstraße 123
1234 Musterstadt
E-Mail: erika.musterfrau@uni-musterstadt.de

Zusammenfassung / Abstract

- Bitte formulieren Sie zu Ihrem Beitrag eine **deutsche Zusammenfassung** sowie ein **englisches Abstract** (jeweils max. 1300 Zeichen inkl. Leerzeichen).
- Verwenden Sie im Abstract bitte keine Abkürzungen und keine Verweise auf Abbildungen, Tabellen oder Literaturverweise.
- **Gliedern** Sie die Zusammenfassung / das Abstract bitte in Anamnese und klinischer Befund, Untersuchungen, Diagnose, Therapie und Verlauf, Folgerung

Schlüsselwörter / Keywords

- Bitte formulieren Sie 3–5 Schlüsselwörter auf Deutsch sowie 3–5 Keywords auf Englisch.

Haupttext

a. Sprache

- Verfassen Sie Ihren Text auf Deutsch.
- Allgemeine Hinweise zu Sprache und Schreibweisen finden Sie in unserer Autorenrichtlinie „[Wissenschaftliche Fachbeiträge](#)“.

b. Gliederung

Schildern Sie den Fall ausschließlich in anonymisierter Form. Der Aufbau ist systematisch und chronologisch, damit das ärztliche Handeln nachvollzogen werden kann.

Einleitung: Beschreiben Sie die Fragestellung und vermeiden Sie historische Ausführungen. 2–3 Sätze führen auf das Thema hin.

Es folgt die **Kasuistik** in chronologischer Reihenfolge. Der Fallbericht wird erzählend wiedergegeben (ganze Sätze). Hier noch nicht interpretieren! Zeitangaben relativ, kein Datum nennen. Abschnitte der Kasuistik sind:

- **Anamnese** (bis zur Erstuntersuchung): Geschlecht, Alter, Gewicht, aktuelle Beschwerden, (Vor-) Erkrankungen, Medikamenten- und Familienanamnese.

- **Diagnostik / Befunde** (Darstellung klinischer Symptome, Allgemeinbefund): Beschränkung auf die für den Fall maßgeblichen Informationen. Diagnostische Verfahren mit Ergebnis nennen.
- **Therapie und Verlauf** (präzise Wiedergabe verordneter Präparate, Dosis und Applikationsweise): Medikamente mit Name, Dosierung, Schema und Einnahmedauer angeben. Wie wirkte die Therapie? Verlauf der Erkrankung (auch Diagnostik im Verlauf) und derzeitiger Zustand
- **Diskussion**: Zusammenfassung des Fallberichts in 1-2 Sätzen, Interpretation und Diskussion mit Bezug zur Literatur. Warum ist dieser Fall wichtig/relevant? Was ist neu/einzigartig? Lassen sich Empfehlungen ableiten? Woran sollte geforscht werden?

Abbildungen, Tabellen, Fakten-/ Infoboxen,

- Bitte beachten Sie hierzu unsere Autorenrichtlinie „[Wissenschaftliche Fachbeiträge](#)“.

Kernaussagen

- Verfassen Sie bitte zusätzlich **Kernaussagen** / Key Points: 3–5 Einzelsätze mit Aufzählungszeichen am Ende des Abstracts.

Literaturverzeichnis

- Bitte zitieren Sie **max. 15 Literaturstellen**.
- Für die richtige Zitierweise beachten Sie unsere Richtlinie „[Richtig zitieren in Thieme Fachzeitschriften](#)“ .

Statistik, ethische und rechtliche Aspekte

- Bitte beachten Sie hierzu unsere Autorenrichtlinie „[Wissenschaftliche Fachbeiträge](#)“.

Einreichung Ihres Manuskripts

Bitte reichen Sie den Beitrag online ein unter: www.editorialmanager.com/dmw/

Eine Anleitung zur Einreichung über Editorial Manager finden Sie <http://www.ariessys.com/wp-content/uploads/EM-Author-English.pdf>. Über den weiteren Ablauf (**Begutachtung, Autorkorrekturen, Belegexemplar**) informiert Sie unsere Autorenrichtlinie „[Wissenschaftliche Fachbeiträge](#)“.

Im Folgenden finden Sie einen Beitrag aus der Rubrik Kasuistik zur Ansicht.

Wenden sich bei Fragen gerne an uns: dmw@thieme.de

Wir danken Ihnen herzlich für Ihre Mitarbeit als Autor!

Pulmonalembolie trotz Rivaroxaban bei einer adipösen Patientin

Pulmonary Embolism Despite Rivaroxaban in an Obese Patient

Autoren

Thomas Schuh, Claudia Stöllberger

Institut

Krankenanstalt Rudolfstiftung

Schlüsselwörter

Rivaroxaban, Rezidivthrombose, Adipositas, Faktor V Leiden-Mutation

Key words

rivaroxaban, recurrent thrombosis, obesity, factor V Leiden-Mutation

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-114547> Dtsch Med Wochenschr 2017; 142: 1548–1551

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York, ISSN 0012-0472

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. Claudia Stöllberger
Krankenanstalt Rudolfstiftung, 2. Medizinische Abteilung
mit Kardiologie und internistischer Intensivmedizin,
Juchgasse 25, 1030 Wien, Österreich
claudia.stoellberger@chello.at

ZUSAMMENFASSUNG

Zusammenfassung Rivaroxaban, ein oraler Faktor Xa Inhibitor, ist zur Behandlung venöser Thromboembolien zugelassen. Es ist unklar, ob die Dosis bei einem Body-Mass-Index (BMI) > 40 kg/m² ausreichend ist.

Anamnese Die 45-jährige Patientin wurde wegen zunehmender Atemnot stationär aufgenommen. In der Anamnese fand sich eine Pulmonalembolie vor 30 Monaten, eine Faktor V Leiden-Mutation und mehrere stationäre Aufenthalte wegen Dermatomykosen. Die Patientin stand unter einer oralen Antikoagulationsbehandlung mit Rivaroxaban 20 mg. Sechs Monate vor der Aufnahme hatte die Patientin wegen eines zahnärztlichen Eingriffs Rivaroxaban pausiert und eine Rezidiv-Pulmonalembolie erlitten.

Untersuchungen und Diagnose Im Status finden sich eine morbide Adipositas mit einem BMI von 59,3 kg/m² und ein Intertrigo der unteren Extremitäten. Das EKG zeigte einen überdrehten Rechtstyp, ein P-Pulmonale und einen inkompletten Rechtsschenkelblock. Die Computertomografie der Lunge zeigte eine Thromboembolie im linken Unterlappen.

Der Truncus pulmonalis war erweitert und der rechte Vorhof vergrößert. 16 Stunden nach Beginn der Symptomatik, 22 Stunden nach der letzten Einnahme, war die Plasmakonzentration von Rivaroxaban 137 ng/ml. Laut Hersteller soll die Plasmakonzentration nach 2–4 Stunden 22–535 ng/ml und nach 24 Stunden 6–239 ng/ml betragen.

Therapie und Verlauf Nach Einleitung einer Therapie mit niedermolekularem Heparin besserte sich die Atemnot. In den folgenden Tagen wurde eine Therapie mit Phenprocoumon begonnen und die Patientin nach 7 Tagen entlassen.

Folgerung Es lässt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit vermuten, dass die Pulmonalembolie zu einem Zeitpunkt aufgetreten ist, in dem die Rivaroxaban-Plasmakonzentration in einem Bereich lag, der als therapeutisch angenommen wird. Da es nur wenige Daten über den Einsatz von Rivaroxaban und anderen nicht Vitamin-K-Antagonisten (NOAKs) bei Patienten mit morbider Adipositas gibt sollten die Empfehlungen der „International Society for Thrombosis and Haemostasis“ befolgt werden: Rivaroxaban und andere NOAKs sollen bei Patienten mit einem BMI > 40 kg/m² oder einem Gewicht > 120 kg nicht verwendet werden. Ist der Einsatz von NOAKs erforderlich, sollten Plasmakonzentrationen gemessen werden.

ABSTRACT

Introduction Rivaroxaban, an oral factor Xa inhibitor, is approved for therapy of venous thromboembolism. It is unclear whether the standard dose for patients with a body mass index (BMI) > 40 kg/m² is sufficient.

History The 45-year-old patient was admitted because of increasing respiratory distress. She had a history of pulmonary embolism 30 months before the admission, a factor V Leiden mutation and several hospitalisations due to dermatomycoses. The patient briefly took phenprocoumon which was changed to 20 mg rivaroxaban due to a lack of adherence. Six months before admission, the patient paused the rivaroxaban therapy because of dental surgery and suffered a recurrent pulmonary embolism.

Findings and Diagnosis The patient presented with increasing difficulty of breathing, morbid obesity with a BMI of 59.3 kg/m² and intertrigo of the lower extremities. The ECG showed a right axis deviation, a pulmonary P-wave and an incomplete right bundle branch block. Computed tomography

showed pulmonary embolisms of the left lower lobe. The pulmonary artery was dilated, and the right atrium was enlarged. Venous thrombosis of the lower limb could not be certainly ruled out. The D-dimer was elevated with 5.895 mg/L (normal value up to 169 mg/L) and NT-pro-BNP was elevated at 5.580 ng/L (normal value up to 0.5 ng/L). Sixteen hours after the onset of symptoms, 22 hours after the last dose, the serum rivaroxaban level was 137 ng/ml. According to manufacturers, the therapeutic range of rivaroxaban after 2–4 hours is 22–535 ng/ml, and after 24 hours 6–239 ng/ml.

Therapy and course After initiation of a therapy with low-molecular weight heparin and subsequent oral anticoagulation with phenprocoumon, the symptoms decreased.

Conclusions It is highly probable that the pulmonary embolism occurred at a time when the rivaroxaban level was in the therapeutic range. Since there are only few data about safety and efficacy of rivaroxaban and other non-vitamin K-oral anticoagulants (NOACs) in severely obese patients, the recommendations of the „International Society for Thrombosis and Haemostasis“ should be followed: Rivaroxaban and other NOACs should not be used in patients with a BMI >40 kg/m² or weight >120 kg, since only few data on this patient group are available. If NOACs are necessary in these patients, serum concentrations of NOACs should be measured.

Einführung

Rivaroxaban ist ein oraler Faktor-Xa-Inhibitor, der für die Primär- und Sekundärprävention von venösen Thromboembolien und bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern zugelassen wurde [1, 2]. Obwohl in den Studien, die zur Zulassung führten, viele Tausend Patienten eingeschlossen wurden, ist es unklar, ob die Dosis von Rivaroxaban erhöht werden sollte, wenn Patienten mit morbider Adipositas, einem Body-Mass-Index (BMI) >40 kg/m² entsprechend, behandelt werden [3].

Kasuistik

Anamnese

Die 45-jährige Patientin wurde wegen Atemnot aufgenommen. Wegen einer Pulmonalembolie vor 30 Monaten und einer damals diagnostizierten heterozygoten Faktor-V-Leiden-Mutation stand sie unter oraler Antikoagulation, zunächst mit Phenprocoumon, das wegen geringer Adhärenz vor 29 Monaten auf Rivaroxaban 20 mg/Tag umgestellt worden war.

Seit mehr als 20 Jahren lag eine morbide Adipositas vor mit einem BMI zwischen 59 und 64 kg/m². Seit 5 Jahren war eine arterielle Hypertonie bekannt. Die Patientin war in den letzten sieben Jahren mehrmals wegen Erysipelen der unteren Extremität sowie Interdigital- und Genitalmykosen hospitalisiert worden. Vor 6 Monaten war Rivaroxaban wegen eines zahnärztlichen Eingriffes pausiert worden, was zu einer Rezidiv-Pulmonalembolie führte. Die Antikoagulationstherapie mit Rivaroxaban wurde nicht verändert. In der Familienanamnese fanden sich keine venösen Thromboembolien.

Zum Zeitpunkt der jetzigen Aufnahme stand die Patientin unter einer Therapie mit Rivaroxaban 20 mg, Furosemid 60 mg, Spironolacton 25 mg, Bisoprolol 1,25 mg, Pantoprazol 40 mg, Tizanidin 2 mg, Ramipril 5 mg und Nystatin-Zinkoxid Paste.

Untersuchung

Klinisch präsentierte sich die Patientin mit reinen, rhythmischen tachykarden Herztönen, vesikulären Atemgeräuschen über bei-

den Lungen sowie unauffälligen Nierenlagern und unauffälligem Abdomen. Auffällig waren neben der Adipositas permagna mit einem BMI von 59,3 kg/m² ein Intertrigo an den Falten der Unterschenkel und des Bauches und Beinödeme. Der Blutdruck war 150/120 mmHg.

Befunde

Das EKG (► **Abb. 1**) zeigte einen überdrehten Rechtstyp, ein P-pulmonale sowie einen inkompletten Rechtsschenkelblock. Ein Ultraschall des Abdomens zeigte Cholezystolithiasis.

Die Computertomografie zeigte frische Thromboembolien im linken Unterlappen-Segment (► **Abb. 2**). Der Truncus pulmonalis war erweitert und der rechte Vorhof vergrößert. Eine tiefe Venenthrombose der unteren Extremität wurde nicht sicher ausgeschlossen.

Ein transthorakales Echokardiogramm (► **Abb. 3**) zeigte einen kleinlumigen linken Ventrikel mit normaler Wanddicke und normaler systolischer Funktion. Der linke Vorhof war leicht vergrößert, der rechte deutlich vergrößert. Der rechte Ventrikel war mit 55 mm Durchmesser vergrößert und in seiner Funktion reduziert. Es fand sich eine Trikuspidalklappeninsuffizienz mit einem systolischen pulmonalarteriellen Druck von 80 mmHg.

Die Laborwerte bei Aufnahme zeigten ein D-Dimer von 5,6 mg/L (Normal: bis 0,5 mg/L). Ebenfalls erhöht war das NT-pro-BNP mit 5895 ng/L (Normal: bis 169 ng/L). Rotes und weißes Blutbild waren im Normbereich und es zeigten sich keine Hinweise auf eine Nieren- oder Leberfunktionsstörung.

Therapie und Verlauf

Die Therapie mit Rivaroxaban wurde beendet. Nach Einleitung einer Therapie mit Enoxaparin-Natrium 100 mg sc. zweimal täglich kam es zu einem Rückgang der Atemnot. Sechzehn Stunden nach Symptombeginn, 22 Stunden nach der letzten Rivaroxaban-Einnahme, war die Plasmakonzentration von Rivaroxaban, bestimmt mittels chromogenen anti-Xa Tests, 137 ng/ml. Eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon, verbunden mit intensiver Aufklärung der Patientin und Rücksprache mit dem betreuenden Hausarzt, wurde begonnen und die Patientin nach 7 Tagen nach Hause entlassen.

Diskussion

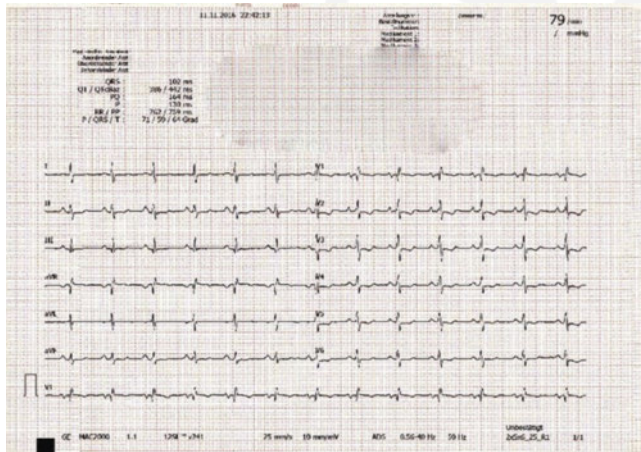
Laut Hersteller beträgt der therapeutische Bereich von Rivaroxaban nach 2–4 Stunden 22–535 ng/ml und nach 24 Stunden 6–239 ng/ml [4, 5]. Somit lässt sich vermuten, dass die Pulmonalembolie zu einem Zeitpunkt aufgetreten ist, in dem die Plasmakonzentration von Rivaroxaban in einem Bereich lag, der als therapeutisch angesehen wird.

Dass Thromboembolien trotz therapeutischer Antikoagulation auftreten können, ist seit langem für Vitamin-K-Antagonisten und Heparine bekannt. Anerkannte Risikofaktoren für Thromboembolien trotz Antikoagulation sind Malignome oder Antiphospholipid-Syndrome, beides Erkrankungen, an denen unsere Patientin nicht gelitten hat [6, 7]. Bei unserer Patientin war eine Faktor-V-Leiden-Mutation bekannt, die mit einem hohen Risiko für Rezidiv-Thromboembolien assoziiert ist. Patienten mit Faktor-V-Leiden-Mutation scheinen aber kein erhöhtes Risiko für Thromboembolien unter adäquater Antikoagulation zu haben [8]. Fehlende Adhärenz bei der Einnahme von Rivaroxaban ist eine weitere Möglichkeit für das Auftreten der Thromboembolie unserer Patientin. Während es einfach ist, die Adhärenz bei der Einnahme von Vitamin-

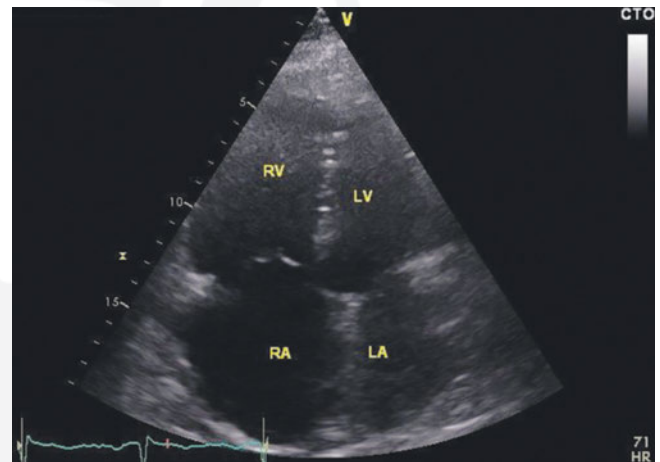
K-Antagonisten mittels des INR-Wertes zu überprüfen, ist dies bei Patienten unter NOAKs nicht möglich.

Über Thromboembolien unter einer Therapie mit Rivaroxaban und den anderen nicht Vitamin-K-Antagonisten oralen Antikoagulantien (NOAKs) Apixaban, Dabigatran oder Edoxaban ist wenig bekannt. In den Zulassungstudien von Rivaroxaban traten trotz Antikoagulation Thromboembolien auf [9]. Eine Erklärung, warum in diesen Studien Patienten trotz Faktor-Xa-Hemmung thromboembolische Komplikationen erlitten haben, haben wir nicht gefunden. Auch ein Risikoprofil für solche Patienten ist nicht bekannt. Es ist nicht bekannt, ob Patienten, die trotz Rivaroxaban eine Thromboembolie erlitten hatten, sich hinsichtlich des BMI oder Plasmakonzentration von Rivaroxaban von Patienten unterschieden haben, die keine Thromboembolie erlitten haben.

Es ist unklar, ob die Dosis von Rivaroxaban oder anderen NOAKs erhöht werden sollte, wenn Patienten mit einem BMI > 40 kg/m² behandelt werden. In einer Studie der Herstellerfirma wurden die Rivaroxaban-Plasmakonzentrationen von gesunden Probanden untersucht, die 10 mg Rivaroxaban eingenommen haben. In dieser Studie wurde keine Abhängigkeit der Plasmakon-



► **Abb. 1** Aufnahme EKG mit P-Pulmonale, SI-QIII-Konfiguration und inkomplettem Rechtsschenkelblock.



► **Abb. 3** Transthorakaler echokardiografischer 4-Kammerblick, der vergrößerte rechte Herzanteile (RA = rechter Vorhof, RV = rechter Ventrikel) und normal große linke Herzanteile (LA = linker Vorhof, LV = linker Ventrikel) zeigt.



► **Abb. 2** Die Computertomografie zeigt Thromboembolien in der linken Lunge (Pfeil) **a**, einen erweiterten Truncus pulmonalis mit 35 mm Durchmesser **b** und einen vergrößerten rechten Vorhof mit 99 mm Durchmesser **c**.

zentration vom Körpergewicht (< 50 kg, 70–80 kg, > 120 kg) gefunden [10]. Es ist unklar, ob Patienten mit einem BMI > 40 kg/m² in diese Untersuchung eingeschlossen wurden. Weiter ist unklar, ob sich die Plasmakonzentrationen nach Einnahme von 20 mg Rivaroxaban ähnlich verhalten wie nach 10 mg. Von Gesunden ist bekannt, dass die Bioverfügbarkeit von 10 und 20 mg Rivaroxaban unterschiedlich ist [11].

Subgruppenanalysen der EINSTEIN DVT und EINSTEIN-PE Studien haben keine Unterschiede in der Rezidiv-Thromboembolierate zwischen Patienten, die < 50 kg, 50–100 kg und > 100 kg gewogen haben, gefunden [12]. Allerdings wurden Patienten mit morbider Adipositas in diese Studien nicht eingeschlossen. Eine Studie aus Großbritannien hat Plasmakonzentrationen von Rivaroxaban und Häufigkeit von venösen Thromboembolien an 219 Patienten mit Unter- und Übergewicht untersucht. In dieser Studie hatten 23 % der Patienten einen BMI ≥ 40 kg/m² und 26 % ein Gewicht > 120 kg [3]. Obwohl die Plasmakonzentrationen von Rivaroxaban bei Patienten mit niedrigem Körpergewicht höher waren als bei hohem Körpergewicht, gab es keine Unterschiede in der Häufigkeit von Blutungen und Thromboembolien. Die Autoren der Studie weisen allerdings darauf hin, dass die Fallzahl zu gering war, um klinische Konsequenzen daraus zu ziehen. Sie weisen weiter darauf hin, dass es gegenwärtig keinen definierten therapeutischen Bereich für Rivaroxaban gibt. Außerdem haben sie eine hohe Variabilität der Plasmakonzentrationen von Rivaroxaban bei Patienten gefunden, die mit der gleichen Dosis behandelt wurden [3]. Beides, das Fehlen eines definierten therapeutischen Bereiches der Plasmakonzentration und die hohe Variabilität der Plasmakonzentration nach der gleichen eingenommenen Dosis ist auch bei anderen NOAKs ein Problem.

Angesichts dieser Unsicherheit empfiehlt die „International Society for Thrombosis and Haemostasis“ (ISTH) dass Rivaroxaban und andere NOAKs bei Patienten mit einem BMI > 40 kg/m² oder einem Gewicht > 120 kg nicht verwendet werden sollten, weil es nur wenige Daten über diese Patientengruppe gibt [13]. Sollten dennoch NOAKs einem Patienten mit einem BMI > 40 kg/m² oder > 120 kg verordnet werden, so empfiehlt die ISTH, dass Tal- und Spitzenkonzentrationen dieser Medikamente gemessen werden sollten. Wenn die Konzentrationen unter dem erwarteten Bereich liegen sollten wird eine Umstellung auf Vitamin-K-Antagonisten empfohlen [13].

Aus den oben angeführten Gründen und den Erfahrungen mit unserer Patientin schlagen wir vor, Subgruppenanalysen über Patienten mit morbider Adipositas, die in NOAK-Studien oder Register eingeschlossen wurden, zu publizieren, um ein größeres Wissen über diese Patientengruppe zu erhalten.

KERNAUSSAGEN

- Es besteht ein Datenmangel über Sicherheit und Effizienz von Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran und Edoxaban bei Patienten mit einem BMI über 40 kg/m².
- Es sind Subgruppenanalysen aus Registern und Studien erforderlich.
- Entsprechend der Empfehlung der „International Society for Thrombosis and Haemostasis“ (ISTH) sollten Rivaroxa-

ban und andere nicht Vitamin-K-Antagonisten orale Antikoagulantien (NOAKs) bei Patienten mit einem BMI über 40 kg/m² oder Körpergewicht über 120 kg nicht als Therapie der ersten Wahl eingesetzt werden. Ist der Einsatz von NOAKs erforderlich, sollten Plasmakonzentrationen gemessen werden.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Di Nisio M, Vedovati MC, Riera-Mestre A et al. Treatment of venous thromboembolism with rivaroxaban in relation to body weight. A sub-analysis of the EINSTEIN DVT/PE studies. *Thromb Haemost* 2016; 116: 739–746
- [2] Van Thiel D, Kalodiki E, Wahi R et al. Interpretation of benefit-risk of enoxaparin as comparator in the RECORD program: rivaroxaban oral tablets (10 milligrams) for use in prophylaxis in deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients undergoing hip or knee replacement surgery. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15: 389–394
- [3] Arachchilage D, Reynolds R, Devey T et al. Effect of extremes of body weight on drug level in patient treated with standard dose of rivaroxaban for venous thromboembolism; real life experience. *Thromb Res* 2016; 147: 32–35
- [4] Kubitzka D, Becka M, Voith B et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59–7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 412–421
- [5] Königsbrügge O, Quehenberger P, Belik S et al. Anti-coagulation assessment with prothrombin time and anti-Xa assays in real-world patients on treatment with rivaroxaban. *Ann Hematol* 2015; 94: 1463–1471
- [6] Menapace LA, McCrae KR, Khorana AA. Predictors of recurrent venous thromboembolism and bleeding on anticoagulation. *Thromb Res* 2016; 140: 593–598
- [7] Bazzan M, Vaccarino A, Stella S et al. Patients with antiphospholipid syndrome and thrombotic recurrences: A real world observation (the Piedmont cohort study). *Lupus* 2016; 25: 479–485
- [8] Tzoran I, Papadakis M, Brenner B et al. Outcome of Patients with Venous Thromboembolism and Factor V Leiden or Prothrombin 20210 Carrier Mutations During the Course of Anticoagulation. *Am J Med* 2017; 130: 482.e1–482.e1
- [9] Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013; 11: 21
- [10] Kubitzka D, Becka M, Zuehlsdorf M et al. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59–7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 218–226
- [11] Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M et al. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013; 51: 549–561
- [12] Vanassche T, Verhamme P. Rivaroxaban for the Treatment of Pulmonary Embolism. *Adv Ther* 2013; 30: 589–606
- [13] Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1308–1313

Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14 • 70469 Stuttgart
Telefon: +49 711 8931-0
Fax: +49 711 8931-298

