

Konservatives Management der venösen Thromboembolie

S. Jirát, M. Marx, MVZ für Gefäßmedizin der GFO-Kliniken, Bonn

Die venöse Thromboembolie (VTE) ist eine häufige und relevante Gefäßerkrankung mit potenziell schwerwiegenden Komplikationen. Eine zielorientierte rationale Diagnostik ermöglicht eine sofortige Therapie, die die Häufigkeit und Schwere der akuten und chronischen Komplikationen deutlich reduzieren kann. Die konservative Therapie der VTE befindet sich in den letzten beiden Jahren im Umbruch durch die Einführung der neuen bzw. direkten oralen Antikoagulanzen (DOAC) in die klinische Anwendung. Die Standard-Therapie mit niedermolekularen Heparinen bzw. Fondaparinux und Vitamin-K-Antagonisten in der Akutphase sowie Sekundär- bzw. Langzeitprophylaxe bleibt nach aktuell geltenden Leitlinien jedoch auch weiterhin eine seit vielen Jahren bewährte und klinisch effiziente Therapie.

▲ Einleitung

Die tiefe Beinvenenthrombose (TVT) ist ein häufiges Krankheitsbild und stellt eine relevante Morbiditäts- und Mortalitätsursache insbesondere bei stationären Patienten dar. Die in der Literatur angegebene jährliche Inzidenz beträgt in der Allgemeinbevölkerung 0,5-1/1000 Personen, was in Deutschland circa 80.000 neuen Fällen pro Jahr entsprechen würde. Die Lungenembolie (LE) stellt eine potenziell lebensbedrohliche Akutkomplikation der tiefen Venenthrombose dar, an der zum Beispiel in den USA jährlich mehr Frauen als an einem Mamma-Karzinom sterben (ca. 60.000 Fälle pro Jahr). Bei schwangeren Frauen handelt es sich um die häufigste Todesursache überhaupt. Einer von zehn Todesfällen unter hospitalisierten Patienten in der EU wird durch eine VTE bedingt. Schwerwiegende Spätfolgen im Sinne eines postthrombotischen Syndroms, die sich im Verlauf von Monaten bis Jahren nach einer abgelaufenen TVT entwickeln, vermindern dauerhaft insbesondere die Lebensqualität der Patienten nach einer TVT. Aus dem „Report of the independent expert working group on the prevention of venous thromboembolism in hospitalised patients“ aus dem Jahre 2007 geht hervor, dass die geschätzte jährliche Inzidenz der venösen Thromboembolie in 25 Mitgliedsstaaten der EU mit 454 Millionen Einwohner bei der symptomatischen TVT 640.000 und LE 383.000 Fälle beträgt. Darüber hinaus wird die

thromboemboliebezogene Mortalität auf über 500.000 in einem Jahr geschätzt.

Diagnostik der TVT und LE

Die klinischen Beschwerden und Symptome der TVT sind unspezifisch. Unverzichtbarer Ausgangspunkt der diagnostisch-therapeutischen Kaskade ist der ausgesprochene Verdacht auf eine TVT. Dieser Verdacht beruht meistens auf einer Schwellung der Extremität. Diese sollte einseitig und kurzfristig eingetreten sein (Abb.1). Der Charakter der Beschwerden ist dagegen ausgesprochen unspezifisch. Am häufigsten werden von den Patienten mit anschließend nachgewiesener Thrombose Druckschmerzen oder ein Spannungsgefühl angegeben. Klinisch wird neben der Schwellung häufig eine Zyanose sowie eine vermehrte oberflächliche Venenzeichnung an der betroffenen Extremität dokumentiert. Da die Venenthrombose eine ernsthafte Krankheit mit potenziell schwerwiegenden Komplikationen ist, sollte jeder Verdacht bestätigt oder ausgeschlossen werden. Anamnese und körperliche Untersuchung sind alleine hierfür nicht ausreichend, denn nur in etwa 10-20% der Fälle lässt sich die Diagnose einer TVT dadurch bestätigen.



Abb. 1: Klinisches Krankheitsbild einer ausgeprägten proximalen Phlebothrombose im Sinne einer Phlegmasia coerulea dolens.

Die weitere diagnostische Strategie richtet sich nach der klinischen Wahrscheinlichkeit (KW), die am häufigsten mit dem Wells-Score abgeschätzt wird (Tab.1). Die

Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeiten erfolgt anhand verschiedener klinischer Kriterien, TVT-Risikofaktoren, Vorerkrankungen und Begleiterkrankungen. In dieser Weise lassen sich zwei bzw. drei Gruppen der Patienten voneinander trennen, die eine sehr unterschiedliche Prävalenz der TVT aufweisen (9% bei niedriger KW, 52% bei hoher KW). Patienten mit einer hohen KW sollten direkt einer bildgebenden Methode (am häufigsten Kompressionssonographie) zugeführt werden, während bei niedriger KW zunächst eine **Bestimmung der D-Dimere** erfolgen soll (6). D-Dimere sind Fibrinspaltprodukte und weisen auf eine erhöhte Gerinnungsaktivität und damit verbundene gesteigerte Fibrinolyse hin. Der D-Dimer-Test ist ein sensitiver, jedoch äußerst unspezifischer Parameter, der in vielen anderen klinischen Situationen, wie zum Beispiel in der Schwangerschaft, nach Operationen und Traumata, bei Tumorerkrankungen, Infektionen sowie im höherem Alter ebenso erhöht ist. Der Stellenwert dieses Tests liegt in seiner hohen negativen prädiktiven Aussagekraft. Mit einem hoch-sensitiven System kann eine klinisch relevante TVT mit 93-96%iger Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden (6).

Dabei sollte beachtet werden, dass die häufig benutzten Bedside-Tests, die eine qualitative oder semiquantitative Information liefern, meistens als moderat-sensitiv eingestuft werden. Der D-Dimer-Test ist daher als alleiniges Verfahren zum Ausschluss der TVT nicht geeignet (9). Bei systematischer Anwendung der Risiko-Stratifizierung der Patienten mittels der KW und D-Dimer-Testung kann die Zahl der vorgenommenen Ultraschall-Untersuchungen um 40-50% reduziert werden. Bei niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit und normalen D-Dimeren ist die TVT sicher ausgeschlossen und keine weitere Diagnostik bezüglich einer Venenthrombose erforderlich (Abb.2) (10). Dieses Vorgehen ist insbesondere bei ambulanten Patienten sinnvoll, denn bei hospitalisierten Patienten sind die D-Dimere aufgrund der Komorbiditäten sehr häufig erhöht.

Die Diagnostik der TVT beruht heutzutage insbesondere auf der **Duplexsonographie**. Sie ist gekennzeichnet durch hohe Präzision und Sensitivität, Nichtinvasivität, Fehlen negativer biologischer Nebenwirkungen sowie gute Verfügbarkeit. Darüber hinaus bietet sie in den Händen des erfahrenen Untersuchers ein enormes Informationspotenzial bezüglich der Morphologie der Organe und deren Funktion. Dies bietet vor allem in der Differenzialdiagnostik große Vorteile. Die Diagnose einer tiefen Beinvenenthrombose ist gesichert, wenn die betroffene

Klinische Charakteristik	Score
aktive Krebserkrankung	1,0
Lähmung oder kürzliche Immobilisation der Beine	1,0
Bettruhe (> 3 Tage), große Chirurgie (<12 Wochen)	1,0
Schmerz/Verhärtung entlang der tiefen Venen	1,0
Schwellung ganzes Bein	1,0
Unterschenkel-Schwellung >3 cm gegenüber Gegenseite	1,0
eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1,0
Kollateralvenen	1,0
frühere, dokumentierte TVT	1,0
alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich wie tiefe Venenthrombose	-2,0
Score ≥ 2,0: Wahrscheinlichkeit für TVT hoch	
Score < 2,0: Wahrscheinlichkeit für TVT nicht hoch	

Tab. 1: Score zur Abschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer tiefen Beinvenenthrombose nach Wells.

Vene nicht kompressibel ist, wenn ein intraluminaler Thrombus direkt visualisiert werden kann (Abb.3) oder der Fluss nicht nachweisbar ist (Abb.4). Häufig ist eine ausgeprägte Dilatation der thrombosierte Vene sichtbar. Auf eine Thrombose kann auch ein fehlendes Flusssignal oder ein Flusssignal mit eingeschränkter Atemmodulation hinweisen. Ein Verlust der Atemmodulation in der Leiste ist meistens ein indirekter Hinweis auf das Vorliegen einer proximalen Beckenvenenthrombose. Eine ausbleibende Reaktion auf das Valsalva-Manöver spricht für eine vorgeschaltete TVT. Kollateralen, die die verschlossenen Venensegmente überbrücken, sind meistens ein Hinweis für eine ältere Thrombose.

Die Symptome und klinischen Zeichen der LE sind ähnlich unspezifisch wie bei der TVT: plötzlich entstan-

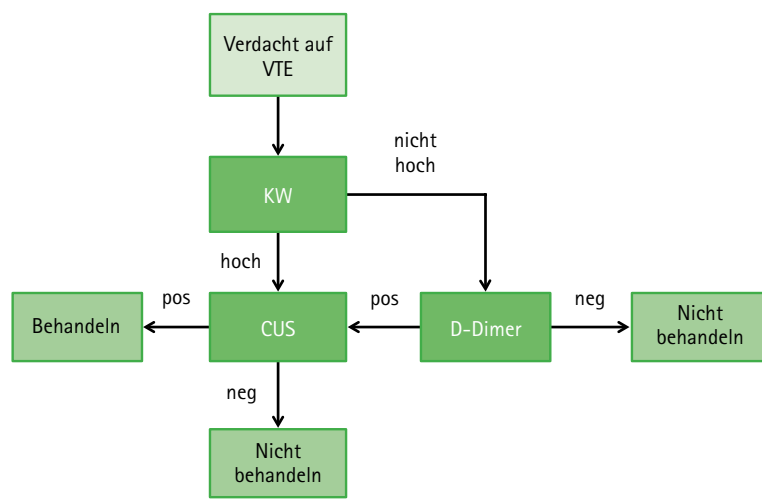


Abb. 2: Diagnostischer Algorithmus bei der tiefen Venenthrombose (mod. n. Schellong SM. Klinikarzt 2012;41(9):402-406 (9)). (KW = klinische Wahrscheinlichkeit, CUS = Kompressionsultraschall).

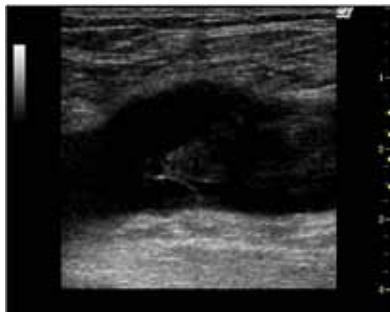


Abb. 3: Ausgedehnte tiefe Beinvenenthrombose mit direkter Visualisierung eines intraluminalen Thrombus in unmittelbarem Kontakt mit einer Venenklappe.

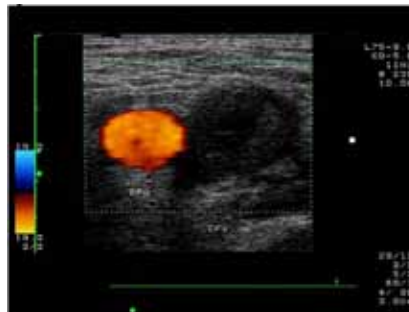


Abb. 4: Frische proximale Thrombose mit Dilatation der Vena femoralis communis ohne nachweisbaren Fluss in der Farbkodierung (Querschnitt in der Leiste).



Abb. 5: Ausgeprägte Lungenembolie mit Hauptstammeteiligung rechts mit umschriebener Kontrastmittelaussparung (CT-Pulmonalisangiographie).

dene Luftnot, Brustschmerzen, Husten, Synkope, Hämoptyse, Tachypnoe, Tachykardie und Zyanose. Eine massive Lungenembolie führt häufig zu einer arteriellen Hypotension oder einem kardiogenen Schock. Jeder Verdacht auf eine LE sollte deshalb umgehend abgeklärt werden. Bereits beim klinischen Verdacht ist das Vorliegen einer hämodynamischen Instabilität von großer Relevanz, denn dieser Parameter beeinflusst entscheidend die Mortalität in der Akutphase.

Nach Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit mittels entsprechender Scores (nach Wells oder revidiertem Genfer Score) mit daraus resultierender niedriger, mittlerer oder hoher KW gilt eine LE als wahrscheinlich oder unwahrscheinlich, und es sollte eine Bildgebung zur definitiven Bestätigung der Diagnose erfolgen.

Bei Hochrisiko-Patienten mit hämodynamischer Instabilität beruht die Diagnostik auf einer unmittelbaren CT-Pulmonalisangiographie (CTPA) (Abb. 5) oder immer häufiger auf der transthorakalen Echokardiographie. Diese Notfall-Patienten benötigen eine sofortige thrombolytische Therapie, ggf. eine endovaskuläre oder chirurgische Behandlung (Embolektomie). Bei stabilen Patienten mit Verdacht auf eine Nicht-Hochrisiko-LE kommt ein einheitlicher, auf der CTPA basierender Algorithmus zum Einsatz, um eine sichere Diagnose zu stellen. Darüber hinaus können bei Patienten mit Nicht-Hochrisiko-LE zwei Gruppen mit unterschiedlicher Prognose differenziert werden. In Abhängigkeit von den Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion (BNP und NT-proBNP) oder myokardialen Nekrose (Troponin T und I, H-FABP) können Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko unterschieden werden, was zu einer weiteren Optimierung der therapeutischen Strategie führen kann.

Therapie

Das Ziel der Akutbehandlung einer TVT besteht darin, das Risiko einer Lungenembolie zu minimieren, das Wachstum des bereits entstandenen Thrombus zu limitieren, die

Voraussetzungen für eine körpereigene Fibrinolyse zu verbessern und somit die Häufigkeit und den Schweregrad eines postthrombotischen Syndroms zu vermindern (10). Entsprechend der derzeit gültigen deutschen S2-Leitlinien wird die Therapie in der Initialphase üblicherweise parenteral vorgenommen. Für die Akutbehandlung der TVT sind gegenwärtig unfraktionierte Heparine (UFH), niedermolekulare Heparine (NMH) und das synthetische Pentasaccharid Fondaparinux erprobt, wobei UFH mittlerweile von den letztgenannten Präparaten abgelöst worden sind. NMH und Fondaparinux sind sicherer und mindestens genauso wirksam wie UFH. Für die Therapie der TVT sind mehrere Substanzen in einmaliger oder zweimaliger, gewichtsadaptierter oder fixer Dosierung pro Tag zugelassen (10). Für NM-Heparine oder Fondaparinux werden Laborkontrollen im Gegensatz zum UFH nur ausnahmsweise empfohlen, wie zum Beispiel bei leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz oder Schwangeren. Als Labortest steht die Bestimmung der anti-Faktor-Xa-Aktivität zur Verfügung. In der Sekundärprophylaxe werden auch heute standardmäßig Vitamin-K-Antagonisten (VKA) angewendet, überlappend mit NMH oder Fondaparinux. Wenn eine orale Antikoagulation mit VKA nicht durchführbar ist, können weiterhin NMH appliziert werden. Mehrere Studien unterstützen dieses Vorgehen, da mit ihnen eine geringere Blutungskomplikationsrate bei gleichbleibender Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte.

Eine qualitativ neue Therapieoption stellen die direkten oralen Antikoagulanzen (DOAC) dar, sie werden im nächsten Kapitel noch ausführlich diskutiert.

Krebspatienten sollten, entsprechend den klinischen Studien und Leitlinien, in der Akutphase und Sekundärprophylaxe mit NMH behandelt werden. Unter dieser Therapie konnten weniger VTE-Rezidive dokumentiert werden.

Thrombus-beseitigende endovaskuläre und chirurgische Verfahren sind insbesondere bei ausgedehnten proximalen

TVT bei jungen Patienten zu überlegen. Das Ziel dieser Therapieformen ist die Reduktion von Häufigkeit und Schwere des postthrombotischen Syndroms (10). Bei einer klinisch schweren Verlaufsform der TVT, der Phlegmasia coerulea dolens, sind diese invasiven Therapiemaßnahmen indiziert, da die Extremität aufgrund eines kompletten oder subtotalen Verschlusses der Beinvenen und der dadurch verminderten arteriellen Perfusion gefährdet ist. Für die **Akutbehandlung der LE** steht ein risikoadaptiertes Management im Vordergrund. Instabile Patienten mit Hoch-Risiko-LE benötigen unverzüglich eine systemische thrombolytische Therapie. Bei absoluter Kontraindikation gegen Thrombolysen, ggf. wenn die Therapie keinen Erfolg gebracht hat, sollten operative Maßnahmen oder endovaskuläre Rekanalisationsmethoden in Erwägung gezogen werden. Stabile normotensive Patienten mit niedrigem Risiko profitieren von der Antikoagulation, da die Letalität bei ihnen bei 2% liegt. In den gültigen Leitlinien steht die Therapie mit NM-Heparinen oder Fondaparinux im Vordergrund. Auch in dieser Indikation stellen die direkten oralen Antikoagulanzen mittlerweile eine wichtige therapeutische Alternative dar. Patienten mit einem mittleren Risiko, das heißt normotensive Patienten mit positiven Markern der myokardialen Schädigung bzw. rechtsventrikulärer Dysfunktion weisen eine höhere Mortalitätsrate von 3 – 15% auf. Die Hoffnungen auf bessere Ergebnisse unter einer Lysetherapie haben sich in einer großen multizentrischen Studie (PEITHO, präsentiert am ACC-Kongress in San Francisco 2013, bisher noch nicht publiziert) nicht erfüllt. Die höhere Rate der schweren Blutungskomplikationen hat den klinischen Profit der Thrombolysen praktisch aufgehoben.

Bei **schwangeren Frauen** ist eine definitive diagnostische Abklärung unbedingt nötig. Bei Nachweis einer VTE ist die Applikation der NMH die Antikoagulation der Wahl bis mindestens drei Monate nach Entbindung. VKA (insbesondere im ersten und dritten Trimester) sind wegen der potentiellen Embryopathie sowie Lebertoxizität kontraindiziert. Für Fondaparinux und DOAC stehen keine Daten zur Verfügung, diese Präparate sollten deshalb nicht angewendet werden.

Eine **Langzeitprophylaxe** sollte bei Patienten mit einem hohen Rezidiv-Risiko vorgenommen werden. Dieses Therapiekonzept geht von den deutlich unterschiedlichen Rezidivraten bei Patienten nach einmaliger VTE hervor. Während die Rezidivrate bei Patienten mit einem transienten Risiko- oder Triggerfaktor wie Trauma oder Operation bei circa 1% pro Jahr liegt, ist sie nach idiopathischen Ereignissen ohne nachweisbaren Auslöser ungefähr zehnmal so hoch. Ähnlich hoch ist auch die Inzidenzrate bei Patienten mit persistierenden Risikofaktoren wie aktiven Malignomen. Bei der Entscheidung über eine Langzeitantikoagulation sollte das Blutungsri-

siko abgeschätzt und mit berücksichtigt werden, da die jährliche Inzidenz von klinisch schweren Blutungen 1 – 2% beträgt. Kandidaten für eine dauerhafte Antikoagulation sind nach allgemeinem Konsensus Patienten mit rezidivierenden idiopathischen VTE und Patienten mit fortbestehenden Risikofaktoren wie einem Malignom oder Antiphospholipidsyndrom. In Grenzfällen können zusätzliche Faktoren bei dieser Entscheidung hilfreich sein. Erhöhte D-Dimer-Werte einige Wochen nach Beendigung der Antikoagulation dienen als Marker einer fortbestehenden oder erneuten Gerinnungsaktivität. Genauso sind deutliche Mengen an Restthromben mit einer doppelt so hohen Inzidenz von VTE-Rezidiven verbunden. Eine gravierende primäre Thrombophilie (Antiphospholipidsyndrom, Protein-S- und C-Mangel, Antithrombin-Mangel) kann ebenso eine Entscheidung für eine langfristige Antikoagulation begründen, obwohl die Vorhersagewahrscheinlichkeit für Rezidiv-Ereignisse dabei relativ gering ist.

Direkte orale Antikoagulanzen (DOAC)

Die Standardtherapie mit Heparinen und VKA wird zur Behandlung der venösen Thromboembolie seit über fünf Dekaden erfolgreich angewendet. Diese Therapie ist effektiv und seit vielen Jahren bewährt. Trotz der Fortschritte durch die Einführung von NMH und Fondaparinux bleibt sie kontrovers. Die initiale Applikation von zwei verschiedenen antikoagulatorisch wirksamen Substanzen in überlappenden Regimen und insbesondere die erheblichen praktischen Probleme mit VKA verursachen Risiken in der Initialphase. In der längeren Zeit, die zur optimalen individuellen Einstellung der therapeutischen Spiegel von VKA notwendig ist und in der die Patienten nicht stabil antikoaguliert sind, besteht somit auch ein erhöhtes Risiko für Rezidiv-Ereignisse und Blutungskomplikationen (1). UFH, NMH und Fondaparinux sind zudem parenteral zu applizieren, was insbesondere den Komfort und wahrscheinlich auch die Compliance der Patienten vermindert. Zu den anderen Nachteilen zählen das Risiko einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ II, die Kumulation der NMH bei eingeschränkter Nierenfunktion, eine verminderte Wirkung bei Antithrombin-Mangel und eine Osteoporose bei Langzeittherapie.

Bei Anwendung von VKA bestehen andererseits Nachteile pharmakologischer und pharmakokinetischer Art, die in einer nicht immer zufriedenstellenden Wirkung der Therapie sowie einer geringeren Sicherheit resultieren. Sogar in klinischen Studien befand sich der INR-Wert bei der Marcumarisierung nur mit 60% im therapeutischen Bereich. Das bedeutet, dass der Patient beinahe in der Hälfte der Zeit nicht adäquat behandelt ist. Im klinischen Alltag kann man von noch schlechteren Ergebnissen ausgehen. Die VKA weisen eine große

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Wirkmechanismus	Prodrug	aktive Substanz	aktive Substanz
Wirkprinzip	direkt, reversibel	direkt, reversibel	direkt, reversibel
Bioverfügbarkeit	6,5%	80%	50%
Ziel	Trombin (FIIa), frei und thrombusgebunden	Faktor Xa, frei und thrombusgebunden	Faktor Xa, frei und thrombusgebunden
T _{max}	2-3 h	2-4 h	3-4 h
Plasmaeiweißbindung	35%	93%	87%
Halbwertszeit	12–14 h	7–12 h	8–14 h
renale Elimination	80%	33%	27%
Therapiedosis (TVT/LE)	2 x 150 mg	2 x 15 mg erste 3 W, danach 1 x 20 mg	2 x 10 mg 1 W, danach 2 x 5 mg
Dosierung bei Niereninsuffizienz	Bei GRF 30 – 50 ml/min Dosisreduktion auf 2 x 110 mg/Tag, sofern zusätzliches Blutungsrisiko präsent	Vorsicht bei GRF 15-30 ml/min und Dosisreduktion auf 15 mg/Tag	Vorsicht bei GRF 15–30 ml/min und Dosisreduktion auf 2 x 2,5 mg/Tag, wenn zwei der drei folgenden Punkte erfüllt: Alter ≥80 Jahr, Körpergewicht ≤60 kg, Serum-Kreatinin ≥1,5 mg/dl
Monitoring	nein (mgl.)	nein (mgl.)	nein (mgl.)
mögliche Interaktion	PG	PG und CYP3A4	PG und CYP3A4

Tab. 2: Charakteristika der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAC).

intra- und interindividuelle Schwankungsbreite der Wirkung auf, haben zahlreiche Interaktionen mit Medikamenten und Nahrungsmitteln, eine lange Halbwertszeit, die Notwendigkeit für ein perioperatives Bridging, eine schlechte Steuerbarkeit, sodass wegen des schmalen therapeutischen Fensters ein engmaschiges Gerinnungsmonitoring unverzichtbar ist (1). Die angegebenen Nachteile und Limitationen der bisherigen Standardtherapie begründen den Bedarf nach effektiven, sicheren und besser steuerbaren Wirkstoffen zur Behandlung der VTE. Ein ideales Antikoagulans sollte oral verabreicht werden, idealerweise einmal täglich, einen raschen Wirkungseintritt und berechenbare pharmakologische Eigenschaften haben. Eine fixe Dosierung ohne erforderliches Monitoring ist wünschenswert. Außerdem sollte die Möglichkeit zur Bestimmung der Wirksamkeit in kritischen Situationen vorliegen. Das Medikament sollte ein optimales Risiko-Nutzen-Profil haben mit einem zur Verfügung stehenden Antidot. Es sollten keine oder möglichst geringe Nahrungs- und Arzneimittelwechselwirkungen bestehen. Solche Ansprüche können von den neuen bzw. **direkten oralen Antikoagulanzen** erfüllt werden, die zwar im unterschiedlichen Ausmaß, im allgemeinem jedoch über die erwünschten Eigenschaften verfügen. Diese Medikamente beeinflussen am häufigsten den Faktor Xa (Rivaroxaban, Apixaban) und IIa (Dabigatran).

Ausgewählte Charakteristika der DOAC sind in der Tabelle 2 aufgeführt.

Mehrere klinische Studien belegen sowohl die Effektivität als auch die Sicherheit der neuen antikoagulatorisch wirksamen Medikamente. Der orale Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban war als Einzelsubstanz in der Akutbehandlung und Sekundärprophylaxe der VTE in den klinischen Studien (EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE) ebenso effektiv wie die Standardtherapie. In diesen Studien konnte gleichzeitig ein Vorteil bezüglich der Therapie-Sicherheit gezeigt werden. Auch bei der gepoolten Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte aus den EINSTEIN-PE und EINSTEIN-DVT-Studien hat sich ein günstiges Ergebnis ergeben mit signifikanter Reduktion der schweren Blutungen inklusive kritischer Organblutungen unter Rivaroxaban. Bezüglich des Endpunktes aus symptomatischen, rezidivierenden venösen thromboembolischen Ereignissen und schweren Blutungen konnte insgesamt ein besserer therapeutischer Nutzen nachgewiesen werden. Mit Dabigatran wurden die RE-COVER-Studie und die RE-COVER-II Studie durchgeführt. Im Gegensatz zu den Studien mit Rivaroxaban erfolgte die Initialtherapie in der Dabigatran-Gruppe mit einer mindestens fünftägigen Applikation von NMH oder Fondaparinux. Eine Nicht-Unterlegenheit von Dabigatran zur Standardtherapie wurde in beiden Studien erreicht (1).

Die gesamte Blutungsrate war niedriger mit Dabigatran als in der Warfarin-Gruppe. Schwere und nicht schwere, klinisch relevante Blutungen waren in RE-COVER II signifikant seltener unter Dabigatran. Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban wurde in der Studie AMPLIFY geprüft. In der Akuttherapie erfolgte ähnlich wie mit Rivaroxaban eine reine orale Antikoagulation. Die Nicht-Unterlegenheit zur Standardtherapie konnte auch für Apixaban nachgewiesen werden bei einer gleichzeitig signifikant niedrigeren Blutungsrate.

Auch in der Sekundärprophylaxe der VTE-Rezidive zeigten sich Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban in den klinischen Studien (RE-SONATE, EINSTEIN-EXTENSION und AMPLIFY-EXTENSION) sehr effektiv mit akzeptablem erhöhtem Blutungsrisiko auch bei Patienten, bei denen ein Absetzen der Antikoagulation nach Beendigung der Akuttherapie vertretbar wäre. Die Anzahl der schweren Blutungen blieb dabei erfreulicherweise insgesamt niedrig. Nachteile bei der Therapie mit DOAC sind problematische Gerinnungskontrollen und ein bisher fehlendes klinisch erprobtes Antidot. Es sind jedoch erste vielversprechende Ergebnisse einer Phase-II-Studie mit Andexanet Alfa PRT4445 zur Aufhebung der gerinnungshemmenden Wirkung von Rivaroxaban veröffentlicht worden. Unzureichend sind in Bezug auf die potenziellen Blutungskomplikationen die Testsysteme zur Bestimmung der Plasmaspiegel bzw. der antikoagulatorischen Wirkung. Erschwerend kommt noch dazu, dass bisher auch keine Grenzwerte definiert werden konnten, bei denen ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht und somit ein Test auch nur eine begrenzte Aussagekraft hat. Durch geeignete Auswahl von allgemein verfügbaren Labormethoden kann man jedoch eine relevante Abschätzung der antikoagulatorischen Wirkung ableiten.

Eine Zulassung zur Prophylaxe und Therapie der VTE in allen Phasen steht derzeit in Deutschland lediglich für Rivaroxaban zur Verfügung. Das breite Spektrum der Indikationen enthält neben der Prophylaxe auch die Akutphase, Sekundärprophylaxe und Langzeitprophylaxe. Dabigatran und Apixaban sind zur Thromboseprophylaxe nach elektiver Hüft- und Knie-TEP sowie zur Prophylaxe von Schlaganfällen bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern zugelassen. Aufgrund der publizierten Daten ist in absehbarer Zeit auch mit der Zulassung von Dabigatran bzw. Apixaban zur Behandlung der tiefen Venenthrombose, der Lungenembolie und zur Sekundärprophylaxe der TVT und LE zu rechnen. Die Therapie mit den neuen Antikoagulanzen soll erwartungsgemäß in den neuen interdisziplinären Leitlinien zur Therapie der VTE erscheinen. Die neuen Leitlinien zur Behandlung der Lungenembolie sollen bei der kommenden Tagung der European Society of Cardiology in Barcelona vorgestellt werden.

Mobilisation und Kompressionstherapie

Die Behandlung der distalen sowie der proximalen TVT kann seit vielen Jahren in den meisten Fällen ambulant durchgeführt werden. Wenn Patienten bis zur Diagnosestellung mobil waren, ist keine Bettruhe erforderlich (7). In den klinischen Studien konnte eine erhöhte Inzidenz von Lungenembolien auch bei ausgedehnten ilio-femorale Thrombosen szintigraphisch nicht nachgewiesen werden. Eine stationäre Aufnahme ist nur dann erforderlich, wenn Begleiterkrankungen oder Symptome dazu zwingen oder wenn eine interventionelle oder chirurgische Therapie vorgesehen ist.

Die **Kompressionstherapie** ist ein wichtiger Bestandteil der Therapie der TVT. Diese Therapie dient in der akuten Phase der VTE zur Schmerzlinderung sowie zu einem raschen Rückgang der Extremitätenschwellung. Dies trägt dazu bei, dass die Patienten auch weiterhin mobil bleiben können und die ambulante Therapie fortgeführt werden kann. Ein Kompressionsverband ist ebenso wirksam wie ein angepasster Kompressionsstrumpf (10). Das Prinzip dieser Maßnahme besteht in einem durch den Außendruck erhöhten Gewebedruck und einer daraus resultierenden Rückresorption von Gewebsflüssigkeit im venösen Schenkel der Kapillaren sowie einer verminderten Filtration im arteriellen Schenkel (7). Eine früh eingesetzte und langfristig vorgenommene Kompressionsbehandlung reduziert entscheidend die Häufigkeit und Schwere des postthrombotischen Syndroms. Es wurde bewiesen, dass eine konsequente und effektive Kompressionstherapie mit einem Anlagedruck von 30-40 mmHg die Inzidenz des PTS um etwa die Hälfte reduziert (10). In der Regel genügen knielange Kompressionsstrümpfe der Kompressionsklasse II. Bei ausgeprägten, nach proximal reichenden Ödemen stellen Oberschenkelstrümpfe eine Therapieoption dar. Die Dauer der Kompressionsbehandlung richtet sich primär nach dem phlebologischen Befund, der nach Beendigung der Antikoagulation und dann in regelmäßigen Abständen erhoben werden sollte. Beim Nachweis einer gestörten venösen Funktion im Sinne einer sekundären Klappeninsuffizienz bzw. beim Nachweis eines persistierenden Funktionsdefizits meist in Form eines Ödems sollte eine dauerhafte Kompressionstherapie fortgeführt werden.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Simon Jirat
MVZ für Gefäßmedizin der GFO-Kliniken
Am St. Marien-Hospital 1
Robert-Koch-Straße 1
53115 Bonn
E-Mail: Simon.Jirat@gefaessmedizin-bonn.de



Literatur

- 1 Bauersachs RM: Thrombose und Lungenembolie – Was leisten neue orale Antikoagulanzen? *Kliniker* 2012; 41(9): 416-423
- 2 Bauersachs RM: Perioperatives Management der Antikoagulation mit Rivaroxaban – Konsensus einer interdisziplinären Arbeitsgruppe. *Kliniker* 2012; 41(9): 424-431
- 3 Bates SM et al.: American College of Chest Physicians. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (2 Suppl): e351S-418S
- 4 Konstantinides S: Akute Lungenembolie – Eine kritische Übersicht über aktuelle Leitlinien und Empfehlungen. *Kliniker* 2012; 41(9): 396-401
- 5 Koscielny J et al.: Blutungsrisiko und Blutungsnotfälle unter Rivaroxaban- Periinterventionelles Hämostasemanagement. *Hämostaseologie* 2012; 32: 287-293
- 6 Linnemann B, Lindhoff-Last E: Stufendiagnostik der Becken- und Beinvenenthrombose. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138: 369-374
- 7 Rabe E, Gerlach HE: In: *Praktische Phlebologie*. 2., vollständig überarbeitete Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York 2006, 52-60, 94
- 8 Riess H: Antikoagulation mit direkten oralen Antikoagulantien. *Herzmedizin* 2013; 4: 28-32
- 9 Schellong SM: Aktuelle Leitlinie: Thrombose – Ein Überblick über Gemeinsamkeiten und Unterschiede. *Kliniker* 2012; 41(9): 402-406
- 10 S2-Leitlinie „ Diagnostik und Therapie venöser Thromboembolien“ . *VASA* 2010; 39: 1-39
- 11 Spielmanns M: Diagnose und Therapie der Lungenembolie. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138: 2415-2420
- 12 Steiner T et al.: Handlungsempfehlungen zum Notfallmanagement bei Therapie mit Deutscher Ärzte-Verlag | DIVI | 2012; 3 (1): 10-15
- 13 The Einstein Investigators, Buller HR et al.: Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287-1297
- 14 Widimský J: Diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism. *Cor et Vasa* 55 (2013) e497-e509

CME-Fragen zur konservativen Therapie der venösen Thromboembolie

1. Welche Aussage trifft nicht zu? Typische klinische Zeichen einer tiefen Venenthrombose (TVT) sind...

- Ödem.
- periphere Zyanose.
- vermehrte Venenzeichnung.
- Abblassung.
- Druckschmerzhaftigkeit.

2. Welche Antwort ist falsch? Zu den duplexsonographischen Kriterien einer frischen tiefen Venenthrombose gehört...

- Dilatation der betroffenen Vene.
- Inkompressibilität der Vene.
- direkte Visualisierung des thrombotischen Materials.
- fehlender Blutfluss in der Farbkodierung.
- ausgeprägte Kollateralen.

3. Durch systematische Anwendung der Risiko-Stratifizierung der Patienten mittels der KW- und D-Dimer-Testung kann die Zahl der vorgenommenen Ultraschall-Untersuchungen...

- um 40–50% reduziert werden.
- um 20% reduziert werden.
- nicht wesentlich vermindert werden.
- wahrscheinlich vermindert werden, dies ist jedoch nicht bewiesen.
- eine Risiko-Stratifizierung wird nicht empfohlen.

4. Welche Antwort ist richtig? Bei der Entscheidung über die Gesamtdauer der Therapie der venösen Thromboembolie (VTE)...

- ist die Zahl der VTE-Ereignisse nicht relevant.
- spielt die primäre Thrombophilie eine zentrale Rolle.
- wird eine idiopathische Ätiologie nicht berücksichtigt.

gibt es in den interdisziplinären Leitlinien keine Empfehlung.

ist die Persistenz der Risikofaktoren (z. B. aktive Tumorerkrankung) von Bedeutung.

5. Welche Antwort ist falsch? Die Therapie der VTE...

- wird standardmäßig mit niedermolekularen Heparinen (NMH) oder Fondaparinux überlappend mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) vorgenommen.
- kann auch mit den direkten oralen Antikoagulantien (DOAC) als neue Therapieoption durchgeführt werden.
- beinhaltet keine Thrombolyse.
- sollte unmittelbar nach Bestätigung eingeleitet werden.
- kann auch ambulant vorgenommen werden.

6. Welche Antwort ist richtig? Die Therapie der VTE mit DOAC...

- ist ebenso wirksam wie die Standardtherapie (Kombination aus NMH und VKA) bei signifikanter Reduktion der schweren Blutungen inklusive der kritischen Organblutungen.
- ist weniger wirksam als die Standardtherapie bei signifikanter Reduktion der schweren Blutungen.
- ist signifikant wirksamer als die Standardtherapie bei vergleichbarer Rate der schweren Blutungen.
- ist deutlich wirksamer im Vergleich zur Standardtherapie bei vergleichbarer Rate der schweren Blutungen.
- ist deutlich wirksamer im Vergleich zur Standardtherapie bei signifikanter Reduktion der schweren Blutungen inklusive der kritischen Organblutungen.

7. Welche Antwort ist falsch? Die klinische Wahrscheinlichkeit einer VTE...

- lässt sich nicht bestimmen.
- deren Abschätzung ist ein sinnvolles Instrument in der diagnostischen Strategie.
- wird am häufigsten mit dem Wells-Score bzw. dem revidierten Genfer-Score eingeschätzt.
- wird anhand klinischer Kriterien, TVT-Risikofaktoren, Vorerkrankungen und Begleiterkrankungen bestimmt.
- differenziert Patienten mit deutlich unterschiedlicher Prävalenz der VTE.

8. Welche Aussage zur Anwendung des D-Dimer-Tests ist falsch?

- Der D-Dimer-Test wird nicht bei der Diagnosestellung der TVT verwendet.
- Der D-Dimer-Test ist als alleiniges Verfahren zum Ausschluss der TVT nicht geeignet.
- D-Dimere als Fibrinolyseprodukte sind Marker der Gerinnungsaktivität und Fibrinolyse.
- Bedside-Tests sind meistens als moderat-sensitiv eingestuft.
- Der Stellenwert liegt in seiner hohen negativen prädiktiven Aussagekraft.

9. Welche Antwort ist richtig?

- Alle Patienten mit einer Lungenembolie müssen unbedingt stationär aufgenommen werden.
- Patienten mit einer Hochrisiko-LE bedürfen einer systemischen Thrombolyse.
- Alle Patienten mit einem mittlerem Risiko sind Kandidaten für eine Thrombolyse.
- Stabile Patienten mit einer Nicht-Hochrisiko-LE profitieren nicht von der Antikoagulation.
- Zur Risiko-Stratifizierung der Patienten mit einer LE werden ausschließlich die Marker der myokardialen Nekrose benutzt.

10. Welche Antwort ist richtig? Vitamin-K-Antagonisten...

- werden zur Therapie der VTE seit circa 50 Jahren angewendet.
- verfügen über ein breites therapeutisches Fenster.
- haben minimale Nahrungs- bzw. Arzneimittelwechselwirkungen.
- sind durch eine geringe intra- und interindividuelle Schwankungsbreite der Wirkung gekennzeichnet.
- benötigen kein Gerinnungsmonitoring.

Teilnahmebedingungen

Bitte kreuzen Sie jeweils nur eine Antwort an. Die Landesärztekammer Nordrhein hat die CME-Fortbildung in diesem Heft anerkannt und bewertet die korrekte Beantwortung von mindestens 70 Prozent aller Fragen mit zwei Punkten.

Senden Sie den ausgefüllten Fragebogen per Fax an den Vivaval Verlag GmbH. Sie erhalten von uns eine Bescheinigung über Ihre Teilnahme. Datenschutz: Ihre Namens- und Adressangaben dienen ausschließlich dem Versand der Bestätigungen und werden nicht an Dritte weitergegeben.

Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben. Diese CME ist gültig bis 19.05.2015
VNR 2760512014138700066

Praxisstempel:

Name

Straße, Hausnr.

PLZ, Ort (oder Stempel)

E-Mail-Adresse

Ort, Datum

Hier Ihre EFN eintragen:

Unterschrift

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

