

## Thrombophlebitis – das unterschätzte Krankheitsbild

### Epidemiologie, evidenzbasierte Therapie und Praxis

R. Bauersachs, Klinikum Darmstadt, Klinik für Gefäßmedizin - Angiologie

Rund 100.000 Menschen pro Jahr erleiden in Deutschland eine oberflächliche Venenthrombose (OVT, Thrombophlebitis). Die Inzidenz beträgt ca. 1/1000, Frauen sind rund doppelt so häufig wie Männer betroffen, das mittlere Alter liegt bei 68 Jahren. Eine OVT ist gefährlicher als früher gedacht, denn in durchschnittlich 25 % der Fälle wird gleichzeitig eine tiefe Venenthrombose (TVT) und in ca. 5 % der Fälle eine Lungenembolie (LE) festgestellt (1-3). Laut Cannegieter et al. ist in den ersten drei Monaten nach einer OVT das Risiko für eine TVT siebenfach erhöht, nach fünf Jahren noch um das Fünffache. Nach einer OVT-Erstdiagnose ohne begleitende TVT besteht nach drei Monaten ein 2,5 %iges Risiko für eine TVT und ein 0,9 %iges für eine LE (4).

Der einzige zur Behandlung der OVT zugelassene Wirkstoff ist Fondaparinux (Arixtra®). Sicherheit und Wirksamkeit des Medikaments bei dieser Indikation wurden in der CALISTO-Studie (5) eindrucksvoll bewiesen, bei der OVT-Patienten für 45 (±2) Tage entweder mit Fondaparinux (1x tgl. 2,5 mg bzw. 1,5 mg bei Kreatinin-Clearance von 20-50 ml/min) oder Placebo behandelt wurden. Anschließend wurden die Patienten 30 (±2) Tage nachbeobachtet. Primäre Endpunkte waren symptomatische thromboembolische Komplikationen und Tod. In der Studie erwies sich Fondaparinux als signifikant überlegen zu Placebo und zeigte eine 85 %ige relative Risikoreduktion für symptomatische Ereignisse (0,9 % Absenkung unter Fondaparinux vs. 5,9 % Absenkung unter Placebo) und war dabei ebenso so sicher bezüglich des Auftretens großer Blutungen (5).

#### Weniger Nebenwirkungen und einfache Dosierung

Das synthetisch hergestellte Pentasaccharid Fondaparinux bindet selektiv an Antithrombin (AT) III und inhibiert so effektiv den aktivierten Faktor Xa. Es bindet weder an Thrombin noch an Plättchenfaktor 4. So kann es z.B. keine heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT II) auslösen, weshalb eine Routinekontrolle der Thrombozyten entfallen kann. Zur Behandlung der OVT wird Fondaparinux einmal täglich per Sicherheitspritze appliziert (2,5 mg bzw. 1,5 mg bei Kreatinin-Clearance von 20-50 ml/min) (6).

Vor der CALISTO-Studie wurden mehrere andere Studien zur Therapie der OVT durchgeführt. So wurden z.B. in der POST-Beobachtungsstudie Patienten mit einer isolierten OVT entweder mit einem NMH (im Mittel 11 Tage) oder mit einem Vitamin-K-Antagonisten (im Mittel 81 Tage) therapiert. Trotz Behandlung wiesen durchschnittlich 8,3 % der Patienten innerhalb von drei Monaten eine symptomatische thromboembolische Komplikation wie LE oder TVT auf (1). Auch in der klinischen, randomisierten STENOX-Studie mit dem NMH

Enoxaparin, Placebo und dem NSAID Tenoxicam zeigte sich kein nachhaltiger Nutzen unter NMH-Therapie. Es kam zu einem sogenannten Catch-up-Effekt (Aufholeffekt), bei dem in der initialen Behandlungsphase zwar weniger VTE nachzuweisen waren, dieser Effekt nach drei Monaten aber nicht mehr vorhanden war, sondern die Ereignisraten gleich hoch lagen (7). Sowohl Prandoni et al. in der VESALIO-Studie von 2005 (8) als auch Cosmi et al. in der STEFLUX-Studie von 2012 (9) konnten erneut einen solchen Catch-up-Effekt beim Einsatz von NMH zeigen.

#### Mindestens 30 Tage Therapie mit Fondaparinux

In einem Cochrane-Review von 2013 wurden 30 Studien zur Therapie der OVT ausgewertet, bei denen die OVT topisch, medikamentös (v.a. mit Antikoagulantien und NSAID) oder chirurgisch behandelt wurde. Die Autoren fassten zusammen, dass NMH und NSAID die Inzidenz von OVT-Ausdehnung und Rezidiv signifikant um 55 % senken konnten im Vergleich zu Placebo, allerdings keinen Effekt hinsichtlich symptomatischer VTE oder großer Blutungen aufweisen (10).

Um einen Catch-up-Effekt zu vermeiden, sollte eine mindestens 30 Tage andauernde Therapie mit Fondaparinux als dem einzig zugelassenen Wirkstoff in Kombination mit einer Kompressionstherapie und weiteren Basismaßnahmen erfolgen. Bei erhöhtem VTE-Risiko kann die Therapie auf 45 Tage ausgedehnt werden. Diese Empfehlungen gelten, wenn die Thrombuslänge mindestens 5 cm beträgt und die Diagnose mittels Ultraschall gesichert ist. Bei einem Abstand von ≤3 cm zur Crosse sollte die OVT wie eine TVT behandelt werden (z.B. Fondaparinux 7,5 mg oder NMH in therapeutischer Dosierung) (11).

#### Literatur

1. Decousus H et al. *Ann intern Med* 2010; 152(4):218-24.
2. Galanaud JP et al. *Thromb Haemostat* 2011;105(1):31-9.
3. Frappé P et al. *J Thromb Haemostat* 2014(12):831-8.
4. Cannegieter SC et al. *Blood* 2015 Jan 8;125(2):229-35.
5. Decousus H et al. *NEJM* 2010;363:1222-32.
6. Fachinformationen Arixtra® 2,5 mg und 1,5 mg, Stand 09/2014.
7. Decousus H et al. *Arch Intern Med* 2003;163:1657-63.
8. Prandoni P et al. *J Thromb Haemost* 2005;3(6):1152-7.
9. Cosmi B et al. *J Thromb Haemost* 2012;10(6):1026-35.
10. Di Nisio M et al. *The Cochrane Library* 2013,4:126S.
11. Bauersachs RM. *Phlebologie* 2011;40(2):79-85.

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Rupert Bauersachs  
Klinikum Darmstadt  
Klinik für Gefäßmedizin – Angiologie  
Grafenstraße 9, 64283 Darmstadt  
Rupert.Bauersachs@klinikum-darmstadt.de



Mit freundlicher Unterstützung von  
Aspen Germany

# Fondaparinux und Thrombophlebitis – ein Erfahrungsbericht



Priv.-Doz. Dr. Rainer B. Zotz  
Centrum für Blutgerinnungsstörungen  
und Transfusionsmedizin  
Immermannstraße 65A  
40210 Düsseldorf

## Wie gefährlich sind isolierte oberflächliche Venenthrombosen einzuschätzen?

PD Dr. Zotz: Bei der oberflächlichen Venenthrombose (OVT) handelt es sich um ein bisher häufig unterschätztes Krankheitsbild. Tatsächlich kann sie gefährliche Konsequenzen nach sich ziehen: So ist das Risiko für eine nachfolgende tiefe Venenthrombose (TVT) bei stattgehabter OVT siebenfach erhöht. Die Drei-Monats-Mortalität beträgt immerhin circa 1 % (im Vergleich dazu: 5 % bei TVT). Wir sehen praktisch täglich Patienten, deren tiefe Beinvenenthrombosen Folge einer Thrombophlebitis waren.

## Welche Komplikationsrisiken verbergen sich hinter der oft als harmlos eingeschätzten OVT?

PD Dr. Zotz: Zu den akuten Komplikationen zählt zunächst eine progrediente Ausdehnung der OVT, z.T. bis ins tiefe Venensystem (TVT). Eine potenziell tödliche Komplikation ist die Lungenembolie; eine symptomatische Lungenembolie kommt bei circa 4 % der Patienten vor, eine asymptomatische bei bis zu 33 % der Patienten.

Spätfolgen durch Thrombosen im tiefen Venensystem treten häufig erst Jahre nach dem OVT-Ereignis auf und können Zeichen des postthrombotischen Syndroms bis hin zum Ulcus cruris umfassen.

Die OVT stellt einen wichtigen unabhängigen Risikofaktor für die zukünftige Entstehung einer TVT oder einer Lungenembolie dar.

## Welches diagnostische Vorgehen wendet man an?

PD Dr. Zotz: Das klinische Bild einer OVT ist zunächst von einer Schwellung, Verhärtung, Rötung und Überwärmung eines entzündeten Segments einer oberflächlichen Vene bestimmt, das zudem schmerzt. Das bildgebende Verfahren der Wahl ist die Duplexsonographie, da sich damit sowohl die Ausdehnung der Phlebitis als auch der Zustand des tiefen Venensystems beurteilen lässt. Die ACCP-Leitlinien aus dem Jahre 2012 empfehlen ausdrücklich eine Ultraschalluntersuchung bei Patienten mit proximaler OVT zum Ausschluss einer proximalen TVT.

## Welche Therapieoptionen gibt es?

PD Dr. Zotz: Physikalische Maßnahmen umfassen eine frühe Mobilisierung und die Kompressionstherapie. Chi-

rurgisch kommen Crossenligaturen, Stripping oder Inzision infrage. An erster Stelle steht heute in der Regel jedoch die Antikoagulation. Sie wurde bisher mit niedermolekularem Heparin (NMH) in prophylaktischer Dosierung zwischen zehn Tagen und vier Wochen oder bei größerer Ausdehnung ggf. auch mit einer therapeutischen Antikoagulation über vier bis zwölf Wochen durchgeführt. Seit Vorliegen der Daten aus der CALISTO-Studie ändert sich dieses Vorgehen zunehmend, zumal Fondaparinux das einzige für die Behandlung der Thrombophlebitis zugelassene Präparat darstellt.

## Warum sollte man mindestens 30 Tage therapieren, und wie wird dies von den Patienten akzeptiert?

PD Dr. Zotz: Nach kürzerer Therapiedauer treten häufig Catch-up-Effekte auf, die sich dadurch auszeichnen, dass sich bei verschiedenen Therapieoptionen die Ereignisraten schon kurz nach Beendigung der Therapie aneinander angleichen. D.h. trotz Heparintherapie kommt es nach Beendigung der Behandlung innerhalb von drei Monaten zu Rezidivereignissen. Dies lässt sich mit einer längeren Therapiedauer umgehen. Die ACCP-Leitlinien aus dem Jahre 2012 besagen, dass bei OVT, die mindestens 5 cm lang sind, Fondaparinux oder NMH über 45 Tage gegeben werden sollte, wobei Fondaparinux 2,5 mg täglich präferiert wird, da hierunter das relative Risiko um 85 % reduziert wird und die Blutungsrate auf Placeboniveau (0,1 %) liegt. Eine Therapiedauer von mindestens 30 Tagen wird als notwendig angesehen, um Catch-up-Effekte zu vermeiden.

Die Compliance war in der CALISTO-Studie sehr hoch: 98,6 % der Patienten haben die Studie beendet, und 95,5 % haben  $\geq 36$  Injektionen erhalten. Allgemein zeigt sich, dass die Compliance bei Spritzen wahrscheinlich höher liegt als bei Tabletten, ggf. weil Patienten deren Wichtigkeit höher einstufen.

## Welche Vorteile bietet Arixtra® im praktischen Alltag?

PD Dr. Zotz: Arixtra® birgt nicht das Risiko einer heparininduzierten Thrombozytopenie. Somit sind keine Routinekontrollen der Thrombozytenzahlen notwendig. Ferner überzeugt es durch seine einfache Handhabung: Es muss nur einmal täglich appliziert werden, und eine komplizierte Anpassung an das Körpergewicht entfällt für die meisten Patienten. Zudem ist sein Allergiepotezial äußerst gering, Nebenwirkungen sehr selten und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten nicht bekannt. Unsere Erfahrungen mit Arixtra® im praktischen Alltag sind durchweg positiv.

*Mit freundlicher Unterstützung von Aspen Germany*