

Therapie und Sekundärprophylaxe der tiefen Beinvenenthrombose und Lungenembolie

M. Kirschner¹, S. Koschmieder¹, O. Grottke²

¹ Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation, Medizinische Fakultät, Uniklinik RWTH Aachen

² Klinik für Anästhesiologie, Experimentelle Hämostaseologie, Uniklinik RWTH Aachen

Durch die Zulassung der sogenannten Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOAK), die auch als Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) bezeichnet werden, hat die Prophylaxe und Therapie von thromboembolischen Ereignissen in den letzten Jahren einen deutlichen Wandel erfahren. Unter anderem aufgrund dieser Entwicklung ist eine Neuauflage der bis dahin gültigen AWMF-Leitlinie im Oktober 2015 von den Fachgesellschaften verabschiedet worden. Die thromboembolischen Erkrankungen umfassen ein sehr großes, heterogenes Feld von Krankheiten, das von der tiefen Beinvenenthrombose bis hin zur zerebralen arteriellen Ischämie (ischämischer Apoplex cerebri) reicht. Die vorliegende CME-Fortbildung zur Therapie und Sekundärprophylaxe der thromboembolischen Erkrankungen fokussiert sich auf die neue Leitlinie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie unter Einbezug der neuen verfügbaren Substanzen.

▲ Einleitung

Nachdem im 13. Jahrhundert erstmalig der Fall einer venösen Thrombose (VTE) beschrieben worden war (1), dauerte es dennoch einige Jahrhunderte, bis *Virchow* 1856 die Pathogenese dieses Krankheitsbildes nach dem heutigen Verständnis erstmalig beschrieb.

Die tiefe Beinvenenthrombose (TVT) und die Lungenembolie (LE) tragen auch heute noch in erheblichem Maße zu Morbidität und Mortalität bei. Betroffen sind insbesondere hospitalisierte Patienten. Die aktuellen jährlichen Inzidenzen für Europa werden mit 110-130/100.000 angegeben (2), wobei ursächlich grundsätzlich entweder angeborene oder erworbene Störungen der Hämostase vorliegen (Tab. 1). Trotz Optimierung der prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen ist die Lungenembolie nach Schätzungen für ca. 40.000 Todesfälle pro Jahr in Deutschland verantwortlich mit einer durchschnittlichen Letalität von ca. 11 % (3).

Therapie der tiefen Beinvenenthrombose

Initiale Antikoagulation

Nach Sicherung der Diagnose einer tiefen Beinvenenthrombose, zu der als Goldstandard nach Anamnese und klinischer Untersuchung die duplexgestützte Kompressionssonographie heranzuziehen ist, sollte umgehend unter Berücksichtigung der Komorbiditäten eine therapeutische Antikoagulation initiiert werden (4). Bei eindeutigem anamnestischen und klinischen Befund darf dabei mit der Therapie bereits begonnen werden, bevor die Diagnose bildgebend gesichert ist. Ein rascher Beginn

soll einer Embolisierung in die Lungenarterienstrombahn vorbeugen sowie ein Wachstum des Thrombus verhindern. Durch dieses Vorgehen wird das Risiko der Entwicklung bzw. der Schweregrad eines postthrombotischen Syndroms vermindert.

Die initiale therapeutische Antikoagulation erfolgt über einige Tage, gefolgt von einer Erhaltungstherapie (5). Es besteht die Möglichkeit, für die Initialphase ein anderes Medikament zu nutzen als für die spätere Erhaltung. Die Wahl des Antikoagulans richtet sich dabei nach Zulassungsstatus des Medikaments und nach strategischen Gründen des Behandlers (4). Dabei wird eine initiale Behandlungsdauer von fünf Tagen als Minimum angese-



Abb. 1: Tiefe Beinvenenthrombose im Unterschenkel-, Oberschenkel- und Beckenbereich links mit ödematöser Schwellung, Umfangsvermehrung und livider Verfärbung der Extremität.

(Quelle: E. Rabe, M Stücker (Hrsg.). Phlebologischer Bildatlas. © Viavital Verlag 2015)

genetisch/angeboren	erworben/durch Umwelt ausgelöst
Faktor-V-Leiden Mutation	zunehmendes Alter
Prothrombinmutation	Malignom
Antithrombinmangel	Lupus-Antikoagulanz
angeborener Protein-S-Mangel	chronische Erkrankungen
angeborener Protein-C-Mangel	Adipositas
hoher trombinaktivierbarer Fibrinolyse-Inhibitor (TAFI)	nephrotisches Syndrom
	Immobilisation
	Hyperthyreose
	Hormontherapie
	Schwangerschaft

Tab. 1: Risikofaktoren (Auszug) für (erstmalige) venöse thromboembolische Ereignisse (adaptiert nach *Lijfering et al. (23)*)

hen, wobei diese bei bestimmten Medikamenten gemäß Zulassungsstatus länger dauern kann, wie z. B. für Rivaroxaban. Zu beachten ist weiterhin, dass die initiale Dosierung von der Dosis der Erhaltungstherapie abweichen kann (4).

Seit den 90er-Jahren gelten niedermolekulare Heparine (NMH) und Fondaparinux – sofern keine Kontraindikationen bestehen – als Standardtherapie, die in verschiedenen Studien und Metaanalysen (6) dem unfraktionierten Heparin (UFH) überlegen waren. Auch wenn das Risiko einer heparininduzierten Thrombozytopenie II (HIT II) bei NMH im Vergleich zu unfraktioniertem Heparin deutlich geringer ist, sollten zu Beginn der Therapie als auch im Verlauf bei einer Therapiedauer von >5 Tagen die Thrombozytenwerte kontrolliert werden. Ein HIT-II-Ausschluss muss insbesondere auch bei erneuten thromboembolischen Ereignissen unter Antikoagulation erfolgen. Bei Patienten mit bekannter HIT II muss die Antikoagulation mit einem alternativen Präparat (z. B. Danaparoid als zugelassene oder Fondaparinux als allerdings hierfür nicht zugelassene Therapie) durchgeführt werden. Tritt im Rahmen der Behandlung mit Heparin eine HIT II auf, muss umgehend auf andere Antikoagulanzen umgestellt werden, die für diese spezielle Indikation zugelassen sind (Danaparoid, Lepirudin, Argabatrán).

Von den sogenannten Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOAK) sind Apixaban und Rivaroxaban für die Initialtherapie der Behandlung der TVT zugelassen, wobei Apixaban für den Zeitraum von sieben Tagen in doppelter Dosis, Rivaroxaban für 21 Tage in 1,5-facher Dosis gegeben werden muss. Dabiga-

tran und Edoxaban sind für die Initialtherapie nicht zugelassen, können aber nach einer parenteralen Vortherapie von mindestens fünf Tagen zum Einsatz kommen (s. u.).

Einen Überblick über die für die initiale Antikoagulation und Dauertherapie zugelassenen Medikamente und deren Dosierungen gibt Tabelle 2.

Erhaltungstherapie der Antikoagulation

Nach der initialen Antikoagulation erfolgt eine antikoagulatorische Erhaltungsphase über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten. Die Erhaltungstherapie wird medikamentenabhängig in reduzierter Dosis oder nach Umstellung auf ein anderes Antikoagulans durchgeführt. In den letzten Jahrzehnten erfolgte die antikoagulatorische Therapie insbesondere mit den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) als Standard. Länderspezifisch wird dazu im deutschsprachigen Raum Phenprocoumon, im angelsächsischen Raum Warfarin und im frankophonen Raum Acenocoumarol eingesetzt, wobei die Datenlage aus Studien zu Warfarin am besten ist (4). Anzustreben ist dabei eine INR von 2,0–3,0, während bis zum Erreichen der Ziel-INR parallel das initial verwendete Antikoagulans weitergegeben wird (7). Obwohl die Zeitintervalle zur Überwachung der INR nicht standardisiert sind, sollten zu Beginn der Therapie engmaschige Kontrollen der INR bis zum Erreichen von stabilen Werten im Zielbereich erfolgen. Ein mögliches Vorgehen sind initial zweitägliche Kontrollen unter Heparinschutz und dann Prolongierung der Intervalle, sobald ein stabiler INR im Zielbereich erlangt ist. Eine Messung der INR durch den Patient (sog. „Point-of-care“-Messung) im Vergleich zu einer ärztlich durchgeführten Kontrolle führt dabei zu einer besseren Einstellung (8).

Die Einstellung der Therapie mit VKA auf stabile INR-Werte wird durch verschiedene Faktoren erschwert. Dazu zählen starke Wirkspiegelschwankungen aufgrund Ernährungsabhängigkeit und Medikamenteninteraktionen sowie die lange Halbwertszeit mit der Notwendigkeit des „Bridgings“ bei invasiven Eingriffen (vgl. hierzu auch Bridging-Leitlinie, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-0271_S1_Bridging_2015-09.pdf).

Für die Erhaltungstherapie (Stand 03/2016) der tiefen Beinvenenthrombose sind aus der Gruppe der NOAKs in Deutschland aktuell vier Substanzen zugelassen: Dabigatran als direkter Thrombininhibitor und Apixaban, Edoxaban sowie Rivaroxaban als Faktor-Xa-Inhibitoren. Die Substanzen wurden in großen Zulassungsstudien mit den klassischen Antikoagulationsregimen (NMH und VKA) verglichen (9–12). Trotz unterschiedlicher Studiendesigns zeigen die Ergebnisse der Studien die Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Antikoagulation mit

	Dosis initial/Startmedikation	Dosis Erhaltungstherapie	Laborkontrolle
Unfraktionierte Heparine (UFH):			
Heparin-Natrium	Bolus 5000 IE, dann 15-20 IE/kg KG/h	15-20 IE/kg KG/h	PTT
Heparin-Calcium	Bolus 5000 IE, dann 15-20 IE/kg KG/h	15-20 IE/kg KG/h	PTT
Niedermolekulare Heparine (NMH):			
Certoparin	8000 IE s.c. 2x/d	8000 IE s.c. 2x/d	ggf. anti-Xa
Dalteparin	200 IE/kg KG s.c. 1x/d	200 IE/kg KG s.c. 1x/d	ggf. anti-Xa
Dalteparin	100 IE/kg KG s.c. 2x/d	100 IE/kg KG s.c. 2x/d	ggf. anti-Xa
Enoxaparin	1,0 mg/kg KG	1,0 mg/kg KG	ggf. anti-Xa
Nadroparin	0,1 ml/10 kg KG s.c. 2x/d	0,1 ml/10kg KG s.c. 2x/d	ggf. anti-Xa
Reviparin*	143 IE/kg KG s.c. 2x/d	143 IE/kg KG s.c. 2x/d	ggf. anti-Xa
Tinzaparin	175 IE/kg KG s.c. 1x/d	175 IE/kg KG s.c. 1x/d	ggf. anti-Xa
Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen:			
Dabigatranetexilat	mit NMH oder UFH	150 mg 2x/d	in der Regel keine Kontrollen notwendig
Apixaban	10 mg 2x/d	5 mg 2x/d	
Edoxaban	mit NMH oder UFH	60 mg 1x/d	
Rivaroxaban	15 mg 2x/d	20 mg 1x/d	
Vitamin-K-Antagonisten:			
Phenprocoumon	6 mg an d1+d2**	nach INR	immer erforderlich INR-Zielwert 2-3
Warfarin-Natrium	2,5-5 mg an d1+d2**	nach INR	
*unter verschiedenen Handelsnamen mit unterschiedlicher Dosierung erhältlich			
**überlappend mit NMH bzw. UFH bis Ziel-INR erreicht			

Tab. 2: Antikoagulation (vgl. S2-Leitlinie (4))

einem VKA. Dabei belegen Metaanalysen aus den verschiedenen Phase-III-Studien einen Vorteil für die NOAKs mit einer Reduktion des Risikos von schwergradigen („Major“-) Blutungen um ca. 40 % (13). Das Risiko für gastrointestinale Blutungen war bei den NOAKs gegenüber der Vergleichsgruppe allerdings erhöht, was für die spätere Therapieentscheidung relevant sein kann (11).

Im klinischen Alltag ergeben sich durch die Therapie mit den NOAKs verschiedene praktische Vorteile. Hinsichtlich der niedermolekularen Heparine ist die orale Applikation sowie das fehlende Risiko einer HIT zu nennen. Im Vergleich zu den VKA entfällt bei den NOAKs die Notwendigkeit eines regelmäßigen Gerinnungsmonitorings sowie die Dosisadjustierung im Verlauf der Therapie.

Bei Blutungskomplikationen ist bei NOAKs wie bei VKA die Gabe von Prothrombinkonzentrat (PPSB) eine unspezifische Alternative zur Stabilisierung der Gerinnung. Für Dabigatran wurde darüber hinaus mit Idarucizumab ein Antidot zugelassen, während sich für die anderen NOAKs entsprechende Substanzen noch in der Entwicklung befinden.

Ein mögliches Argument für VKA ist die Tatsache, dass aufgrund der langjährigen Nutzung eine bessere Einschätzung von Langzeitnebenwirkungen möglich ist, insbesondere für die Patienten, die eine länger dauernde Antikoagulation benötigen.

Verlängerte Erhaltungstherapie

Indikationsstellung

Eine tiefe proximale Beinvenenthrombose ohne weitere Risikofaktoren ist in der Regel nach spätestens sechs Monaten ausreichend therapiert. Einen Sonderfall stellt die *distale* tiefe Beinvenenthrombose dar, bei der eine Therapiedauer von drei Monaten als ausreichend angesehen wird. Dies gilt auch für die Rezidivthrombose, auch wenn für die distalen Thrombosen die Evidenzlage dürftiger ist als für die im Weiteren in diesem Abschnitt diskutierte proximale TVT.

Nach drei bis sechs Monaten Therapie der proximalen tiefen Beinvenenthrombose stellt sich dann zunächst die grundlegende Frage über die Indikation einer Fortführung der Therapie und im zweiten Schritt die Frage nach der Wahl der Substanz. In Tabelle 3 werden mögliche Faktoren gezeigt, die für oder gegen eine verlängerte Erhaltungstherapie sprechen. Nach einer aktuellen

Kriterium	eher Therapiefortführung	eher Therapieabbruch
Geschlecht	männlich	weiblich
Thrombophilie	stark*	schwach*
Genese	unklar	getriggert
Blutungsrisiko	gering	hoch
Thrombusgröße	langstreckig	kurzstreckig
Residualthrombus	vorhanden	nicht nachweisbar
Thrombuslokalisation	proximal	distal
bisherige Antikoagulationsqualität	gut	schlecht
D-Dimere bei Therapieende	erhöht	normal
Patientenpräferenz	dafür	dagegen
*vgl. Text		

Tab. 3: Kriterien für eine verlängerte Dauertherapie (vgl. S2-Leitlinie (4))

Kohortenstudie zur Bedeutung des D-Dimerwertes in Hinblick auf das Rezidivrisiko ist ein mögliches Vorgehen daher z.B. zunächst die Stratifizierung nach einer Restthrombose unter Berücksichtigung der oben genannten Faktoren und im Anschluss ein durch regelmäßiges Bestimmen des D-Dimerwertes getriggert Absetzenversuch der therapeutischen Antikoagulation (14). Aus eigener klinischer Erfahrung ist anzumerken, dass aufgrund der vielen Einflussfaktoren auf den D-Dimerwert die daraus resultierenden Schwankungen regelmäßig Diskussionsbedarf liefern.

Bei Vorliegen eines permanenten Risikofaktors (z.B. aktive Tumorerkrankung, Antiphospholipidsyndrom) ist aufgrund des sehr stark erhöhten Rezidivrisikos eine verlängerte Erhaltungstherapie sinnvoll, sofern keine Kontraindikationen gegen die dauerhafte Antikoagulation bestehen. In diesem Entscheidungsprozess müssen neben den klinischen Faktoren auch die Patientenpräferenz für das Absetzen oder die Fortführung der therapeutischen Antikoagulation berücksichtigt werden.

Anhand des Beispiels einer erstmaligen idiopathischen, proximalen tiefen Beinvenenthrombose oder Lungenembolie kann die Problematik der Indikationsstellung einer verlängerten Erhaltungstherapie veranschaulicht werden (4): In den ersten beiden Jahren nach Absetzen der Antikoagulation beträgt das Rezidivrisiko etwa 10 % pro Jahr. Anschließend sinkt das Risiko deutlich. Andererseits besteht durch die therapeutische Antikoagulation

das Risiko von schweren Blutungen im Bereich von 1-3 % pro Jahr. Dieses Risiko wird durch unterschiedliche Komorbiditäten deutlich erhöht, wie dies bei Patienten mit Vorhofflimmern unter therapeutischer Antikoagulation der Fall ist (vgl. HAS-BLED-Score).

Angemerkt sei hier, dass für Patienten mit thromboembolischen Ereignissen kein entsprechender validierter Score existiert, sodass man die Berechnung aus dem HAS-BLED-Score nur im Analogieschluss auf Patienten mit Thrombosen anwenden kann. Unter anderem daraus ergibt sich, dass es sinnvoll ist, Patienten, bei denen man sich für eine verlängerte Erhaltungstherapie entschieden hat, in regelmäßigen Abständen (z.B. alle sechs bis zwölf Monate) zur Reevaluation von Nutzen und Risiko einzubestellen und zu beraten.

Abschließend zur Indikationsstellung der dauerhaften Antikoagulation ist hinzuzufügen, dass bei einer Rezidivthrombose, insbesondere bei fehlendem Risikofaktor, das erneute Risiko eines thromboembolischen Rezidivs als so hoch angesehen wird, dass in der Regel eine dauerhafte Antikoagulation (unter Berücksichtigung der Kontraindikationen s.o.) empfohlen werden kann.

Wahl des Antikoagulans

Nach der Indikationsstellung zur verlängerten Erhaltungstherapie muss im Folgenden die Wahl des Antikoagulans geklärt werden. Grundsätzlich infrage kommen dafür VKA in voller oder reduzierter Dosierung, Acetylsalicylsäure (ASS; meist in der Dosierung von 100 mg/d), NOAKs sowie mit Einschränkungen NMH.

VKA: Klassischerweise werden für die verlängerte Erhaltungstherapie VKA in therapeutischer Dosierung eingesetzt. Unter anderem unter der Vorstellung, das Blutungsrisiko zu reduzieren, wurden daher VKA in einer niedrigeren Dosierung mit einer Ziel-INR von 1,5-2 mit VKA mit der „normalen“ Ziel-INR 2-3 verglichen, was allerdings zu einem Wirkungsverlust hinsichtlich des Thromboserezidivs führte, die Blutungsrate aber nicht relevant mindern konnte (15). Somit wird diese Option (VKA in reduzierter Dosis) eher nicht empfohlen.

NOAK: Von den NOAKs wurden Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban in der Indikation „verlängerte Erhaltungstherapie“ in der empfohlenen therapeutischen Dosis mit Placebo verglichen, wobei sich bei tolerablem Nebenwirkungsprofil für die NOAKs eine ca. 90%-ige Reduktion der thromboembolischen Rezidive im Vergleich zur Placebogruppe zeigte. Basierend auf diesen Daten wurden die drei oben genannten Medikamente für diese Indikation zugelassen (4).

Edoxaban wurde in der Zulassungsstudie HOKUSAI VTE versus Warfarin für bis zu zwölf Monate geprüft. Gemäß

klinischer Parameter	Punkte	
	PESI	sPESI
Lebensalter	Alter in Jahren	1 Punkt wenn Alter >80 Jahre
männliches Geschlecht	10	x
Tumorerkrankung	30	1
chronische Herzinsuffizienz	10	1
chronische Lungenerkrankung	10	
Pulsfrequenz ≥ 110 Schläge pro Minute	20	1
systolischer Blutdruck <100 mmHg	30	1
Atemfrequenz >30 Atemzüge pro Minute	20	x
Temperatur <36 °C	20	x
Bewusstseinsstörung	60	x
arterielle Hämoglobinsättigung <90 %	20	1
PESI = Pulmonary Embolism Severity Index sPESI = simplified PESI		

Tab. 4: Risikostratifizierung der Lungenembolie: klinisch validierte Scores (PESI und sPESI) (vgl. S2-Leitlinie (4)).

Fachinformation ist es für die Sekundärprophylaxe, wie oben bereits erläutert, zugelassen, wobei auf die Dauer nicht explizit eingegangen wird, eine Gabe über zwölf Monate nach den Daten der oben genannten Studie im Vergleich zu VKA aber als sicher und effektiv angesehen wird (10).

NMH: Niedermolekulare Heparine bewirken in der verlängerten Erhaltungstherapie aufgrund der subkutanen Applikation eine eher schlechte Compliance und spielen aufgrund diverser Langzeitnebenwirkungen nur in speziellen Indikationen, wie z.B. bei onkologischen Patienten, eine Rolle. Allerdings liegen jenseits der sechs Monate Therapiedauer auch in dieser Patientengruppe keine vergleichenden Arbeiten zwischen NMH und VKA oder NOAKs vor (4).

Aspirin: Ebenso wurde ASS mit Placebo in dieser Indikation verglichen. Dabei konnte bei leicht erhöhter Blutungsrate die Rezidivthrombose-Wahrscheinlichkeit um ca. 30 % gesenkt werden. Eine Studie zum direkten Vergleich zwischen der Therapie mit ASS und VKA in therapeutischer Dosierung liegt nicht vor. Da mit den NOAKs mit hinsichtlich Blutungen günstigerem Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu der Therapie mit VKA (in äquiva-

lenter Dosis) eine neue hochwirksame Therapieoption besteht, ist die therapeutische Bedeutung von ASS in dieser Indikation als eher nachrangig zu sehen.

Zusammengefasst kann nach Ablauf von drei bis sechs Monaten nach initialer Thrombose keine eindeutige, allgemein gültige Empfehlung für oder gegen die Fortführung der Antikoagulation gegeben werden, sodass es häufig keine eindeutig „richtige“ oder „falsche“ Empfehlung gibt und die Therapieentscheidung individuell mit dem Patienten diskutiert werden muss. Insbesondere bei komplexen Fragestellungen kann die gemeinsame interdisziplinäre Entscheidungsfindung hilfreich sein. Dies gilt sowohl für die grundsätzliche Indikationsstellung als auch für die Wahl der Substanz, für die VKA, NOAKs und mit oben genannten Einschränkungen NMH und ASS zur Verfügung stehen.

Kompressionstherapie

Die Kompressionstherapie kann auf der einen Seite die Inzidenz eines postthrombotischen Syndroms (PTS) senken, auf der anderen Seite aber auch in der Akutphase die Beschwerden im betroffenen Bein lindern. Zu empfehlen ist daher ein entsprechend angelegter Kompressionsverband oder angepasste Kompressionsstrümpfe der Klasse 2 am betroffenen Bein. Eine prophylaktische Kompression z.B. nach Lungenembolie ohne Nachweis einer TVT ist nicht erforderlich, ebenso gibt es keine ausreichenden Daten für die Wirksamkeit einer Kompressionstherapie bei Armvenenthrombosen. Die Therapiedauer richtet sich nach dem phlebologischen Befund, der nach drei und sechs Monaten sowie im Anschluss halbjährlich erhoben werden sollte (16).

Weitere therapeutische Optionen

Neben Antikoagulation und Kompression gibt es weitere mögliche Therapieoptionen wie z.B. rekanalisierende Verfahren. Die systemische Thrombolyse hat dabei aufgrund der hohen Blutungskomplikationen keinen Stellenwert mehr. Allerdings sind lokale Verfahren wie etwa die kathetergestützte pharmako-mechanische Rekanalisation insbesondere bei jungen Patienten mit großer proximaler Thrombose und niedrigem Blutungsrisiko eine therapeutische Option, um das Risiko eines PTS zu senken (17). Zu beachten ist dabei, dass der Behandlungserfolg neben Ausdehnung der Thrombose sowie Ein- und Ausstrom im behandelten Gebiet auch vom hyperkoagulablen Status abhängig ist, sodass die systemische Antikoagulation nach Intervention gut zu überwachen ist (18). Die Therapie sollte primär in einem Zentrum mit ausgewiesener Expertise durchgeführt werden.

Die Datenlage zur Implantation eines Vena-cava-Filters ist nicht eindeutig, daher sollte dieses Therapieverfahren Einzelfällen wie z.B. Patienten mit rezidivierenden Lun-

genembolien trotz adäquater Antikoagulation vorbehalten bleiben.

Generelle Maßnahmen wie die früher empfohlene Immobilisation gelten nach aktuellem Stand außer ggf. zur initialen Schmerzreduktion (kurzfristiges Hochlagern des Beines) als nicht mehr indiziert. Diese Empfehlung ist unabhängig von der Ausdehnung, der Lokalisation (Beckenvenenthrombose etc.) und der Morphologie („flottierender Thrombus“) der Thrombose. Vielmehr scheint sich eine Immobilisation negativ auf Beschwerden des Patienten und Anschwellen des Beines auszuwirken (19).

Somit ist eine Hospitalisierung aufgrund einer Thrombose meist nicht indiziert. Ausnahmen könnten durch Komorbiditäten oder ähnliches begründet sein. Die Gefahr vermehrter Komplikationen durch eine ambulante Behandlung wie z.B. die Entwicklung einer Lungenembolie konnte nicht bestätigt werden (29). Das bedeutet auch, dass die Therapie der Thrombose in der Regel ambulant durchgeführt werden kann, wobei insbesondere hinsichtlich der Antikoagulation auf regelmäßige Applikation und Überwachung der Gerinnungsparameter, sofern notwendig, geachtet werden muss. Gegebenenfalls muss insbesondere für die s.c.-Injektionen ein Sozialdienst involviert werden.

Thrombosetherapie in besonderen Indikationen/ Lokalisationen

Die Darstellung der Therapie von thromboembolischen Ereignissen in speziellen Indikationen wie z.B. Schwangerschaft oder in spezifischen Lokalisationen (V. jugularis, Armvenenthrombose) kann im Rahmen dieses Übersichtsartikels nicht besprochen werden. Daher sei der

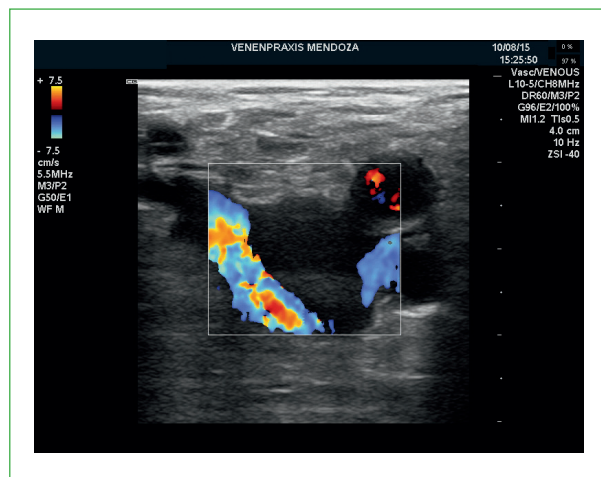


Abb. 2: Thrombotischer Verschluss der Vena femoralis communis mit randständigem Fluss aus der Vena saphena magna einströmend in der Duplexsonographie.

(Quelle: E. Mendoza/Wunstorf. In: E. Rabe, M Stücker (Hrsg.). Phlebologischer Bildatlas. © Viavital Verlag 2015).

PESI-Bewertung		
Kategorie I	≤65 Punkte	sehr niedriges 30-Tages-Todesrisiko (0–1,6%)
Kategorie II	66–85 Punkte	niedriges 30-Tages-Todesrisiko (1,7–3,5%)
Kategorie III	86–105 Punkte	moderates 30-Tages-Todesrisiko (3,2–7,1%)
Kategorie IV	106–125 Punkte	hohes Todesrisiko (4,0–11,4%)
Kategorie V	>125 Punkte	sehr hohes Todesrisiko (10,0–24,5%)
sPESI-Bewertung		
	0 Punkte:	30-Tages-Todesrisiko: 1,0% (95% VI : 0,0–2,1%)
	≥1 Punkt:	30-Tages-Todesrisiko: 10,9% (95% VI : 8,5–13,2%)

Tab. 5: PESI und sPESI Bewertungen (vgl. S2-Leitlinie (4))

Vollständigkeit halber an dieser Stelle auf die S2-Leitlinie verwiesen.

Therapie der Lungenembolie

Im Gegensatz zur tiefen Beinvenenthrombose ergibt sich bei der Lungenembolie eine sehr viel ausgeprägtere Therapiestratifizierung nach dem klinischen Schweregrad des Ereignisses. Dazu sollte direkt bei Diagnosestellung zunächst eine grobe Klassifikation in hämodynamisch instabile Patienten (per Definition damit immer hohes klinisches Risiko) und stabile Patienten (Risiko intermediär hoch, intermediär niedrig oder niedrig) vorgenommen werden. Für hämodynamisch stabile Patienten sollte ein klinisch validierter Prognosescore erhoben werden (PESI, sPESI, Tab. 4 und 5), um die Mortalität im Verlauf besser einschätzen und darauf ggf. therapeutische Maßnahmen ableiten zu können.

Jeder Patient mit einer neu diagnostizierten Lungenembolie sollte eine therapeutische Antikoagulation erhalten, die grundsätzlich analog der Therapie der TVT durchgeführt werden kann. Patienten mit hohem Risiko sollten umgehend einer Reperforationsmaßnahme zugeführt werden (unter Beachtung der jeweiligen Kontraindikationen), Patienten mit klinisch intermediär-hohem Risiko sollten diese nur dann erhalten, wenn sie im Verlauf hämodynamisch instabil werden.

Für die beiden übrigen Gruppen mit intermediär-niedrigem oder niedrigem Risiko gilt ein therapeutisches Vorgehen analog der proximalen tiefen Beinvenenthrombose.

Risiko	Schock oder Hypotension	PESI-Kategorie III-V oder sPESI ≥ 1	RV-Dysfunktion	kardiale Marker erhöht
hoch	+	(+)	+	(+)
intermediär hoch	-	+	+	+
intermediär niedrig	-	-	ein Kriterium positiv	
niedrig	-	-	-	-

Tab. 6: Klinisches Risiko nach Risikoparametern und PESI/sPESI-Score.

Grundsätzlich sollten Patienten mit Lungenembolie zur Überwachung hospitalisiert werden, allerdings können für Patienten mit niedrigem Risiko sowie zu erwartender hoher Compliance Ausnahmen gemacht werden. Unter diesen Bedingungen scheint eine ambulante Betreuung sicher zu sein (21).

Reperfusionmaßnahmen

Die Indikation zur Reperfusionmaßnahme hängt im Wesentlichen von der hämodynamischen Stabilität des Patienten ab. Auch für dieses Kollektiv gilt, dass umgehend mit einer Antikoagulation begonnen werden soll, allerdings ist bei geplanter Thrombolyse im Gegensatz zu Patienten mit niedrigerem Risiko (s.o.) oder auch der isolierten Venenthrombose unfraktioniertes Heparin zu empfehlen.

Für die systemische Thrombolyse ist ein Nutzen (gegenüber Heparin alleine) belegt, und es stehen verschiedene Substanzen zur Wahl (Urokinase, Streptokinase, rekombinanter Gewebeplasminaktivator). Aufgrund des erhöhten, insbesondere auch intrakraniellen Blutungsrisikos von bis zu 2 % der Fälle ist o.g. Maßnahme nur bei den instabilen Patienten eindeutig indiziert. Patienten mit intermediär-hohem Risiko sollten diese nur als Rescue-Verfahren erhalten, sobald eine hämodynamische Instabilität eintritt. Als Kriterien gelten (22):

1. Schock mit Reanimationspflicht,
2. Hypotonie (systolischer Blutdruck <90 mmHg) über >15 min + Organminderperfusion,
3. Katecholaminbedarf (außer Dopamin <5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), um einen systolischen Druck und eine adäquate Organperfusion aufrecht zu erhalten.

Patienten mit einem deutlich erhöhten Blutungsrisiko oder anderen Kontraindikationen gegen eine systemische Thrombolyse stellen besondere therapeutische Herausforderungen dar. In diesen Fällen sind unter sorgfältiger

Nutzen-Risikoabwägung kathetergestützte, mechanische Reperfusionmaßnahmen der systemischen Lyse vorzuziehen, ggf. in Kombination mit lokaler Thrombolyse, wobei es in der Literatur wenig Daten aus randomisierten Studien zu diesen Verfahren gibt und sich die Empfehlungen im Wesentlichen auf nicht randomisierte Arbeiten, retrospektiv wie prospektiv, stützen. (Zur Indikationsstellung eines Vena-cava-Filters s.o.)

Fazit für die Praxis

1. Tiefe Beinvenenthrombose:

- NOAKs haben inzwischen einen festen Stellenwert mit gleicher Wirksamkeit bei etwas günstigerem Nebenwirkungsprofil gegenüber VKA.
- Therapiedauer: drei bis sechs Monate, dann Reevaluation der Antikoagulation.
- Für eine verlängerte Erhaltungstherapie sollte eine sorgfältige Nutzen-Risikoabwägung erfolgen.

2. Lungenembolie:

- alle Patienten: umgehende therapeutische Antikoagulation, in der Regel stationäre Überwachung.
- Risikostratifiziertes Vorgehen:
 - hohes Risiko: medikamentöse oder mechanische Thrombolyse,
 - intermediär-hoch: Thrombolyse nur bei hämodynamischer Instabilität,
 - intermediär-niedrig/niedrig: keine Thrombolyse.

Interessenkonflikte:

M. Kirschner: keine Interessenskonflikte

S. Koschmieder: Honorare (u. a. für Beratertätigkeiten), Kongressunterstützung und Reisekostenunterstützung von Pfizer, Sanofi, Bayer.

O. Grottko: Studienförderung von Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Biotest, CSL Behring und Nycomed sowie Honorare für Referate von CSL Behring, Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Portola, Octapharma und Sanofi.

Literatur

1. Mannucci PM. Venous thrombosis: the history of knowledge. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32(5-6):209-212.
2. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):3-14.
3. Walther A, Schellhaass A, Bottiger BW, Konstantinides S, Europäischen Gesellschaft für K. [Diagnosis, therapy and secondary prophylaxis of acute pulmonary embolism. Presentation of and commentary on the new ESC 2008 guidelines]. *Anaesthesist.* 2009;58(10):1048-1054.
4. Diagnostik und Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie AWMF: S2-Leitlinie; 2015.

5. Wells PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism. *JAMA*. 2014;311(7):717-728.
6. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(9):CD001100.
7. Garcia P, Ruiz W, Loza Munarriz C. Warfarin initiation nomograms for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD007699.
8. Health Quality O. Point-of-Care International Normalized Ratio (INR) Monitoring Devices for Patients on Long-term Oral Anticoagulation Therapy: An Evidence-Based Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2009;9(12):1-114.
9. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):709-718.
10. Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406-1415.
11. Investigators E-P, Buller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-1297.
12. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):699-708.
13. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124(12):1968-1975.
14. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. *Blood*. 2014;124(2):196-203.
15. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003;349(7):631-639.
16. Blattler W, Zimmet SE. Compression therapy in venous disease. *Phlebology*. 2008;23(5):203-205.
17. Enden T, Haig Y, Klow NE, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9810):31-38.
18. Jalaie H, Arnoldussen C, Barbati M, et al. What predicts outcome after recanalization of chronic venous obstruction: hemodynamic factors, stent geometry, patient selection, anticoagulation or other factors? *Phlebology*. 2014;29(1 suppl):97-103.
19. Kahn SR, Shrier I, Kearon C. Physical activity in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Thromb Res*. 2008;122(6):763-773.
20. Othieno R, Abu Affan M, Okpo E. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(3):CD003076.
21. Zondag W, Kooiman J, Klok FA, Dekkers OM, Huisman MV. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42(1):134-144.
22. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1402-1411.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Martin Kirschner
Klinik für Hämatologie, Onkologie,
Hämostaseologie und
Stammzelltransplantation
Uniklinik der RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen
E-Mail: mkirschner@ukaachen.de



CME-Fragen zur Therapie und Sekundärprophylaxe der TVT und Lungenembolie



- Welche Aussage zur Epidemiologie venöser thromboembolischer Ereignisse (VTE) trifft nicht zu?**

 - VTE sind auch heute noch in relevantem Maß für Morbidität und Mortalität in unserer Bevölkerung verantwortlich.
 - Die Inzidenzen von VTE werden in Mitteleuropa mit ca. 120/100.000 jährlich angegeben.
 - Besonders betroffen von VTE sind hospitalisierte Patienten.
 - Zunehmendes Alter, Vorliegen eines Malignoms, Nachweis eines Lupus-Antikoagulanz und Nachweis einer Faktor-V-Leiden-Mutation sind typische erworbene Risikofaktoren für VTE.
 - Nach Schätzungen sterben jedes Jahr in Deutschland über 30.000 Menschen an einer Lungenembolie (LE).
- Was trifft auf die initiale Behandlung der TVT zu?**

 - Auch bei klinischem Verdacht auf eine TVT sollte vor Beginn einer Therapie in jedem Fall der duplexsonographische Nachweis abgewartet werden, um dem Patienten nicht einem unnötigen Blutungsrisiko auszusetzen.
 - Die Phlebographie gilt in der initialen Diagnostik weiterhin als Goldstandard.
 - Seit Einführung der NMH ist unfractioniertes Heparin aufgrund der Gefahr einer HIT zur Initialbehandlung einer TVT obsolet.
 - NMH und Fondaparinux gelten seit den 90er-Jahren als Standardtherapie für die Initialbehandlung einer TVT.
 - Sämtliche NOAKs sind für die Initialtherapie der TVT nicht zugelassen.
- Welche Aussage trifft zu?**

 - Nach der Initialphase der Antikoagulation wird eine sogenannte Erhaltungstherapie über mindestens zwölf Monate durchgeführt.
 - Von den klassischen VKA ist aufgrund von Studien zur Therapie der TVT die Evidenz für Warfarin höher als für Phenprocoumon.
 - Unter Abwägung von Blutungs- und Rezidivrisiko von VTE ist für VKA eine INR von 1,0-2,0 optimal.
 - Aufgrund der niedrigen Inzidenz einer HIT unter Therapie mit NMH sind regelmäßige Blutbildkontrollen nicht erforderlich.
 - Unter pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Gesichtspunkten ist Phenprocoumon ein optimales Medikament zur Therapie von VTE.
- Welche Aussage zur Antikoagulation mit NOAKs bei TVT trifft zu?**

 - Die Dosis ist für die Initialbehandlung und Erhaltungstherapie in der Regel gleich.
 - Zugelassen sind bisher nur Rivaroxaban und Edoxaban.
 - Dabigatran ist ein effektiver Anti-Xa-Antagonist.
 - Unter Therapie mit NOAKs sind regelmäßige Gerinnungskontrollen obligat.
 - Sofern ein Eingriff nicht aufschiebbar ist, sollte mit Rivaroxaban 24 h vor chirurgischen Eingriffen pausiert werden.
- Welche Aussage zu NOAKs nicht trifft zu?**

 - Gegenüber NMH haben sie den Vorteil der oralen Applikation.
 - In den durchgeführten Studien waren sie VKA hinsichtlich des Rezidivrisikos für VTE nicht signifikant unterlegen.
 - Das Risiko gastrointestinaler Blutungen schien in einigen Studien gegenüber der Standardtherapie erhöht zu sein.
 - Mit Idarucizumab hat Edoxaban als erstes Medikament dieser Gruppe ein spezifisches Antidot.
 - In der EINSTEIN-PE-Studie wurden über 4800 Patienten mit LE untersucht.
- Welche Frage zur verlängerten Erhaltungstherapie trifft zu?**

 - Das Risiko eines thromboembolischen Rezidivs nach Absetzen der Antikoagulation beträgt im ersten Jahr circa 10 %.
 - Die Indikationsstellung ist aufgrund der durch multiple Studien abgesicherten guten Datenlage in der Regel einfach.
 - Patienten mit heterozygoter Faktor-V-Leiden Mutation sollten eher eine dauerhafte Antikoagulation erhalten.
 - Der HAS-BLED-Score ist in dieser Indikation ein gut etablierter Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos.
 - Der D-Dimerwert zum Therapieende ist für die Frage nach einer verlängerten Erhaltungstherapie nicht relevant.
- Welche Aussage zu weiteren therapeutischen Maßnahmen bei der TVT trifft nicht zu?**

 - Eine rechtzeitig und korrekt durchgeführte Kompressionstherapie senkt das Risiko für ein PTS.
 - Rekanalisierende Maßnahmen sind in speziellen Indikationen eine therapeutisch ergänzende Therapieoption.
 - Bei einem flottierenden Thrombus ist aufgrund des hohen LE-Risikos eine Immobilisation des Beines für fünf Tage indiziert.
 - Aufgrund der Thrombose alleine ist eine Hospitalisierung des Patienten in der Regel nicht notwendig.
 - Eine Kompressionstherapie mit Kompressionsstrümpfen der Klasse 2 sollte am betroffenen Bein eingesetzt werden.
- Welche Aussagen sind richtig?**

 - I) ASS konnte in der verlängerten Erhaltungstherapie das thromboembolische Rezidivrisiko gegenüber Placebo um 30 % senken.
 - II) Im Vergleich zu Placebo konnten NOAKs das thromboembolische Rezidivrisiko in der verlängerten Erhaltungstherapie um 90 % senken.
 - III) VKA in reduzierter Dosis (INR 1,5-2) zeigten im Vergleich zur Standarddosierung weniger Blutungen bei vergleichbarer Effektivität hinsichtlich des thromboembolischen Rezidivrisikos.
 - IV) Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban sind für die verlängerte Erhaltungstherapie zugelassen.
 - V) In der Zulassungsstudie für Edoxaban war eine Therapiedauer bis zwölf Monate möglich.
 - Nur 1, 2, 3 und 4 sind richtig.
 - Nur 2, 3, 4 und 5 sind richtig.
 - Nur 1, 2, 4 und 5 sind richtig.
 - Nur 1, 3 und 5 sind richtig.
 - Alle Antworten sind richtig.
- Welche Aussage trifft nicht zu?**

 - Patienten mit einer neu diagnostizierten LE müssen nicht zwangsläufig hospitalisiert werden.
 - Analog zur TVT sollte jeder Patient mit einer LE eine Antikoagulation erhalten.
 - Die Akuttherapie der LE sollte risikostratifiziert erfolgen.
 - In den PESI gehen als Risikofaktoren u.a. männliches Geschlecht, Tumorerkrankung und Diabetes mellitus mit ein.
 - Bei einem PESI-Punktwert von 125 und mehr ist mit einer Letalität von über 10 % innerhalb der ersten 30 Tage zu rechnen.
- Welche Aussagen zur LE treffen zu?**

 - I) Alle hämodynamisch instabilen Patienten sollten einer Reperfusionstherapie zugewiesen werden.
 - II) Für hämodynamisch stabile Patienten sollte mittels klinischer, bildgebender und laborchemischer Parameter eine Risikostratifizierung vorgenommen werden.
 - III) NOAKs sind für die Akuttherapie der LE aktuell noch nicht zugelassen, für die Erhaltungstherapie allerdings schon.
 - IV) Von der Subgruppe der hämodynamisch stabilen Patienten sollten diejenigen mit „intermediär hohem“ klinischem Risiko analog der hämodynamisch instabilen Patienten umgehend eine Thrombolysen erhalten.
 - V) Mechanische Reperusionsmaßnahmen stellen eine Alternative zur systemischen Lyse dar, besonders für spezielle Patientengruppen (z.B. mit erhöhtem Blutungsrisiko).
 - Nur 1, 2, 3 und 4 sind richtig.
 - Nur 1, 2 und 5 sind richtig.
 - Nur 1, 2, 3 und 5 sind richtig.
 - Nur 1, 2, 4 und 5 sind richtig.
 - Alle Antworten sind richtig.

FAX: 089/7554 797 bzw. 089/7596 79 11

Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben.

Diese CME ist gültig bis 12.05.2017
VNR 2760512016138700061

Praxisstempel:

Name _____

Straße, Hausnr. _____

PLZ, Ort (oder Stempel) _____

E-Mail-Adresse _____

Ort, Datum _____

Unterschrift _____

Hier Ihre EFN eintragen:

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

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 % aller Fragen mit drei Punkten. Senden Sie den ausgefüllten Fragebogen per Fax an den Vivialt Verlag GmbH. Sie erhalten von uns eine Bescheinigung über Ihre Teilnahme. Bitte schicken Sie diese an Ihre Ärztekammer. Datenschutz: Ihre Namens- und Adressangaben dienen ausschließlich dem Versand der Bestätigungen und werden nicht an Dritte weitergegeben.

Sie können auch online teilnehmen unter www.der-niedergelassene-arzt.de/nc/cme
Bei Online-Teilnahme werden die Punkte direkt an die Ärztekammer gemeldet.

