

Therapie der frischen tiefen Beinvenenthrombose

Treatment of the acute deep vein thrombosis

Autoren

H. Schinzel¹ M. Hendelmeier¹

Institut

¹ Centrum für Thrombose und Hämostase, Universitätsmedizin Mainz

Angiologie

Schlüsselwörter

- ▶ tiefe Beinvenenthrombose
- ▶ Antikoagulation
- ▶ therapeutische Optionen
- ▶ neue Leitlinien

Keywords

- ▶ deep vein thrombosis
- ▶ anticoagulation
- ▶ therapeutic options
- ▶ new guidelines

eingereicht 08.10.2012
akzeptiert 10.01.2013

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0032-1333018
Dtsch Med Wochenschr 2013;
138: 786–791 · © Georg Thieme
Verlag KG · Stuttgart · New York ·
ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Dr. phil. nat.
Helmut Schinzel
Centrum für Thrombose
und Hämostase,
Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz
Tel. 06131-174173
Fax 06131-176617
eMail helmut.schinzel@
unimedizin-mainz.de

Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose

In Deutschland werden pro Jahr ca. 160 000 tiefe Beinvenenthrombosen (TVT) diagnostiziert, wobei die Dunkelziffer höher liegen dürfte. Dies v.a. vor dem Hintergrund, dass nur ca. 50–60% der Patienten mit einer TVT charakteristische Symptome wie Schmerzen, Spannungsgefühl, Schwellung, Zyanose, vermehrte Venenzeichnung und Überwärmung aufweisen. Auch die klinischen Untersuchungszeichen wie Homan, Payr, Meyer, Pratt, Sigg, Löwenberg, Bisgaard etc. sind sehr unspezifisch. Als hilfreich erweisen sich Score-Systeme, mit denen sich die klinische Wahrscheinlichkeit einer tiefen Beinvenenthrombose abschätzen lässt. Am weitesten verbreitet ist der Wells-Score [10] (▶ **Tab.1**).

Tab.1 Klinische Wahrscheinlichkeit einer tiefen Beinvenenthrombose. Score nach Wells et al. [10].

Klinische Charakteristika	Score
Aktive Krebserkrankung	1
Lähmung oder kürzliche Immobilisation der Beine	1
Bettruhe (> 3 Tage); große Chirurgie (< 12 Wochen)	1
Schmerz/Verhärtung entlang der tiefen Venen	1
Schwellung ganzes Bein	1
US-Schwellung > 3 cm gegenüber Gegenseite	1
Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1
Kollateralvenen	1
Frühere, dokumentierte TVT	1
Alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich wie TVT	-2
Score $\geq 2,0$: Wahrscheinlichkeit für TVT hoch	
Score < 2: Wahrscheinlichkeit für TVT nicht hoch	

Zum Ausschluss einer TVT ist neben der klinischen Wahrscheinlichkeit mittels Score-Systemen die Bestimmung der D-Dimere geeignet [9]. So schließen eine niedrige klinische Wahrschein-

lichkeit und gleichzeitig negative D-Dimere eine akute tiefe Beinvenenthrombose praktisch aus. Eine hohe klinische Wahrscheinlichkeit zusammen mit erhöhten D-Dimeren spricht für das Vorliegen einer Thrombose und muss apparativ abgeklärt werden [4]. Auch bei Patienten mit hoher klinischer Wahrscheinlichkeit bei negativen D-Dimeren ist eine apparative Abklärung indiziert.

Der prädiktiv negative Wert der D-Dimere, d.h. normale D-Dimere und keine Thrombose, liegt testabhängig bei ca. 95–98%. Der positive prädiktive Wert dagegen beträgt nur ca. 40%. Zum Nachweis einer TVT dient heute als Goldstandard die Kompression- bzw. Farbduplexsonographie [2].

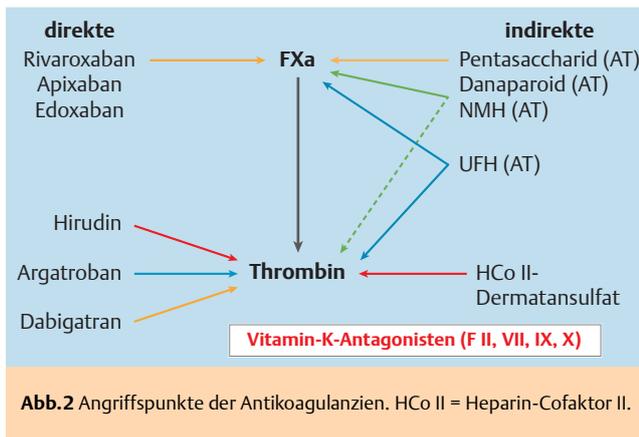
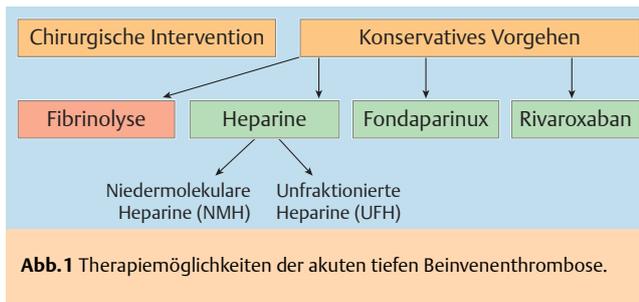
kurzgefasst

Die klinischen Zeichen der tiefen Beinvenenthrombose sind unsicher. Score-Systeme zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit in Kombination mit der D-Dimerbestimmung sind diagnostisch richtungsweisend.

Therapie gemäß ACCP-Leitlinien

2012 wurden neue evidenzbasierte Leitlinien zur Prophylaxe und Therapie venöser Thromboembolien durch das American College of Chest Physicians veröffentlicht (ACCP-Guidelines). Diese Leitlinien [6] sind extrem umfangreich. Im Vergleich mit den vorherigen Leitlinien aus dem Jahr 2008 wurden die Empfehlungsgrade deutlich reduziert. Man findet für die Akut- und Folgetherapie der tiefen Beinvenenthrombose keinen 1A-Empfehlungsgrad mehr. Die prinzipiellen Therapiemöglichkeiten der TVT sind in ▶ **Abb.1** aufgeführt.

Die chirurgische Intervention mit Thrombektomie wird heute nur noch selten durchgeführt und bleibt massiven Thrombosen wie z.B. der Phlegmasia coerulea dolens vorbehalten. Auch die systemi-



sche oder lokale Katheterlyse als alleinige Therapie oder in Kombination mit der Thrombektomie wird nur noch selten angewandt und sollte unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung Zentren mit Erfahrung vorbehalten bleiben. Im Vordergrund der aktuellen ACCP-Leitlinien 2012 und auch der deutschen interdisziplinären S2-Leitlinien aus dem Jahre 2010 steht die suffiziente Antikoagulation. Hierzu stehen eine Reihe Substanzen zur Verfügung bzw. sind in der Pipeline. **Abb.2** zeigt die Angriffspunkte der Antikoagulationen. Der Hauptangriffspunkt der Antikoagulationen sind Faktor Xa und/oder Thrombin (Faktor IIa).

Man unterscheidet zwischen direkten und indirekten Antikoagulationen. Während die indirekten Antikoagulationen zur Entfaltung ihrer Wirkung Antithrombin (AT) benötigen, ist die Wirkung der direkten Antikoagulationen antithrombinunabhängig. Das Ziel der Akuttherapie der Beinvenenthrombose ist

- ▶ die Verhinderung eines Thrombusprogresses,
- ▶ die Reduktion des Lungenembolierisikos,
- ▶ die Reduktion der Thrombusausdehnung bzw. dessen Auflösung,
- ▶ die Vermeidung gekreuzter Embolien bei offenem Foramen ovale,
- ▶ langfristig die Verhinderung der Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms (PTS) und
- ▶ die Senkung der Mortalität durch Verhinderung thromboembolischer Ereignisse.

Neben der Antikoagulationstherapie sollte, falls keine Kontraindikationen bestehen, begleitend eine Kompressionstherapie durchgeführt werden.

Etablierte TVT-Therapie

Bei der Initialbehandlung der akuten TVT werden aktuell zur Antikoagulation die niedermolekularen Heparine (NMH) und der indirekte Faktor-Xa-Antagonist Fondaparinux am breitesten eingesetzt. Die Dosierung erfolgt körpertgewichtsadaptiert (**Tab.1**).

Die unfraktionierten Heparine (UFH) spielen bei der Akuttherapie der TVT keine Rolle mehr. Ihr Nachteil besteht v.a. darin, dass sie bei subkutaner Gabe nur eine Bioverfügbarkeit von ca. 10–30% besitzen und sie deshalb zur suffizienten Therapie nicht subkutan, sondern intravenös zu applizieren sind. Bei der intravenösen Applikation ist zur Überwachung und Dosisadjustierung die Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) notwendig. Dies erfordert eine Hospitalisierung, was unter Kosten-Nutzen-Abwägung nur noch in wenigen Fällen vertretbar ist. Daneben ist die Gabe von UFH mit einer Reihe weiterer Nachteile, wie z.B. eine höhere HIT-II-Inzidenz verknüpft. Die niedermolekularen Heparine und das Pentasaccharid Fondaparinux besitzen eine ca. 90%ige Bioverfügbarkeit nach subkutaner Applikation, werden körpertgewichtsadaptiert dosiert und benötigen in der Regel kein Labormonitoring. Ferner beträgt das Risiko für das Auftreten einer heparininduzierten Thrombozytopenie Typ II nur ein Zehntel von dem, was beim Einsatz unfraktionierter Heparine zu erwarten ist.

Ein kleiner Nachteil der NMH im Vergleich zu den UFH besteht darin, dass sie stärker renal eliminiert werden, weshalb bei ihnen präparateabhängig die Nierenfunktion in Form der Kreatininclearance (CrCl) berücksichtigt werden muss. Dies gilt in besonderem Maße auch für das Pentasaccharid Fondaparinux, das man chemisch als quasi ultrakurzkettiges niedermolekulares Heparin betrachten kann.

Zur Abschätzung der Kreatinin-Clearance steht eine Reihe von Algorithmen zur Verfügung. Die am weitesten verbreiteten sind die Cockcroft-Gault- und die vereinfachte MDRD-Formel. Die Cockcroft-Gault-Formel liegt den meisten großen klinischen Studien zu Grunde. Man benötigt zur Nierenfunktionsabschätzung neben dem Serumkreatininwert, Alter, Körpergewicht und das Geschlecht. Die Clearancekalkulation mit der vereinfachten MDRD-Formel kommt ohne Gewichtsangabe aus und ist deshalb bei jeder Serumkreatininanforderung ohne relevanten zusätzlichen Aufwand vom Labor direkt mit berechenbar und steht so dem behandelnden Arzt unmittelbar zur Verfügung. Die vereinfachte MDRD-Formel ist bis zu einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml pro Minute zur Nierenfunktionsbeurteilung ausreichend, jedoch ungenau bei größeren Clearancewerten. Da gerade die Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor der Wahl und Dosierung des Antikoagulans erkannt werden sollen, ist diese Formel hinreichend alltagstauglich.

Der Anteil der renalen Elimination ist bei den verschiedenen niedermolekularen Heparinen unterschiedlich. Als Faustregel gilt: je geringer das Molekulargewicht des NMHs, desto stärker der Anteil der renalen Elimination und desto größer die Gefahr der Akkumulation bei eingeschränkter Nierenfunktion. Dies gilt es bei der Wahl und Dosierung des NMHs zu berücksichtigen. Fondaparinux, als „ultrakurzkettiges NMH“ wird komplett renal eliminiert, was bei eingeschränkter Nierenfunktion die Halbwertszeit deutlich verlängert. Während bei den NMH die Plasmahalbwertszeit bei normaler Nierenfunktion präparateabhängig ca. 4 bis 6 Stunden beträgt, liegt sie beim Fondaparinux bei ca. 17 Stunden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion verlängert sich die Halbwertszeit rasch. Dem muss man durch Dosisanpassung unbedingt Rechnung tragen.

Neue therapeutische Option bei der TVT-Therapie

Einen innovativen Schritt stellen die neuen oralen Faktor Xa- bzw. Faktor-IIa-Antagonisten (Thrombinantagonisten) kurz die neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) genannt dar. Sie sind zugelassen zur Thromboembolieprophylaxe bei orthopädischen Patienten mit elektivem Hüft- und Kniegelenkersatz, zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern und als einzige Substanz Rivaroxaban seit Dezember 2011 zur Therapie der TVT, seit November 2012 auch der Lungenembolie. Die EINSTEIN-Studie [3] hat die Gleichwertigkeit von Rivaroxaban versus Enoxaparin subkutan gefolgt von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) bei der Akut- und Folgetherapie der tiefen Beinvenenthrombose eindrucksvoll unter Beweis gestellt.

Neben der oralen Applikationsweise besteht der Vorteil von Rivaroxaban darin, dass man die Substanz sowohl zur Initialtherapie als auch zur Rezidivprophylaxe in der Regel ohne die Notwendigkeit eines Monitorings in fixer Dosierung einsetzen kann. Wichtig für die praktische Anwendung ist die Patienten darauf hinzuweisen, dass Rivaroxaban ab einer Dosis über 10 mg zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden muss, um eine stabile Resorption zu gewährleisten. Da Rivaroxaban zu ca. einem Drittel renal eliminiert wird, wird empfohlen, bei einer Kreatinin-Clearance von 30–50 ml pro Minute zwar die Initialtherapie mit 2 × 15 mg pro Tag über 3 Wochen unverändert zu belassen, jedoch in der Folgetherapie (Rezidivprophylaxe) die Dosis von 20 mg einmal pro Tag auf 15 mg zu reduzieren. Kontraindiziert ist Rivaroxaban bei einer Kreatinin-Clearance < 15 ml pro Minute. Auch für Dabigatran als erstem Vertreter der direkten oralen Thrombinantagonisten liegen zur Therapie venöser Thromboembolien aussagekräftige Daten [8] vor, die eine Nichtunterlegenheit im Vergleich zur Standardtherapie zeigte. Eine Zulassung von Dabigatran für die TVT- und Lungenembolienbehandlung besteht aktuell nicht. Da Dabigatran zu ca. 80% renal eliminiert wird, gilt es hier die Nierenfunktion in der Therapie stärker zu beachten als beim Rivaroxaban.

kurzgefasst

Rivaroxaban ist der einzige Vertreter der NOAK, der derzeit zur Akut- und Folgetherapie der tiefen Beinvenenthrombose und der Lungenembolie zugelassen ist.

Bislang wird die Therapie der frischen TVT mit NMH bzw. Fondaparinux subkutan begonnen, begleitet von der überlappenden Gabe eines Vitamin-K-Antagonisten, wobei die parenterale Gabe von NMH oder Fondaparinux sich mindestens über 5 Tage erstrecken bzw. mindestens so lange fortgeführt werden sollte bis der INR-Werte > 2,0 beträgt. Als therapeutischer INR-Zielbereich gilt 2,0–3,0 [4]. Die Zulassung von Rivaroxaban zur TVT-Therapie hat bereits ihren Niederschlag in den ACCP-Guidelines von 2012 gefunden [6]. Hier wird Rivaroxaban neben niedermolekularen Heparinen und Fondaparinux gleichwertig zur Akuttherapie der TVT empfohlen (Empfehlungsgrad 1 B). Rivaroxaban ist auch zur Rezidivprophylaxe nach TVT zugelassen und bietet somit die Möglichkeit mit einer Substanz sowohl die Initial- als auch die Folgetherapie durchzuführen. Eine überlappende Gabe eines Vitamin-K-Antagonisten ist somit nicht notwendig, was die Therapie der tiefen Beinvenenthrombose deutlich vereinfacht, auch das Labormonitoring entfällt. Unfraktio-

Tab.2 Medikamentöse Akuttherapie der tiefen Beinvenenthrombose. Stand: Dezember 2012.

Wirkstoff	Präparat	Hersteller	Dosierung	Intervall
Certoparin	Mono-Embolex THERAPIE®	Novartis	8000 I.E. s.c.	2x tgl.
Dalteparin	Fragmin®	Pfizer	100 I.E./kg KG s.c.	2x tgl.
	Fragmin®	Pfizer	200 I.E./kg KG s.c.	1x tgl.
Enoxaparin	Clexane®	Sanofi-Aventis	1,0 mg/kg KG s.c.	2x tgl.
	Clexane® ¹	Sanofi-Aventis	1,5 mg/kg KG s.c.	1x tgl.
Nadroparin	Fraxiparin®	GSK	0,1 ml/10 kg KG s.c.	2x tgl.
	Fraxodi®	GSK	0,1 ml/10 kg KG s.c.	1x tgl.
	Fraxiforte® (CH)	GSK	0,1 ml/10 kg KG s.c.	1x tgl.
Tinzaparin	innohep®	LEO Pharma	175 I.E./kg KG s.c.	1x tgl.
Fondaparinux	Arixtra®	GSK	Körpergewicht < 50 kg: 5 mg 50–100 kg: 7,5 mg > 100 kg: 10 mg s.c.	1x tgl.
Rivaroxaban	Xarelto®	Bayer	Initial 2x15 mg p.o. Dann: 1x20 mg p.o. (bei CrCl < 50 ml/min Rezidivprophylaxe mit 1x15 mg)	tgl, über 3 Wochen tgl.

Die Thrombininhibitoren Argatroban (Argatra®) und Danaparoid (Orgaran®) sind nur bei HIT II zugelassen.
¹ In dieser Dosierung in Deutschland und in der Schweiz nicht zugelassen, jedoch in Österreich.

niertes Heparin, intravenös oder subkutan appliziert, besitzt zur Behandlung der TVT keinen Stellenwert mehr (▶ Tab.2).

kurzgefasst

Zur Akuttherapie der tiefen Beinvenenthrombose werden subkutan niedermolekulare Heparine bzw. Fondaparinux oder per oral Rivaroxaban empfohlen. Thrombosebeseitigende Maßnahmen wie chirurgische Thrombektomie oder Thrombolyse sind speziellen Fällen vorbehalten. Bei NMH oder Fondaparinux wird eine überlappende VKA-Therapie zur Rezidivprophylaxe initiiert. Bei Rivaroxaban erfolgt die Initial- und Folgetherapie mit der gleichen Substanz.

Stationär versus ambulante TVT-Therapie

Mobile Patienten ohne Komorbiditäten, die alleine bereits eine Krankenhausbehandlung notwendig machen, sollten ambulant behandelt werden. Die früher durchgeführte Immobilisation bei akuter TVT ist unnötig und reduziert bei suffizienter Antikoagulation nicht das Lungenembolierisiko.

Besonderheit bei Karzinompatienten Eine Ausnahme von obigem Schema ist die Therapie der TVT bei Karzinompatienten. Bei ihnen ist gemäß Studien und aktueller Leitlinien die Initialtherapie gewichtsadaptiert mit NMH durchzuführen, gefolgt von der Sekundärprophylaxe ebenfalls mit niedermolekularem Heparin über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten [4, 6]. Die Empfehlung ba-

siert auf der CLOT-Studie, in der die Überlegenheit der Fortführung der Therapie mit NMH im Vergleich zur Folgetherapie mit Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin) gezeigt werden konnte [7]. Die Initialtherapie wurde über 4 Wochen mit der vollen körpereigenschaftsadaptierten Dosierung Dalteparin durchgeführt, gefolgt von einer $\frac{3}{4}$ -Dosierung als Rezidivprophylaxe über weitere 5 Monate. Ferner spricht für den Einsatz von NMH bei Karzinompatienten mit akuter venöser Thromboembolie, dass ein Antitumoreffekt bei verschiedenen Tumorentitäten nachgewiesen werden konnte [1, 5]. Erst 3 Monate nach Therapiebeginn kann eine Umstellung von NMH auf Vitamin-K-Antagonisten erwogen werden.

kurzgefasst

Karzinompatienten mit akuter TVT erhalten 3 Monate lang gewichtsadaptiert niedermolekulares Heparin. Erst danach kann abhängig von der Klinik und v.a. des Blutungsrisikos die orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten in Erwägung gezogen werden. Solange der Tumor „floride“ ist und falls keine Kontraindikationen bestehen, ist die Antikoagulation längerfristig fortzuführen.

Rezidivprophylaxe

Die Leitlinien stecken einen breiten Rahmen für die Dauer der Rezidivprophylaxe ab. Sie reicht von 3 Monaten bis unbefristet. Bei Unterschenkelthrombosen scheint eine Rezidivprophylaxe von 3 Monaten ausreichend zu sein. Auch beim erstmaligen Auftreten einer proximalen Beinvenenthrombose mit transientem Triggermechanismus wird in den ACCP-Guidelines 2012 eine Antikoagulationsdauer von 3 Monaten empfohlen (Grad 1 B). Dies gilt auch für die spontane proximale Thrombose, wenn gleichzeitig ein hohes Blutungsrisiko vorliegt. Bei spontaner proximaler Thrombose mit niedrigem oder moderatem Blutungsrisiko wird eine ausgedehnte Rezidivprophylaxedauer empfohlen (Grad 2 B). Der Rahmen ist hier bei niedrigem Empfehlungsgrad sehr weit gesteckt, was das praktische Management im Alltag nicht gerade erleichtert.

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, welche Kriterien hilfreich sind oder hilfreich erscheinen, um zu entscheiden, wann man länger antikoagulieren sollte. Obwohl vieles nicht 100%ig validiert und gesichert ist, beliebt festzustellen, dass das TVT-Rezidivrisiko mit einer Reihe von Faktoren assoziiert ist. Dazu gehört der Grad der Ausprägung der Thrombose, d.h. bei proximalen Thrombosen ist das Rezidivrisiko höher als bei reinen Unterschenkelvenenthrombosen, die idiopathische TVT birgt ein höheres Risiko im Vergleich zu Thrombosen mit klarem Triggermechanismus. Auch sind Patienten mit persistierenden Risikofaktoren (z.B. mit Tumorerkrankungen) stärker rezidivgefährdet als Patienten mit transienten Risikofaktoren wie z.B. Operationen, Schwangerschaft/Wochenbett. Inwieweit eine positive Thrombophilie bezüglich der Dauer der Antikoagulation eine wesentliche Rolle spielt, ist umstritten. Für die Akuttherapie hat dies keine Konsequenz. In den aktuellen Leitlinien hat der positive Thrombophilienachweis bezüglich der Antikoagulationsdauer keinen Niederschlag gefunden, obwohl bekannt ist, dass z.B. bei Patienten mit hereditärem Antithrombin-, Protein-S- oder Protein-C-Mangel das Rezidivrisiko deutlich erhöht ist. Auch das männliche Geschlecht weist eine höhere Rezidivrate auf, ebenso erhöhte D-Dimere nach Absetzen der Antikoagulation [11]. Festzustellen bleibt, dass vor diesem Hintergrund eine längere Antikoagulationsdauer bei erhöhtem Rezidivrisiko unter individueller

Nutzen-Risiko-Abwägung (Thromboembolie- vs. Blutungsrisiko) in Erwägung zu ziehen ist. Die aktuellen Guidelines geben hierzu jedoch keine Empfehlungen ab.

kurzgefasst

Für isolierte Unterschenkelvenenthrombosen scheint eine Antikoagulationsdauer von 3 Monaten ausreichend zu sein. Bei proximaler Thrombose mit passagerem Triggermechanismus (z.B. nach OP) sollte man länger als 3 Monate antikoagulieren, jedoch nicht mehr als 6–12 Monate. Bei idiopathischen proximalen Thrombosen ist mindestens eine 3-monatige Therapie indiziert, danach ist bezüglich der Fortführung der Rezidivprophylaxe eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung durchzuführen, insbesondere unter Berücksichtigung des entsprechenden individuellen Thrombose- bzw. Blutungsrisikos. Klare Empfehlung hierzu fehlen.

Obige Therapieempfehlungen gelten weitestgehend auch für die Behandlung venöser Thromboembolien anderer Lokalisation (z.B. Armvenenthrombose, Sinusvenenthrombose etc.) auch wenn hierfür eine explizite Zulassung nicht vorliegt und diesbezüglich wegen ihrer relativen Seltenheit auch keine Zulassungsstudien zu erwarten sind.

Isolierte Unterschenkelvenenthrombose und isolierte Muskelvenenthrombose

Ein besonderes Problem sind die isolierten Unterschenkel bzw. Muskelvenenthrombosen. Die Empfehlungen sind uneinheitlich und reichen von keiner Therapie, bis zu 3-monatiger Antikoagulation [4, 6]. In den ACCP-Guidelines 2012 wird bei akuter isolierter Unterschenkelvenenthrombose ohne schwere klinische Symptome oder Risikofaktoren für einen Progress vorgeschlagen, sonographische Verlaufskontrollen innerhalb der nächsten 14 Tage durchzuführen und auf eine initiale Antikoagulation ganz zu verzichten. Der Empfehlungsgrad ist diesbezüglich mit 2C sehr gering. Die Gefahr, dass es bei einer Unterschenkelvenenthrombose zur Aszendierung kommen kann, ist nicht von der Hand zu weisen. Es besteht dann das Risiko einer klinisch relevanten Lungenembolie. Vor diesem Hintergrund sollte man auch die isolierten Unterschenkelthrombosen ernst nehmen und therapieren. Bezüglich der Dosis der Antikoagulation gibt es aufgrund unzureichender Datenlage keine einheitlichen Empfehlungen. Ob man therapeutisch dosieren sollte, ob eine halbtherapeutische oder doppelte Hochrisikoprophylaxedosierung ausreicht, ist letztlich eine Ermessensfrage und sollte stets unter individueller Risikoabwägung zwischen Thromboseprogress- und Blutungsrisiko erfolgen. Bezüglich der Dauer der Antikoagulation wird in den ACCP-Leitlinien eine 3-monatige Antikoagulation mit einem Empfehlungsgrad 2B vorgeschlagen. Letztlich ist nicht geklärt, ob möglicherweise eine kürzere Therapiedauer mit ca. 6 Wochen ausreichend ist. Auf jeden Fall sollte man bei isolierter tiefer Unterschenkelvenenthrombose eine sonographische Verlaufskontrolle durchführen. Dies kann hilfreich für das weitere therapeutische Procedere sein.

Bezüglich der **Muskelvenenthrombose** sind die Empfehlungen rudimentär. Da ein Übergreifen der Muskelvenenthrombose auf die tiefen Leitvenen möglich ist, sollten auch sie nicht nur physikalisch mittels Kompressionstherapie, sondern auch medikamentös behandelt werden. Die Dosis und Dauer der Antikoagulation ist un-

klar. Für die Praxis gilt, dass man mindestens eine Hochrisikoprophylaxedosis NMH/Fondaparinux applizieren sollte. Als Maßstab für die Therapiedauer können klinischen Symptome und das Ergebnis der sonographischen Verlaufskontrolle dienen.

kurzgefasst

Patienten mit isolierter Unterschenkel- und Muskelvenenthrombose sollten neben der Kompressionstherapie eine Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin oder Fondaparinux erhalten. Die Dauer der Antikoagulation sollte gemäß Leitlinien bei der isolierten Unterschenkelvenenthrombose 3 Monate betragen (Grad 2B). Spezielle Empfehlungen für die Muskelvenenthrombose fehlen. Für die Praxis scheint es sinnvoll zu sein, unter sonographischer Verlaufskontrolle ca. 4 Wochen lang zu therapieren.

Kompressionstherapie bei der TVT

Die Kompression als Begleittherapie zur medikamentösen Therapie wird wegen ihres geringen Empfehlungsgrades (ACCP 2012 Grad 2B) zum Teil kontrovers diskutiert, was dem Fehlen größerer randomisierter Studien geschuldet ist. Festzustellen bleibt, dass sie in der Initialbehandlung, insbesondere bei ödematös geschwollener Extremität, mittels Kompressionsverband durchzuführen ist. Erst nach dem Abschwellen sollte ein Kompressionsstrumpf mit einem Anlagedruck von ca. 30–40 mmHg angepasst werden (Kompressionsklasse II-III).

Die Kompressionstherapie dient in erster Linie der Verhinderung bzw. Reduktion des Risikos der Entwicklung des postthrombotischen Syndroms. Meist reicht eine unterschenkellange Kompression aus, außer bei deutlicher ödematöser Schwellung im Oberschenkelbereich. Die Dauer der Kompressionstherapie richtet sich nach der Klinik und den Ergebnissen der phlebologischen Verlaufsuntersuchung. Meist erfolgt die Behandlung zunächst über 2 Jahre. Dann kann ein Auslassversuch unternommen werden. Bei ausgeprägter Ödemneigung bzw. deutlichem postthrombotischen Syndrom ist eine physikalische Langzeittherapie sinnvoll.

Kontraindiziert ist die Kompressionstherapie beim Vorliegen einer fortgeschrittenen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, da dadurch eine kritische Ischämie induziert werden kann, was es unbedingt zu vermeiden gilt. Auch bei schwerer peripherer Neuropathie sollte man auf die Kompressionsbehandlung verzichten. Bei unklarer peripherer arterieller Durchblutungssituation ist es empfehlenswert, vor Beginn der Kompressionstherapie sicherheitshalber eine entsprechende arteriell-angiologische Untersuchung durchzuführen.

kurzgefasst

Die Kompressionsbehandlung dient v.a. der Vermeidung des postthrombotischen Syndroms. Die arterielle Durchblutung der Extremität muss vorher klinisch und bei reduzierten peripheren Pulsen apparativ geprüft werden.

Komedikation

Bei der Antikoagulationstherapie sollte man, falls keine zwingende klinische Indikation besteht, möglichst keine Substanzen zusätzlich verabreichend, die die Thrombozytenfunktion hem-

men. Dazu gehören neben Acetylsalicylsäure, Clopidogrel auch die nichtsteroidalen Antirheumatika, die häufig als Schmerzmittel genommen werden und rezeptfrei erhältlich sind. Sie erhöhen bei den etablierten Antikoagulanzen und auch bei den NOAK das Blutungsrisiko deutlich.

Wann sollte man den neuen oralen Antikoagulanzen den Vorzug vor den Vitamin-K-Antagonisten geben?

Rivaroxaban ist aktuell das einzig zugelassene NOAK für die Akut- und Folgetherapie der TVT, sodass die nachfolgenden Ausführungen aktuell strenggenommen nur für diese Substanz gelten. Der Vorteil der NOAKs besteht darin, dass sie nach oraler Applikation sehr schnell wirken und ihre maximalen Plasmaspiegel nach wenigen Stunden erreichen, sodass in der Akuttherapie auf die initiale subkutane Gabe von niedermolekularem Heparin/Fondaparinux verzichtet werden kann. Die Umstellung von NMH bzw. Fondaparinux auf VKA mit den damit verbundenen INR-Kontrollen und der engmaschigen Dosisadjustierung der VKA entfällt. Auch die Folgetherapie gestaltet sich mit den NOAK einfacher, da man sie in fixer Dosierung ohne Labormonitoring appliziert.

Bei den VKA gibt es zahlreiche Medikamenteninteraktionen, die zur Wirkungsverstärkung- bzw. Wirkungsabschwächung führen können. Bei den NOAK sind diese Interaktionen begrenzt. Auch entfällt im Gegensatz zu den VKA die Nahrungsmittelinteraktion. Bei den VKA ist auf eine möglichst gleichmäßige Zufuhr von Vitamin K mit der Nahrung zu achten, um eine stabile INR-Einstellung zu erreichen. Bei den NOAK spielt dies keine Rolle. Die Wochendosis bei Phenprocoumon-Einnahme liegt in unserem Patientenkollektiv zwischen 1 Tablette Phenprocoumon à 3 mg bis zu 16 Tabletten, d.h. die interindividuelle Variabilität ist groß. Der Vorteil der NOAK, dass man im Gegensatz zu den VKA kein Monitoring benötigt, geht mit dem Nachteil einher, dass man keine Compliancekontrolle mehr besitzt. Wichtig ist es deshalb, den Patienten detailliert zu erklären, dass sie unbedingt auf die regelmäßige Einnahme der NOAK achten müssen. Da die NOAK nur eine relativ kurze Halbwertszeit besitzen (ca. 7–12 Stunden), kommt es beim Vergessen der Tabletteneinnahme rasch zum Verlust der antikoagulatorischen Wirkung und damit zu einer Erhöhung des Thromboserezidivrisikos. Bei Phenprocoumon/Warfarin ist das Vergessen einer Tagesdosis wegen ihrer vergleichsweise langen Halbwertszeit von ca. 150/40 Stunden weniger problematisch.

Den Vorzug erhalten sollen die NOAK wenn ein INR-Monitoring nicht gewährleistet ist, wenn eine suffiziente VKA-Einstellung nicht erreicht werden kann, wenn abzusehen ist, dass während der Antikoagulation invasive oder operative Eingriffe notwendig sind (so erspart man sich das Bridging), wenn Patienten der VKA-Therapie ablehnend gegenüberstehen. Bezogen auf die reinen Medikamentenkosten liegen die Tageskosten, basierend auf der Kalkulation einer Tablette Phenprocoumon pro Tag aktuell bei ca. 0,20 € vs. ca. 3,60 € bei den NOAK.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanzielle Verbindung mit einer Firma haben, deren Produkt in diesem Beitrag eine Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

kurzgefasst

NOAK sind wegen ihrer fixen Dosierung, fehlender Notwendigkeit des Labormonitorings, Unabhängigkeit von der Nahrungszufuhr und geringerer Medikamenteninteraktion einfacher zu handhaben als die VKA. Jedoch sind die Anforderungen an die Compliance der Patienten höher als bei einer VKA-Therapie, da NOAK eine kurze Halbwertszeit haben und kein Labormonitoring erfolgt. Die Therapie mit den NOAK ist aktuell kostenintensiver als die VKA-Therapie. Inwieweit sich dies durch geringere Komplikationsraten, weniger Arztbesuche, weniger stationärer Aufenthalte zu Gunsten der NOAK im Alltag rechnet, wird die Zukunft zeigen. Hierzu sind Pharmakovigilanzstudien notwendig.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ 2012 wurden die neuen Leitlinien vom American College of Chest Physicians in Chest publiziert. Im Vergleich zu den vorherigen Leitlinien 2008 wurden die Empfehlungsgrade reduziert. So findet man keine 1A-Empfehlungen mehr. Wesentliche Abweichungen zu den aktuell noch gültigen deutschen Leitlinien bestehen bezüglich Akuttherapie und auch Folgetherapie der tiefen Beinvenenthrombose (TVT) nicht.
- ▶ Neben den niedermolekularen Heparinen und Fondaparinux wird explizit gleichberechtigt Rivaroxaban zur Akuttherapie der TVT genannt (Empfehlungsgrad 1B). Die Substanzen werden gegenüber unfraktionierten Heparinen in der Initialtherapie favorisiert.
- ▶ Neben den Vitamin-K-Antagonisten (VKA) steht das neue orale Antikoagulans Rivaroxaban in fixer Dosierung zur Sekundärprophylaxe der TVT zur Verfügung. Bei Problemen mit der INR-Einstellung oder bei Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten gegenüber VKA besteht damit eine oral applizierbare therapeutische Alternative. Bisher wurde in derartigen Situationen auf die niedermolekularen Heparine subkutan zurückgegriffen.
- ▶ Die Angaben zur Dauer der oralen Antikoagulation nach TVT reichen von 3 Monaten bis lebenslang. Neben dem Rezidivrisiko bei der Festlegung der Dauer gilt es hierbei auch, das individuelle Blutungsrisiko mit zu berücksichtigen. Die Entscheidung bezüglich der Antikoagulationsdauer sollte im zeitlichen Verlauf überprüft und bei geänderten klinischen Parametern gegebenenfalls angepasst werden.

Literatur

- 1 Altinbas M, Coskun HS, Er O et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1266–71
- 2 Goodacre S, Sampson F, Thomas S et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging* 2005; 5: 6
- 3 EINSTEIN-Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–2510
- 4 Hach-Wunderle V. Interdisziplinäre S2-Leitlinien „Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie“. *VASA* 2010; 39: S/78 AWMF Reg-Nr. 065/002
- 5 Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1944–1948
- 6 Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease. 9th ed. ACCP-Guidelines. *Chest* 2012; 141: e419–e494S
- 7 Lee AY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107: 117–121
- 8 Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. (RE-COVER study group) Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342–2352
- 9 Tan M, van Rooden CJ, Westerbeek RE et al. Diagnostic management of clinically suspected acute deep vein thrombosis. *Br J Haematol* 2009; 146: 347–360
- 10 Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1227–1235
- 11 Tosetto A, Iorio A, Marcucci M et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1019–1025