



ONLINE ERSCHIENEN AM 01.06.2016

Management der venösen Thromboembolie - Was sagt die neue S2-Leitlinie?

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

Zusammenfassung

Die venöse Thromboembolie (VTE) ist eine häufige und relevante Gefäßerkrankung, die mit einer beträchtlichen Morbidität und Mortalität einhergeht. Eine zielorientierte rationale Diagnostik auf Basis klinischer Wahrscheinlichkeiten, serologischer und bildgebender Verfahren ermöglicht eine sofortige Therapie, die die Häufigkeit und Schwere der akuten und chronischen Komplikationen deutlich reduzieren kann.

Die im Herbst 2015 aktualisierte S2-Leitlinie empfiehlt, sofort nach Diagnosestellung mit einer therapeutischen Antikoagulation zu beginnen. Zur Initialbehandlung werden neben niedermolekularen Heparinen und Fondaparinux erstmals die direkten oralen Antikoagulanzen Rivaroxaban und Apixaban empfohlen.

Auch in der Sekundärprophylaxe bieten die direkten oralen Antikoagulanzen (DOAC)

eine Alternative zur überlappenden Therapie aus Heparin und einem VKA und eröffnen aufgrund ihres günstigen Sicherheitsprofils neue Perspektiven für eine verlängerte Erhaltungstherapie.

Lernziele

Wenn Sie diese Fortbildung gelesen haben,

- kennen Sie die klinischen Beschwerden und Symptome der tiefen Venenthrombose / Lungenembolie,
- kennen Sie den diagnostischen Algorithmus von TVT und LE,
- kennen Sie die empfohlen Antikoagulationsstrategien bei VTE,
- kennen Sie die Studienergebnisse der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) bei VTE im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA).

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audio-vortrag (e-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. **Die Teilnahme ist kostenfrei.**

Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf www.cme-kurs.de.

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 3 CME-Punkten zertifiziert. Sie ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Wenn Sie im abschließenden Test 7 bis 9 Fragen richtig beantworten erhalten sie 2 CME-Punkte. Sind alle Antworten richtig erhalten Sie 3 CME-Punkte.

Referent

Dr. med. Simon Jirát, Bonn

Redaktionelle Leitung / Realisation

J.H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de

Mit freundlicher Unterstützung von:
Bayer Vital GmbH, Leverkusen.

Bedeutung der venösen Thromboembolie

Die tiefe Beinvenenthrombose ist ein häufiges Krankheitsbild und stellt eine relevante Morbiditäts- und Mortalitätsursache insbesondere bei stationären Patienten dar. Die jährliche Inzidenz in der Allgemeinbevölkerung beträgt ca. 1 Fall pro 1.000 Personen. In Deutschland würde dies rund 80.000 neuen Fällen pro Jahr entsprechen.^{1,2}

Eine potenziell lebensbedrohliche Akutkomplikation der tiefen Venenthrombose ist die Lungenembolie. In den USA sterben jährlich mehr Frauen an einer Lungenembolie als an einem Mamma-Karzinom (ca. 60.000 Fälle pro Jahr). Bei schwangeren Frauen handelt es sich um die häufigste Todesursache überhaupt.³

Symptome der TVT

Die klinischen Beschwerden und Symptome der tiefen Beinvenenthrombose sind unspezifisch. Die diagnostisch-therapeutische Kaskade beginnt beim ausgesprochenen Verdacht auf eine tiefe Beinvenenthrombose. Dieser Verdacht beruht meistens auf einer einseitigen und kurzfristig aufgetretenen Schwellung der Extremität.⁴

Der Charakter weiterer Beschwerden ist dagegen ausgesprochen unspezifisch. Am häufigsten werden von den Patienten 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 darstellt, sollte jeder Verdacht bestätigt oder ausgeschlossen werden. Weder die Anamnese noch die körperliche Untersuchung sind alleine hierfür ausreichend, denn die Diagnose einer tiefen Beinvenenthrombose lässt sich dadurch nur in etwa 10-20 % der Fälle bestätigen.

Formen der VTE

Die venöse Thromboembolie, die überwiegend auf einer intrinsischen Aktivierung von Gerinnungsfaktoren beruht, ist eine

Erkrankung mit zwei Manifestationen: Die tiefe Venenthrombose (TVT) und die Lungenembolie (LE). Venöse Thromboembolien manifestieren sich zum großen Teil als tiefe Venenthrombose.

Bei rund einem Drittel der betroffenen Patienten kann darüber hinaus ein Thrombus von der Blutbahn in die Lunge getragen werden. Dort kann der Thrombus ein Blutgefäß verschließen und so zu einer potenziell lebensbedrohlichen Lungenembolie führen.

Diagnostischer Algorithmus

Die weitere diagnostische Strategie richtet sich nach der klinischen Wahrscheinlichkeit, die am häufigsten mit dem Wells-Score abgeschätzt wird.⁵ Die Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit erfolgt anhand von verschiedenen klinischen Kriterien, von Risikofaktoren der tiefen Beinvenenthrombose, von Vorerkrankungen und von Begleiterkrankungen. In dieser Weise lassen sich zwei bzw. drei Gruppen der Patienten mit einer sehr unterschiedlichen Prävalenz der tiefen Beinvenenthrombose voneinander unterscheiden (9 % bei niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit, 52 % bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit). Patienten mit einer hohen klinischen Wahrscheinlichkeit sollten direkt mit einer bildgebenden Methode weiter untersucht werden – am häufigsten mittels Kompressionssonographie – während bei niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit zunächst eine Bestimmung der D-Dimere erfolgen soll.

D-Dimere sind Fibrinspaltprodukte und weisen auf eine erhöhte Gerinnungsaktivität und die damit verbundenen gesteigerten Fibrinolyse hin. Der D-Dimer-Test ist ein sensitiver, jedoch äußerst unspezifischer Parameter, der in vielen anderen klinischen Situationen ebenso erhöht ist, wie zum Beispiel in der Schwangerschaft, nach Operationen und Traumata, bei Tumorerkrankungen, Infektionen sowie im höherem Alter. Der Stellenwert dieses Tests liegt in seiner hohen Zuverlässigkeit, eine tiefe Beinvenenthrombose auszuschließen zu können. Mit einem hochsensitivem System liegt diese bei einer 93 bis 96 %-igen Wahrscheinlichkeit.⁵

Selbst der D-Dimer-Test ist als alleiniges Verfahren zum Ausschluss der tiefen Beinvenenthrombose ungeeignet.⁶ Dennoch kann die Zahl der vorgenommenen Ultraschall-Untersuchungen um 40-50 % reduziert werden, wenn die Risikostratifizierung der Patienten mittels der klinischen Wahrscheinlichkeit und D-Dimer-Testung systematisch und korrekt erfolgt.

Dabei sollte beachtet werden, dass die häufig benutzten Bedside-Tests meistens als moderat-sensitiv eingestuft werden, denn sie liefern lediglich eine qualitative oder semiquantitative Information.

Die Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose beruht heutzutage insbesondere auf der Duplexsonographie.⁴ Sie ist gekennzeichnet durch hohe Präzision und Sensitivität, Nicht-Invasivität, das Fehlen negativer biologischer Nebenwirkungen sowie durch gute Verfügbarkeit. Darüber hinaus kann sie in den Händen des erfahrenen Untersuchers enorm viele Informationen bezüglich der Morphologie der Organe und deren Funktion liefern. Dies bietet vor allem in der Differenzialdiagnostik große Vorteile.

Duplexsonographie der TVT

Die Diagnose einer tiefen Beinvenenthrombose ist gesichert, wenn die betroffene Vene nicht kompressibel ist, wenn ein intraluminaler Thrombus direkt visualisiert werden kann oder wenn der Blutfluss nicht nachweisbar ist. Häufig ist eine ausgeprägte Dilatation der thrombosierten Vene sichtbar.

Auf eine Thrombose kann auch ein fehlendes Flussignal oder ein Flussignal 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 tiefe Beinvenenthrombose. Kollateralen, welche die verschlossenen Venensegmente überbrücken, sind meistens ein Hinweis für eine ältere Thrombose.

Symptome der Lungenembolie

Die Symptome und klinischen Zeichen der Lungenembolie sind ähnlich unspezifisch wie bei der tiefen Beinvenenthrombose: plötzlich entstandene Luftnot, Brustschmerzen, Husten, Synkope, Hämoptyse, Tachypnoe, Tachykardie und Zyanose.⁷ Eine massive Lungenembolie führt häufig zu einer arteriellen Hypotension oder einem kardiogenen Schock. Jeder Verdacht auf eine Lungenembolie sollte deshalb umgehend abgeklärt werden. Bereits beim klinischen Verdacht ist das Vorliegen einer hämodynamischen Instabilität von großer Relevanz, denn dieser Parameter beeinflusst die Mortalität in der Akutphase entscheidend.

Diagnostischer Algorithmus der LE

Die Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit mittels entsprechender Scores – nach Wells oder revidiertem Genfer Score – führt zu einer niedrigen, mittleren oder hohen klinischen Wahrscheinlichkeit.⁴ Entsprechend gilt eine Lungenembolie als wahrscheinlich oder unwahrscheinlich, und es sollte eine Bildgebung zur definitiven Bestätigung der Diagnose erfolgen.

Bei stabilen Patienten mit Verdacht auf eine Nicht-Hochrisiko-Lungenembolie kommt ein einheitlicher, auf der computertomografischen Pulmonalisangiographie basierender Algorithmus zum Einsatz, um eine sichere Diagnose zu stellen. Darüber hinaus können bei Patienten mit Nicht-Hochrisiko-Lungenembolie zwei Gruppen mit unterschiedlicher Prognose differenziert werden. In Abhängigkeit von den Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion und/oder Zeichen einer myokardialen Nekrose können Patienten mit niedrigem und intermediärem Risiko unterschieden werden.

In den aktuellen ESC-Leitlinien aus dem Jahr 2014 wird die heterogene Gruppe der normotensiven Patienten mit „intermediärem“ Risiko erstmals weiter stratifiziert in „intermediär-hoch“ und „intermediär-niedrig“.⁷ Als kombinierte Risikomarker dienen der (simplifizierte) Pulmonary Embolism Severity Index ([s]PESI), der Nachweis einer RVDysfunktion sowie der Nachweis einer myokardialen Ischämie.

Fallen die beiden letzteren positiv aus, handelt es sich um Patienten mit „intermediär hohem“ Risiko. Diese Patienten sind potenzielle Kandidaten für eine Thrombolyse – entweder systemisch oder mit interventionellen Verfahren.⁶

Bei Hochrisiko-Patienten mit hämodynamischer Instabilität beruht die Diagnostik auf einer unmittelbaren computertomografischen Pulmonalisangiographie. Immer häufiger wird auch die transthorakale Echokardiographie eingesetzt. Diese Notfall-Patienten benötigen eine sofortige thrombolytische Therapie und ggf. eine endovaskuläre oder chirurgische Behandlung, d. h. eine Embolektomie.

Therapieziele der TVT

Das Ziel der Akutbehandlung einer tiefen Beinvenenthrombose 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.⁴

Behandlungsstrategien bei TVT

Entsprechend der derzeit gültigen, deutschen S2-Leitlinien wird die Therapie in der Initialphase üblicherweise parenteral vorgenommen. Für die Akutbehandlung der tiefen Beinvenenthrombose sind gegenwärtig unfraktionierte Heparine, niedermolekulare Heparine und das synthetische Pentasaccharid Fondaparinux erprobt.⁴ Unfraktionierte Heparine sind allerdings mittlerweile von den letztgenannten Präparaten abgelöst worden. Niedermolekulare Heparine und Fondaparinux sind sicherer und mindestens genauso wirksam wie unfraktionierte Heparine. Eine qualitativ neue Therapieoption stellen die direkten oralen Antikoagulantien (DOACs) dar.

Für die Therapie der tiefe Beinvenenthrombose sind mehrere Substanzen in einmaliger oder zweimaliger, gewichtsadaptierter oder fixer Dosierung pro Tag zugelassen. Im Gegensatz zu den unfraktionierten Heparinen werden für niedermolekulare Heparine oder Fondaparinux Laborkontrollen nur ausnahmsweise

empfohlen, wie zum Beispiel bei leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz oder bei Schwangeren. Als Labortest steht die Bestimmung der anti-Faktor-Xa-Aktivität zur Verfügung.

In der Sekundärprophylaxe werden auch heute standardmäßig Vitamin-K-Antagonisten angewendet, überlappend mit niedermolekularen Heparinen oder Fondaparinux.

Wenn eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten nicht durchführbar ist, können weiterhin niedermolekulare Heparine appliziert werden. Mehrere Studien unterstützen dieses Vorgehen, da eine geringere Blutungskomplikationsrate bei gleichbleibender Wirksamkeit nachgewiesen wurde.

Krebspatienten sollten in der Akutphase und Sekundärprophylaxe mit niedermolekularen Heparinen behandelt werden, entsprechend den klinischen Studien und Leitlinien. Unter dieser Therapie kam es zu weniger Rezidiven der venösen Thromboembolie.⁸

Thrombus-beseitigende, endovaskuläre und chirurgische Verfahren sind insbesondere bei ausgedehnten proximalen tiefen Beinvenenthrombosen bei jungen Patienten zu überlegen. Das Ziel dieser Therapieformen ist die Reduktion von Häufigkeit und Schwere des postthrombotischen Syndroms.⁴

Bei einer klinisch schweren Verlaufsform der tiefen Beinvenenthrombose, der Phlegmasia coerulea dolens, sind diese invasiven Therapiemaßnahmen indiziert.

In diesen Fällen besteht ein kompletter oder subtotaler Verschluss der Beinvenen und dadurch eine verminderte arterielle Perfusion. Dadurch ist die gesamte betroffene Extremität gefährdet.

Therapie der Lungenembolie

Für die Akutbehandlung der Lungenembolie steht ein risikoadaptiertes Management im Vordergrund.⁷ Instabile Patienten mit Hoch-Risiko-Lungenembolie benötigen unverzüglich eine systemische thrombolytische Therapie. Bei absoluter Kontraindikation gegen Thrombolyse, 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, denn die Letalitätssrate liegt hier bei 2%.

In den gültigen Leitlinien steht die Therapie mit niedermolekularen 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 der großen multizentrischen PEITHO-Studie nicht erfüllt. Die höhere Rate der schweren Blutungskomplikationen bei den Probanden hat den klinischen Vorteil der Thrombolyse praktisch aufgehoben.⁹

Schwangere Frauen

Bei schwangeren Frauen ist eine definitive diagnostische Abklärung unbedingt nötig. Bei Nachweis einer venösen Thromboembolie ist die Applikation der niedermolekularen Heparine bis mindestens drei Monate nach Entbindung die Antikoagulation der Wahl. Vitamin-K-Antagonisten (insbesondere im ersten und dritten Trimester) sind wegen der potentiellen Embryopathie sowie Lebertoxizität kontraindiziert.⁴

Für Fondaparinux und direkte orale Antikoagulanzen stehen keine Daten für die Behandlung von Schwangeren zur Verfügung. Diese Präparate sollten daher nicht angewendet werden.⁷

Langzeitprophylaxe

Bei Patienten mit einem hohen Rezidiv-Risiko sollte eine Langzeitprophylaxe vorgenommen werden.⁴ Dieses Therapiekonzept basiert auf den deutlich unterschiedlichen Rezidivraten bei Patienten nach einmaliger venöser Thromboembolie. 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 nahezu 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 Blutungsrisiko abgeschätzt und mit berücksichtigt werden, da die jährliche Inzidenz von klinisch schweren Blutungen 1 bis 2 % beträgt. Kandidaten für eine dauerhafte Antikoagulation sind nach allgemeinem Konsensus Patienten mit rezidivierenden idiopathischen venösen Thromboembolien und Patienten mit fortbestehenden Risikofaktoren, wie einem Malignom oder Antiphospholipidsyndrom. In Grenzfällen können zusätzliche Faktoren bei dieser Entscheidung hilfreich sein. Einige Wochen nach Beendigung der Antikoagulation bestehende erhöhte D-Dimer-Werte dienen als Marker einer fortbestehenden oder erneuten Gerinnungsaktivität.

Genauso sind deutliche Mengen an Restthromben mit einer doppelt so hohen Inzidenz von rezidivierenden venösen Thromboembolien 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.

Standardtherapie der VTE

Die Standardtherapie mit Heparinen und Vitamin-K-Antagonisten 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 niedermolekularen Heparinen und Fondaparinux bleibt sie jedoch kontrovers.

Die anfängliche Applikation von zwei verschiedenen antikoagulatorisch wirksamen Substanzen in überlappenden Regimen und insbesondere die erheblichen praktischen Probleme mit Vitamin-K-Antagonisten verursachen Risiken in der Initialphase. Die optimale, individuelle

Einstellung der therapeutischen Spiegel von Vitamin-K-Antagonisten erfordert einen langen Zeitraum. In dieser Zeit sind die Patienten nicht stabil antikoaguliert und somit auch einem erhöhten Risiko für Rezidiv-Ereignisse und Blutungskomplikationen ausgesetzt.¹⁰

Unfraktionierte Heparine, niedermolekulare Heparine und Fondaparinux müssen zudem parenteral verabreicht werden, 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 niedermolekularen Heparine bei eingeschränkter Nierenfunktion, eine verminderte Wirkung bei Antithrombin-Mangel und eine Osteoporose bei Langzeittherapie.

Bei Anwendung von Vitamin-K-Antagonisten bestehen andererseits Nachteile pharmakologischer und pharmakokinetischer Art, die in einer nicht immer zufriedenstellenden Wirkung der Therapie sowie einer geringeren Sicherheit resultieren. Sogar in gut geführten klinischen Studien lag der INR-Wert bei der Marcumarrisierung nur in 60 % der Zeit im therapeutischen Bereich. Das bedeutet, dass der Patient unter Marcumar beinahe in der Hälfte der Zeit nicht adäquat behandelt ist.

Im klinischen Alltag kann man von noch schlechteren Ergebnissen ausgehen. Die Vitamin-K-Antagonisten weisen eine große intra- und interindividuelle Schwankungsbreite der Wirkung auf, haben zahlreiche Interaktionen mit Medikamenten und Nahrungsmitteln, eine lange Halbwertszeit, die Notwendigkeit für ein perioperatives Bridging und eine schlechte Steuerbarkeit. Daher ist wegen des schmalen therapeutischen Fensters ein engmaschiges Gerinnungsmonitoring unverzichtbar.¹⁰

Das ideale Antikoagulanz

Die angegebenen Nachteile und Limitationen der bisherigen Standardtherapie begründen den Bedarf nach effektiven, sicheren und besser steuerbaren Wirkstoffen zur Behandlung der venösen Thromboembolie.

Ein ideales Antikoagulanz 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 gegeben sein. Das Medikament sollte ein optimales Risiko-Nutzen-Profil haben, und es sollte ein Antidot zur Verfügung stehen. Außerdem sollten keine oder möglichst geringe Nahrungs- und Arzneimittelwechselwirkungen bestehen.¹⁰

Direkte orale Antikoagulanzen

Solche Ansprüche können von den neuen bzw. direkten oralen Antikoagulanzen erfüllt werden. Im Allgemeinen verfügt diese Wirkstoffklasse über diese erwünschten Eigenschaften, wenn auch im unterschiedlichen Ausmaß. Direkte orale Antikoagulanzen beeinflussen am häufigsten den Faktor Xa (Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban) und IIa (Dabigatran). Mehrere klinische Studien belegen sowohl die Effektivität als auch die Sicherheit der neuen antikoagulatorisch wirksamen Medikamente.^{11,12,13,16}

In den klinischen Studien EINSTEIN-DVT und EINSTEIN-PE war der orale Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban als Einzelsubstanz in der Akutbehandlung und Sekundärprophylaxe der venösen Thromboembolie ebenso effektiv wie die Standardtherapie.¹¹ In diesen Studien konnte gleichzeitig ein Vorteil bezüglich der Therapie-Sicherheit gezeigt werden. Auch bei der gepoolten Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte aus diesen Studien hat sich ein günstiges Ergebnis gezeigt.¹⁴ Es kam zu einer signifikanten Reduktion der schweren Blutungen um 46% 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 Applika-

tion von niedermolekulare Heparinen oder Fondaparinux. Eine Nicht-Unterlegenheit von Dabigatran zur Standardtherapie wurde in beiden Studien erreicht. Die gesamte Blutungsrate war mit Dabigatran niedriger als in der Warfarin-Gruppe. Schwere und nicht schwere, klinisch relevante Blutungen waren in RE-COVER II unter Dabigatran signifikant seltener.¹²

In der Studie AMPLIFY wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Apixaban geprüft. Als Akuttherapie wurde ähnlich wie mit Rivaroxaban eine rein orale Antikoagulation durchgeführt. Die Nicht-Unterlegenheit zur Standardtherapie bei einer gleichzeitig signifikant niedrigeren Blutungsrate konnte auch für Apixaban nachgewiesen werden.¹³

Auch Edoxaban erbrachte in der HOKUSAI VTE-Studie den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit zur Standardtherapie. Zudem traten tödliche Blutungen und intrakranielle Blutungen unter Edoxaban signifikant seltener auf.¹⁶

Auch in der Sekundärprophylaxe rezidivierender venöser Thromboembolien zeigten sich Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban in den klinischen Studien (RE-SONATE, EINSTEIN-EXTENSION und AMPLIFY-EXTENSION) sehr effektiv mit akzeptabel erhöhtem Blutungsrisiko. Die betraf auch Patienten, bei denen ein Absetzen der Antikoagulation nach Beendigung der Akuttherapie vertretbar wäre. Die Anzahl der schweren Blutungen blieb dabei erfreulicherweise insgesamt niedrig.^{11,13,14}

Die direkten oralen Antikoagulanzen verfügen im allgemeinen über die erwünschten Eigenschaften eines „idealen Antikoagulanz“. Nachteile bei der Therapie mit DOACs sind problematische Gerinnungskontrollen und in Bezug auf die potenziellen Blutungskomplikationen sind die verfügbaren Testsysteme zur Bestimmung der Plasmaspiegel bzw. der antikoagulatorischen Wirkung unzureichend. 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. Nichts desto trotz ist die Steuerbarkeit der NOAKs aufgrund der kurzen Halbwertszeit den VKAs insgesamt überlegen. Durch

geeignete Auswahl von allgemein verfügbaren Labormethoden kann eine relevante Abschätzung der antikoagulatorischen Wirkung abgeleitet werden.

Zulassung der DOAC - aktueller Stand

Eine Zulassung zur Prophylaxe und Therapie der venösen Thromboembolie in allen Phasen besteht in Deutschland aktuell für Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban und Edoxaban.^{11,12,13,16} Die Therapie mit den neuen oralen Antikoagulanzen soll erwartungsgemäß in den neuen interdisziplinären Leitlinien zur Therapie der venöse Thromboembolie Berücksichtigung finden.

Mobilisation

Die Behandlung der distalen sowie der proximalen tiefen Beinvenenthrombose kann seit vielen Jahren in den meisten Fällen ambulant durchgeführt werden. Wenn Patienten bis zur Diagnosestellung mobil waren, ist keine Bettruhe erforderlich.

In den klinischen Studien konnte auch bei ausgedehnten iliofemorale Thrombosen szintigraphisch keine erhöhte Inzidenz der Lungenembolien nachgewiesen werden. Eine stationäre Aufnahme ist nur dann erforderlich, wenn Begleiterkrankungen oder Symptome dazu zwingen oder wenn eine interventionelle oder chirurgische Therapie vorgesehen ist.

Kompressionstherapie

Die Kompressionstherapie ist ein wichtiger Bestandteil der Therapie bei einer tiefen Beinvenenthrombose. In der akuten Phase der venösen Thromboembolie dient diese Therapie 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 dabei ebenso wirksam wie ein angepasster Kompressionsstrumpf.

Das Prinzip dieser Maßnahme besteht in einem durch den Außendruck erhöhten Gewebedruck. Dieser führt zu einer Rückresorption von Gewebsflüssigkeit im venösen Schenkel der Kapillaren sowie zu einer verminderten Filtration im arteriellen

Schenkel. Eine früh eingesetzte und langfristig vorgenommene Kompressionsbehandlung reduziert die Häufigkeit und Schwere des postthrombotischen Syndroms entscheidend. Es wurde nachgewiesen, dass eine konsequente und effektive Kompressionstherapie mit einem Anlagerdruck von 30 bis 40 mmHg („Millimeter Quecksilbersäule“) die Inzidenz des postthrombotischen Syndroms um etwa die Hälfte reduziert. In der Regel genügen knielange Kompressionsstrümpfe der Kompressionsklasse II.

Bei ausgeprägten, nach proximal reichenden Ödemen stellen Oberschenkellange Strümpfe eine Therapieoption dar. Die Dauer der Kompressionsbehandlung richtet sich primär nach dem phlebologischen Befund. Dieser sollte nach Beendigung der Antikoagulation und dann in regelmäßigen Abständen erhoben werden. 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.

Bildnachweis:

© klick61 – Fotolia.com

Literatur

- ¹ Diehm C, et al. Epidemiologie der venösen Thromboembolie. *Gefäßchirurgie*. 2012; 17(4):275-9.
- ² Naess IA, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2007;5(4):692-699.
- ³ Beckman MG1 et al. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med*. 2010 Apr;38(4 Suppl):S495-501.
- ⁴ S2-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie“.
- ⁵ Linnemann B, Lindhoff-Last E: Stufendiagnostik der Becken- und Beinvenenthrombose. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138: 369-374
- ⁶ Schellong SM: Aktuelle Leitlinie: Thrombose - Ein Überblick über Gemeinsamkeiten und Unterschiede. *Klinikerarzt* 2012; 41(9): 402-406
- ⁷ Konstantinides SV, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and manage-

ment of acute pulmonary embolism. *Europ Heart J*. 2014;35:3033-80.

- ⁸ Meyer G, et al. for the PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1402-11.
- ⁹ Hull RD, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med*. 2006;119(12):1062-72.
- ¹⁰ Bauersachs RM: Thrombose und Lungenembolie - Was leisten neue orale Antikoagulantien? *Klinikerarzt* 2012; 41(9): 416-423
- ¹¹ Bauersachs R, et al. Oral Rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010; 363(26):2499-510.
- ¹² Schulman S, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342-52.
- ¹³ Agnelli G, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 368(8):699-708.
- ¹⁴ Prins et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies; *Thrombosis Journal* 2013, 11:21
- ¹⁵ Schulman S, et al. Extended use of dabigatran, warfarin or Placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013; 368(8):709-18.
- ¹⁶ Harry R. Büller HR et al. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15

Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 3 CME Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussagen zu Inzidenz venöser Thromboembolien (VTE) treffen zu?

- Die VTE ist eine Erkrankung mit zwei Manifestationen: Die tiefe Venenthrombose (TVT) und die Lungenembolie (LE)
- Die VTE-Inzidenz von ca. 1 Fall pro 100.000 Erwachsene steigt ab dem 65. Lebensjahr stark an.
- In den USA versterben mehr Frauen an einer VTE als an einem Mamma-Karzinom.
- Nur die Antworten a) und c) treffen zu.
- Alle Antworten a) bis c) sind richtig

? Welches sind die typischen klinischen Anzeichen einer tiefen Venenthrombose (TVT)?

- periphere Zyanose
- vermehrte Venenzeichnung
- Schwellung der Extremität
- Druckschmerzhaftigkeit
- alle vorgenannten Anzeichen

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

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

? Welche Substanz(en) sind zur Behandlung und Sekundärprophylaxe der venösen Thromboembolie in Deutschland nicht zugelassen

- Fondaparinux
- Phenprocoumon
- Diclophenac
- Dabigatran, Rivaroxaban, und Apixaban
- Niedermolekulares Heparin

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

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

? Welche Antwort(en) ist (sind) richtig? 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 Antikoagulanzen (DOAC) als neue Therapieoption durchgeführt werden.
- kann eine Thrombolyse vorsehen
- sollte unmittelbar nach Bestätigung eingeleitet werden.
- alle Antworten a) bis d) sind richtig

? 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.

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

- Der D-Dimer-Test ist ein sensitiver, jedoch äußerst unspezifischer Parameter.
- Bedside-Tests werden als hochgradig sensitiv eingestuft.
- Der D-Dimer-Test ist als alleiniges Verfahren zum Ausschluss der TVT nicht geeignet.
- D-Dimere als Fibrinspaltprodukte sind Marker der Gerinnungsaktivität und Fibrinolyse.
- Der Stellenwert liegt in seiner hohen negativen prädiktiven Aussagekraft.

? Welche Antwort ist richtig?

- Alle Patienten mit einer Lungenembolie müssen unbedingt stationär aufgenommen werden.
- Alle Patienten mit einem mittleren Risiko sind Kandidaten für eine Thrombolyse.
- Patienten mit einer Hochrisiko-LE bedürfen einer systemischen 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.

? Welche Studienergebnisse zeigten die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK) bei VTE im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA)?

- Schwere Blutungen traten unter NOAK signifikant seltener auf.
- Klinisch relevante Blutungen traten unter NOAK numerisch oder signifikant seltener auf.
- VTE-Rezidive traten unter NOAK vermehrt auf.
- Antworten a) und b) sind richtig
- Antworten a), b) und c) sind richtig