

# Ambulante Thrombose­therapie

## Die Regeln der Antikoagulation

Die ambulante Thrombose­therapie stützt sich auf drei Säulen: Antikoagulation, Kompression und Mobilisation. Mit einer Antikoagulation sollte man bereits bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit beginnen. Die initiale Antikoagulation erfolgt dabei mit einem niedermolekularen Heparin (NMH) oder dem Pentasaccharid Fondaparinux, die Sekundärprophylaxe mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Seit kurzem ist mit Rivaroxaban, einem direkten Faktor-Xa-Inhibitor, ein weiteres Medikament zur Initialtherapie und Sekundärprophylaxe bei Thrombosen zugelassen.

### MARTIN JOBST KIDERLEN UND IRIS WEINGARD

Ziel der Behandlung ist es, ein Fortschreiten der Thrombose zu verhindern, das Risiko einer Lungenembolie zu reduzieren und die Voraussetzung zur Thrombusauflösung durch die körpereigene Fibrinolyse zu schaffen, um ein postthrombotisches Syndrom (PTS) möglichst zu verhindern beziehungsweise dessen Ausprägung zu vermindern (1). Der diesbezügliche Erfolg hängt vom Alter des Thrombus und dem frühen Therapiebeginn ab (2). Durch die Sekundärprophylaxe und die Kompressionstherapie soll das Risiko einer Rezidivthrombose minimiert werden.

## Merksätze

- ❖ Die Mobilisation ist eine Grundvoraussetzung zur ambulanten Thrombose­therapie bei proximalen und distalen Thrombosen.
- ❖ Thrombosen mit transienten Risikofaktoren und idiopathische Unterschenkelthrombosen erfordern eine 3-monatige Antikoagulation.
- ❖ Zur längerfristigen therapeutischen Antikoagulation ohne Injektionen eignen sich Vitamin-K-Antagonisten oder Rivaroxaban; bei Kontraindikationen kann die Behandlung mit NMH weitergeführt werden.
- ❖ Eine Kompressionsbehandlung verringert das Rezidivrisiko.

### Allgemeine Thrombose­therapie

Die Thrombose­therapie besteht aus drei Komponenten: medikamentöse Antikoagulation, Kompression und Mobilisation. Die Behandlung kann meist ambulant erfolgen. In speziellen Fällen ist die Unterstützung durch einen ambulanten Sozialdienst bei den Injektionen oder der Kompressionstherapie erforderlich (3). Jeder Patient mit einer gesicherten tiefen Beinvenenthrombose (TVT) wird umgehend mit einer therapeutischen Antikoagulation behandelt. Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit einer TVT und fehlender Möglichkeit, eine TVT sicher auszuschließen, wird empfohlen, die Behandlung zu beginnen, noch bevor die Ergebnisse der diagnostischen Tests vorliegen (4).

### Initiale Antikoagulation

Die initiale Antikoagulation wird entweder mit einem niedermolekularen Heparin (NMH, z.B. Dalteparin [Fragmin®], Enoxaparin [Clexane®], Nadoparin [Fraxiparine®, Fraxiforte®]), dem Polysaccharid Fondaparinux (Arixtra®) oder Rivaroxaban (Xarelto®) begonnen. In der ambulanten Thrombose­therapie ist unfractioniertes Heparin aufgrund der nötigen Gerinnungskontrollen für eine therapeutische Antikoagulation unpraktisch und kommt bei uns nicht zum Einsatz.

Die NMH und Fondaparinux sind sicher und mindestens genauso wirksam wie unfractionierte Heparine (5), routinemässige laborchemische Kontrollen der Gerinnungsparameter (aPTT) mit einer Dosisanpassung sind nicht erforderlich. Es sind verschiedene niedermolekulare Heparine zur Behandlung der TVT, in 1-maliger oder 2-maliger subkutaner Injektion, mit gewichtsadaptierter Dosis zugelassen (vgl. Tabelle 1). Heparininduzierte Thrombozytopenien (HIT) bei der Gabe von NMH sind selten, diese treten zwischen dem 5. und 14. Behandlungstag auf. Daher sollten Thrombozytenkontrollen in diesem Zeitraum stattfinden (6). Über die Häufigkeit der Kontrollen besteht kein Konsens. Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis gemäss den Herstellerangaben angepasst werden. Bei der Gabe von Fondaparinux ist keine Thrombozytenkontrolle erforderlich (1), allerdings ist auch bei diesem Wirkstoff auf die Nierenfunktion, insbesondere bei älteren Patienten, zu achten.

Im vergangenen Jahr wurde Rivaroxaban zur oralen Behandlung bei tiefen Venenthrombosen zugelassen. Zuvor konnte in der Einstein-DVT-Studie gezeigt werden, dass die Behandlung mit Rivaroxaban im Vergleich zu dem NMH Enoxaparin ebenso sicher ist und nicht zu mehr Blutungen oder Lungenembolien führt (7). Zur initialen Antikoagulation

Tabelle 1:

**Dosierung der medikamentösen parenteralen Behandlung bei Venenthrombose mit NMH oder einem Pentasaccharid**

Wirkstoff	Präparat	Dosis	Zeitintervall
Dalteparin	Fragmin®	100 IE/kgKG	2 x/Tag
		oder 200 IE/kgKG	1 x/Tag
Enoxaparin	Clexane®	1 mg/ kgKG	2 x/Tag
Fondaparinux	Arixtra®	7,5 mg	1 x/Tag
		< 50 kgKG: 5 mg	1 x/Tag
		> 100 kgKG: 10 mg	1 x/Tag
Nadroparin	Fraxiparine®	0,1 ml/10 kgKG	2 x/Tag
	Fraxiforte®	0,1 ml/10 kgKG	1 x/Tag

Die Gebrauchsinformationen der Hersteller sowie die substanzspezifischen und landesspezifischen Zulassungen sind zu beachten. Empfehlung gemäss S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Thrombose und Lungenembolie (1) (Stand 8/2010); es werden nur die in der Schweiz zugelassenen Substanzen aufgeführt.

sollten über 21 Tage 2-mal täglich 15 mg eingenommen werden. Ein Monitoring der Wirksamkeit ist aufgrund der grossen therapeutischen Breite nicht erforderlich.

Ein fakultatives Monitoring ist bei der Gabe von NMH, Fondaparinux und Rivaroxaban durch die Bestimmung der Anti-FaktorXa-Aktivität im Plasma möglich (8). Dies kann zum Beispiel bei Schwangeren, Niereninsuffizienten, Patienten mit sehr hohem oder niedrigem Gewicht oder im Falle einer akuten Blutung erforderlich sein.

**Kompressionstherapie**

Zur Linderung der Schmerzen und der Schwellung aufgrund der TVT und zur Prophylaxe eines PTS wird eine Kompressionsbehandlung durchgeführt. Erfahrungsgemäss lässt sich damit zudem das Rezidivrisiko verringern. Ein PTS tritt bei 20 bis 50 Prozent der Patienten nach einer TVT auf (9). Durch eine langfristige Kompressionsbehandlung mit einem Anlagedruck von 30 bis 40 mmHg wird die Inzidenz eines PTS um etwa die Hälfte reduziert (10, 11). Die Kompression sollte so früh wie möglich begonnen werden. Gut angelegte Kompressionsverbände sind ebenso wirksam wie ein medizinischer Kompressionsstrumpf (MKS) (12).

**Mobilisation**

Die Mobilisation ist eine Grundvoraussetzung zur ambulanten Thrombostherapie bei proximalen und distalen Thrombosen (13, 14). Patienten mit einer TVT jedweder Lokalisation und Morphologie sollten daher nicht immobilisiert werden. Durch eine Immobilisierung wird, unter adäquater Antikoagulation, die Häufigkeit und die Schwere einer Lungenembolie gegenüber einer Behandlung mit symptomadaptierter Mobilisation nicht vermindert (15, 16). Die Wirkung der Kompressionstherapie wird durch Aktivierung der Muskelpumpe verbessert.

**Sekundärprophylaxe**

Zur längerfristigen therapeutischen Antikoagulation ohne Injektionen eignen sich Vitamin-K-Antagonisten (VKA) oder der direkte Faktor-Xa-Inhibitor Rivaroxaban. Bestehen hierfür Kontraindikationen (z.B. Blutungsgefahr), kann die Behandlung mit NMH weitergeführt werden.

Die Behandlung mit VKA ist der Standard und seit vielen Jahren erprobt. Die Einnahme erfolgt oral, die Dosierung wird anhand regelmässiger Gerinnungstests kontrolliert und angepasst. Die Behandlung ist zudem relativ kostengünstig. Die erste Einnahme erfolgt nach Einleitung der Antikoagulation mit NMH. Der Zielbereich der INR (International Normalized Ratio) ist 2 bis 3. Dieser Wert sollte mindestens für 24 Stunden erreicht sein, bevor die initiale Behandlung abgesetzt werden kann.

In der Praxis gibt es aber immer wieder Patienten, die sich mit VKA schlecht therapeutisch in der Ziel-INR 2 bis 3 einstellen lassen. Bei Unterdosierung besteht ein erhöhtes Rezidivrisiko, bei Überdosierung ein erhöhtes Blutungsrisiko. Seit der Zulassung von Rivaroxaban zur Behandlung von Thrombosen steht nun eine gute Alternative zur Langzeittherapie mit Cumarinderivaten zur Verfügung. Die Dosierung beträgt in der Langzeittherapie 1-mal täglich 20 mg oral. Eine Gerinnungskontrolle ist nicht erforderlich, eine Dosisanpassung ist bei mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-clearance 15–49 ml/min) erforderlich und sollte bei sehr schwerer Nierenfunktionsstörung nicht angewendet werden.

Thrombosen am Arm und der Schulter sind selten und machen 1 bis 4 Prozent der Thrombosen aus (1). Die Diagnostik und Therapie erfolgt wie bei einer Bein- oder Beckenvenenthrombose (17, 18).

**Dauer der Sekundärprophylaxe**

Die 2008 vom American College of Chest Physicians (ACCP) veröffentlichten evidenzbasierten Empfehlungen zur Dauer der Behandlung bei Venenthrombosen und Lungenembolien richten sich nach der Genese der TVT (Risikofaktor vs. idiopathisch), nach der Thromboseausdehnung und ob ein Erstereignis oder Rezidiv vorliegt.

Thrombosen mit transientem Risikofaktor (vgl. Tabelle 2) oder Unterschenkelvenenthrombosen idiopathischer Genese sollten für 3 Monate mit einer therapeutischen Antikoagulation behandelt werden. Proximal gelegene idiopathische Thrombosen in der V. poplitea, V. femoralis, V. iliaca oder V. cava haben ein deutlich höheres Rezidivrisiko und werden länger als 3 Monate mit einer Antikoagulation behandelt. Bestehen ein niedriges Blutungsrisiko und eine gute therapeutische Einstellung, kann aufgrund des hohen Rezidivrisikos eine zeitlich unbegrenzte Behandlung erfolgen. Es sollten regelmässige duplexsonografische und funktionsdiagnostische Verlaufskontrollen durchgeführt werden, zunächst nach 3 und 6 Monaten, dann in 6- bis 12-monatigen Intervallen (1). Hier wird die Rekanalisierung und Funktion der betroffenen Vene bestimmt, und es sollte eine Risiko-Nutzen-Analyse durchgeführt werden.

In Tabelle 3 ist die empfohlene Dauer der Antikoagulation nach TVT gemäss den Empfehlungen der 8<sup>th</sup> ACCP Conference on Antithrombotic & Thrombolytic Therapy zusammengefasst. Das Vorliegen einer Thrombophilie hat

Tabelle 2:

**Beispiele transienter Risikofaktoren**

- ❖ chirurgischer Eingriff über 30 Minuten Dauer
- ❖ Hospitalisation
- ❖ Immobilisation durch Gips/Schiene/Krankheit jeweils innerhalb eines Monats
- ❖ Östrogenbehandlung
- ❖ Schwangerschaft
- ❖ Reise über 8 Stunden (Immobilisation, z.B. bei Flugreisen)

Tabelle 3:

**Dauer der Antikoagulation bei Thrombose gemäss den Empfehlungen der 8<sup>th</sup> ACCP Conference on Antithrombotic & Thrombolytic Therapy**

Indikation	Dauer	Empfehlung Evidenzgrad
erstes Ereignis bei transientem Risikofaktor	3 Monate	1A
idiopathische Genese – distale TVT	3 Monate	2B
idiopathische Genese – proximale TVT	> 3 Monate	1A
bei geringem Blutungsrisiko und gutem Monitoring	zeitlich unbegrenzt	1A
aktive Krebserkrankung NMH nach 3 bis 6 Monaten	3 bis 6 Monate	1A
weiter NMH oder oral VKA	zeitlich unbegrenzt	1C
Rezidivthrombose bei idiopathischer Genese	zeitlich unbegrenzt	1A

Eine Risiko-Nutzen-Analyse sollte bei zeitlich unbegrenzter Antikoagulation regelmässig erfolgen; distale TVT = Unterschenkel-TVT; proximale TVT = V. poplitea, V. femoralis, V. iliaca sowie V. cava inferior.

in den meisten Fällen keinen Einfluss auf die Dauer der Antikoagulation.

**Tumorpatienten mit TVT**

Thrombosepatienten mit bekanntem, aktivem Tumorleiden sollten zur initialen Therapie und zur Sekundärprophylaxe für 3 bis 6 Monate mit NMH oder Fondaparinux behandelt werden, da diese bei Tumorpatienten effektiver in der Rezidivprophylaxe als Vitamin-K-Antagonisten sind (19). Bei Risikopatienten (z. B. Hormontherapie) mit fortbestehendem Tumorleiden kann eine Weiterführung der Sekundärprophylaxe über 6 Monate hinaus indiziert sein (19). Sofern kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, kann nach 3 bis 6 Monaten die Therapie von NMH auf einen VKA umgestellt werden.

**Thrombose-therapie in der Schwangerschaft**

Die Antikoagulation in der Schwangerschaft erfolgt mit unfractioniertem Heparin oder NMH in therapeutischer Dosierung bis mindestens zum Ende des Wochenbettes (1).

Während der Stillzeit kann auf Warfarin gewechselt werden. Vitamin-K-Antagonisten sind während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Peri- und postpartal ist das individuelle Blutungsrisiko abzuschätzen und die Dosis gegebenenfalls anzupassen.

**Thrombusbeseitigende Massnahmen**

In besonders schweren Fällen (Phlegmasia coerulea dolens, drohender Extremitätenverlust) oder bei jungen Patienten mit einer ersten ausgedehnten iliofemorale Thrombose mit kurzer Anamnese kommt eine operative Thrombektomie, Thrombolyse systemisch oder lokal, mit oder ohne Stent, oder eine Kombination in Frage. Diese Eingriffe sollten in spezialisierten Zentren mit ausreichend Erfahrung durchgeführt werden. ❖

Martin Jobst Kiderlen

Venenzentrum Freiburg

Zähringerstr. 14, D-79108 Freiburg

Tel. 0041-(0)761/591 8780, Fax 0041-(0)761/591 87820

Mail: info@venenzentrum-freiburg.de

Interessenkonflikte: keine deklariert

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 8/2012. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autoren. Die Anpassungen an die Schweiz erfolgten durch die Redaktion ARS MEDICI.

Literatur:

1. AWMF Leitlinienregister 065/002: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie. VASA 2010; S/78: 5–39.
2. Lill G, Gerlach HE: Diagnostik und Therapie der tiefen Beinvenenthrombose (Phlebothrombose). In: Rabe E (Hrsg.) Grundlagen der Phlebologie. Viavital Verlag, 2003.
3. Gerlach H, Blaettler W: Kontrollierte Einführung der ambulanten Behandlung der akuten tiefen Beinvenenthrombose: Machbarkeitsstudie an 827 Patienten. Phlebologie 2002; 31: 77–84.
4. Kearon C et al.: Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 454S–545S.
5. Bueller HR et al.: Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. Ann Intern Med 2004; 140: 867–873.
6. Warkentin TE et al.: Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 340S–380S.
7. Einstein-Investigatoren; Bauersachs Ret al.: Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010; 363: 2499–2510.
8. Barrett YC et al.: Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: anti Xa assay is preferable to prothrombin time assay. Thromb Haemost 2010; 104: 1263–1271.
9. Hirsch J: Guidelines for Antithrombotic Therapy. 8th Edition, BC Decker INC Hamilton, 2008.
10. Brandjes DP et al.: Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. Lancet 1997; 349: 759–762.
11. Prandoni P et al.: Below-knee elastic compression stockings to prevent the postthrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2004; 141: 249–256.
12. Partsch H: Compression therapy of the leg. A review. J Dermatol Surg Oncol 1991; 17: 799–805.
13. Aschwanden M et al.: Acute deep vein thrombosis: early mobilization does not increase the frequency of pulmonary embolism. Thromb Haemost 2001; 85: 42–46.
14. Schwarz T et al.: Eligibility for home treatment of deep vein thrombosis: prospective study. BMJ 2001; 322: 1212–1213.
15. Kahn SR et al.: Physical activity in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. Thromb Res 2008; 122: 763–773.
16. Partsch H, Blaettler W: Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. J Vasc Surg 2000; 32: 861–869.
17. Spyropoulos AC: Upper vs. lower extremity deep vein thrombosis: outcome definitions of venous thromboembolism for clinical predictor rules or risk factor analyses in hospitalized patients. J Thromb Haemost 2009; 7: 1041–1042.
18. Warkentin TE, Cook DJ: Current perspective of venous thrombosis in the upper extremity: a rebuttal. J Thromb Haemost 2009; 7: 237–238.
19. Pabinger I et al.: Venöse Thromboembolien bei Tumorpatienten. Hämostaseologie 2011; 31: 281–290.