

Tiefe Venenthrombose: Wie lange antikoagulieren?

Initiale Therapie und Kriterien für eine Langzeittherapie

Neue Erkenntnisse zu den Risikofaktoren für tiefe Venenthrombosen (TVT) und die Zulassung der direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) haben die Diagnose der TVT und die Behandlung der Patienten verbessert. In einem aktuellen Review werden die wichtigsten Punkte zur medikamentösen Therapie von Patienten mit einer TVT zusammengefasst.

JAMA

Die Inzidenz tiefer Venenthrombosen (TVT) liegt im Durchschnitt bei der europäischen Allgemeinbevölkerung zwischen 88 und 112 pro 100 000 Personenjahren. Das entspricht einer Inzidenz von etwa 1 pro 1000 Personen pro Jahr.

Risikofaktoren

Die meisten TVT-Patienten weisen gleich mehrere Risikofaktoren auf. Zu den TVT-Risikofaktoren zählen höheres Alter und Lebensstilfaktoren, welche die Entwicklung von Atherosklerose fördern, wie Rauchen und Übergewicht. Die Assoziation des Geschlechts mit dem Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) hängt von Alter ab: Während das VTE-Risiko für Frauen im Alter unter 50 Jahren am höchsten ist, sind bei den Männern eher die Älteren betroffen (≥ 65 Jahre).

Auch viele Erkrankungen erhöhen das TVT-Risiko. Dazu gehören Blutgerinnungsstörungen, Krebserkrankungen und akute Infektionen. Darüber hinaus steigern grössere chirurgische Eingriffe, die Immobilisation der Extremitäten und eine Schwangerschaft bekanntermassen das VTE-Risiko. In

Table 1 werden einige Risikofaktoren und das jeweils in Studien ermittelte, daraus resultierende absolute Thromboserisiko aufgelistet.

Ein weiterer Risikofaktor für eine TVT ist eine oberflächliche Thrombophlebitis infolge von Krampfadern am Bein oder am Fuss. Zu den Symptomen der Thrombophlebitis gehören fokale Schmerzen, Pruritus und Erythem. Die Gabe von s.c. 2,5 mg Fondaparinux einmal täglich für 45 Tage verminderte in einer Studie das Risiko, in der Folge eine TVT zu entwickeln (5,9 vs. 0,9%); auch die Symptome gingen rascher zurück, und ein erhöhtes Risiko für grössere Blutungen trat unter Fondaparinux nicht auf. Niedermolekulare Heparine (NMH) und NSAID sind Alternativen, wobei die Studiendaten für diese Optionen bei Thrombophlebitis nicht eindeutig sind.

2 bis 5 Prozent der TVT gehen auf die Kompression der Vena iliaca zurück (May-Thurner-Syndrom). Das May-Thurner-Syndrom kommt in der Regel bei jüngeren Frauen nach einem chirurgischen Eingriff oder peripatal vor.

MERKSÄTZE

- ▶ Mit der Antikoagulation sollte unverzüglich begonnen werden, wenn eine TVT klinisch höchst wahrscheinlich ist.
- ▶ Eine initiale Antikoagulation mit höher dosierten DOAK ist möglich.
- ▶ Standardmässig werden initial niedrig molekulare Heparine (NMH) oder Fondaparinux gegeben, danach DOAK in der Erhaltungsdosis.
- ▶ Die Erhaltungsphase dauert 3 bis 6 Monate. Ob danach weiterhin antikoaguliert werden soll, ist individuell anhand des Risikos einer erneut auftretenden venösen Thromboembolie zu entscheiden.
- ▶ Eine Thrombektomie oder die Verlängerung der Antikoagulationsphase vermindert das Risiko für ein postthrombotisches Syndrom nicht.

TVT-Symptome

Bei rund zwei Dritteln der TVT-Patienten treten Beinschwellungen auf, auch Beinkrämpfe sind häufig. Ein Ziehen im Oberschenkel oder in der Wade wird von etwa der Hälfte der Patienten beschrieben. Bei jedem 10. Patienten verschlimmern sich die Beschwerden beim Gehen. Weitere Symptome sind Erwärmung, Rötung und hervortretende kollaterale Venen.

TVT-Wahrscheinlichkeit bestimmt Abklärungsprozedere

Weniger als jeder 5. Patient mit verdächtigen Symptomen habe tatsächlich eine TVT, schreiben die Review-Autoren. Aus diesem Grund empfehlen sie, bei ambulanten Patienten zunächst den Wells-TVT-Score zu ermitteln (s. *Kasten*). Der Ausschluss einer TVT ist allein mit dem Wells-TVT-Score nicht möglich. Selbst bei Patienten mit dem niedrigsten Wert von -2 Punkten beträgt die TVT-Prävalenz noch 5 Prozent.

Tabelle 1:

Thromboembolien: einige Risikofaktoren und Inzidenzen

Kollektiv	Inzidenzen
Europäische Durchschnittsbevölkerung	ca. 1 von 1000 pro Jahr
Erbliche Thrombophilie (Faktor-V-Leiden)	ca. 11 von 1000 pro Jahr
Schwere Sichelzellanämie	17,1% bis zum 40. Lebensjahr
Tumorerkrankung	7,4% innert median 19 Monaten
Infektionen	Infektionen in den 3 Monaten zuvor häufiger bei TVT- und PE-Patienten als in einer Kontrollgruppe (39,4% vs. 12,7%)
Rheumatoide Arthritis	4,7% innert 6 Jahren (2,5% in einer Kontrollgruppe)
Atherosklerose	VTE-Risiko steigt mit Anzahl betroffener symptomatischer Regionen; Inzidenz innert 3 Jahren mit 1 Region 0,76%, mit 2 Regionen 1,53%, mit 3 Regionen 2,45%
Diabetes	innert 8½ Jahren 1,6% (vs. 0,3% ohne Diabetes; relativ junges Kollektiv von 27 ± 15 Jahren)
Herzinsuffizienz	innert 3 Jahren 1,5% der Männer und 2% der Frauen
Schwangerschaft	VTE 1,4%, TVT 1,1%, PE 0,3%
Antiphospholipidsyndrom	innert 10 Jahren 37,1%

Es sind viele weitere Risikofaktoren für venöse Thrombosen bekannt, deren absolutes Risiko hier nicht beziffert wird, wie Alter, Geschlecht, Blutgruppe (Träger der Blutgruppe 0 haben ein niedrigeres Risiko), Rauchen, Adipositas, grosse chirurgische Eingriffe, chronische Nierenerkrankung, hormonelle Kontrazeption, Hormonsubstitution und Immobilisierung. Die Review-Autoren weisen darauf hin, dass die Inzidenzen aus unterschiedlichen Studien stammten und deshalb nicht direkt miteinander vergleichbar seien.

Kasten:

Wells-Score bei Verdacht auf TVT

Wichtig: Der Ausschluss einer TVT ist mit dem Wells-TVT-Score nicht möglich!

Aktive Krebserkrankung oder Krebstherapie in den letzten 6 Monaten	+1
Lähmung oder Immobilisation des Beins (z. B. Gipsverband)	+1
Kürzliche Bettruhe > 3 Tage oder grösserer chirurgischer Eingriff in den letzten 12 Wochen	+1
Lokalisierbare Schmerzen entlang der tiefen Beinvenen	+1
Schwellung des gesamten Beins	+1
Unterschenkel im Vergleich mit dem nicht betroffenen Bein* um > 3 cm angeschwollen (10 cm unter der Tuberositas tibiae gemessen)	+1
Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein grösser	+1
Hervortretende kollaterale Venen, die keine Varikosen sind	+1
TVT in der Anamnese	+1
Andere Diagnosen wahrscheinlicher (Baker-Zyste, Zellulitis, muskuloskelettale Verletzung, oberflächliche Venenthrombosen, postthrombotisches Syndrom, externe Venenkompression, Varikosis, chronische Veneninsuffizienz, Hämatom, Herzinsuffizienz, chronische Leber- oder Nierenerkrankung, Lymphödem)	-2

Score ≤ 1

- ▲ TVT eher unwahrscheinlich
- ▲ Niedrige Vortestwahrscheinlichkeit:
D-Dimer < 500 ng/ml schliesst TVT mit hoher Wahrscheinlichkeit aus.

Score ≥ 2

- ▲ TVT eher wahrscheinlich: Ultraschalluntersuchung veranlassen
- ▲ Hohe Vortestwahrscheinlichkeit:
D-Dimer < 500 ng/ml schliesst TVT nicht aus.

* Falls beide Beine von den Symptomen betroffen sind, mit dem weniger symptomatischen Bein vergleichen.

Der im Wells-TVT-Score ermittelte Punktwert ist jedoch wichtig für den Entscheid, ob sofort eine Kompressionsultraschalluntersuchung zu veranlassen ist, und für die Aussagekraft von hoch sensitiven D-Dimer-Tests. Die Sensitivität dieser Tests ist

hoch, ihre Spezifität jedoch gering. Deshalb ist das Testresultat in Abhängigkeit von der Vortestwahrscheinlichkeit zu interpretieren. Bei einem D-Dimer-Wert < 500 ng/ml beträgt der negativ prädiktive Wert bei Patienten mit hoher Vortestwahr-

Tabelle 2:

DOAK zur Therapie und Sekundärprävention bei VTE

	Initial	Erhaltungsdosis	Dosisreduktion bei verminderter Nierenfunktion
Apixaban (Eliquis®)	erste 7 Tage 2 × 10 mg/tgl.	2 × 5 mg/tgl.	GFR ≥ 15 ml/min: keine Dosisreduktion notwendig GRF < 15 ml/min: kontraindiziert
Dabigatran (Pradaxa®)	NMH/Fondparinux oder UFH für mindestens 5 Tage	2 × 150 mg/tgl.	GFR < 50 ml/min oder Alter > 80: 2 × 110 mg/tgl. GRF < 15 ml/min: kontraindiziert
Edoxaban (Lixiana®)	NMH/Fondparinux oder UFH für mindestens 5 Tage	1 × 60 mg/tgl.	GFR < 50 ml/min oder Gewicht ≤ 60 kg: 1 × 30 mg/tgl. GRF < 15 ml/min: kontraindiziert
Rivaroxaban (Xarelto®)	Woche 1 bis 3 2 × 15 mg/tgl.	ab Woche 4 1 × 20 mg/tgl.	GFR < 50 ml/min: 1 × 15 mg/tgl. GRF < 15 ml/min: kontraindiziert

Quelle: mediX-Guideline Thromboembolie, www.mediX.ch, abgerufen am 7.1.2021

Tabelle 3:

Kriterien für oder gegen eine verlängerte Erhaltungstherapie mit Antikoagulanzen nach einer VTE

	Spricht für Fortsetzung	Spricht gegen Fortsetzung
Risikofaktor	fortbestehend	passager
Genese	unklar	getriggert
Rezidiv	ja	nein
Blutungsrisiko	gering	hoch
Bisherige Antikoagulationsqualität	gut	schlecht
D-Dimere (nach Therapieende messen)	erhöht	normal
Residualthrombus	vorhanden	fehlend
Geschlecht	Mann	Frau
Thrombusausdehnung	langstreckig	kurzstreckig
Thrombuslokalisierung	proximal	distal
Schwere Thrombophilie	ja*	nein**
Patientenpräferenz	dafür	dagegen

* z. B. Antiphospholipidsyndrom, **z. B. heterozygote Faktor V- oder heterozygote Prothrombinmutation

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefässmedizin: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie 2015; in Überarbeitung; https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-002l_S2k_VTE_2016-01.pdf; abgerufen am 8.1.2021

scheinlichkeit 92 Prozent, das heisst, bei 8 von 100 Patienten würde man eine TVT verpassen. Bei allen Patienten mit TVT-Verdacht und einem Wells-TVT-Score ≥ 2 sollte deshalb trotzdem sofort eine Ultraschalluntersuchung erfolgen, auch wenn der D-Dimer-Grenzwert eingehalten wird.

Bei einer niedrigen Vortestwahrscheinlichkeit (Wells-TVT-Score ≥ 1) schliesst derselbe D-Dimer-Grenzwert eine TVT hingegen im Wesentlichen aus; weniger als 1 Prozent der Patienten hat in diesem Kollektiv trotzdem eine TVT, sodass eine Ultraschalluntersuchung nicht zwingend ist.

Weil der D-Dimer-Wert mit dem Alter ansteigt, wird eine Anpassung des Grenzwerts empfohlen, um die Spezifität zu verbessern. Anstelle des üblichen Grenzwerts < 500 ng/ml beträgt dieser ab einem Alter von 50 Jahren: Alter × 10 ng/ml.

Bei Krebspatienten mit TVT-Symptomen sollte immer sofort eine Ultraschallabklärung veranlasst werden. Das Gleiche gilt für alle Spitalpatienten unabhängig von ihrer Erkrankung, weil der Wells-TVT-Score bei Spitalpatienten nicht zuverlässig ist.

Initiale Antikoagulation und Erhaltungstherapie

Mit der Antikoagulation sollte unverzüglich begonnen werden, sobald eine TVT diagnostiziert wurde beziehungsweise klinisch höchst wahrscheinlich ist. Die Review-Autoren nennen dafür folgende Optionen:

- ▲ initial höher dosierte DOAK (Rivaroxaban, Apixaban), danach niedriger dosiert
- ▲ initial NHM oder Fondaparinux, danach DOAK (Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran, Edoxaban)
- ▲ initial NHM oder Fondaparinux, überlappend Vitamin-K-Agonist (VKA) für 5 Tage bis INR > 2,0 an 2 Messungen im Abstand von 24 Stunden.

Für die initiale, parenterale Antikoagulation werden standardmässig NHM eingesetzt. Unfraktioniertes Heparin (UHF) wird in der Regel nicht mehr verwendet, ist aber eine Option, falls die Antikoagulation rasch ausgesetzt werden muss, zum Beispiel wenn ein Kathetereingriff wegen der TVT erwogen wird.

Für die meisten Patienten werden DOAK empfohlen. Alle zurzeit erhältlichen DOAK sind für die Indikation TVT zugelassen. Rivaroxaban und Apixaban können nicht nur in der Erhaltungsphase, sondern auch initial (höher dosiert) eingesetzt werden. Die Behandlung mit der Erhaltungsdosis (Tabelle 2) wird für 3 bis 6 Monate fortgesetzt.

Auch bei einer isolierten TVT in der Wade empfiehlt man eine 3-monatige Antikoagulationstherapie, wenn die Patienten schwere Symptome und/oder Risikofaktoren für eine Ausdehnung der TVT in proximale Venen aufweisen. Bei niedrigem Risiko ist bei einer isolierten TVT in der Wade auch eine abwartende Strategie ohne oder mit einer nur kurzen Antikoagulationstherapie möglich, sofern ein sorgfältiges Monitoring mit mehreren Ultraschalluntersuchungen erfolgt.

Antikoagulation nach TVT langfristig fortsetzen?

Auf die Frage, wie lang die Antikoagulation nach einer TVT über 3 bis 6 Monate hinaus fortgesetzt werden sollte, gibt es derzeit keine Regel, die auf alle TVT-Patienten anwendbar wäre. Für die Entscheidung, ob und wie lange die Erhaltungsphase weitergeführt werden soll, ist der individuelle Nutzen gegen das Blutungsrisiko abzuwägen. Eine Entscheidungshilfe gibt die Sk2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V. (Tabelle 3). Mittlerweile tendiere man dazu, die Unterteilung in «getriggerte VTE» und «VTE unklarer Ursache» zur Beurteilung der Notwendigkeit einer verlängerten Antikoagulation zu verlassen, schreiben die Review-Autoren. Massgebender sei das VTE-Rezidiv-Risiko, das nach Absetzen der Antikoagulation zu erwarten wäre. Liegt es über 3 Prozent pro Jahr, soll die Antikoagulation fortgesetzt werden. In der Praxis bedeutet das, dass die meisten Patienten nach einer VTE über einen längeren Zeitraum hinweg antikoaguliert werden müssten. Die Patienten mit einem VTE-Rezidiv-Risiko > 3 Prozent pro Jahr sollten weiterhin antikoaguliert werden, mit jährlicher Neubewertung der Patientenpräferenzen, des Blutungsrisikos und der optimalen Antikoagulationstherapie. Für ein VTE-Rezidiv-Risiko > 3 Prozent sprechen die folgenden Kriterien:

- ▲ kein VTE-Trigger bekannt
- ▲ aktive Krebserkrankung
- ▲ Antiphospholipidsyndrom
- ▲ kleinerer chirurgischer Eingriff mit Vollnarkose < 30 min
- ▲ aktive Autoimmunerkrankung.

Beträgt das VTE-Rezidiv-Risiko ≤ 3 Prozent, kann die Antikoagulation nach 3 Monaten beendet werden. Für ein VTE-Rezidiv-Risiko ≤ 3 Prozent sprechen die folgenden Kriterien:

- ▲ Trauma mit Frakturen
- ▲ kleinerer chirurgischer Eingriff mit Vollnarkose > 30 min
- ▲ > 3 Tage bettlägerig im Spital wegen akuter Erkrankung oder Exazerbation einer chronischen Erkrankung.

Postthrombotisches Syndrom

Wenn die Symptome einer chronischen venösen Insuffizienz nach einer TVT länger als 3 bis 6 Monate andauern, spricht man von einem postthrombotischen Syndrom. Etwa 30 Prozent der TVT-Patienten sind trotz Antikoagulationstherapie davon betroffen.

Das postthrombotische Syndrom entwickelt sich infolge einer persistierenden venösen Obstruktion bei gleichzeitiger Entzündung der Venenwand. Die Kombination von Gefässentzündung und hohem Druck in den Venen führt zu einer kapillären Leckage, zu Ödem und Hyperpigmentierung sowie häufig zu einer Ulzeration. Das Erscheinungsbild mit Wärme, Erythem und Ödem kann einer bakteriellen Entzündung des Bindegewebes, einer Phlegmone, ähneln, ist aber im Gegensatz zu Letzterer nicht von Fieber begleitet.

Risikofaktoren für ein postthrombotisches Syndrom sind iliofemorale TVT, rezidivierende ipsilaterale TVT, persistierende Symptome nach 1 Monat Antikoagulation, ein erhöhter BMI, fortgeschrittenes Alter sowie eine suboptimale Antikoagulation, welche häufig entweder auf eine mangelnde Therapietreue zurückzuführen ist oder auf Probleme, eine konstante, therapeutische INR innert 3 Monaten sicherzustellen.

Eine Thrombektomie oder die Verlängerung der Antikoagulation vermindert das Risiko für die Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms nach einer TVT nicht.

Ob Kompressionsstrümpfe das Risiko senken, ist umstritten. Die Review-Autoren verneinen dies, empfehlen Kompressionsstrümpfe aber als symptomatische Therapie. In der bereits genannten deutschen Sk2-Leitlinie wird die Kompressionstherapie hingegen ausdrücklich empfohlen, um Häufigkeit und Schwere des postthrombotischen Syndroms zu reduzieren. Randomisierte Studien hätten vor einiger Zeit den Nutzen dieser Massnahme belegt, während eine neuere Studie mit gegenteiligem Resultat erhebliche Mängel im Studiendesign aufgewiesen habe, so die Richtlinienautoren aus Deutschland. ▲

Renate Bonifer

Quelle: Soweit nicht anders angegeben, beruhen alle Angaben auf folgender Publikation: Chopard R et al.: Diagnosis and treatment of lower extremity venous thromboembolism: a review. JAMA 2020; 324: 1765–1780.

Interessenlage: 2 der 3 Autoren des Reviews geben Honorare und Forschungsunterstützung mehrerer Firmen an, die Medikamente mit der Indikation TVT herstellen.