

# Management venöser Thromboembolien

## Definitionen

Unter dem Begriff venöse Thromboembolie (VTE) werden die tiefe Venenthrombose (TVT) und die Lungenembolie (LE) zusammengefasst. Neben der TVT, welche das tiefe Venensystem der oberen und unteren Extremität betrifft, kommen auch oberflächliche Venenthrombosen vor. Am häufigsten sind TVT der unteren Extremität. Diese werden in distale (Unterschenkelvenen) oder proximale (Oberschenkel- /Beckenvenen) TVT unterteilt. Die proximale TVT ist mit einem relevanten Risiko einer Lungenembolie (LE) vergesellschaftet. Bei distalen oder oberflächlichen Venenthrombosen ist das Risiko einer Lungenembolie gering.

Provozierte Thrombosen treten im Rahmen eines bekannten erworbenen Risikofaktors auf, während idiopathische TVT ohne identifizierbare Ursache eintreten. Von atypischen Thrombosen spricht man bei Befall von mesenterialen, portalen oder zerebralen Venen.

Bei einer Lungenembolie (LE) kommt es zur Verlegung einer Pulmonalarterie oder einer ihrer Äste durch Material, welches aus anderen Körperregionen in den Lungenkreislauf eingeschwemmt wird. Lungenembolien können akut oder chronisch sein. Die akute (z.B. zentrale oder parazentrale) LE wird meist sofort nach Verschluss des Pulmonalgefässes symptomatisch, während sich bei der chronischen (rezidivierend peripheren) LE über Jahre hinweg eine zunehmende Dyspnoe aufgrund einer pulmonalarteriellen Hypertonie entwickelt. Mehr als 90% der Fälle akuter Lungenembolien sind eine Folge von Embolien aus den proximalen Beinvenen.



**Abb. 1:** Dopplersonographischer Nachweis eines Thrombus in der linken V. femoralis communis

### Im Artikel verwendete Abkürzungen:

AK	Antikörper
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
CDT	Katheter-gesteuerte Thrombolyse
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
INR	International normalized ratio
i.v.	Intravenös
KUS	Kompressionsultraschall
LE	Lungenembolie
MSCT	Mehrzeilen-Helikale-Computertomographie (multislice helical computed tomography)
MRT	Magnetresonanztomographie
NMH	Niedermolekulares Heparin
OAK	Orale Antikoagulation
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
PTP	Vortestwahrscheinlichkeit (pretest probability)
s.c.	Subkutan
TVT	Tiefe Venenthrombose
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
VTE	Venöse Thromboembolie

online-CME der PRAXIS ist gemäss Fortbildungsprogramm der **Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeinmedizin (SGAM)** als strukturierte und nachweisbare Fortbildung anrechenbar. Die Fortbildung entspricht einem geschätzten Arbeitsaufwand von einer Stunde pro Fortbildungsbeitrag und wird somit mit **1 Credit** bewertet. SGAM-Mitglieder können online-CME der PRAXIS auf dem Selbstdeklarationsprotokoll notieren.

Die **Schweizerische Gesellschaft für Innere Medizin (SGIM)** vergibt im Rahmen der nachzuweisenden Fortbildung Innere Medizin pro online-CME der PRAXIS **1 Credit**.

# Management venöser Thromboembolien



## Klinik, Komplikationen und Prognose

### Klinik

Die Symptome der TVT sind Schmerzen, Schwellung, Rötung oder livide Verfärbung der betroffenen Extremität. In der Untersuchung können sich eine Druckdolenz, ein palpabler subkutaner Strang, eine Dilatation oberflächlicher Venen, ein Ödem oder eine Umfangsvermehrung der Extremität finden. Lediglich die Umfangsdifferenz der Wade hat einen gewissen positiv prädiktiven Wert für das Vorliegen einer TVT.

Einzelne Symptome oder Befunde bei der LE sind diagnostisch nicht richtungsweisend, da sie bei anderen Erkrankungen ebenfalls sehr häufig sind. Die häufigsten Beschwerden der LE sind Dyspnoe, pleuritische Thoraxschmerz und begleitende Beinschmerzen oder -schwellung. Die häufigsten klinischen Auffälligkeiten sind Tachypnoe und Tachykardie. Nur bei ca. 8% der Patienten kommt es zur Kreislaufinstabilität.

### Komplikationen

Die wichtigsten Komplikationen der tiefen Venenthrombose sind die Rezidivthrombose, das postthrombotische Syndrom (PTS) und die Lungenembolie. Das PTS ist ein Risikofaktor für das erneute Auftreten einer TVT. Es ist mit einer hohen Morbidität (Hautveränderungen, venöse Ulzera), Einschränkungen der Lebensqualität und hohen Kosten assoziiert.

Bei einer massiven LE kann ein Rechtsherzversagen auftreten, welches im schlimmsten Fall, insbesondere bei Patienten mit bereits vorgeschädigtem Herz zum Tod führt. In ca. 10% der Fälle treten Lungeninfarkte auf. Bei unbehandelter LE kommt es häufig zu einem erneuten embolischen Ereignis, welches meist zu einer schwerwiegenderen Manifestation führt. Als weitere Komplikation kann sich eine pulmonalarterielle Hypertonie entwickeln.

### Komplikationen der Antikoagulation

#### Blutung

Blutungen kommen häufiger zu Beginn einer Antikoagulationsbehandlung vor. Das Blutungsrisiko bei Behandlung mit i.v. UFH bei Patienten mit akuter VTE liegt bei unter 3%, wobei das Risiko bei Therapie mit NMH verglichen mit

i.v.-UFH geringer ist. Bei der Langzeitbehandlung mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) treten in ca. 1–3% der Fälle pro Behandlungsjahr signifikante Blutungen («major bleeds») und bei ca. 0.4–0.6% letale Blutungen auf. Zur Beurteilung des Blutungsrisikos kann die Verwendung eines klinischen Scores (hemorrhage bleeding risk score) hilfreich sein [1].

### Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)

Die HIT (vormals HIT II) ist eine schwerwiegende, anti-körperversmittelte Komplikation der Heparintherapie, bei der es zu arteriellen und venösen Thrombosen kommen kann. Sie tritt bei etwa 1% der für mehr als fünf Tage mit unfraktioniertem Heparin Behandelten auf und manifestiert sich vor allem zwischen Tag 5 und 21, wobei es zum Absinken der Thrombozyten unter 100 000/ $\mu$ l oder <50% des Ausgangswertes kommt. Bei Patienten, welche in den vorangegangenen 100 Tagen mit Heparin behandelt wurden, kann die HIT auch innerhalb von 10–12 Stunden nach Therapiebeginn auftreten. Sie tritt bei Therapie mit NMH etwa zehnmalseltener auf als bei Therapie mit unfraktioniertem Heparin.

Hiervon unterscheidet man das harmlose, innerhalb der ersten fünf Tage der Heparintherapie auftretende, transiente Absinken der Thrombozyten mit konsekutiver Normalisierung der Plättchenzahl innert weniger Tage (vormals HIT I). Ein Therapieabbruch ist nicht notwendig.

### Hautnekrosen

Diese sind selten und treten vor allem bei Protein-C- oder -S-Mangel oder bei Patienten mit HIT unter Therapie mit VKA auf.

### Prognose

Die Inzidenz einer Rezidiv-TVT beträgt zirka 5–8% pro Jahr. In etwa 30% der Patienten mit TVT besteht nach 8 Jahren ein postthrombotisches Syndrom. Ohne Behandlung besitzt die LE eine Mortalität von bis zu 30%, vor allem aufgrund von Rezidiven. Unter effektiver Behandlung sinkt die Mortalität auf 2–8%. Eine pulmonalarterielle Hypertonie bildet sich in etwa 4% der Fälle nach zwei Jahren.

# Management venöser Thromboembolien



## Abklärungsstrategie

### Tiefe Venenthrombose

Aufgrund der Komplikationen einer TVT sowie der Nebenwirkungen einer Antikoagulation ist die präzise Diagnosestellung wichtig. Dabei ist ein standardisierter Algorithmus hilfreich. Neben den aktuellen Beschwerden sollte die Erhebung der Risikofaktoren und potentieller Ursachen für eine VTE erfolgen.

### Erworbene und angeborene Ursachen für VTE

#### Angeborene Risikofaktoren

- a) *kongenitale Thrombophilie*
  - Faktor-V-Leiden-Mutation
  - Prothrombin-Mutation G20210A
  - Protein-S-Mangel
  - Protein-C-Mangel
  - Antithrombin-Mangel
  - Selten: Dysfibrinogenämie
- b) *andere (selten)*
  - V.-cava-Agenesie, kongenitale Hämangiome

#### Erworbene Risikofaktoren

- Frühere VTE (unprovoked > provoked)
- Alter
- Neoplasie
- Immobilisation (Schlaganfall, Hospitalisation, Flugreise >4–6 h)\*
- Chirurgische Eingriffe, insbesondere orthopädische\* Trauma\*
- Adipositas
- Chronisch venöse Insuffizienz
- Herzinsuffizienz
- Nephrotisches Syndrom
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- Schwangerschaft
- Kollagenosen
- Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom
- Heparin-induzierte Thrombopenie
- Zentralvenöser Katheter
- Hämatologische Erkrankungen
  - Myeloproliferative Erkrankungen
  - Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
  - Hyperviskosität (M. Myelom, M. Waldenström, akute Leukämie)

Sichelzellanämie

Medikamente

- Östrogene (Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie, SERM\*\*)
- Thalidomid und andere Imide
- Hydralazin, Procainamid, Phenothiazine (Antiphospholipid-AK)

\* innerhalb der letzten vier Wochen

\*\* SERM = selektive Östrogenrezeptor Modulatoren

### Abklärung

Bei der Anamnese sollte dezidiert nach Symptomen oder Zeichen einer Neoplasie (B-Symptomatik, Hämatochezie, Hämoptysen) oder bei Frauen nach rezidivierenden Aborten oder Fehlgeburten (V. a. Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom) gefragt werden.

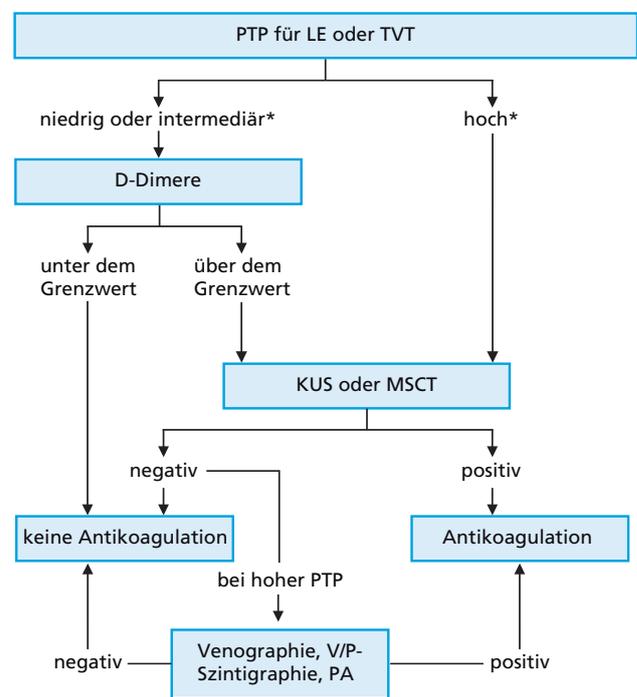
Die einzelnen Symptome und Zeichen einer VTE haben einen niedrigen prädiktiven Wert, und sollten mit Hilfe formalisierter Vorhersagescores (Wells Score) interpretiert werden [2].

Bei *niedriger* Vortestwahrscheinlichkeit (PTP) (5–10% Prävalenz) sollte die Bestimmung der D-Dimere erfolgen. Bei negativem Resultat kann eine TVT ausgeschlossen werden. Bei positiven D-Dimeren muss ein Kompressionsultraschall (KUS) durchgeführt werden. Bei *mittlerer* PTP (20–30% Prävalenz) und hochsensitivem D-Dimer-Test (die D-Dimer-Tests in der Hausarztpraxis sind meist nicht hochsensitiv) kann wie bei niedriger PTP verfahren werden. Bei weniger sensitivem Test muss wie bei hoher PTP verfahren werden. Bei *hoher* PTP (60–80% Prävalenz) erfolgt auch bei negativen D-Dimeren ein KUS. Der KUS bei distaler TVT ist weniger sensitiv als bei proximalen Thrombosen, weshalb bei negativem KUS und positiven D-Dimeren bei V. a. distale TVT ebenso wie bei V. a. auf proximale TVT und unklarem Schallbefund nach fünf bis sieben Tagen eine erneute Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden sollte. Alternativ können Methoden wie z.B. die Venographie oder die Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt werden (Abb. 1).

### Lungenembolie

Zur Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit kann der revidierte Geneva- oder der Wells-Score verwendet werden [3]. Wie bei der TVT sind bei *niedriger und mittlerer* PTP und negativen D-Dimeren (hochsensitiver Assay) keine weiteren Untersuchungen notwendig. Bei *mittlerer* PTP und positiven

D-Dimeren oder bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit sollte eine Mehrzeilen-Helikale-Computertomographie (MSCT) durchgeführt werden. Bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit und negativer MSCT müssen weitere Abklärungen erfolgen (Ventilations-Perfusionsszintigraphie, Pulmonalisangiographie) (Abb. 1). Auch bei der Lungenembolie gilt, dass bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit bereits mit der Behandlung begonnen werden soll, ohne die Resultate der Untersuchungen abzuwarten.



\*Beginn mit Antikoagulation bereits vor weiteren Abklärungen

**Abb. 2:** Diagnosealgorithmus bei TVT und LE  
 KUS: Kompressionsultraschall, MSCT: Mehrzeilen-Helikale-Computertomographie, PA: Pulmonalisangiographie, PTP: Vortestwahrscheinlichkeit

## Management venöser Thromboembolien



### Differentialdiagnose/Ursachen

#### Differentialdiagnose

Als häufigsten Differentialdiagnosen der TVT sind muskuläre Beschwerden (Muskelzerrung, -riss, -hämatom), venöse Insuffizienz, Thrombophlebitis, Lymphödem, Erysipel, Bakerzyste und andere Erkrankungen des Kniegelenks zu nennen. Medikamentös bedingte Beinschwellungen (Kalziumkanalblocker) sind meist symmetrisch, können aber bei vorbestehender Venenpathologie auch einseitig imponieren. Die Differentialdiagnose der Lungenembolie ist gross und abhängig vom Leitsymptom.

#### Ursachen

Die Ursachen einer Thrombose sind Stase, Hyperkoagulabilität und Endothelschädigung (Virchow'sche Trias). Die Umstände oder Erkrankungen, welche hierzu führen, sind vielfältig (s.o.). Fast immer sind bei der Genese einer VTE mehrere Risikofaktoren gleichzeitig beteiligt.

#### Abklärung der Risikofaktoren

Zunächst sollten die erworbenen Risikofaktoren (s.o.) erhoben werden, da die Behandlungsdauer und die Therapiemodalitäten hiervon abhängig sind. Zudem sind eine sorgfältige klinische Untersuchung (inkl. rektale und gynäkologische Untersuchung), und ein Routinelabor (Blutbild, INR, aPTT, Elektrolyte inkl. Kalzium, Kreatinin, Leberwerte, Urinstatus) zu empfehlen. Bei positiver Anamnese sollte eine gezielte Tumorsuche unternommen werden. Aggressive Massnahmen zur Neoplasiesuche ohne spezifischen Verdacht sind nicht indiziert.

#### Thrombophilie

Zirka 10% der westlichen Bevölkerung leiden unter einer hereditären Thrombophilie. Zudem gibt es erworbene Thrombophilien wie das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom oder die HIT. Je nach Art der Thrombophilie besteht ein deutlich erhöhtes Risiko eine VTE zu erleiden, das sich bei Vorliegen von zusätzlichen Risikofaktoren wie Einnahme von Kontrazeptiva noch erhöht (Tab. 1).

In folgenden Situationen sollte eine Thrombophilieabklärung erwogen werden:

- Unprovoked Thrombose < 45 Jahre
- Rezidivierende Thrombosen oder Thromboseneigung in der Familie

- Offenes Foramen ovale bei St.n. CUI/TIA
- Atypische Thrombose
- Rezidivierende Aborte und Thromboseneigung (Antiphospholipid-AK-Syndrom)
- Thrombosen unter suffizienter Heparintherapie (HIT)
- Thrombosen unter oraler Antikonzepktion oder Schwangerschaft
- Positive Anamnese für VKA-assoziierte Hautnekrosen

Die Abschätzung des VTE-Risikos in bestimmten Situationen bzw. die weitere Therapieplanung kann durch das Vorliegen einer Thrombophilie beeinflusst werden. Dies trifft insbesondere bei Frauen mit Kinderwunsch, Frauen, bei denen sich die Fragen nach einer oralen Antikonzepktion stellt, und bei Patienten mit komplexen Thrombophilien (z.B. Antithrombin-Mangel, zwei oder mehr verschiedene Thrombophilien) zu. Bei V. a. Thrombophilie sollten die entsprechenden Untersuchungen von einem erfahrenen Labor durchgeführt werden. Idealerweise sollten sie frühestens einen Monat nach Abschluss der Antikoagulationsbehandlung erfolgen, da diese die Ergebnisse funktioneller Tests beeinflussen kann. Bei Hochrisikopatienten oder ängstlichen Patienten kann eine Abklärung unter laufender Antikoagulation erwogen werden.

**Tab. 1:** Relatives Risiko eines erstmaligen thrombotischen Ereignisses bei verschiedenen Thrombophilien

Risikofaktor	Relatives Risiko Retrospektive Studie <sup>1</sup>	Relatives Risiko Prospektive Studie <sup>2</sup>
Keiner	1	1
Prothrombin-Gen-Mutation G20210A	2.8	1.9
Protein-C-Mangel	3.1	3.4
Faktor V Leiden (heterozygot)	8.1	3.5
Faktor V Leiden (homozygot)	80	24
Faktor V Leiden (heterozygot) und orale Kontrazeptiva	35	Nicht erhoben
Antithrombin-Mangel	5	Nicht erhoben

<sup>1</sup> Leiden Thrombophilia Study (LETS);

<sup>2</sup> Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE) nach Cushman, M, *Semin. Hematol.* 2007

## Management venöser Thromboembolien

### Therapie

#### Stationär oder ambulant?

Ein Patient ohne Zeichen der Rechtsherzbelastung, mit normalen Vitalparametern ohne schwere Niereninsuffizienz oder hohes Blutungsrisiko sollte ambulant behandelt werden, wenn die zuverlässige Administration von NMH und VKA sowie das Überwachen der Antikoagulation gewährleistet sind.

#### Medikamentöse Therapie

Die Entscheidung zugunsten oder gegen eine Antikoagulationsbehandlung sollte nach Abwägen des zu erwartenden Nutzens gegen die Risiken erfolgen.

#### Wahl des Antikoagulans

Besteht keine Kontraindikation gegen Vitamin-K-Antagonisten (VKA), sind diese die Mittel der Wahl. Alternativ kann mit NMH, UFH oder Pentasaccharid therapiert werden. Patienten mit Tumorerkrankung sollten die ersten drei bis sechs Monate mit NMH behandelt werden. Im Anschluss daran Therapie mit NMH oder einem VKA bis zur Heilung oder Auftreten von Kontraindikationen. Bei einer Kreatinin-clearance  $<30$  ml/min sollte bei mehr als fünftägiger Therapie statt NMH UFH verwendet werden. UFH intravenös kommt bei massiver LE, in Situationen, in denen die subkutane Absorption vermindert ist, oder bei geplanter Thrombolysen zum Einsatz. (Bezüglich Dosierung s. Tab. 1).

#### Therapieeinleitung

Die Behandlung sollte, bereits bei begründetem Verdacht auf VTE begonnen werden, ohne die entsprechenden diagnostischen Massnahmen abzuwarten. Bei OAK sollte die Behandlung ab dem ersten Tag überlappend mit NMH, Fondaparinux oder UFH (therapeutische Dosierung) durchgeführt werden. Die überlappende Behandlung erfolgt für mindestens fünf Tage und bis die INR für mehr als 24 h im therapeutischen Bereich ist. Bei älteren, schwer kranken oder mangelernährten Patienten sollte auf eine initiale Aufsättigung mit hohen Dosen verzichtet werden. Bei TVT der oberen Extremität im Zusammenhang mit einem zentralvenösen Katheter, sollte der funktionierende Katheter belassen werden, wenn er weiter benötigt wird.

#### Überwachung der Antikoagulation

Die INR sollte vor und nach den ersten drei Behandlungstagen bestimmt werden. Ist die Erhaltungsdosis erreicht, können die Kontrollen in Abständen von maximal vier Wochen durchgeführt werden. Bei therapeutischer Verwendung von UFH empfehlen wir die aPTT oder T1/T2-Zeit einmal täglich und 6 h nach Dosisanpassung zu bestimmen. Die Bestimmung der Anti-Xa Aktivität bei Behandlung mit NMH ist nicht zwingend, kann aber in Ausnahmesituationen (z. B. Schwangere, Niereninsuffizienz) erwogen werden.

#### Zielwerte bei der Behandlung einer VTE

- Therapie mit VKA: INR 2.5 (2–3)
- Therapie mit UFH: anti-Xa Level (0.3–0.7 IE/ml); aPTT 1.5–2.5× oder T1/T2-Zeit gemäss Richtlinien der entsprechenden Institution

#### Behandlungsdauer

Bei der Entscheidung über die Behandlungsdauer oder Fortsetzung der Therapie sollte eine Einschätzung des Rezidivrisikos bei Nichtbehandlung sowie des Blutungsrisikos unter Antikoagulation einfließen [4,5].

- Provozierte VTE: 3 Monate
- Unprovozierte erste VTE: 3 Monate bis unlimitiert (bei regelmässiger Nutzen/Risiko Evaluation)
- isolierte distale TVT: 3 Monate
- Unprovozierte Rezidiv-VTE: unlimitiert (jährliche Reevaluation)
- VTE und Tumorerkrankung: bis Heilung der Tumorerkrankung oder bis Kontraindikationen

#### Oberflächlichen Venenthrombose

Eine oberflächliche Phlebitis kann lokal oder systemisch mit NSAR und Kompressionsstrumpf behandelt werden, wenn sie  $>10$  cm von einer Saphena-Krosse entfernt ist. Ansonsten Therapie mit UFH oder NMH in prophylaktischer oder therapeutischer Dosierung für mindestens vier Wochen.

**Management von nichttherapeutischen INR**

INR <5, keine Blutung	Weglassen einer Dosis und Reduktion der Dosis, mehr Kontrollen, weiter sobald INR therapeutisch
INR 5–9, keine Blutung	Therapiepause, mehr Kontrollen, Anpassung der Dosis, weiter sobald INR therapeutisch
INR 5–9, hohes Blutungsrisiko	Therapiepause, Gabe von 2.5 mg Vitamin K p.o., evtl. erneut 1–2 mg Vit. Kp.o., falls INR nach 24 h zu hoch
INR >9, keine signifikante Blutung	2.5–5 mg Vitamin K p.o. initial, dann Vitamin K je nach INR, weiter sobald INR therapeutisch
Signifikante/vitale Blutung bei erhöhter INR	Vitamin K 10 mg i.v. alle 12 h/ FFP, Prothrombin-Komplex-Konzentrat oder rekombinanter Faktor VIIa

**Management der Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT)**

Bei Patienten, die innerhalb der vorangegangenen 100 Tage mit Heparin behandelt wurden, sollten vor Beginn der Therapie und 24 Stunden nach Beginn die Thrombozyten bestimmt werden. Patienten mit UFH in therapeutischer Dosierung oder solche, die postoperativ mit UFH prophylaktisch behandelt werden (HIT-Risiko >1%), sollten zwischen Tag 4 und 14 mindestens alle drei Tage monitorisiert werden. Bei intermediärem Risiko (0.1–1%) (z.B. UFH prophylaktisch bei medizinischen Patienten, postoperative Patienten mit NMH) sollte die Plättchenbestimmung im oben genannten Zeitraum mindestens zweimal pro Woche erfolgen. Bei niedrigem Risiko für eine HIT (<0.1%) (z.B. Prophylaxe mit NMH bei Heparin-naiven medizinischen Patienten, Therapie mit Fondaparinux) wird kein Monitoring empfohlen.

Kommt es unter Heparintherapie zu einer Thrombopenie <100 000/µl, Absinken der Plättchen <50% des Ausgangswertes oder zu einem thromboembolischen Ereignis, besteht der hochgradige Verdacht auf eine antikörpervermittelte HIT. Die Diagnose erfolgt mittels positiven Nachweises von HIT-Antikörpern (AK-ELISA). Als gesichert gilt die Diagnose, wenn zusätzlich ein positiver funktioneller Test (HIPA-Test, *Serotonin Release Assay*) vorliegt, wobei letzterer je nach klinischer Situation nicht zwingend ist. Bei hochgradigem Verdacht oder gesicherter HIT muss die Therapie mit Heparinen sofort

gestoppt und auf eine alternative Antikoagulation umgestellt werden. Dabei sind parenterale direkte Thrombininhibitoren (Lepirudin) Mittel der ersten Wahl.

**Perioperatives Management bei Patienten unter Antikoagulation**

Acht bis zehn Tage vor einem grösseren chirurgischen Eingriff sollte die OAK mit Phenprocoumon sistiert werden, bei Acenocoumarol sechs Tage vorher. Sie kann nach dem Eingriff, adäquate Hämostase vorausgesetzt, frühestens nach 12–24 h wieder begonnen werden. Beträgt die INR ein bis zwei Tage vorher noch >1.5, können 1–2 mg Vitamin K p.o. verabreicht werden. Bei Patienten mit VTE und hohem Rezidivrisiko wird eine überbrückende (sog. «Bridging») Therapie mit NMH oder i.v.-UFH in therapeutischer Dosierung empfohlen. Bei geringem Rezidivrisiko wird keine überbrückende Therapie oder eine prophylaktische NMH-Behandlung empfohlen.

Bei der Überbrückung sollte die letzte Dosis des NMH 50% der Tagesdosis betragen und 24 h vor dem Eingriff verabreicht werden. I.v.-UFH sollte 4–6 h vor dem geplanten Eingriff gestoppt werden. Bei kleineren Eingriffen kann frühestens 24 h nach dem Eingriff wieder mit der Gabe von NMH oder UFH begonnen werden. Bei grösseren Eingriffen oder hohem Blutungsrisiko sollte bei adäquater Hämostase eine therapeutische Behandlung mit NMH oder UFH frühestens nach 48–72 h erfolgen und der Zeitpunkt des Wiedereinstiegs bei jedem Patienten individualisiert festgelegt werden.

**Management antikoagulierter Patienten bei kleineren Eingriffen**

Die OAK sollte bei kleineren zahnärztlichen Eingriffen fortgesetzt und während des Eingriffs eine prohämostatische Substanz (z.B. Mundspülungen mit Tranexamsäure, Tranexamsäure p.o.) verabreicht werden. Bei kleineren dermatologischen oder ophthalmologischen Interventionen (z.B. Kataraktoperation) muss die OAK nicht unterbrochen werden [4].

**Lyse und nichtpharmakologische Therapie****Kathetergesteuerte Lysetherapie und Thrombektomie der TVT**

Ziel der Lysebehandlung oder Thrombektomie bei TVT ist es, das Auftreten eines postthrombotischen Syndroms zu verhindern und/oder therapieresistente Beschwerden zu reduzieren. Die Katheter-gesteuerte Lysetherapie (CDT) der TVT, even-

**Tab. 1:** Dosierungsempfehlungen für UFH, NMH und Pentasaccharid

prophylaktisch UFH:	UFH 5000 IE s.c. 2–3×/d oder i.v. 2×/d oder kontinuierlich 10 000 IE/d i.v.
therapeutisch UFH (adjusted-dose):	5000 IE oder 80 IE/kg KG Bolus i.v., anschliessend kontinuierlich i.v. gemäss Monitoring (T1/T2-Zeit nach Hausrichtlinien; aPTT 1.5–2.5×) ODER UFH s.c. 2×/d, <b>Ziel:</b> anti-Xa-Level (0.3–0.7 IE/ml)
prophylaktisch NMH:	Dalteparin 5000 IE s.c. 1×/d, Nadroparin 25 mg s.c. 1×/d oder Enoxaparin 40 mg s.c. 1×/d (je nach Körpergewicht Anpassung notwendig)
therapeutisch NMH (adjusted-dose):	Dalteparin 200 IE/kg KG s.c. 1×/d oder Dalteparin 100 IE /kg KG 2×/d, Nadroparin gemäss Herstellerangaben oder Enoxaparin 1 mg/kg KG 2×/d
prophylaktisch Pentasaccharid:	Fondaparinux: 2.5 mg s.c. 1×/d
therapeutisch Pentasaccharid:	Fondaparinux: 7.5 mg s.c. 1×/d (für KG von 50–100 kg); 5.0 mg s.c. bei KG <50 kg; 10 mg bei KG >100 kg

tuell mit Thrombusaspiration und Balloonangioplastie/ Stenting, sollte in folgenden Fällen evaluiert werden:

- Jüngere Personen mit akuter ilio-femorale TVT
- Kurze Anamnesedauer (<14 Tage), «heftige» Symptome
- Starke Symptome unter konservativer Therapie
- Phlegmasia coerulea dolens
- Niedriges Blutungsrisiko, Lebenserwartung >1 Jahr, guter funktioneller Status, Erstereignis

Eine operative Thrombektomie, gegebenenfalls mit Stenting einer venösen Stenose, kann in Frage kommen bei:

- Akuter ilio-femorale TVT
- Blutungsrisiko (Kontraindikation für CDT)
- Starke Symptome unter konservativer Therapie
- Symptome <7 Tage, Lebenserwartung >1 Jahr, guter funktioneller Status

**Lysetherapie oder Thrombektomie bei LE**

Patienten mit hämodynamisch wirksamer Lungenembolie können entweder systemisch (venöse Applikation) oder Katheter-gesteuert lysiert werden, wenn keine Kontraindikationen bestehen. Bei Hochrisikopatienten mit niedrigem Blutungsrisiko ohne Kreislaufinstabilität kann ebenfalls lysiert werden (z.B. Rechtsherzbelastung in der Echokardiographie).

In ausgewählten Fällen bei kardial kompromittierten Patienten und entsprechender medizinisch-chirurgischer Expertise kann eine pulmonale Embolektomie erfolgen (z.B. Kontraindikation für systemische Lyse).

**Vena-Cava-Filter**

Kann erwogen werden bei akuter proximaler TVT und Kontraindikation gegen Antikoagulation. Nach Sistieren des Blutungsrisikos sollte bei diesen Patienten eine konventionelle Antikoagulationsbehandlung durchgeführt werden. Es sollten entfernbare Systeme verwendet werden.

**Kompressionsstrümpfe**

Zur Prophylaxe des PTS bei proximaler TVT sollte sofort mit der Kompressionsbehandlung begonnen werden (initial mit Kurzzugbinden bei mobilen und elastischen Binden bei immobilen Patienten bis zum Rückgang der Schwellung). Unterschenkelkompressionsstrümpfe der Klasse II sollten für mindestens zwei Jahre getragen werden. Bestehen nach zwei Jahren Symptome eines PTS, sollte die Kompression, fortgeführt werden. Bei TVT der oberen Extremität ist nur bei persistierender Symptomatik eine Kompressionsbehandlung angezeigt.

## Fallbericht Thrombosemanagement



### Anamnese der Patientin

**JL:** Selbstvorstellung der 21-jährigen Patientin wegen am Vorabend erstmalig aufgetretenen, diffusen Schmerzen im Bereich des linken Oberschenkels und zunehmender Schwellung des gesamten linken Beines. Im weiteren Verlauf massive Zunahme der Schmerzen. Keine Atemnot oder Schwindel, keine Systemerkrankungen, keine chirurgischen Eingriffe, Traumen oder Flugreise in der letzten Zeit.

**SysA:** keine Noxen, keine B-Symptomatik, ansonsten bland

**Medikamente:** Meliane® 21 seit 6 Monaten

**PA:** keine Operationen oder Vorerkrankungen

**FA:** Grossmutter mit multiplen unprovoked Thrombosen im Alter

**SozA:** Studentin, ledig

### Weg zur Diagnose/Kommentar

Bei Verdacht auf VTE ist die Erhebung der Risikofaktoren wichtig. Bei dieser Patientin bestehen eine positive Familienanamnese und die Einnahme von Östrogenen.



### Befunde der Patientin

#### Status

21-jährige Patientin in gutem AZ. BD 136/90 mmHg, Puls 105/min, Atemfrequenz 15/min. Temp 37.7 °C, Eupnoe, Vesikuläratmen über allen Lungenfeldern, normaler 1. und 2. Herzton, keine Nebengeräusche, kardial kompensiert, peripherer Pulsstatus regelrecht, Abdomen bland, Oberschenkel links prall gespannt, livide marmoriert, Ober- und Unterschenkel links umfangvermehrt, (Umfangdifferenz Oberschenkel 6 cm), Druckdolenz im Bereich des medialen Oberschenkels links, Motorik und Sensibilität intakt.

#### Routinelabor

Hämoglobin	11.8 g/dl		(11.7–15.3)
Leukozyten	8.78×10 <sup>9</sup> /l		(3.0–9.6)
Thrombozyten	209×10 <sup>9</sup> /l		(143–400)
INR	1.0		<1.2
aPTT	30 s		26–36
<b>D-Dimere</b>	<b>78.8 µg/ml</b>	<b>↑↑↑↑</b>	<b>(&lt;0.50)</b>
<b>CRP</b>	<b>92 mg/dl</b>	<b>↑↑</b>	<b>(&lt;5)</b>
Kreatinin	62 µmol/l		(62–106)
GPT	10 U/l		(10–50)

### Weg zur Diagnose/Kommentar

Gemäss klinischer Beurteilung und Wells-Score (3 Punkte) liegt eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit für eine TVT vor, weshalb eine Antikoagulationsbehandlung begonnen und zur Diagnosesicherung eine Duplexsonographie des linken Beines durchgeführt wurde.

Laborchemisch fallen massiv erhöhte D-Dimere auf.

### Weitere Befunde

**Farbkodierte Duplexsonographie der unteren Extremität**  
V. cava offen. Links ausgedehnte Thrombose der V. iliaca communis – V. iliaca externa – V. femoralis communis. In der V. femoralis superficialis und der V. profunda femoris nachweisbarer Fluss. V. poplitea offen.

In der farbkodierten Duplexsonographie bestätigt sich die Verdachtsdiagnose.

### Erweitertes Labor

<b>Antithrombin III (fkt)</b>	72%	↓	(75–120)
Protein C (fkt)	75%		(60–120)
Protein S (fkt)	82%		(50–120)
Freies Protein S	74%		(50–120)
Totales Protein S	101%		(60–120)
<b>APC Resistenz</b>	<b>1.8</b>	↓	<b>(ratio &gt;2.0)</b>
<b>Faktor V R506Q</b>	<b>heterozygot</b>		<b>Wildtyp</b>
Prothrombin G20210A	Wildtyp		Wildtyp
Lupus antikoagulans	<1.3		<1.3
Anti-Cardiolipin (IgM)	4 IU/ml		(<15)
Anti-Cardiolipin (IgG)	3 IU/ml		(<25)
Anti-β2-GPI (IgM)	1 IU/ml		(<15)
Anti-β2-GPI (IgG)	<1 IU/ml		(<15)

fkt = funktionell

Die Thrombophilieuntersuchung ergibt eine heterozygote Faktor-V-Leiden-Mutation. Bei der Patientin bestanden also zwei Risikofaktoren für eine VTE (östrogenhaltiges Präparat und Faktor-V-Leiden-Mutation). Diese Kombination ergibt ein um etwa 35-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer VTE.

Die Thrombophilieabklärung sollte mindestens einen Monat nach Abschluss der Antikoagulation erfolgen, da die funktionellen Tests sowie die Antikörperbestimmungen durch den akuten Krankheitsprozess und die Antikoagulation verfälscht werden können.



## Therapie der Patientin

Initial erfolgte eine intravenöse Therapie mit UFH. Aufgrund der Diagnose einer ausgedehnten iliofemoralen TVT mit perakutem Verlauf wurde die Indikation für eine lokale Lysetherapie gestellt. Es wurde eine lokoregionäre Infusions-Lysetherapie begonnen, welche aufgrund eines Weichteilhämatoms des M. sternocleidomastoideus rechts im Rahmen des venösen Zugangs über die V. jugularis, zunächst unterbrochen wurde. Am Folgetag erfolgte bei nicht progredientem Hämatom die erfolgreiche phlebographische Rekanalisation mittels

lokaler Lyse sowie perkutaner transluminaler Embolektomie unter temporärer Cava-Filter-Protektion. Anschliessend Kompressionstherapie mittels Kurzzugbinden und nach Abschwellung mit Kompressionsstrümpfen der Klasse II. Die weitere Antikoagulation erfolgte anfänglich aufgrund des Hämatoms mit UFH und schliesslich überlappend mit Marcoumar für sechs Monate. Die Antikonzeption wurde im Verlauf auf ein rein gestagenhaltiges Präparat gewechselt.

## Fragen zum Management venöser Thromboembolien

### Frage 1

Ein 68-jähriger Patient stellt sich drei Wochen nach komplikationsloser Hemikolektomie wegen eines Kolonkarzinoms mit seit mehreren Tagen bestehenden linksseitigen Beinschmerzen und seit dem Vortag zunehmender Dyspnoe vor. Bei Eintritt ist der Patient afebril, normoton, tachypnoeisch (AF 30/min) und tachykard (HF 120/min). Bei Auskultation der Lungen ergeben sich keine Auffälligkeiten. Das EKG zeigt einen tachykarden Sinusrhythmus, die Entzündungswerte sind nur leicht erhöht. Der Computertomograph ist frühestens in sechs Stunden verfügbar.

Welche Aussage trifft in dieser Situation zu? (Einfachauswahl)

- a) Bei negativen D-Dimeren kann bei diesem Patient eine Lungenembolie sicher ausgeschlossen werden.
- b) Mit der Antikoagulation sollte bis zur sicheren Diagnosestellung abgewartet werden.
- c) Trotz positiver D-Dimere kann bei unauffälliger Computertomographie eine Lungenembolie sicher ausgeschlossen werden.
- d) Bei Fehlen von Kontraindikationen sollte eine Antikoagulation begonnen werden.
- e) Die Vortestwahrscheinlichkeit für eine Lungenembolie ist eher gering.

### Frage 2

1) Bei Verdacht auf distale TVT, positiven D-Dimeren und negativem Kompressionsultraschall sollte nach fünf bis sieben Tagen der Ultraschall wiederholt werden, oder eine alternative diagnostische Methode zum Einsatz kommen, weil

2) der Kompressionsultraschall bei einer distalen TVT der unteren Extremität weniger sensitiv ist, als bei proximaler TVT.

- a) 1. richtig, 2. falsch
- b) 1. falsch, 2. richtig
- c) alles richtig
- d) alles falsch
- e) 1. richtig, 2. richtig, Verknüpfung falsch

### Frage 3

Folgende Aussagen zur Katheter-gesteuerten lokalen Lysetherapie (CDT) sind richtig: (Mehrfachauswahl)

- a) Die CDT ist indiziert bei jüngeren Patienten mit akuter iliofemoraler TVT.

- b) Die CDT dient der Verhinderung des postthrombotischen Syndroms.

- c) Die CDT sollte bei hohem Blutungsrisiko nicht durchgeführt werden.

- d) Die CDT kann indiziert sein, wenn trotz konservativer Therapie starke Symptome bestehen.

- e) Die CDT wird nur durchgeführt, wenn eine Kontraindikation für eine systemische Antikoagulation besteht.

### Frage 4

Eine Thrombophilieabklärung ist indiziert bei: (Mehrfachauswahl)

- a) einer 62-jährigen Patientin mit erstmalig aufgetretener TVT.

- b) einem 55-jährigen Mann mit einer idiopathischen Pfortaderthrombose.

- c) einer 66-jährigen Frau ohne Thromboseanamnese mit massiver Lungenembolie nach Transatlantikflug.

- d) einer 33-jährigen Frau mit TVT und drei Spontanaborten in der Anamnese.

- e) einem 63-jährigen Patienten mit multiplem Myelom und Thalidomidtherapie.

### Frage 5

Folgende Aussagen treffen zu: (Mehrfachauswahl)

- a) Ziel der Kompressionsbehandlung bei tiefer Beinvenenthrombose ist die Verhinderung einer Lungenembolie.

- b) Bei einer unprovokierten, erstmals aufgetretenen TVT sollte für mindestens drei Monate antikoaguliert werden.

- c) Mittel der Wahl zur Therapie einer VTE bei einem Patienten mit einem Malignom ist NMH.

- d) Kommt es unter therapeutischer Behandlung mit NMH zu einer Thrombose und Thrombopenie, besteht der hochgradige Verdacht auf die antikörpervermittelte Form der Heparin-induzierten Thrombozytopenie.

- e) Besteht der hochgradige Verdacht auf eine antikörpervermittelte HIT genügt es, die Therapie mit Heparin zu sistieren.

Auflösung der Fragen und Kommentar in PRAXIS Nr. 15 vom 29. Juli 2008.

Sie können die Fragen auch online unter [www.praxis.ch](http://www.praxis.ch) lösen. Nach Beantwortung der Fragen sind Auflösung und Kommentar sofort abrufbar.

**Korrespondenzadresse**

Dr. med. H. Seeger  
 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin  
 Universitätsspital Zürich  
 Rämistrasse 100  
 8091 Zürich

harald.seeger@usz.ch

**Autoren**

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin<sup>1</sup>, Klinik für Hämatologie<sup>2</sup>, Klinik für Angiologie<sup>3</sup>, Universitätsspital Zürich

<sup>1</sup>Dr. med. Harald Seeger, <sup>2</sup>Dr. med. Lars Asmis, <sup>3</sup>Dr. med. Marc Husmann

**Bibliographie**

1. Gage B. F., Yan Y., Milligan P. E., Waterman A. D., Culverhouse R., Rich M. W. and Radford M. J. (2006) *Am Heart J* 151, 713-719
2. Wells, P. S., Anderson, D. R., Bormanis, J., Guy, F., Mitchell, M., Gray, L., Clement, C., Robinson, K. S., and Lewandowski, B. (1997) *Lancet* 350, 1795-1798
3. Klok F. A., Kruisman E., Spaan J., Nijkeuter M., Righini M., Aujesky D., Roy P. M., Perrier A., Le Gal G. and Huisman M. V. (2008) *J Thromb Haemost* 6, 40-44
4. Hirsh J., Guyatt G., Albers G. W., Harrington R., Schunemann H. J. and American College of Chest, P. (2008) *Chest* 133, 110S-112S
5. Bounameaux H. and Perrier A. (2008) *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008, 252-258

**CME-Antworttalon**



Um Ihre Bestätigung für das Bearbeiten der CME zu erhalten, schicken Sie uns bitte den ausgefüllten Antworttalon **bis spätestens 28. Juli 2009** mit einem frankierten und an Sie adressierten Rückumschlag an Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Redaktion PRAXIS, Länggass-Strasse 76, Postfach, 3000 Bern 9. Sie können die Fragen auch online unter [www.praxis.ch](http://www.praxis.ch) beantworten und Ihre Bestätigung direkt ausdrucken.

**Ihre Antworten zum Thema Management venöser Thromboembolien**

	1	2	3	4	5	Absender
a	<input type="checkbox"/>	Name <span style="float: right;">Adresse</span>				
b	<input type="checkbox"/>	Vorname				
c	<input type="checkbox"/>	Titel/FMH <span style="float: right;">PLZ, Ort</span>				
d	<input type="checkbox"/>					
e	<input type="checkbox"/>	Datum <span style="float: right;">Unterschrift</span>				

## Antworten zu den Fragen zum Management venöser Thromboembolien aus PRAXIS Nr. 14

### Frage 1

#### Richtig ist Antwort d).

ad d, b) Bei hochgradigem Verdacht auf VTE sollte eine Antikoagulationsbehandlung begonnen werden, ohne die diagnostischen Massnahmen abzuwarten (wenn keine Kontraindikationen bestehen).

ad a) Bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit und negativen D-Dimeren kann eine VTE nicht sicher ausgeschlossen werden, weshalb bildgebende Massnahmen erfolgen sollten.

ad c) Bei positiven D-Dimeren und hoher Vortestwahrscheinlichkeit für eine LE sollten bei negativer Computertomographie weitere Abklärungen wie eine Ventilations-Perfusionsszintigraphie oder eine Pulmonalisangiographie erfolgen.

ad e) Die Vortestwahrscheinlichkeit für eine LE ist in diesem Fall hoch.

### Frage 2

#### Richtig ist Antwort c).

Bei Verdacht auf distale TVT, positiven D-Dimeren und negativem Kompressionsultraschall sollte nach fünf bis sieben Tagen der Ultraschall wiederholt werden, oder eine alternative diagnostische Methode zum Einsatz kommen, weil der Kompressionsultraschall bei einer distalen TVT der unteren Extremität weniger sensitiv ist, als bei proximaler TVT.

### Frage 3

#### Richtig sind Antworten a), b), c) und d).

ad a) Die CDT ist bei jüngeren Patienten mit akuter iliofemoraler TVT indiziert.

ad b) Die lokale Lyse dient unter anderem der Verhinderung des postthrombotischen Syndroms.

ad c) Trotz vor allem lokaler lytischer Aktivität ist auch eine systemische Wirkung vorhanden, weshalb eine CDT bei hohem Blutungsrisiko kontraindiziert ist.

ad d) Durch Auflösung des Thrombus kann es zu einer raschen Besserung der Symptome kommen.

ad e) Auch Patienten, bei denen eine lokale Lysetherapie durchgeführt wird, erhalten im Anschluss eine systemische Antikoagulation.

### Frage 4

#### Richtig sind Antworten b) und d).

ad a) Bei Patienten >45 Jahren ist trotz unprovoked TVT eine Thrombophilieabklärung nicht routinemässig indiziert.

ad b) Bei Patienten mit idiopathischer atypischer Thrombose sollte ein Thrombophiliescreening erfolgen.

ad c) Bei klar provozierter VTE ist auch bei ausgeprägter Symptomatik kein Screening indiziert.

ad d) Bei dieser Patientin besteht der Verdacht auf Thrombophilie, am ehesten im Rahmen eines Antiphospholipid-Antikörper-Syndroms

ad e) Bei diesem Patienten bestehen mindestens zwei erworbene Risikofaktoren, die das Auftreten einer VTE erklären können (M. Myelom, Thalidomid).

### Frage 5

#### Richtig sind Antworten b), c) und d).

ad a) Ziel der Kompressionsbehandlung ist die Prophylaxe des postthrombotischen Syndroms

ad b) Die neuen Guidelines der ACCP empfehlen eine Antikoagulation von mindestens drei Monaten bis unlimitierter Dauer (dann regelmässige Nutzen/Risiko-Analyse bezüglich des Fortführens der Antikoagulation)

ad c) Mittel der Wahl zur Therapie einer VTE bei einem Patienten mit einem Malignom ist NMH.

ad d) Bei der HIT kommt es durch Antikörper gegen Heparin und PF4 zu zirkulierenden Komplexen, welche Thrombozyten aktivieren und zur Entwicklung von venösen und arteriellen Thromben führen können.

ad e) Das Sistieren der Heparintherapie ist indiziert, aber alleine nicht ausreichend, da es noch mehrere Tage nach Absetzen der Therapie zu Thrombosen kommen kann. Deshalb sollte eine Therapie mit direkten Thrombinantagonisten begonnen werden.