

# Therapie der venösen Thromboembolie

Was sagen uns die klinischen Studien?

In einem systematischen Review haben amerikanische Autorengruppe klinisch und praktisch relevante Fragen zur Behandlung der venösen Thromboembolie zu beantworten versucht. Im Folgenden stellen wir die wesentlichen Erkenntnisse zusammen.

## ANNALS OF INTERNAL MEDICINE

Die venöse Thromboembolie ist zwar nicht sehr häufig, kann aber bekanntlich schwere Beeinträchtigungen für die Betroffenen haben. Die Inzidenz der tiefen Venenthrombose beträgt etwa 7 auf 10000 Personen pro Jahr in der Allgemeinbevölkerung. Bei jedem Fünften kommt es innerhalb der nächsten Jahre zum Wiederholungsfall. Die pulmonale Embolie hat eine Inzidenz von 2 pro 10000. Wie man heute nach Evidenzkriterien eine Thromboembolie behandelt, hat eine amerikanische Gruppe untersucht. Insgesamt 101 Artikel werteten sie dazu aus, um folgende Fragen beantworten zu können:

### Heparin oder niedermolekulares Heparin?

Zu dieser Frage fanden die Autoren eine ganze Reihe von Studien vor. Sie kamen – und dies auf der höchsten Evidenzstufe – zu folgendem Ergebnis: Niedermolekulare Heparine sind überlegen, auch wenn ihr Vorsprung etwas geringer ausfällt als anfangs gemutmasst worden war. Unter den gepoolten Daten von 11 Reviews zeigte unfraktioniertes Heparin, dass niedermolekulare Heparine besser als unfraktioniertes Heparin geeignet sind, Rezidive von tiefen Venenthrombosen (TVT) zu verhindern. Auch mit Blick auf die Sicherheit erweisen sie sich überlegen: Blutungen treten seltener auf als unter unfraktioniertem Heparin. Nur eine von 10 Reviews ergab allerdings eine Mortalitätssenkung durch die niedermolekularen Heparine in den ersten 3 bis 6 Monaten nach der Therapie. Mit Blick auf pulmonale Embolien scheinen beide Heparine gleichwertig.

## Merksätze

- Niedermolekulare Heparine sind dem unfraktionierten Heparin bei tiefer Venenthrombose leicht überlegen.
- Die Therapie einer venösen Thromboembolie mit niedermolekularen Heparinen ist kosteneffektiv.
- Kompressionsstrümpfe können das postthrombotische Syndrom verhindern.
- Orale Langzeit-Antikoagulation ist die angemessene Therapie bei nicht provozierter venöser Thromboembolie.
- Niedermolekulare Heparine können die orale Antikoagulation ersetzen, insbesondere bei Krebspatienten.

### Ist die ambulante Behandlung so wirksam und sicher wie die klinische?

Hierzu liegen Studien mit unterschiedlichen Prüfprotokollen vor. In 13 Untersuchungen wurden die niedermolekularen Heparine Enoxaparin, Nadroparin, Tinzaparin oder Dalteparin in verschiedenen Dosierungen ambulant verabreicht, im anschließenden Follow-up dann auf eine orale Antikoagulation umgestellt. Zum Vergleich zog man Patienten heran, die unfraktioniertes Heparin in der Klinik erhielten. Wenigstens 8 der 13 Studien erlaubten aber auch in der ambulanten Gruppe eine kurze Stabilisierungsphase in der Klinik. Drei Studien hatten auch Patienten mit begleitender pulmonaler Embolie eingeschlossen, eine ausschließlich stabiler Patienten nach Lungenembolie. Die übrigen Studien schlossen solche Patienten aus. In den meisten Untersuchungen waren auch Patienten mit vorangehender venöser Thromboembolie nicht zugelassen, ebenso hatten Patienten, bei denen die Compliance als unwahrscheinlich angenommen wurde oder die eine erhebliche Komorbidität aufwiesen, keinen Zutritt zu den Studien.

Unter allen untersuchten Gruppen trat eine (erneute) TVT in 0 bis 9 Prozent auf – ohne dass die Art der Therapie wesentlichen Einfluss nahm. Blutungen beobachteten die Studienärzte bei maximal 4 Prozent. Die Sterblichkeit variierte im

Follow-up von 0 bis 18 Prozent – ebenfalls unabhängig von der Therapieform. Allerdings lässt sich daraus nicht ableiten, dass die Therapien in Klinik und zu Hause gleichwertig sind. Allzu viele Patienten waren von den Studien ausgeschlossen; zudem ist davon auszugehen, dass in Beobachtungsstudien kränkere Patienten eher der Klinikgruppe zugeordnet wurden. Es spricht aber viel dafür, dass die ambulante Therapie bei TVT genauso wirksam und sicher ist, sofern eine gute Betreuung möglich ist.

**Sind niedermolekulare Heparine kostensparend?**

Hier sprechen die Daten dafür, dass niedermolekulare Heparine bei venöser Thromboembolie kostensparend sind oder zumindest kosteneffektiv verglichen mit unfraktioniertem Heparin – unabhängig vom therapeutischen «setting».

**Kathetergeführte Thrombolyse: besser als die konventionelle Antikoagulation?**

Bei der kathetergestützten Thrombolyse wird das Thrombolytikum direkt an den Thrombus herangeführt. Mit besseren Ergebnissen? Nur eine randomisierte Studie fanden die Autoren, um diese Frage zu klären. Die Kathetermethode wurde mit einer I.v.-Heparin-gabe und anschliessender Warfarin-Behandlung verglichen. Sechs Monate nach der Therapie war die «patency» (Durchgängigkeits)-Rate in der Kathetergruppe signifikant höher und die Prävalenz des venösen Reflux deutlich geringer. 14 Studien waren Beobachtungsstudien. Daneben gibt es noch eine Reihe von Fallstudien. Insgesamt ist die kathetergeführte Thrombolyse wohl bei sorgsam ausgewählten Patienten eine gute Methode. Ob sie besser ist als die konventionelle Applikation, ist bislang nicht bewiesen. Weitere Studien sind auf diesem Gebiet angezeigt, meinen die Autoren. Unklar ist auch, welche Patienten am ehesten davon profitieren.

**Kompressionsstrümpfe wirksam gegen das postthrombotische Syndrom?**

Die Diagnose des postthrombotischen Syndroms ist nicht ganz exakt definiert, sodass in den drei ausgewerteten Studien etwas unterschiedliche Kriterien angelegt wurden. Dennoch handelt es sich um qualitativ gute Studien mit objektiven Messparametern. Das Follow-up betrug bis zu 5 Jahre. In der ersten und längsten Studie mit 194 Patienten wurden die Kompressionsstrümpfe innerhalb des ersten Monats einer sich entwickelnden proximalen tiefen Venenthrombose getragen und dann über weitere 2 Jahre. Nach 5 Jahren war das Ergebnis eindeutig: Das postthrombotische Syndrom in leichter bis mittelschwerer Ausprägung war in der Behandlungsgruppe deutlich seltener als bei Verzicht auf die Kompressionsstrümpfe (20 vs. 47%). Ein schweres postthrombotisches Syndrom trat in 11 vs. 23 Prozent auf. Eine kürzlich erschienene Studie bei 180 Patienten konnte die Ergebnisse voll bestätigen. Keinen Nutzen ergab eine kleinere Studie mit 47 Patienten. Hier wurden die Kompressionsstrümpfe jedoch erst ein Jahr nach dem Auftreten der Thrombose getragen. *Fazit:* Kompressionsstrümpfe sind wirksam, wenn sie frühzeitig getragen werden.

**Wie lange sollten Vitamin-K-Antagonisten eingenommen werden?**

Studien zur Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten wurden ausschliesslich in der Klinik durchgeführt. 10 Untersuchungen fanden die Autoren, wobei Patienten mit Krebserkrankungen jeweils ausgeschlossen waren, weil sie ein erhöhtes Therapierisiko tragen. Die Rate wiederholter venöser Thromboembolien ist dabei von verschiedenen Faktoren abhängig: Besteht eine idiopathische TVT, liegt ein permanenter Risikofaktor vor, besteht anamnestisch eine Thrombose? Insgesamt nimmt die Wiederholungsrate einer venösen Thromboembolie schrittweise ab, wenn die Antikoagulation von 3 oder weniger Monaten auf über 12 Monate (lang dauernde Antikoagulation) ausgedehnt wird. Auch die Zahl der Blutungen allerdings. Ob das Risiko-Nutzen-Verhältnis bei Langzeittherapie sich verringert, ist unklar. In der Regel gilt aber die Langzeittherapie bei (unprovozierter) Thromboembolie derzeit als optimal.

**Niedermolekulare Heparine anstelle von Vitamin K?**

10 hochqualitative Studien werteten die Autoren aus, um die beiden Alternativen zu vergleichen. In keiner der Studien liessen sich nennenswerte Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen finden; es ergaben sich also keine Hinweise, dass eines der beiden Medikamente geeigneter ist, vor weiteren venösen Thromboembolien zu schützen. Die Blutungsraten waren ähnlich, tendenziell aber zugunsten der niedermolekularen Heparine. Eine weitere grosse prospektive Kohortenstudie verfolgte den Werdegang von 410 Patienten, denen Dalteparin verabreicht wurde, mit 244 Patienten, die Warfarin erhielten – nach pulmonaler Embolie 6 Monate lang, nach tiefer Venenthrombose über 3 Monate. Patienten mit höherem Blutungsrisiko wurden den niedermolekularen Heparinen zugeordnet. Die Therapieergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede. Insgesamt zeigt sich, nach Auffassung der Autoren, dass die niedermolekularen Heparine bei ausgewählten Patienten von Vorteil sein können, etwa wenn die INR-Kontrolle schwierig ist. Ausserdem dürften sie bei Krebspatienten mindestens gleichwertig sein. Eine kürzlich erschienene Studie zeigte aber, dass eine sechsmonatige Therapie mit Dalteparin im Vergleich zu Warfarin recht teuer ist.

**Wie sollen Schwangere behandelt werden?**

Das Thromboembolie-Risiko ist für Schwangere um das Fünffache erhöht. Das absolute Risiko beträgt 0,5 bis 3,0 pro 1000 Frauen. Die Frage, wie die Schwangeren behandelt werden sollten, mussten die Autoren offen lassen. Die meisten verfügbaren Studien beziehen sich auf die Prophylaxe, Studien zur Therapie waren qualitativ zu schlecht, um belastbare Aussagen zuzulassen.

Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med* 2007; 146: 211-222.

*Uwe Beise*

Interessenlage: Die Autoren deklarieren unterschiedliche Zuwendungen von mehreren Firmen mit Interessen auf diesem Gebiet.