

medArt 2017: Neues zu Thrombosen am Rheinknie

Basler Experten geben Überblick zu Diagnostik und Behandlung venöser Thrombembolien

Venöse Thrombembolien stellen eine der häufigsten Todesursachen weltweit dar. In Europa sind nach Schätzungen mehr als 500 000 Todesfälle jährlich darauf zurückzuführen. Wie man eine Thrombose erkennt und leitliniengerecht behandelt, war Gegenstand eines «Meet the experts»-Seminars an der diesjährigen medArt in Basel. Dazu hatte Prof. Dr. Daniel Staub, Chefarzt Angiologie, in Prof. Dr. Dimitrios Tsakiris, Abteilungsleiter Diagnostische Hämatologie (beide Universitätsspital Basel) einen kompetenten Sidekick zur fachlichen Unterstützung seines praxisorientierten Vortrags mitgebracht.

Ralf Behrens

Bei der tiefen Beinvenenthrombose (TVT), so Prof. Staub einleitend, habe man es grundsätzlich mit zwei verschiedenen Problemen zu tun: zum einen mit der akuten Phase, bei der es zur Bildung eines Blutgerinnsels (Thrombus) in den Beinvenen kommt, welches progredient ist, also über die Blutbahn proximal weitertransportiert wird und zu einer Lungenembolie führen kann. Zudem können frühe Rezidive auftreten, was durch eine Antikoagulationstherapie verhindert werden soll. In der Spätphase der TVT kommt es dann zu späten Rezidiven, woraus sich direkt die Frage ergibt, wie lange eine Antikoagulation aufrechterhalten werden soll. Ausserdem kann sich ein postthrombotisches Syndrom manifestieren. Dabei handelt es sich um Veränderungen, die sich nach einer Thrombose herausbilden können. In seltenen Fällen kann sich in der Spätphase aus einer Lungenembolie eine pulmonal-arterielle Hypertonie entwickeln.

Eine Erkrankung der älteren Bevölkerung

Dass die Häufigkeit von venösen Thrombembolien (VTE) mit dem Lebensalter zunimmt, belegte der Referent mit folgenden Zahlen: Während die Inzidenz bei unter 50-Jährigen

0,05 Prozent beträgt, steigt sie bei über 50-Jährigen auf 3 Prozent an. «Es handelt sich daher auch um eine Erkrankung der älteren Bevölkerung», so der Basler Angiologe. Mit Inzidenzen von 2 bis 3 Prozent überdurchschnittlich häufig betroffen sind Patienten mit Risikofaktoren (z.B. maligne Erkrankung, Immobilisation, erlittene VTE in der Vergangenheit). Bei den Risikofaktoren werden sogenannte exponierende (akute Erkrankungen oder Traumata, chirurgische Eingriffe) von prädisponierenden Risikofaktoren (Patientenmerkmale; z.B. Herzinsuffizienz, Varizen, Thrombophilie u.a.) unterschieden, wobei letztere naturgemäss nicht so leicht veränderbar sind.

Eine Einteilung der TVT erfolgt des Weiteren nach Lokalisation, Ausdehnung und Schweregrad. So werden distale (1-Etagen-TVT, auf Unterschenkelvenen beschränkt) von proximalen (2 bis 4 Etagen; Oberschenkel-/Beckenvenen bis V. poplitea, bis Leistenband bzw. darüber hinaus) Thrombosen unterschieden, welche sich jeweils aufsteigend (von distal nach proximal) oder absteigend ausbreiten können. Hinsichtlich ihrer Entstehung werden provozierte (sekundäre, im Rahmen eines bekannten Risikofaktors entstandene) von nicht provozierten (idiopa-

thischen, ohne identifizierbare Ursache) TVT gegeneinander abgegrenzt, welche jeweils die Dauer der Antikoagulationstherapie entscheidend beeinflussen.

Wie wahrscheinlich ist eine Thrombose?

Die Diagnosestellung einer TVT nach rein klinischen Kriterien gestaltet sich schwierig. Zwar können bei Patienten mit Thromboseverdacht Rötungen, Schwellungen, ein Ödem oder auch Druckdolenz hinweisend sein. «Die Aussagekraft solcher klinischen Merkmale ist allerdings ungenügend», erklärte Prof. Staub. Somit ist vielfach eine bildgebende Untersuchung, vorzugsweise mittels Ultraschall, notwendig. Nur in etwa einem Fünftel aller Verdachtsfälle lässt sich im Rahmen der bildgebenden Untersuchung auch tatsächlich eine TVT nachweisen. Durch die Bestimmung der sogenannten Vortestwahrscheinlichkeit könnte knapp die Hälfte aller Bildgebungen vermieden werden. Als validierte Parameter zur Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit gelten der über drei verschiedene Punktesysteme ermittelbare Wells-Score, mit dem sich die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer TVT oder einer Lungenembolie anhand diverser anamnestischer und klinischer Kriterien bestimmen lässt, sowie die Konzentration der D-Dimere (Abbauprodukte von Fibrin) im Blut. Ergibt sich bei Verdacht auf eine TVT ein niedriger Wells-Score, sollten im Anschluss die D-Dimere bestimmt werden, empfahl Prof. Staub. Ist auch dieser Wert unauffällig, lässt sich das Vorliegen einer Thrombose bereits ausschliessen.

Auf die Frage aus dem Auditorium, ob es zur Bestimmung der D-Dimere besser sei, einen zentralen Laborprovider zu beauftragen oder selbst ein eigenes kleines Messgerät für die Praxis anzuschaffen, erwiderte Prof. Tsakiris, dass kleinere Geräte eine leicht geringere Sensitivität aufweisen. Generell müsse man aber bei der Interpretation der D-Dimer-Messwerte aufpassen, denn Patienten mit einem Malignom oder einer erlittenen Thrombose, Schwangere und auch stationäre Patienten weisen häufig erhöhte D-Dimer-Konzentrationen auf, erklärte der Basler Hämatologe. «Insbesondere für über

Tabelle:

Antikoagulationsdauer gemäss ACCP-Guidelines (nach 1)**Provozierte VTE**

Distale (= US) TVT (oder US nach 1 und 2 Wochen; bei Progredienz AK)	3 Monate
Proximale TVT/reversibler RF	3 Monate
LE nach Chirurgie oder bei reversiblen RF	3 Monate

Unprovozierte/idiopathische VTE

Distale (= US) TVT	Minimum 3 Monate
Proximale TVT oder LE	Minimum 3 Monate
▲ dann Beurteilung betreffend Risiko-Nutzen-Verhältnis	
▲ erste proximale TVT oder LE, geringes Blutungsrisiko	Langfristig*
▲ erste proximale TVT oder LE, hohes Blutungsrisiko	3 Monate
▲ zweite Episode, leichtes/mässiges Blutungsrisiko	Langfristig*
▲ zweite Episode, sehr hohes Blutungsrisiko	3 Monate
VTE und aktives Karzinom, unabhängig vom Blutungsrisiko: NMH	Langfristig* (erste 6 Monate NMH)
OTP der unteren Extremität (> 5 cm)	
NMH oder Fondaparinux prophylaktisch	45 Tage

* Risiko-Nutzen-Verhältnis periodisch reevaluieren

VTE: venöse Thrombembolie, US: Ultraschall, TVT: tiefe Venenthrombose, OTP: oberflächliche Thrombophlebitis,

NMH: niedermolekulares Heparin, AK: Antikoagulation, RF: Risikofaktor, LE: Lungenembolie

25-jährige schwangere Frauen ist daher eine D-Dimer-Bestimmung bei TVT-Verdacht nicht sinnvoll.»

Kompressionssonografie erforderlich

Bei höherem Wells-Score oder positivem D-Dimer-Test sollte eine bildgebende Untersuchung erfolgen. Werden hierbei lediglich die Beine untersucht, besteht die Gefahr, eine isolierte Beckenvenenthrombose zu verpassen. Ausserdem wird für den Fall, dass die sogenannte 2-Punkte-Messung mittels fokussiertem Ultraschall (Leiste, Kniekehle) einen negativen Befund ergibt, empfohlen, die Untersuchung nach einer Woche zu wiederholen, um eine ascendierende TVT auszuschliessen. Da dies mit einem Mehraufwand für den Patienten und auch mit höheren Kosten verbunden ist, rät Prof. Staub, als bildgebende Untersuchung vorzugsweise eine komplette Kompressionssonografie (cCUS) durchzuführen, welche den Beckenbereich mit umfasst. Zeigt sich auch in der cCUS ein negativer Befund, lässt sich eine TVT ebenfalls ausschliessen.

Die Durchführung einer cCUS bietet nach Ansicht des Referenten überdies

den weiteren Vorteil, dass mit ihr auch Alternativdiagnosen (Baker-Zysten in Kniekehle, Unterschenkelblutung, Hämatom, oberflächliche Venenthrombose) möglich sind, welche eine allenfalls bestehende Schmerzsymptomatik erklären könnten.

Falls bei hohem Verdacht auf TVT die bildgebende Untersuchung erst am Folgetag stattfindet, ist es nach Ansicht Prof. Staubs ratsam, den Patienten bereits frühzeitig zu antikoagulieren. Für gewöhnlich wird in dieser Situation dazu niedermolekulares Heparin (NMH) gespritzt. Prof. Tsakiris merkte jedoch an, dass aufgrund deren identischer Pharmakokinetik (nach ½ h messbare Aktivität im Plasma, nach 2 h Peak der Wirkung) auch die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAK; z.B. Rivaroxaban [Xarelto®], 2 × 15 oder 2 × 20 mg) gegeben werden können.

Oberflächliche Venenthrombose nicht harmlos

Abzugrenzen von der TVT ist die oberflächliche Venenthrombose, auch als oberflächliche Thrombophlebitis (OTP) bezeichnet. Sie umfasst die Varikophlebitis sowie nicht varikös veränderte thrombosierte Venen und sei nicht ganz

so harmlos, wie sie erscheint, warnte Prof. Staub. Immerhin zeigte sich in einer Studie bei 10 Prozent der eingeschlossenen Patienten mit OTP trotz Behandlung (90% Antikoagulation mit NMH oder OAK, 98% Kompression, 55% NSAR [nicht steroidale Antirheumatika]) im Dreimonats-Follow-up ein thromboembolisches Ereignis (Lungenembolie, TVT, OTP-Progression).

Wie (lange) antikoagulieren?

Zur Frage der Dauer der Antikoagulationstherapie lieferte der Referent eine Übersicht der aktuellen Guidelines der ACCP (American College of Clinical Pharmacy) (1) (Tabelle). Bei einer provozierten distalen TVT kann demnach für drei Monate antikoaguliert werden (ggf. auch gar nicht, dann nur Ultraschall und nur bei Progredienz Antikoagulation). Für eine provozierte proximale TVT dagegen wird eine dreimonatige Antikoagulationstherapie empfohlen. Bei unprovozierten TVT sollte eine Antikoagulation für mindestens drei Monate, eher sogar langfristig, erfolgen. OTP (Grösse > 5 cm und Abstand zu Crossen < 10 cm) sind mit NMH oder Fondaparinux (für 6 Wochen) zu antikoagulieren.

Eine antithrombotische Therapie wird empfohlen bei proximaler TVT oder pulmonaler Embolie für drei Monate (Empfehlungsgrad 1B). Zur Langzeittherapie (erste 3 Monate) in gleicher Indikation und ohne Vorliegen einer malignen Erkrankung werden die NOAK Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban gegenüber Vitamin-K-Antagonisten (VKA) bevorzugt (2B). Kommen NOAK nicht infrage, erhalten VKA vor NMH den Vorzug (2C). Bei Bein-TVT oder Lungenembolie und Karzinom wird zur Langzeitkoagulation (erste 3 Monate) NMH vor VKA (2C) sowie vor Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban (je 2C) empfohlen.

Hohe Rezidivrate

Die Rezidivrate während zehn Jahren nach dem ersten thrombotischen Ereignis ist bei unprovozierten TVT höher als bei provozierten und besonders hoch in den ersten Jahren. Dies gilt insbesondere für jüngere Männer mit erlittener TVT; hier sei man geneigt, eine langfristige Antikoagulations-

therapie durchzuführen, erklärte Prof. Staub. Eine Hilfe bei der Entscheidung für oder gegen eine Langzeitkoagulation können dabei die Ergebnisse der D-Dimer-Bestimmung vier bis sechs Wochen nach Beenden der oralen Antikoagulation darstellen. Das Absetzen der Antikoagulanzen vor der D-Dimer-Bestimmung ist notwendig, denn sonst lässt sich die Thrombogenität nicht nachweisen; das bedeutet aber auch, dass in der Zwischenzeit vor der Wiederaufnahme der Antikoagulationstherapie kein Schutz besteht.

Grundsätzlich gilt es, Nutzen (Schutz vor Thrombosen) und Risiken (Blutungen; hohes Risiko bei Alter > 75 J., vorgängigen gastrointestinalen Blutungen, chronischen Leber- oder Nierenkrankheiten, Begleitmedikation mit Plättchenhemmer, schlechter OAK-Kontrolle) der Langzeitantikoagulation gegeneinander abzuwägen.

Stellenwert der Kompression gesunken

In Studien der letzten Jahre hat sich gezeigt, dass sich durch eine Kompressionstherapie die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines postthrombotischen Syndroms nicht signifikant senken lässt. Die Behandlung von Patienten mit TVT mit Kompressionsstrümpfen wird daher derzeit nicht mehr so rigoros empfohlen wie früher («nicht routinemässig», 2B). Der Referent empfiehlt den Einsatz von Kompressionsstrümpfen jedoch bei Behandlungsbeginn zur Beschwerdelinderung, Abschwellung und Druckminderung.

NOAK zur VTE-Therapie

In diversen Studien haben sich NOAK gegenüber VKA als nicht unterlegen, hinsichtlich des Auftretens von Blutungen zum Teil sogar als überlegen erwiesen, was schliesslich auch zur Aufnahme der neuen Medikamente in die

Guidelines geführt hat. Während eine Therapie mit Rivaroxaban oder Apixaban unmittelbar ohne vorherige NMH-Gabe beginnen kann, sollte der Einahme von Edoxaban oder Dabigatran eine fünftägige Medikation mit NMH vorausgehen.

Der Referent ging abschliessend noch auf die Ergebnisse zweier rezenter Studien zu den NOAK ein. In der EINSTEIN-CHOICE-Studie (2) wurden Patienten, bei denen die Frage, ob sie einer verlängerten Antikoagulationstherapie bedürfen, nicht zweifelsfrei zu klären war, randomisiert einer Behandlung mit entweder Rivaroxaban (10 oder 20 mg) oder Acetylsalicylsäure (ASS) zugeführt. Im Zeitraum von einem Jahr nach Randomisation zeigte sich in der ASS-Gruppe ein höheres Rezidivrisiko als unter Rivaroxaban. Eine Aussage darüber, ob 10 oder 20 mg besser sind, war allerdings nicht möglich. Die Blutungsneigung nahm unter Rivaroxaban zwar leicht zu, war aber nicht signifikant von der unter ASS verschieden. Somit stellt Rivaroxaban eine Alternative für Patienten mit Bedarf für eine langfristige Antikoagulation dar. Aufgrund der Tatsache, dass Patienten, welche auf jeden Fall eine langfristige Antikoagulation benötigen, in die EINSTEIN-CHOICE-Studie nicht eingeschlossen worden waren, lässt sich die Wahlfreiheit zwischen 10 und 20 mg Rivaroxaban wohl nicht auf sämtliche Patienten übertragen. In der Realität werde es aber wohl dennoch so sein, dass man auf 10 runtergeht, so die Prognose von Prof. Staub. Offiziell ist Rivaroxaban allerdings noch nicht in dieser Indikation zugelassen.

Letzteres gilt ebenfalls für den Einsatz von Rivaroxaban zur Behandlung von OTP, dessen Effekt in der SURPRISE-Studie (3) im Vergleich mit Fondaparinux (2,5 mg) unter die Lupe genommen wurde. In einem Hochrisikokollektiv

erwies sich Rivaroxaban (10 mg) dem Faktor-Xa-Inhibitor hinsichtlich Wirksamkeit zur Verhinderung thromboembolischer Ereignisse ebenbürtig, wobei es bei beiden Medikamenten jedoch nach Absetzen der Therapie vermehrt zur Entstehung von Thrombosen kam. Unter Rivaroxaban ereigneten sich statistisch nicht signifikant mehr Blutungen als unter Fondaparinux, sodass Rivaroxaban auch bei OTP eine geeignete Alternative zum Faktor-Xa-Inhibitor darstellen könnte, welcher immerhin über eine Zeitspanne von 45 Tagen täglich injiziert werden muss.

Zum Abschluss beantworteten die Experten dann nochmals Zuhörerfragen: Wie es denn mit der Gabe von Rivaroxaban vor längeren Flugreisen aussehe, lautete eine. Hier sei es aufgrund einer 16-stündigen Wirkungsdauer ausreichend, Rivaroxaban 10 mg am Morgen vor dem Flug einzunehmen, erklärte Prof. Tsakiris. Und wann sollten NOAK vor Operationen oder zahnärztlichen Eingriffen abgesetzt werden? «36 Stunden davor», lautete die Antwort des Hämatologen; bei grenzwertiger Nierenfunktion verlängere sich diese Spanne allerdings auf 48 bis 72 Stunden. ❖

Ralf Behrens

Quelle: «Meet the experts: Tiefe Beinvenenthrombose – Abklärung und Therapie», Seminar von D. Staub u. D. Tsakiris (MTE 100), medArt Basel, 19. Juni 2017.

Literatur:

1. Kearon C et al.: Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 149(2): 315–352.
2. Weitz JI et al.; EINSTEIN CHOICE Investigators: Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017; 376(13): 1211–1222.
3. Beyer-Westendorf J et al.; SURPRISE investigators: Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol* 2017; 4(3):e105–e113.