

8. ACCP Guidelines on Antithrombotic Therapy Neuigkeiten, kommentiert von Schweizer Experten (II)

Wolfgang Korte^a, Lucia Mazzolai^b, Henri Bounameaux^c

^a Abteilung für Hämatologie, Kantonsspital, St. Gallen, ^b Service d'angiologie, CHUV, Lausanne, ^c Service d'angiologie et d'hémostase, HUG, Genève

Die neue achte Ausgabe der Richtlinien des American College of Chest Physicians (ACCP) zur antithrombotischen und thrombolytischen Therapie unterscheidet sich zum Teil deutlich von der früheren siebten Ausgabe. Es scheint sinnvoll, diese Veränderungen zu beleuchten, um deren Einfluss auf den klinischen Alltag zu beurteilen. Hier soll dies für die Therapie von Thromboembolien und die Behandlung der Heparin-induzierten Thrombopenie (HIT bzw. HIT-induzierte Thrombose, HITT) erfolgen.

Allgemeines

Ein wesentlicher Unterschied, der auch einen Teil der zu diskutierenden Veränderungen gegenüber der siebten Auflage erklären mag, ist die Zusammensetzung des Autorenpanels. Bestand das Autorenpanel 2004 aus drei Europäern und drei Nordamerikanern, so setzt es sich jetzt aus fünf Nordamerikanern und einem Europäer zusammen, wobei vier der sechs Panelmitglieder ersetzt wurden. Der Umfang des Kapitels hat sich von 27 auf 92 Seiten drastisch erhöht, die Anzahl der Referenzen von 196 auf 393.

Auch der Umfang des Kapitels Heparin-induzierte Thrombozytopenie hat sich von 29 auf 43 Seiten erhöht. Das Panel hat sich hier von zwei auf vier Mitglieder erhöht, wobei sich das Panel jeweils zur Hälfte aus Nordamerikanern und Europäern zusammensetzt.

Neue Antithrombotika

Als neue Substanz wird jetzt Fondaparinux auch zur Behandlung von Thromboembolien aufgeführt, 2004 war es nur zur Prophylaxe zugelassen. Fondaparinux wird nun auf gleicher Ebene mit unfraktioniertem Heparin (UFH) und niedrig-molekularem Heparin (NMH) zur initialen Behandlung der tiefen Venenthrombose und der (nicht-massiven) Lungenembolie empfohlen (1A). Dabei kommen fixe, grob am Gewicht orientierte Dosen $1 \times$ pro Tag zur Anwendung (7,5 mg bei 50 bis 100 kg, 5 mg <50 kg, 10 mg >100 kg). Die Überlappung zur oralen Antikoagulation bleibt mit Fondaparinux gegenüber UFH/NMH unverändert.

Neu wird generell eine frühzeitige Klärung eines allfälligen Thrombolysebedarfs empfohlen (1C), diese soll bei Bedarf nur als Kurzthrombolyse durchgeführt werden (1C).

Dauer der Antikoagulation

Hier ergeben sich wesentliche Veränderungen der Empfehlungen. Die früheren Guidelines empfahlen bei nicht

durch einen reversiblen Risikofaktor ausgelöste («ungetriggerte», früher: «idiopathische») Thromboembolien eine sechs- bis zwölfmonatige Behandlung mit anschließender Beurteilung, ob eine Ausdehnung der Behandlungsdauer sinnvoll sei. Neu soll nun nach (mindestens) drei Monaten (1A) entschieden werden, ob die Antikoagulation als zeitlich unlimitierte Therapie fortgeführt werden soll (1C); dies wird bei geringem Blutungsrisiko und unkompliziertem Monitoring (1A) empfohlen. Bei wiederholten Thromboembolien wird weiterhin eine zeitlich unlimitierte Antikoagulation empfohlen. Allerdings bezog sich die frühere Empfehlung auf alle Thromboembolien (mit einem mässigen Evidenzgrad, 2A); die aktuellen Guidelines beziehen sich spezifisch auf «ungetriggerte» Thromboembolien und sehen hier einen wesentlichen, höheren Evidenzgrad (1A). Distale, ungetriggerte TVTs sollten weiterhin während drei Monaten behandelt werden, allerdings zeigen sich deutliche Unterschiede in der Evidenzbeurteilung (neu 2B vs. alt 1A).

Intensität der Antikoagulation

Unterschiedliche Beurteilungen zeigen sich auch bei der Therapieintensität. Während in der siebten Ausgabe jede Reduktion der Ziel-INR auf <2,0 explizit abgelehnt wurde, wird dies (INR 1,5–2,0) in der achten Ausgabe bei bestehendem Patientenwunsch als Möglichkeit erwähnt, in beiden Fällen mit Evidenzgrad 1A.

Risikostratifizierung

Während die siebte Ausgabe für die Rezidiv-Risikostratifizierung zur Festlegung der Antikoagulationsdauer auch den Nachweis von biochemischen Thrombophilie-markern heranzog, wird hierauf in der achten Ausgabe komplett verzichtet (ohne Angaben eines Evidenzgrads).

Interventionelle Behandlungen

Während die siebte Ausgabe ein katheterbasiertes Vorgehen sowie chirurgische Interventionen der akuten TVT als Ultima Ratio bei Problemfällen ansah (2C), sollte dies neuerdings bei ausgeprägter proximaler TVT bereits früh als Therapie in Betracht gezogen werden, wenn damit die akute Symptomatik und postthrombotische Morbidität vermindert werden kann und eine entsprechende Erfahrung vorhanden ist (2B–C).

Die Kommentare von Schweizer Experten über die 8. ACCP Guidelines wurden von den Firmen GlaxoSmithKline, Sanofi-Aventis und Bayer (Schweiz) AG in uneingeschränkter Weise unterstützt.

Beiträge der Rubrik «Empfehlungen» werden nicht redaktionell reviewt. Die inhaltliche Verantwortung liegt bei den Autoren.

Verhinderung eines postthrombotischen Syndroms

Bisher war die Verwendung von Kompressionsstrümpfen für zwei Jahre nach TVT ohne Einschränkung empfohlen (1A), in der achten Ausgabe ist dies auf die symptomatische proximale TVT beschränkt (1A).

Heparin-induzierte Thrombopenie

Bei Patienten unter UFH (oder NMH bei früherer Exposition gegenüber unfraktioniertem Heparin) sollte vor Beginn und 24 Stunden danach (bei akuter Verschlechterung oder bei Komplikationen) eine Thrombozytenzählung stattfinden, danach jeden zweiten bis dritten Tag zwischen den Tagen 4 und 14 der Therapie (1C–2C). Ein Monitoring ist bei Gebrauch von Fondaparinux nicht notwendig (1C).

Eine spezifische Diagnostik zur HIT sollte betrieben werden, wenn zwischen Tag 5 und 14 der Therapie (bzw. postoperativ) die Thrombozytenzahl um 50% oder mehr sinkt oder eine Thromboembolie auftritt (1C); dies auch dann, wenn zum Zeitpunkt der Komplikation die Heparin-gabe bereits gestoppt wurde. Bei Verdacht auf eine HIT/T sollte jegliche Heparin-gabe (auch in Spülungen, Katheterfüllungen usw.) gestoppt und ein alternatives Antikoagulans (Danaparoid [1B], Lepirudin [1C], Bivalirudin [1C], Argatroban [2C], Fondaparinux [2C]), aber keine orale Antikoagulation mit Coumarinen gestartet oder fortgesetzt werden (1B). Diese sollte erst begonnen werden, wenn sich die Thrombozytenzahl auf mindestens 150 G/l normalisiert hat (1B), inklusive der üblichen mindestens fünftägigen Überlappung zwischen Vitamin-K-Antagonist und alternativem Antikoagulans.

Kommentar

Die achte Ausgabe der Guidelines zeigt wesentliche, aber auch einige geringfügigere Veränderungen gegenüber der vorhergehenden.

Fondaparinux wird jetzt sowohl zur Prophylaxe als auch zur Therapie von Thromboembolien gleichwertig mit UFH oder NMH empfohlen. Bei dessen Gebrauch ist ein Thrombozytenmonitoring hinsichtlich einer HIT nicht nötig, was eine Vereinfachung darstellt.

Relevante Unterschiede ergeben sich bei Therapiedauer und Therapieintensität.

Neu soll bereits nach drei Monaten entschieden werden (können), ob die Antikoagulation zeitlich unlimitiert weitergeführt werden kann. Diese Empfehlung wird im Wesentlichen mit den Resultaten aus zwei randomisierten Studien [1, 2] begründet, die keinen Unterschied der Rezidivrate nach drei oder sechs Monaten Therapie gezeigt haben. Allerdings kann die Argumentation hier bestritten werden: So haben beide der o.g. Studien konsequent

Hochrisikopatienten ausgeschlossen (z.B. Patienten mit bekannter Thrombophilie, schwerem Verlauf, frei flotterendem Thrombus, Malignomen usw.), in beiden Studienkollektiven sind also keine konsekutiven Patienten behandelt worden.

Die Einschränkungen der untersuchten Patientenpopulationen werden durch die Autoren beider Studien explizit erwähnt, kommen jedoch in der achten Auflage der Guidelines nicht zum Ausdruck.

Bemerkenswert ist dies auch, weil neuerdings die Suche nach Thrombophilie markern als nicht notwendig für die Risikoeinschätzung betrachtet wird, andererseits die o.g. Studien Patienten mit bekannter Thrombophilie ausgeschlossen haben.

Somit bleibt zu empfehlen, dass die Ergebnisse der beiden o.g. Studien durchaus im klinischen Alltag zur Findung der Therapiedauer angewendet werden können, aber eben unter Berücksichtigung der notwendigen Einschränkungen, sprich der oben beschriebenen Patientenauswahl. Ansonsten sollten die Ergebnisse anderer Studien ebenfalls berücksichtigt werden, die eine Reduktion der Rezidivrate zeigen, solange die Patienten während mindestens eines Jahres antikoagulatorisch behandelt werden [2].

Die empfohlene mögliche Reduktion der Therapieintensität auf INR-Werte unter 2,0 bei Status nach vorangegangener OAK mit einer INR von 2,0–3,0 lässt die Aussicht auf einen klaren Benefit vermissen und macht das Verfahren insgesamt weniger einheitlich und damit fehleranfälliger. Diese Möglichkeit wird nach wie vor nur in ausgewählten Fällen ausgenutzt.

Hinsichtlich einer möglichen Heparin-induzierten Thrombopenie lässt sich nun vereinfachend das Monitoring auf die ersten zwei Wochen nach Exposition beschränken, vor der ein Thrombozyten-Ausgangswert bestimmt werden sollte; der Verzicht auf ein Monitoring unter Fondaparinux stellt ebenfalls eine Vereinfachung dar. Bei Auftreten eines «Triggers» (≥ 50 -prozentiger Thrombozytenabfall, Thromboembolie) wird zwar weiterhin eine spezifische Diagnostik empfohlen, das klinische Prozedere (sofortiges Stoppen jeglichen Heparins, Beginn mit einem alternativen Antikoagulans) steht aber klar im Vordergrund. Der Beginn mit einer anschließenden, überlappenden oralen Antikoagulation nach Ansteigen der Thrombozytenzahl auf >150 G/l ist nun klar definiert.

Korrespondenz:

Dr. med. Wolfgang Korte
Institut für Klinische Chemie und Hämatologie
Kantonsspital
CH-9007 St. Gallen
wolfgang.korte@ikch.ch

Literatur

- 1 Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, et al. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ*. 2007;334:674–80.
- 2 Pinède L, Ninet J, Duhaut P, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks

of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation*. 2001;103:2453–60.

- 3 Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2003;139:19–25.