

# Behandlung der venösen Thromboembolie

## 9. ACCP-Guidelines über antithrombotische Behandlung\*

Nils Kucher<sup>a</sup>, Lucia Mazzolai<sup>b</sup>, Hans Stricker<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Klinik für Angiologie, Inselspital Bern

<sup>b</sup> Klinik für Angiologie, Universitätsspital Lausanne

<sup>c</sup> Abteilung für Angiologie, Regionalspital Locarno

### Zusammenfassung der wichtigsten Empfehlungen

1. Für die initiale antithrombotische Therapie der akuten Lungenembolie empfehlen wir niedermolekulare Heparine (NMH), Fondaparinux oder unfraktioniertes Heparin (UFH).
2. Für die initiale antithrombotische Therapie der akuten tiefen Venenthrombose empfehlen wir NMH, Fondaparinux, UFH oder Rivaroxaban.
3. Die systemische Thrombolyse ist empfohlen für Lungenembolie-Patienten mit hohem Risiko eines Rechterzversagens (Hypotonie), falls das Blutungsrisiko niedrig ist. Bei erhöhtem Blutungsrisiko empfehlen wir die Evaluation für eine Katheterintervention oder chirurgische Embolektomie.
4. Patienten mit akuten iliofemorale Venenthrombosen sollen bei ausgeprägter Symptomatik oder Extremitätenschwellung neben der Antikoagulationsbehandlung für eine Kathetherthrombolyse oder chirurgische Thrombektomie evaluiert werden. Eine Kathetherthrombolyse kann bei geringem Blutungsrisiko in Betracht gezogen werden.
5. Für die Langzeitantikoagulation von Patienten mit Thrombose oder Lungenembolie (VTE) empfehlen wir Vitamin-K-Antagonisten (VKA) oder Rivaroxaban. Nach initialer Therapie der tumorassoziierten VTE mit LMWH für drei Monate empfehlen wir die Fortführung der Behandlung mit LMWH oder ein Wechsel auf Vitamin-K-Antagonisten.
6. Für Patienten mit tiefen Venenthrombosen der unteren Extremität werden Kompressionsstrümpfe der Klasse II für mindestens zwei Jahre empfohlen.
7. Für die Planung der Dauer der Antikoagulation ist entscheidend, ob ein transients chirurgischer oder nichtchirurgischer Risikofaktor die VTE provoziert hatte. In der Regel ist eine dreimonatige Antikoagulation für provozierte VTE hinreichend. Patienten mit erstmaliger unprovozierter oder rezidivierender VTE und geringem Blutungsrisiko sind Kandidaten für eine langfristige Antikoagulation, wobei das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer fortzuführenden Antikoagulation bereits nach drei Monaten und anschliessend in regelmässigen Abständen evaluiert werden soll.

Interessenkonflikte  
Prof. Kucher erhielt Forschungsbeiträge und Speaker-Honorare von Bayer HealthCare, Bristol Myers Squibb, Pfizer und Sanofi-Aventis und ist Consultant für Bayer HealthCare und EKOS Corporation. Prof. Mazzolai erhielt Speaker-Honorare und Entschädigungen für Teilnahme an Advisory Boards von Bayer HealthCare und Sanofi-Aventis. Dr. Stricker erhielt Entschädigungen für Teilnahme an Advisory Boards von Bayer HealthCare, Boehringer-Ingelheim, Bristol Myers Squibb und Sanofi-Aventis.

### Schweizer Empfehlungen mit Abweichung von den ACCP-Guidelines

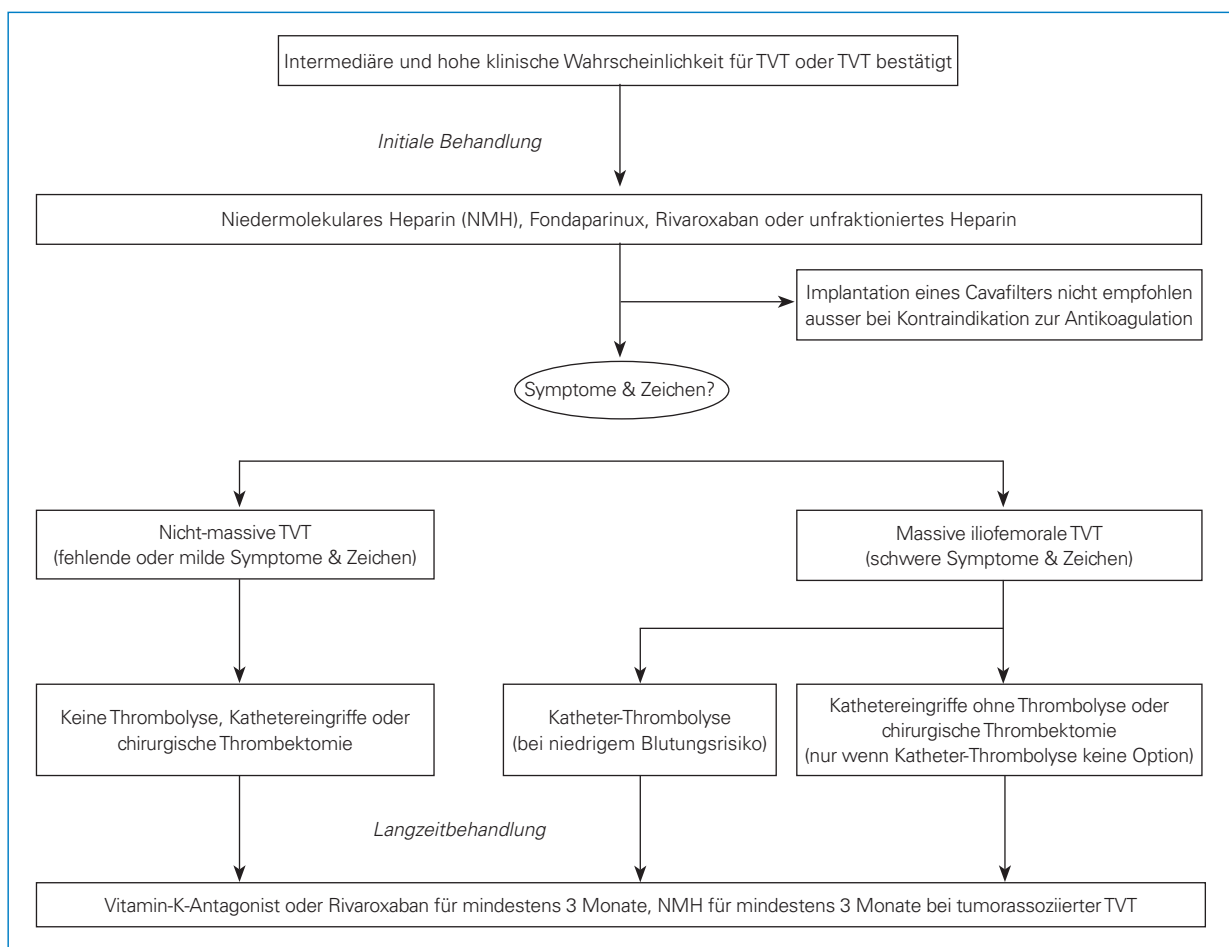
Die Schweizer Experten stimmen den meisten Empfehlungen der neunten Ausgabe der Guidelines der Ameri-

can College of Chest Physicians (ACCP) zu [1]. Im Folgenden werden Empfehlungen gegeben, die von den ACCP-Guidelines abweichen.

Die ACCP bevorzugt die einmal tägliche gegenüber der zweimal täglichen Gabe von NMH für die initiale Therapie der tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie, wobei diese Empfehlung für zugelassene NMH-Regimes abgegeben wird, bei denen für die einmal täglichen Regimes dieselbe tägliche Dosis verwendet werden soll wie für die zweimal täglichen Regimes (d.h. die einmal tägliche Injektion enthält die doppelte Dosis jeder zwölfstündlich zu verabreichenden Injektion). Die Schweizer Experten stimmen zu, dass die einmal tägliche Dosierung aus Gründen des Patientenkomforts generell zu bevorzugen ist. Allerdings kommt eine Dosisverdopplung nur bei Dalteparin, Tinzaparin und Nadroparin in Betracht. Enoxaparin kann ebenfalls für die einmal tägliche Dosierung verwendet werden, wobei die Dosis lediglich um 50% gesteigert werden soll, das heisst von 1,0 mg/kg/zwölfstündlich auf 1,5 mg/kg/Tag. Die Schweizer Experten halten auch fest, dass die Zulassungsstudien für die zweimal täglichen NMH-Regimes durchgeführt worden sind und dass die Datenlage für einmal tägliche NMH-Regimes generell eingeschränkt ist. Patienten mit schweren VTE oder hohem Rezidivrisiko dürften von einem zweimal täglichen NMH-Regime profitieren.

Die ACCP haben die neuen oralen Antikoagulantien für die Behandlung der VTE nur sehr eingeschränkt empfohlen, da neben den Zulassungsstudien noch keine langjährigen klinischen Erfahrungen mit diesen Produkten vorliegen. Die Schweizer Experten sind der Meinung, dass zur Zeit der Verfassung der Richtlinien Rivaroxaban als Alternative zur bisherigen Standard-Antikoagulation (NMH oder Fondaparinux überlappend mit VKA) aufgrund der vergleichbaren Effektivität und Sicherheit innerhalb des in der Zwischenzeit komplettierten EINSTEIN-Programms eingesetzt werden kann [2, 3]. Die aktuell in der Schweiz zugelassenen Indikationen für Rivaroxaban beinhalten die initiale und Langzeittherapie der akuten Venenthrombose und die Sekundärprävention nach Lungenembolie, wobei nach frühestens sechsmonatiger Behandlung mit VKA die Antikoagulation durch Rivaroxaban ersetzt werden könnte. Obwohl Rivaroxaban auch für die Akutbehandlung der Lungenembolie effektiv und sicher ist [3], soll dieses Medikament ak-

\* Die Kommentare von Schweizer Experten zu den 9. ACCP-Richtlinien wurden durch die Firmen Bayer (Schweiz) AG, GlaxoSmith-Kline und Sanofi-Aventis (Schweiz) AG in uneingeschränkter Weise unterstützt.



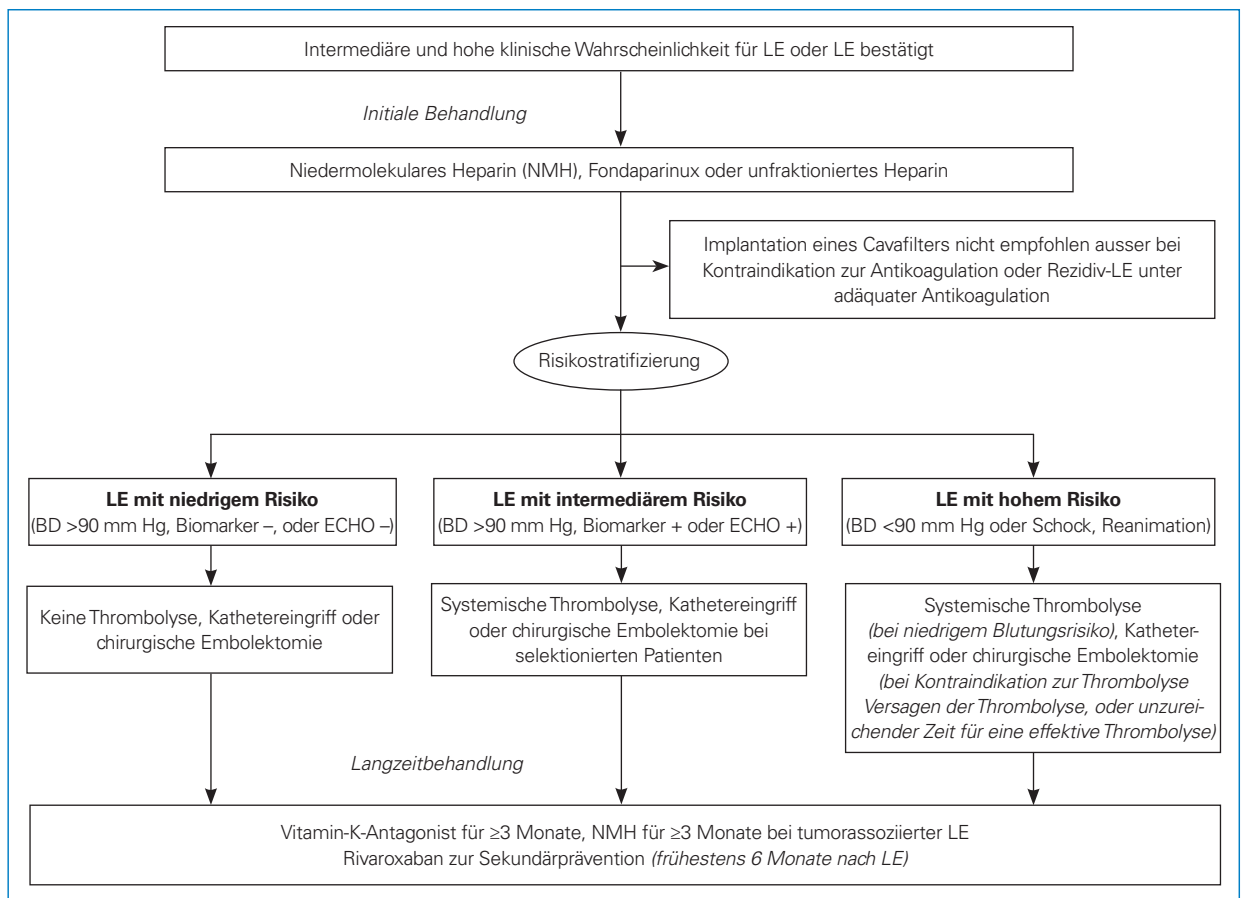
**Abbildung 1**  
Integratives Behandlungsschema der tiefen Venenthrombose.

tuell nicht bei noch ausstehendem Zulassungsverfahren in dieser Indikation verabreicht werden. Rivaroxaban soll aufgrund von partieller renaler Elimination nicht bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) und aufgrund der eingeschränkten Möglichkeiten des Monitoring nicht bei Patienten mit fraglicher Compliance eingesetzt werden. In diesen Situationen ist die Antikoagulation mit VKA zu bevorzugen. Bei Patienten mit tumorassoziierter VTE sind NMH einer Antikoagulation mit Rivaroxaban oder VKA für die ersten drei Monate nach VTE-Diagnose vorzuziehen. Bei Patienten mit symptomatischer Thrombophlebitis der unteren Extremität soll Rivaroxaban aktuell nicht eingesetzt werden. In dieser Indikation ist NMH in prophylaktischer Dosierung zu bevorzugen. Eine therapeutische Antikoagulation mit NMH ist zu erwägen bei Thrombophlebitis der Einmündungsstellen in das tiefe Venensystem (z.B. bei Beteiligung der crosse-nahe V. saphena magna oder der Perforansvenen). Obwohl Fondaparinux (2,5 mg/Tag) bei der Thrombophlebitis wirksam und sicher ist, existiert in der Schweiz aktuell noch keine Zulassung.

Falls VTE-Patienten eine gleichzeitige Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin oder Clopidogrel benötigen, kann Rivaroxaban in der üblichen Dosierung verabreicht werden. Bei Notwendigkeit einer doppelten

Antiaggregationsbehandlung (Aspirin und Clopidogrel) soll Rivaroxaban zur VTE-Therapie wegen erhöhtem Blutungsrisiko nicht verabreicht werden. Ebenso sollte Rivaroxaban bei VTE-Patienten nicht mit den neuen Plättchenhemmern Prasugrel oder Ticagrelor kombiniert werden.

Die Antikoagulation mit Rivaroxaban erfolgt mit dem sogenannten «single drug approach» ohne Notwendigkeit einer initialen parenteralen Antikoagulation. Die Dosierung von Rivaroxaban für die Behandlung der VTE beträgt 15 mg zweimal täglich für 21 Tage gefolgt von 20 mg einmal täglich für die Langzeitbehandlung bzw. Sekundärprävention. Eine Dosisreduktion für spezielle Situationen wie hohes Alter, Untergewicht oder leichte bis mittelschwere Niereninsuffizienz ist nicht vorgesehen. Die Schweizer Experten sind der Meinung, dass noch unzureichend Daten vorhanden sind, die den routinemässigen Einsatz von Rivaroxaban zur Langzeit-Antikoagulation der VTE bei mittelschwerer Niereninsuffizienz rechtfertigen (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min). Falls Rivaroxaban dennoch eingesetzt wird, ist eine regelmässige Kontrolle der Nierenfunktion erforderlich, um eine Überdosierung zu vermeiden. Für eine Dosisreduktion auf 15 mg/Tag, wie bei der Schlaganfallprophylaxe des Vorhofflimmerns, existieren aktuell noch keine Studien.



**Abbildung 2**

Integratives Behandlungsschema der Lungenembolie (LE).

BD: systolischer Blutdruck; Biomarker -: Troponinspiegel oder Spiegel der natriuretischen Peptide im Normbereich; Biomarker +: Troponinspiegel oder Spiegel der natriuretischen Peptide erhöht; ECHO -: normale Rechtsherzfunktion in der Echokardiographie; ECHO +: Rechtsherzdisfunktion in der Echokardiographie.

Obwohl Dabigatran prinzipiell auch zur Behandlung der VTE aufgrund von vergleichbarer Effektivität und Sicherheit gegenüber der Antikoagulation mit NMH/VKA empfohlen werden könnte [4], läuft aktuell noch kein entsprechendes Zulassungsverfahren in der Schweiz.



Die ACCP empfiehlt die Katheter-Thrombolyse der akuten proximalen Thrombose mit Zurückhaltung aufgrund eingeschränkter Datenqualität. Falls eine Revaskularisation geplant ist, gibt die ACCP der Katheterlyse gegenüber der chirurgischen Thrombektomie den Vorzug. Nach Publikation einer grösseren randomisierten Studie konnte jedoch kürzlich eine signifikante Reduktion des post-thrombotischen Syndroms zwei Jahre nach Katheterlyse der iliofemorale Thrombose im Vergleich zur Standardbehandlung mit Antikoagulation und Kompression erzielt werden [5]. Die Schweizer Experten sind der Meinung, dass weitere Studien nötig sind, um den Benefit der Katheterlyse mit Stenting der residuellen Venenstenose weiter zu untermauern. Folgende Kriterien sollen für die Durchführung der Katheterlyse vorhanden sein: Vorliegen von ausgeprägten Symptomen mit Extremitätenschwellung, Symptombdauer <14 Tage, guter funktioneller Status, Lebenserwartung >1 Jahr und ein niedriges Blutungsrisiko.

Die ACCP empfehlen Revaskularisationsmassnahmen (systemische Thrombolyse, Kathetereingriff, chirurgische

Embolektomie) bei Patienten mit akuter Lungenembolie mit Zurückhaltung. Die Schweizer Experten stimmen mit der ACCP überein, dass die systemische Thrombolyse bei massiver Lungenembolie und drohendem Rechtsherzversagen bevorzugt wird, falls das Blutungsrisiko gering ist. Bei erhöhtem Blutungsrisiko empfehlen wir bei Patienten mit drohendem Rechtsherzversagen die Evaluation für eine Katheterintervention oder chirurgische Embolektomie an einem Zentrumsspital. Prinzipiell ist die Datenlage zur Behandlung von Lungenembolie-Patienten mit intermediär erhöhtem Risiko, d.h. bei stabilem Kreislauf und Hinweisen für rechtsventrikuläre Belastung, umstritten. Die Schweizer Experten sind der Meinung, dass weitere klinische Studien nötig sind, die den Stellenwert von Revaskularisationsmassnahmen im Vergleich zur alleinigen Antikoagulation in dieser Indikation untersuchen.

VTE-Patienten, die für eine akute Revaskularisation einschliesslich Thrombolyse, Kathetereingriff und chirurgische Embolektomie evaluiert werden, sollen initial mit UFH behandelt werden. Andere Antithrombotika, wie NMH, Fondaparinux, Rivaroxaban oder VKA können die Sicherheit der Revaskularisationsbehandlung gefährden und sollen erst nach abgeschlossener Revaskularisation eingesetzt werden.

## Praktische Empfehlungen zur Behandlung der venösen Thromboembolie

Die Schemen zur Therapie der tiefen Venenthrombose (Abb. 1 ) und akuten Lungenembolie (Abb. 2 ) wurden in Anlehnung an die ACCP-Guidelines und Schweizer Expertenkommentare erstellt.

---

### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Nils Kucher  
Klinik für Angiologie  
Inselspital Bern  
CH-3010 Bern  
[nils.kucher\[at\]insel.ch](mailto:nils.kucher[at]insel.ch)

---

### Literatur

- 1 Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:e419S–94S.
- 2 Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363:2499–510.
- 3 Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287–97.
- 4 Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342–52.
- 5 Eenden T, Haig Y, Klow NE, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:31–8.