

Venöse Thromboembolien

Prof. Dr. med. H. Eichler

Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin
Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes



UKS
Universitätsklinikum
des Saarlandes

<http://www.wintern.uniklinikum-saarland.de/de/>

[einrichtungen/kliniken_institute/chirurgie/haemostaseologie/](#)

[infos_fuer_studierende/](#)

[scheinpflichtige_veranstaltungen/](#)

Inzidenz venöse Thromboembolien

- ≤ 15 . LJ. < 1 pro 20.000 /a
- Erwachsene (gesamt) $\sim 1-2$ pro 1.000 /a
- Erwachsene bis 45. LJ. $\sim 0,1$ pro 1.000 /a
- > 80 LJ. $\sim 4,5$ bis 6 pro 1.000 /a

Cushman M. Semin Hematol 2007

Hach-Wunderle V., et al. Dtsch Ärztebl 2008

Klinik venöse Thromboembolien

- 2/3 tiefe Venenthrombose (TVT), 1/3 Lungenembolie (LE)

Mortalitätsrate innerhalb eines Monats nach Diagnose:

- ~ 6 % bei Patienten mit TVT
- ~ 12 % bei Patienten mit LE
- LE verursacht 5–10 % der Todesfälle hospitalisierter Patienten, häufigste prinzipiell vermeidbare Todesursache
- Rezidivrate 3-7 % / a, am höchsten 6-12 Mon. nach Absetzen der oralen Antikoagulation
- In 20-50 % postthrombotisches Syndrom

Cushman M. Semin Hematol 2007

Hach-Wunderle V., et al. Dtsch Ärztebl 2008

Thrombophilie

- Verstärkte Gerinnungsneigung des Blutes mit Neigung zur Manifestation venöser Thromboembolien.
- thrombophile Disposition durch genetische und nicht genetische Faktoren.

Thrombose-Risikofaktoren

Nicht genetische / genetische Faktoren

- höheres Lebensalter (5-6fach)
- Schwangerschaft / Wochenbett (6-10fach)
- orale Kontrazeption / postmenopausale Hormonsubstitution (2-4fach)
- Übergewicht (BMI >30: 2-3fach)
- positive VTE-Eigenanamnese (Rezidivrisiko 1-5% /a)
- positive VTE-Familienanamnese (1.gradig Verwandte)
- z.B. Operationen, Immobilisierung, Tumorerkrankung, schwere systemische Infektionen (z. B. Pneumonie)
- Faktor V Polymorphismus Typ Leiden (5fach)
- Faktor II Polymorphismus G20210A (5fach)

F V-Leiden Polymorphismus

- Punktmutation im FV-Gen; Prävalenz 3-8%, Ursache für Resistenz gegen aktiviertes Protein-C.
- Risiko für Entwicklung einer Thromboembolie:
heterozygot: 5fach; homozygot: 50-100fach.
- F V-L Mutation heterozygot: Thrombose-Inzidenz in der Schwangerschaft 0,25-1%.
- F V-L Mutation homozygot: Thrombose-Inzidenz in der Schwangerschaft 1-4%.

Bertina RM, et al. Nature 1994

Prothrombin G20210A Polymorphismus

- Punktmutation im nicht kodierenden Bereich des F II (Prothrombin)-Gens; Prävalenz 2%.
- Gesteigerte Genexpression und Protein-Produktion (25% höhere Prothrombin-Spiegel).
- Risiko für Entwicklung einer Thromboembolie: heterozygot: 5fach.
- G20210A heterozygot: Thrombose-Inzidenz in der Schwangerschaft ~0,5%.

Poort SR, et al. Blood 1996

Thromboembolie-Prophylaxe

- **Primäre Prophylaxe:** Maßnahmen zur Vermeidung des Auftretens einer ersten Thromboembolie.
(z.B. Frühmobilisation und Kompressionsstrümpfe nach Eingriffen; medikamentöse Antikoagulation bei Risiko-OP Hüft-TEP; orale Antikoagulation (OAK) nach Mitralklappen-OP oder bei Vorhofflimmern)
- **Sekundäre Prophylaxe:** Maßnahmen zur Vermeidung des Auftretens einer weiteren Thrombose. Nach Akutereignis: Förderung der körpereigenen Thrombolyse und damit der Rekanalisation der thrombotisch verschlossenen Venen (= Rezidiv-Prophylaxe, Prophylaxe postthromb. Syndrom).
(z.B. OAK nach akuter TVT; langfristige OAK nach Rezidiv-Thrombose)

Primärprophylaxe

- konsequente Anwendung von prophylaktischen Maßnahmen bei Risikopatienten.
- **S3-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie“**

AG der Wissenschaftlichen Med. Fachgesellschaften

AWMF Reg.-Nr. 003-001; www.leitlinien.org

erhöhtes Thrombose-Risiko

Venöse Thromboembolie in der Anamnese
Angeborene oder erworbene thrombophile Hämostasedefekte
(z.B.: Antithrombin-, Protein C-, Protein-S-Mangel, APC-Resistenz / Faktor V Typ
Leiden- und Prothrombin-Polymorphismus, Antiphospholipid-AK-Syndrom, u.a.)

Malignome

Schwangerschaft und Postpartalperiode (bis 6 Wochen nach Entbindung)

Höheres Alter (>50 Jahre; Risikozunahme mit dem Alter)

Therapie mit oder Blockade von Sexualhormonen (einschl. Kontrazeptiva
und Hormonersatz-Therapien)

Chronisch venöse Insuffizienz

Schwere systemisch wirksame Infektionen

Starkes Übergewicht (Body Mass Index >30)

Herzinsuffizienz NYHA III° oder IV°

Nephrotisches Syndrom

Thromboembolie-Risiko in der Chirurgie

- Bei chirurgischen Patienten besteht in Abhängigkeit von Art und Umfang des operativen Eingriffes bzw. einer Verletzung sowie der dadurch bedingten Immobilisation ein **expositionelles venöses Thromboembolie-Risiko.**

Häufigkeiten tiefer Beinvenenthrombosen in der operativen Medizin ohne medikamentöse Prophylaxe

	Studien n	Patienten n	TVT %	95 % CI
Abdominalchirurgie	54	4310	25	24-26
Retropubische Prostatektomie	8	335	32	27-37
Transurethrale Prostatektomie	3	150	9	5-15
Gynäkologie:				
- Malignomchirurgie	4	297	22	17-26
- benigne Erkrankung	4	460	14	11-17

Intern. Consensus. International Angiology 2001

Häufigkeiten tiefer Beinvenenthrombosen in der operativen Medizin ohne medikamentöse Prophylaxe

	Studien n	Patienten n	TVT %	95 % CI
Elektiver Hüftgelenkersatz	17	851	51	48-54
Multiples Trauma	4	536	50	46-55
Kniegelenkersatz	7	541	47	42-51
Hüftfrakturen	16	836	45	41-48
Neurochirurgie	5	280	22	17-27

Intern. Consensus. International Angiology 2001

Reduzierung Thromboembolie-Risiko

- konsequente Anwendung und Verbesserung von prophylaktischen Maßnahmen bei Risikopatienten.
- Risiko-Stratifizierung von Patienten wichtige Voraussetzung.

Eingruppierung von Patienten nach Thromboserisiko

Thrombo- embolische Komplikationen	Niedriges Thrombo- embolierisiko	Mittleres Thrombo- embolierisiko	Hohes Thrombo- embolierisiko
Distale tiefe Beinvenenthrombose	< 10 %	10 - 40 %	40 - 80 %
Proximale tiefe Beinvenenthrombose	< 1 %	1 - 10 %	10 - 30 %
Tödliche Lungenembolie	< 0,1 %	0,1 - 1 %	≥ 1 %

Eingruppierung von Patienten nach Thrombosierisiko

niedriges Risiko:	<ul style="list-style-type: none">- kleinere oder mittlere operative Eingriffe mit geringer Traumatisierung- Verletzungen ohne oder mit geringem Weichteilschaden- kein zusätzliches bzw. nur geringes dispositionelles Risiko
mittleres Risiko:	<ul style="list-style-type: none">- länger dauernde Operationen- gelenkübergreifende Immobilisation der unteren Extremität im Hartverband- niedriges operations- bzw. verletzungsbedingtes Thromboembolie-Risiko <u>und</u> zusätzlich dispositionelles Thromboembolie-Risiko
hohes Risiko:	<ul style="list-style-type: none">- Größere Eingriffe in der Bauch- und Beckenregion bei malignen Tumoren oder entzündlichen Erkrankungen- Polytrauma, schwerere Verletzungen der Wirbelsäule, des Beckens und/oder der unteren Extremität- größere Eingriffe an Wirbelsäule, Becken, Hüft- und Kniegelenk- größere operative Eingriffe in den Körperhöhlen der Brust-, Bauch- und/oder Beckenregion- mittleres operations- bzw. verletzungsbedingtes Risiko und zusätzliches dispositionelles Risiko- Patienten mit Thrombosen oder Lungenembolien in der Eigenanamnese

Umfang der Thromboembolie-Prophylaxe

- Für Patienten mit **niedrigem Thromboembolie-Risiko** können physikalische und frühmobilisierende Maßnahmen als ausreichend angesehen werden; keine generelle medikamentöse Thromboembolie-Prophylaxe notwendig.
- Bei Patienten mit **mittlerem** und insbesondere **hohem Thromboserisiko** ist neben den physikalischen und frühmobilisierenden Maßnahmen auch eine medikamentöse Thromboseprophylaxe indiziert.

Physikalische Maßnahmen

- Frühmobilisation, Verkürzung des Immobilisationszeitraumes.
- Kritische Indikationsstellung immobilisierender Maßnahmen, besonders des Sprung- und Kniegelenks und der Beckenregion.
- Aufforderung und Anleitung des Patienten zu Eigenübungen (Muskelpumpe).
- Frühzeitiges Operieren, insbesondere bei Verletzungen der unteren Extremität, des Beckens und der Brust- und Lendenwirbelsäule.
- Kreislauf- und Atemtherapie.

Physikalische Maßnahmen

- Aktive und passive Bewegungsübungen.
- Bettfahrrad, Sprunggelenks-Bewegungsschiene.
- Sorgfältig angepasste Kompressionsstrümpfe (Oberschenkel-/ Wadenstrümpfe), allerdings nur bei sorgfältiger Anlage (graduierter Anlagedruck) und gutem Sitz zweifelsfrei wirksam.
- (Intermittierende pneumatische Kompression)

Medikamentöse Thromboembolie-Prophylaxe

Parenteral:

- Niedermolekulare Heparine, unfraktioniertes Heparin
- Pentasaccharid: Fondaparinux (Arixtra[®])
- Thrombin-Inhibitor: Argatroban (Argatra[®])
- Heparinoid: Danaparoid (Orgaran[®])

Oral:

- Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon (Marcumar[®]))
- FXa-Inhibitoren: Rivaroxaban (Xarelto[®]), Apixaban (Eliquis[®]), Edoxaban (Lixiana[®])
- Thrombin-Inhibitor: Dabigatran (Pradaxa[®])

Medikamentöse Thromboembolie-Prophylaxe

- Thrombozyten-Funktionshemmer (z.B. ASS, Clopidogrel (Iscover[®], Plavix[®])) sind zur venösen Thromboembolie-Prophylaxe nur unzureichend wirksam und daher nicht geeignet.

Heparine

- Mukopolysaccharide, die ihre antikoagulatorische Wirkung überwiegend durch Potenzierung der Antithrombinwirkung entfalten.
- Aus Schweinedarm-Mukosa gewonnen (UFH). Durch verschiedene Fragmentierungsverfahren entstehen niedermolekulare Heparine.
- Im klinischen Alltag vorwiegend niedermolekulare Heparine im Einsatz (Bioverfügbarkeit und verlängerte HWZ, weniger NW im Sinne einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie).

Niedermolekulare Heparine

- keine einheitliche Substanzgruppe.
- unterschiedliche antithrombotische Wirksamkeiten und Dosierungsempfehlungen.
- Beispiele für NMH: MonoEmbolex[®], Fragmin P[®], Clexane[®], Fraxiparin[®], Clivarin[®], innohep[®]...

Fondaparinux

- synthetisch hergestelltes Pentasaccharid.
- Antithrombin-vermittelte Hemmung von Faktor Xa.
- Halbwertszeit 14 – 16 Stunden, 1 x tgl. Gabe s.c.
- Elimination renal.
- Kein Antidot verfügbar, in der Regel kein Monitoring.
- In der elektiven (Hüft- und Kniegelenkersatz) und nicht elektiven (Hüftfraktur) Hochrisikochirurgie.
- Der Prophylaxebeginn 6 h **nach** Operationsende.
- keine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT II).

S3-Leitlinie

3.ff. spezielle Empfehlungen zur Dauer med. VTE-Prophylaxe

- Hüftgelenk-Endoprothetik, hüftgelenknahe Frakturen, Osteotomien → 28 – 35 d
- Kniegelenk-Endoprothetik, hüftgelenknahe Frakturen, Osteotomien → 11 – 14 d
(„...sodass eine verlängerte Prophylaxe [>14 d] nicht immer erforderlich ist“)
- operativ versorgte Verletzungen der Knochen und/oder bei fixierenden Verbänden an der unteren Extremität → bis zur Entfernung des fixierenden Verbandes bzw. Erreichen einer Teilbelastung von 20 kg und Beweglichkeit von 20° im oberen Sprunggelenk.

S3-Leitlinie

3.7. VTE-Prophylaxe im ambulanten Bereich

- Soll nach den gleichen Kriterien erfolgen wie die Prophylaxe im Krankenhaus.
- Zeitdauer soll sich am Fortbestehen relevanter VTE-Risikofaktoren orientieren.

Insbesondere in folgenden Situationen soll die medikamentöse Prophylaxe länger durchgeführt werden:

- Eingriffe am Hüftgelenk → 28 – 35 d post-OP
- Eingriffe am Kniegelenk → 11 – 14 d post-OP
- Tumor-bedingte OPs im Bauch-/ Beckenbereich → 4 – 5 Wochen post-OP

UKS-interne Leitlinie für die Anwendung von Antikoagulanzen zur Prophylaxe venöser Thromboembolien

5. Auflage: Januar 2016

Herausgegeben von der Arzneimittelkommission am Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar



<http://www.intern.uniklinikum-saarland.de/de/krankenversorgung/leitlinien>

Zusammenfassung

- TVT und LE für operative Patienten höchst relevante Risiken.
- Individuelle Risiko-Abschätzung sowie adäquate und konsequente Prophylaxe obligat.
- Potente Medikamente und physikalische Prophylaxe-Maßnahmen stehen zur Verfügung.
- Ggf. in enger Absprache mit Hämostaseologen.