

Prophylaxe venöser Thromboembolien bei hospitalisierten und ambulanten medizinischen Patienten

Dr. med. Lukas Graf^a, Prof. Dr. med. Jürg H. Beer^b, Prof. Dr. med. Daniel Hayoz^c

^a Zentrum für Labormedizin, Hämophilie- und Hämostasezentrum, St. Gallen; ^b Kantonsspital Baden AG, Departement Innere Medizin, Baden;

^c Kantonsspital Freiburg, Klinik für Allgemeine Innere Medizin / Angiologie, Freiburg

Das Editorial zu dieser Artikelserie finden Sie in Ausgabe 33–34/2021 des *Swiss Medical Forum* auf S. 563–5.

Einleitung

Die venöse Thromboembolie (VTE) ist die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung mit einer Inzidenz von rund 1‰ im mittleren Lebensalter und fast 1% im höheren Alter. Rund die Hälfte dieser Ereignisse tritt im Rahmen von Hospitalisationen bei chirurgischen Eingriffen oder akuten Erkrankungen auf. Bei medizinischen Patientinnen und Patienten wären mindestens 50% der VTE durch den Einsatz geeigneter Massnahmen wie medikamentöser oder mechanischer Thromboseprophylaxe vermeidbar [1]. Da verschiedene klinische Situationen mit ganz unterschiedlichen Risiken für VTE einhergehen, ist eine differenzierte und situativ angepasste Auswahl der Prophylaxemassnahmen unabdingbar.

Nachdem die einflussreichen Behandlungsrichtlinien des «American College of Chest Physicians» (ACCP) zum Thema VTE-Prophylaxe bei medizinischen Patientinnen und Patienten letztmals 2012 publiziert wurden [2] (im Folgenden als ACCP-Guidelines bezeichnet), hat die «American Society of Hematology» (ASH) die Reihe wieder aufgenommen und 2018 erstmals neue Guidelines zu diesem Thema veröffentlicht [3] (im Folgenden als ASH-Guidelines bezeichnet). Wir möchten diese nachfolgend zusammenfassen und in Bezug auf die Schweizer Gegebenheiten kommentieren.

Bezüglich der Systematik der Graduierung der ASH-Guidelines verweisen wir auf das Editorial zu den vorliegenden Kommentaren der Schweizer Expertengruppe [4].

Auswahl der wichtigsten Empfehlungen

Hospitalisierte medizinische Patientinnen und Patienten

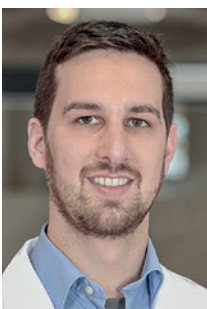
1. Bei akut erkrankten Patientinnen und Patienten wird der Einsatz von unfractioniertem Heparin (UFH), niedermolekularem Heparin (LMWH) oder

Fondaparinux zur VTE-Prophylaxe vorgeschlagen (*bedingte Empfehlung*). Wobei eher LMWH oder Fondaparinux als UFH eingesetzt werden soll (*bedingte Empfehlung*).

2. Bei kritisch erkrankten Patientinnen und Patienten wird der Einsatz von UFH oder LMWH zur VTE-Prophylaxe empfohlen (*starke Empfehlung*), wobei bevorzugt LMWH eingesetzt werden sollen (*bedingte Empfehlung*).
3. Bei akut oder kritisch erkrankten Patientinnen und Patienten wird vorgeschlagen, eine medikamentöse VTE-Prophylaxe und nicht eine mechanische VTE-Prophylaxe einzusetzen (*bedingte Empfehlung*). Falls keine medikamentöse VTE-Prophylaxe eingesetzt wird (respektive eingesetzt werden kann), soll eine mechanische VTE-Prophylaxe eingesetzt werden (*bedingte Empfehlung*).
4. Bei einer mechanischen Prophylaxe wird vorgeschlagen, entweder gradierte Kompressionsstrümpfe oder ein pneumatisches Kompressionssystem einzusetzen (*bedingte Empfehlung*).
5. Es ist empfohlen, keine direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) für die VTE-Prophylaxe bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten einzusetzen (*starke Empfehlung*; Ausnahme: Patientinnen und Patienten, die aus anderen Gründen mit einem DOAK behandelt werden).
6. Eine verlängerte VTE-Prophylaxe im ambulanten Setting (nach Spitalentlassung) ist nicht empfohlen (*starke Empfehlung*).
7. Bei chronisch kranken Patientinnen und Patienten ausserhalb eines Akutspitals (zum Beispiel in Pflegeheimen) wird vorgeschlagen, keine spezifische VTE-Prophylaxe durchzuführen (*bedingte Empfehlung*).

Ambulante medizinische Patientinnen und Patienten

1. Bei ambulanten medizinischen Patientinnen und Patienten mit schwachen Risikofaktoren für eine



Lukas Graf

VTE (Immobilisation, Krankheit, Infektion) wird vorgeschlagen, keine VTE-Prophylaxe durchzuführen (*bedingte Empfehlung*).

2. Bei Langstreckenflügen (Flüge >4 Stunden) wird bei Reisenden ohne VTE-Risikofaktoren vorgeschlagen, weder Kompressionsstrümpfe noch LMWH oder Acetylsalicylsäure (ASS) zur VTE-Prophylaxe einzusetzen (*bedingte Empfehlung*).
3. Bei Langstreckenflügen wird bei Reisenden mit VTE-Risikofaktoren (Anamnese einer VTE, Frauen sechs Wochen postpartal, aktive Tumorerkrankung oder mindestens zwei andere VTE-Risikofaktoren wie z.B.: Hormonersatztherapie, Adipositas, Schwangerschaft) vorgeschlagen, eine VTE-Prophylaxe mit Kompressionsstrümpfen oder LMWH einzusetzen. Falls ein Einsatz von Kompressionsstrümpfen oder LMWH nicht machbar ist, wird vorgeschlagen, wenigstens ASS einzusetzen (anstatt gar keiner Prophylaxe; *bedingte Empfehlung*).

Für die VTE-Prophylaxe bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Tumorerkrankung wurden für den stationären und ambulanten Bereich separate Richtlinien publiziert [5], auf die in einem separaten Beitrag eingegangen werden wird.

Änderungen gegenüber der letzten Ausgabe (ACCP 2012)

Obwohl zwischen den Veröffentlichungen der ACCP- und der ASH-Guidelines immerhin sechs Jahre liegen, sind sich die beiden Guidelines recht ähnlich. Diese Ähnlichkeit zeigt sich nicht nur in der Zielsetzung und der Strukturierung, sondern auch in der Methodik.

Im Gegensatz zu den ASH-Guidelines hatten die ACCP-Guidelines bei hospitalisierten medizinischen Patientinnen und Patienten mit tiefem VTE-Risiko (basierend auf dem «Padua Prediction Score» [6]) oder bei solchen mit hohem Blutungsrisiko keine medikamentöse Thromboseprophylaxe empfohlen. Die ASH-Guidelines haben auf diese Differenzierung verzichtet, primär weil die Daten zu Thrombose- und Blutungsrisiko sowohl zu Beginn als auch im Verlauf der Hospitalisation in den zum Thema verfügbaren Studien oft ungenügend sind.

Bei Patientinnen und Patienten mit hohem Blutungsrisiko hatten die ACCP-Guidelines explizit eine mechanische Thromboseprophylaxe empfohlen. Dies widerspricht zwar nicht den Empfehlungen der ASH-Guidelines, allerdings haben diese den Einsatz einer mechanischen VTE-Prophylaxe nicht primär vom Blutungsrisiko abhängig gemacht, sondern von der Tatsache, ob eine medikamentöse VTE-Prophylaxe eingesetzt wird oder nicht. Grund für die Empfehlung war

die nur spärliche Evidenz für den Einsatz pneumatischer Kompressionssysteme bei Patientinnen und Patienten mit hohem Blutungsrisiko oder aktiver Blutung. Neu haben die ASH-Guidelines auch die Kombination einer mechanischen und medikamentösen Thromboseprophylaxe bewertet und sich dagegen ausgesprochen. Wie bereits die ACCP-Guidelines sprechen sich auch die ASH-Guidelines gegen eine VTE-Prophylaxe bei chronisch immobilisierten ambulanten Patientinnen und Patienten aus. Die ASH-Guidelines empfehlen neu auch explizit keine medikamentöse VTE-Prophylaxe bei ambulanten Patientinnen und Patienten mit schwachen Risikofaktoren («provoking factors») für eine VTE. Als schwache Risikofaktoren werden explizit Immobilisation, kleine Verletzungen, Krankheit und Infektion genannt.

Sowohl die ACCP- als auch die ASH-Guidelines diskutieren die VTE-Prophylaxe bei Langstreckenreisenden. Beide Guidelines empfehlen bei Reisenden ohne VTE-Risikofaktoren keine besondere VTE-Prophylaxe. Bei Langstreckenreisenden mit VTE-Risikofaktoren empfehlen die ASH-Guidelines nun, entweder Kompressionsstrümpfe, LMWH oder ASS einzusetzen. Die ACCP-Guidelines hatten sich noch gegen eine medikamentöse Thromboseprophylaxe in dieser Situation ausgesprochen.

Aufgrund von Studiendaten [7–9], die seit der Veröffentlichung der ACCP-Guidelines publiziert wurden, widmen die ASH-Guidelines einen ganzen Abschnitt der Frage, ob DOAK zur VTE-Prophylaxe bei akut erkrankten Patientinnen und Patienten eingesetzt werden sollen. Auffällig ist, dass alle in den oben genannten Studien untersuchten DOAK in diesem Setting im Vergleich zu den LMWH zu einem erhöhten Risiko für relevante Blutungsereignisse führten. Insbesondere war dies auch der Fall, wenn die DOAK «verlängert», das heisst über die eigentliche Hospitalisation hinaus, eingesetzt wurden. Da die DOAK zudem im Vergleich zu den LMWH keinen Benefit in Bezug auf die Mortalität zeigten, wird ihr Einsatz zur VTE-Prophylaxe bei akut erkrankten, hospitalisierten Patientinnen und Patienten nicht empfohlen.

Kommentar der Schweizer Expertinnen und Experten

Limitierend ist die Tatsache, dass für etliche in diesen Guidelines diskutierten Themenkreise die Evidenzlevel [10] verhältnismässig tief sind. Ein beträchtlicher Teil der zur Erstellung der Guidelines verwendeten Studiendaten ist zudem schon deutlich über zehn Jahre alt. Dies ist deshalb kritisch, weil sich die Charakteristika von akut und kritisch kranken medizinischen

Tabelle 1: Zusammenstellung der im Text erwähnten Risiko-Scores zur Diskriminierung zwischen hohem und tiefem Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) bei akut erkrankten medizinischen Patientinnen und Patienten. Die IMPROVE- und Padua-Scores wurden in verschiedenen Studien validiert. Gezeigt ist die VTE-Inzidenz aus je einer exemplarischen Studie (adaptiert nach [24]).

Name des Scores	Padua		Improve		Geneva	
Parameter und Punktzahl	• Aktive Krebserkrankung	3	• Vorgängige VTE	3	• Maligne Erkrankung	2
	• Vorgängige VTE	3	• Bekannte Thrombophilie	2	• Myeloproliferative Neoplasie	2
	• Bettlägerigkeit ≥3 Tage	3	• Paralyse untere Gliedmassen	2	• Vorgängige VTE	2
	• Bekannte Thrombophilie	3	• Aktive Krebserkrankung	2	• Hyperkoagulabler Zustand	2
	• Trauma oder Operation im letzten Monat	2	• Immobilisation für mindesten 7 Tage	1	• Herzinsuffizienz	2
	• Alter >70-jährig	1	• Intensivstation	1	• Respiratorische Insuffizienz	2
	• Kardiale oder respiratorische Insuffizienz	1	• Alter >60-jährig	1	• Stroke innerhalb der letzten 3 Monate	2
	• Akuter Myokardinfarkt oder ischämischer Stroke	1			• Myokardinfarkt innerhalb des letzten Monats	2
	• Akute Infektion und/oder rheumatologische Erkrankung	1			• Akute Infektion	2
	• Übergewicht (Body-Mass-Index ≥30 kg/m²)	1			• Aktue rheumatologische Erkrankung	2
	• Hormonbehandlung	1			• Nephrotisches Syndrom	2
					• Immobilisation	1
					• Alter >60-jährig	1
					• Body-Mass-Index >30 kg/m²	1
					• Hormonbehandlung	1
					• Kürzliche Reise länger als 6 Stunden	1
					• Chronische venöse Insuffizienz	1
					• Schwangerschaft	1
					• Dehydratation	1
Hohes Risiko	≥4 Punkte		≥4 Punkte		≥3 Punkte	
VTE Inzidenz bei hohem Risiko nach 3 Monaten	3,5% [14]		5,7% [13]		3,2% [14]	

Patientinnen und Patienten in den letzten Jahrzehnten deutlich verändert haben. Diese Veränderungen umfassen beispielsweise die Hospitalisationdauer und somit die Dauer der verabreichten medikamentösen VTE-Prophylaxe, den Krankheitsgrad sowie die Behandlungsmethoden. Obwohl sich die Autorinnen und Autoren dieser Problematik bewusst waren, stellt sich die Frage, wie belastbar solche älteren Daten in einem veränderten klinischen Kontext tatsächlich sind. Eine weitere Problematik ist die grosse Heterogenität hospitalisierter medizinischer Patientinnen und Patienten. Unterschiedliche Grunderkrankungen, Komorbiditäten, Behandlungen und Spitalaufenthalte führen dazu, dass das VTE-Risiko individuell sehr verschieden ist. Mehrere Studien suggerieren deshalb, dass ein universeller Ansatz zur VTE-Prophylaxe bei diesen Patientinnen und Patienten fraglich sinnvoll ist [11, 12]. Dies weil ein universeller Ansatz bei einigen Patientinnen und Patienten zu einer ungenügenden Prophylaxe führt, während ein anderer Teil der Patientinnen und Patienten eine Überprophylaxe erhält. Um dieser Problematik zu begegnen, wurden verschiedene Risiko-Scores wie beispielsweise der Padua-Score [6], der IM-

PROVE-Score [13] sowie der Geneva-Score [14] entwickelt (Tab. 1). Diese Scores sind in der Lage, zwischen hospitalisierten medizinischen Patientinnen und Patienten mit und ohne erhöhtem VTE-Risiko zu diskriminieren. Es gibt jedoch keine Daten, die zeigen, dass der Einsatz einer VTE-Prophylaxe auf Grundlage solcher Scores tatsächlich zu einem besseren klinischen Outcome führen würde. Deshalb können die Guidelines auch nicht spezifisch eine differenzierte, «risikobasierte» VTE-Prophylaxe zu empfehlen, obwohl zumindest intuitiv ein risikoadaptiertes Vorgehen attraktiv erscheinen würde. Aufgrund weiterhin fehlender Daten ist es auch den ASH-Guidelines nicht möglich zu adressieren, welche Dosis eines parenteralen Antikoagulans eingesetzt werden soll, um eine möglichst adäquate VTE-Prophylaxe zu erreichen. Beispielsweise werden bei den LMWH neben den «üblichen» prophylaktischen Dosen (z.B. Enoxaparin 40mg oder Dalteparin 5000 I.E.) in Situationen mit erhöhtem Risiko (z.B. Patientinnen und Patienten mit bekannter hereditärer Thrombophilie) intermediäre Dosen (z.B. Enoxaparin 1 mg/kg Körpergewicht oder Dalteparin 100 I.E./kg Körpergewicht)

verwendet. Daneben stellt sich aber auch die Frage, ob die Dosen allenfalls bei Über- oder Untergewicht oder bei eingeschränkter Nierenfunktion angepasst werden sollten. Eine Studie, die diese Fragen beantworten könnte, ist jedoch aus diversen Gründen (u.a. benötigte Patientenzahlen, Kosten) kaum durchführbar.

Gerade in der aktuellen COVID-19-Pandemie hat sich eindrücklich gezeigt, dass eine «Standard-VTE-Prophylaxe» nicht in allen Fällen genügend ist. Aufgrund empirischer Beobachtungen wird deshalb in verschiedenen Guidelines bei kritisch an COVID-19 erkrankten Patientinnen und Patienten eine Prophylaxe mit LMWH oder UFH in einer höheren (intermediären) Dosis vorgeschlagen, wobei jedoch letztlich über die genaue Dosierung und das Dosierungsintervall (LMWH 12- oder 24-stündlich) noch kein Konsens besteht [15, 16].

In einem separaten Kapitel diskutieren die ASH-Guidelines die VTE-Prophylaxe bei längeren Reisen (definiert als Reisen über 4 Stunden). Es fällt auf, dass das Evidenzlevel bei dieser eigentlich häufigen Situation durchwegs sehr tief ist. Erschwerend kommt dazu, dass der Zusammenhang zwischen VTE-Risiko und Reisedauer nur ungenügend bekannt ist [17]. Dies macht es praktisch unmöglich, differenzierte Empfehlungen zur Prophylaxe in der Reisesituation zu machen, was in den offen formulierten Empfehlungen in den ASH-Guidelines zum Ausdruck kommt.

Zum Vorschlag, bei Reisenden ohne VTE-Risikofaktoren keine Kompressionsstrümpfe zur VTE-Prophylaxe einzusetzen, möchten wir anmerken, dass der Einsatz von Kompressionsstrümpfen bei dieser Population durchaus Sinn ergeben kann, wenn das primäre Ziel nicht die VTE-Prophylaxe, sondern die Reduktion von Beinödemen und insbesondere der mit diesen verbundenen Beschwerden ist [18]. Die bedingte Empfehlung, bei Reisenden mit hohem VTE-Risiko bei mangelnder Verfügbarkeit von Stützstrümpfen oder LMWH respektive bei Aversion der Patientin / des Patienten gegen diese Optionen ASS einzusetzen, ist aus unserer Sicht diskutabel. Grund dafür ist die Tatsache, dass LMWH in anderen klinischen Szenarien der ASS bezüglich VTE-Prophylaxe überlegen sind und eine Prophylaxe mit ASS mit einem ähnlichen Blutungsrisiko einhergeht [19]. Eine potentiell attraktive Alternative zu den LMWH könnten in dieser Situation die DOAK darstellen, allerdings ist die Datenlage für diesen Off-Label-Einsatz noch sehr spärlich [20]. In der Praxis werden DOAK in der Schweiz für die VTE-Prophylaxe bei Reisen jedoch bereits sehr liberal eingesetzt.

Nicht diskutiert wird in den vorliegenden ASH-Guidelines die VTE-Prophylaxe bei längeren Reisen bei Patientinnen und Patienten mit bekannter Thrombo-

philie. Sinngemäss zum Vorgehen bei anderen VTE-Risikofaktoren ist es aus unserer Sicht vernünftig, bei immobilisierenden Reisen über vier Stunden eine medikamentöse VTE-Prophylaxe einzusetzen, sofern eine Thrombophilie mit höherem Risiko besteht (z.B. Homozygotie für Faktor-V-Leiden oder für Prothrombinogenvariante G20210A, Antithrombinmangel, Antiphospholipid-Antikörper), und eine solche zu erwägen, falls eine mildere Thrombophilie in Kombination mit einem weiteren VTE-Risikofaktor vorliegt [20].

Auf das Vorgehen bei ambulanten medizinischen Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko für VTE wird in den hier diskutierten ASH-Guidelines nicht eingegangen. Spezifische Risikosituationen wie stattgehabte VTE, Malignome sowie Schwangerschaft/Geburt/Wochenbett werden allerdings in separaten Guidelines der ASH diskutiert [5, 21, 22] und auch separat in dieser Reihe der Kommentare der Schweizer Expertengruppe behandelt.

Die ASH-Guidelines zur Prophylaxe bei hospitalisierten und ambulanten medizinischen Patientinnen und Patienten unterscheiden sich von den ACCP-Guidelines nur in Nuancen. Es ist deshalb nicht zu erwarten, dass sich dadurch für die in den Schweizer Spitälern bei medizinischen Patientinnen und Patienten durchgeführte Thromboseprophylaxe relevante Änderungen ergeben werden. In aller Regel erhalten medizinische Patientinnen und Patienten während des Spitalaufenthalts grosszügig eine medikamentöse Thromboseprophylaxe. Oft wird die VTE-Prophylaxe auch risikoadaptiert verabreicht [23], wobei die Kriterien in den meisten Kliniken so gewählt sind, dass ein Grossteil der stationären medizinischen Patientinnen und Patienten die Kriterien für eine medikamentöse VTE-Prophylaxe erfüllt.

Guidelines können letztlich nie jede spezifische klinische Konstellation abbilden. Gerade in Situationen, wo wenig Evidenz besteht, ist ein individualisiertes Abwägen von Nutzen und Risiko im Sinne einer «patient centered decision» gefragt, um die Thromboseprophylaxe möglichst sinnvoll und erfolgreich einzusetzen.

Disclosure statement

Die Kommentare von Schweizer Expertinnen und Experten wurden durch die Firmen Bayer (Schweiz) AG, Pfizer und Sanofi-Aventis (Schweiz) AG mit einem «unrestricted educational grant» unterstützt. LG hat Honorare von Bayer und Pfizer erhalten, nicht im Zusammenhang mit diesem Beitrag. JHB hat Zuwendungen des schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Grant Nr. 310030_144152), der schweizerischen Herzstiftung und der Stiftung Kardio sowie Honorare von Bayer, Sanofi und Daiichi erhalten, nicht im Zusammenhang mit diesem Beitrag.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2021.08871>.

Korrespondenz:
Dr. med. Lukas Graf
Zentrum für Labormedizin
Frohbergstrasse 3
CH-9001 St. Gallen
[lukas.graf\[at\]zlm.sg.ch](mailto:lukas.graf[at]zlm.sg.ch)