

# Essentials zu der S3-Leitlinie zur Prophylaxe venöser Thromboembolien

## Essentials of the S3-Guidelines about Venous Thromboembolism Prophylaxis

### Autoren

R. Toenges<sup>1</sup>, T. Weberschock<sup>2,3</sup>

### Institute

- 1 Medizinische Klinik II: Hämatologie, Onkologie und Hämostaseologie/Hämophiliezentrum, Universitätsklinikum Frankfurt/Main
- 2 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Frankfurt/Main
- 3 Arbeitsgruppe EbM Frankfurt, Institut für Allgemeinmedizin, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-122166>

Akt Dermatol 2017; 43: 24–30

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Rosa Toenges, Klinikum der Johann-Wolfgang-Goethe Universität Frankfurt, Medizinische Klinik II: Hämatologie, Onkologie und Hämostaseologie/Hämophiliezentrum, Theodor-Stern-Kai 9, 60590 Frankfurt am Main  
Rosa.Toenges@kgu.de

### ZUSAMMENFASSUNG

Die neuen S3-Leitlinien zur Prophylaxe venöser Thromboembolien erschienen im Oktober 2015 als komplett überarbeitete Version der ersten Auflage von 2009. Eine im Rahmen der Überarbeitung durchgeführte umfassende Literaturrecherche in MEDLINE und Embase zeigte, dass sich die überwiegende Anzahl der Empfehlungen wie z. B. eine systematische Risikoabschätzung bewährt haben. Da neuere Daten keinen Vorteil bei der isolierten Verwendung von medizinischen Thromboseprophylaxestrümpfen (MTPS) belegen,

wurden neue Empfehlungen hinsichtlich ihres Einsatzes ausgesprochen. Zukünftig können diese zwar weiter angewendet werden, im Vordergrund stehen aber die Basismaßnahmen wie Mobilisation und bei steigendem Thromboserisiko auch die medikamentöse Thromboseprophylaxe. Die Einbeziehung bestimmter nicht-Vitamin K-abhängiger oraler Antikoagulanzen (NOAK) als Thromboseprophylaxe bei ausgewählten (orthopädischen) Operationen spiegelt die rasante Zunahme dieser Medikamente in den letzten Jahren im medizinischen Alltag wider. Gleichzeitig kann durch zunehmende Erfahrungen mit der Gabe von niedermolekularem Heparin auf eine regelhafte Thrombozytenkontrolle im Verlauf verzichtet werden. Zudem wird die Fortführung der medizinischen Thromboseprophylaxe nach der Entlassung in bestimmten Risikosituationen nach Absprache mit dem ambulant weiterbetreuenden Arzt empfohlen.

### ABSTRACT

Based on systematic evaluation of published evidence (MEDLINE/Embase), the revised German “S3 Guidelines on prophylaxis of venous thromboembolism” was published in 2015 and replaced its former version. The majority of the recommendations were maintained. Changes have been made with respect to the use of mechanical prophylaxis as there is evidence that showed no benefit of the isolated use of antithrombotic stockings. Rather, basic interventions like mobilization should be used in combination with pharmacological prophylaxis in situations with an increased risk for thrombosis. The introduction of non-vitamin K dependent oral anticoagulants expanded the prophylactic options. However, the recommendations are so far for orthopedic patients only. The safety profile of low molecular weight heparins makes monitoring the platelet count now redundant. Prophylaxis of thromboembolism should be considered in special situations after discharge from hospital and if necessary performed in close collaboration with the general practitioner.

Die venösen Thromboembolien rangieren neben dem Schlaganfall und dem Myokardinfarkt auf Platz drei der kardiovaskulären Krankheitsbilder [1,2]. Die Inzidenz liegt in der Allgemeinbevölkerung bereits bei ca. 1/1000 [2,3] und steigt bei hospitalisierten Patienten je nach Krankheitsbild (Prävalenz Innere Medizin: 10 bis 20%, Allgemeinchirurgie: 15 bis 40%) sowie mit dem Alter deutlich an [4,2]. Die zunehmenden dermatologischen Operationsindikationen sowie immer älter werdende Patienten setzen daher eine konsequente Anwendung der Thromboseprophylaxe nach aktuellem Kenntnisstand voraus, um eine signifikante Risikoreduktion zu erreichen [5]. Auch

erfordern einige dermatologische Krankheitsbilder explizit die Durchführung oder zumindest Erwägung einer Thromboseprophylaxe (► **Abb. 1** und ► **Abb. 2**).

Bei einer Thrombose handelt es sich um „Gerinnung am falschen Ort“, wobei sich die ätiologisch bedeutsamen Faktoren durch die klassische Virchow-Trias darstellen lassen:

- Endothelschäden der Gefäßwand z. B. intravenöser Katheter
- Verminderte Blutflussgeschwindigkeit z. B. Riesen-hämangiom und Immobilisation
- Erhöhung der Koagulabilität des Blutes z. B. im Rahmen von Sepsis und malignen Erkrankungen



► **Abb. 1** Beispiel für die Anwendung prophylaktischer Antikoagulation in der Dermatologie: Gesichtserysipel.



► **Abb. 2** Beispiel für die Anwendung prophylaktischer Antikoagulation in der Dermatologie: leukozytoklastische Vaskulitis.

Insbesondere die Folgen von tiefen Beinvenenthrombosen (TVT) wie Lungenembolien (LE) können für die Patienten akut lebensbedrohlich sein, sowie langfristig bei Ausbildung eines postthrombotischen Syndroms oder einer chronischen Rechtsherzinsuffizienz zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen [6, 7].

## Neue Auflage der S3-Leitlinien

Die Einführung konsistenter Leitlinien und standardisierter Strategien zur Risikoabschätzung im Rahmen einer Thromboseprophylaxe sollen zu einer gesteigerten Patientensicherheit führen [8, 9]. Die aktuelle S3-Leitlinie zur Prophylaxe der venösen Thromboembolien (VTE) ist eine komplett überarbeitete Version der ersten Auflage (2009) und steht seit Oktober 2015 online zur Verfügung. Die Empfehlungen basieren auf einer umfassenden Literaturrecherche über MEDLINE und Embase nach Publikationen, welche zwischen 2008 bis 2013 erschienen sind. Es wurden 46 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sowie Aktualisierungen von Referenzleitlinien eingeschlossen und bewertet [10]. Vertreter aus 27 medizinischen Fachgesellschaften und der Gemeinschaft fachärztlicher Berufsverbände waren an der formalen Konsensfindung beteiligt. Die Empfehlungen wurden in den Stärken „soll, sollte und kann“ auf Grundlage der Evidenzstärke (hoch, moderat, niedrig) konsentiert [11]. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass bezüglich des perioperativen Umgangs mit bereits chronisch antikoagulierten Patienten (z. B. bei Vorhofflimmern) bei dermatochirurg-

gischen Eingriffen von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) im November 2014 eine eigene Leitlinie speziell zu diesem Thema herausgegeben wurde [12].

## Allgemeine Empfehlungen

Bei Patienten mit operativen Eingriffen, akuten Erkrankungen, Verbrennungen und Verletzungen soll eine individuelle Risikoeinschätzung für das Auftreten einer Thrombose erfolgen. Da zu diesem Zweck nach wie vor kein zuverlässiger Labortest existiert, wird auch in der aktuellen Leitlinie anhand von dispositionellen und expositionellen Risikofaktoren entschieden.

- Das dispositionelle Risiko richtet sich nach angeborenen und erworbenen Risikofaktoren.
- Das expositionelle Risiko entscheidet sich nach Art und Umfang des operativen Eingriffs, der akuten Erkrankung und dem Grad der Immobilisation.

Für die Erhebung dispositioneller Risikofaktoren ist eine ausführliche Anamnese (mit Familienanamnese) erforderlich. Eine bereits stattgehabte VTE führt zu einer relativ hohen Risikozunahme. Bei Thrombophilien kann es sich je nach zugrundeliegender Störung um eine geringe bis hohe Risikozunahme handeln. Als Beispiel sei hier die heterozygote versus die homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation genannt [13]. Zu den erworbenen Risikofaktoren zählen Erkrankungen, die mit einer „akuten Phase Reaktion“ einhergehen (Sepsis, Herzinfarkt), des Weiteren auch maligne Erkrankungen. Weitere dispositionelle Risiko-

► **Tabelle 1** Dispositionelle Risikofaktoren (nach [11]).

Risikofaktor	Relative Bedeutung	
Frühere VTE	hoch	
Thrombophile Diathese	gering bis hoch	Artspezifisch z. B. Antiphosphorlipidsyndrom, Antithrombinmangel, APC-Resistenz, Protein C/S-Mangel u. a.
VTE bei Verwandten 1. Grades	mittel	Kann ein Hinweis auf eine familiäre Thrombophilie sein
Maligne Erkrankung	mittel bis hoch	
Chronische Herzinsuffizienz	mittel	
Akute Infektion/entzündliche Erkrankung (mit Immobilisation)	mittel	
Höheres Lebensalter (>60 J.)	mittel	
Übergewicht (BMI >30 kg/m <sup>2</sup> )	mittel	
Therapie mit oder Blockade von Sexualhormonen	gering bis hoch	Substanzspezifisch, z. B. bei Tumorbehandlung, Kontrazeption, postmenopausale Medikamente
Schwangerschaft und Postpartalperiode	gering	
Nephrotisches Syndrom	gering	
Stark ausgeprägte Varikosis	gering	

► **Tabelle 2** Risikokategorien und Beispiele für die Einteilung von Patienten (nach [11]).

	Operative Eingriffe	Internistische Krankheitsbilder
Niedriges VTE-Risiko <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kleiner operativer Eingriff</li> <li>▪ Verletzung mit geringem Weichteilschaden</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infektion oder akut entzündliche Erkrankung ohne Bettlägerigkeit</li> <li>▪ Zentralvenöser Katheter, Portkatheter</li> </ul>
Mittleres VTE-Risiko <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Länger dauernde Operationen</li> <li>▪ Gelenkübergreifende Immobilisation im Hartverband oder arthroskopische Gelenkchirurgie (untere Extremität)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Akute Herzinsuffizienz (NYHA III/IV)</li> <li>▪ Akut dekompensierte COPD ohne Beatmung</li> <li>▪ Infektion mit Bettlägerigkeit</li> <li>▪ Stationär behandlungsbedürftige maligne Erkrankung</li> </ul>
Hohes VTE-Risiko	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Größere Eingriffe Bauch- und Beckenbereich</li> <li>▪ Polytrauma, schwere Verletzungen</li> <li>▪ Größere Eingriffe an der Wirbelsäule, Becken-, Hüft- oder Kniegelenk</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schlaganfall mit Beinparese</li> <li>▪ Sepsis</li> <li>▪ Intensivmedizinische Behandlung</li> <li>▪ Akut dekompensierte COPD ohne Beatmung</li> </ul>

<sup>1</sup> Patienten ohne bzw. mit geringem dispositionellen Risiko, sonst Einstufung in höhere Risikokategorien

faktoren werden in ► **Tab. 1** aufgeführt. Der Einfluss einzelner oder mehrerer Risikofaktoren auf das Gesamtrisiko für eine Thrombose oder Embolie kann jedoch laut der Leitlinie aktuell nicht eindeutig anhand der Datenlage geklärt werden.

Für das expositionelle Risiko sind in ► **Tab. 2** Beispiele für die Risikostratifizierung entsprechend der AWMF-Leitlinien abgebildet, ► **Tab. 3** zeigt eine mögliche Adaptation für die Dermatologie. Es sei an dieser Stelle hervorgehoben, dass bei Häufung geringer dispositioneller Risikofaktoren bei niedrigem oder mittlerem expositionellem Risiko die Verschiebung in einen höheren Risikobereich erfolgt. Es wird auf eine Risikoeinschätzung in Abhängigkeit von der Dauer der operativen Eingriffe in Minuten verzichtet, da nach Meinung der Leitliniengruppe dies nicht eindeutig aus der Studienlage ableitbar ist [11].

Das Gesamtrisiko ergibt sich aus der Einschätzung beider Risikoarten und der Patient sollte in eine von drei Gruppen eingeteilt werden. Diese orientieren sich an der geschätzten Häu-

figkeit für das Auftreten distaler, proximaler TVT und/oder tödlicher LE ohne Thromboseprophylaxe.

- Niedriges Risiko: distale TVT 10%, proximale TVT <1%, tödliche LE <0,1%
- Mittleres Risiko: distale TVT 10–40%, proximale TVT 1–10%, tödliche LE 0,1–1%
- Hohes Risiko: distale TVT 40–80%, proximale TVT 10–30%, tödliche LE >1%

Die Art der VTE-Prophylaxe sollte in Abhängigkeit von dieser Einteilung in die entsprechende Risikogruppe erfolgen [11].

## Prinzipien der Thromboseprophylaxe

Nach Klassifizierung des Patienten in eine der genannten Risikokategorien kann die Indikation bezüglich der Thromboseprophylaxe gestellt werden.

► **Tabelle 3** Risikokategorien mit Beispielen für die operative Dermatologie (nach [14, 20]).

Risikokategorie	Größe des Eingriffs mit Beispielen
Niedriges Risiko (Ohne Risikofaktoren)	<p><b>Kleinerer Eingriff</b> Biopsie an Haut und Schleimhaut, oberflächliche Gewebsabtragungen: Dermabarsio, Kürretage, Dermabrush, einfache Exzisions- und Rekonstruktionstechniken: Lipomexstirpation, Dehnungsplastik, einfache Hauttransplantationen und lokale/regionale Nahlappenplastiken ohne Immobilisation, einfache Narbenkorrekturen, lokale Phlebektomie, isolierte Perforantesdissektionen, einfache proktologische Eingriffe</p> <p><b>Mittlere Eingriffe</b> Lokale/regionale Lappenplastik und Hauttransplantationen und Narbenkorrekturen in Gelenknähe mit postoperativer Immobilisation, Sentinel-Lymphnodektomie, TLND axillär, kleinere Varizenoperationen und Ulkustherapie, Liposuktion, Acne Inversa axillär</p>
Mittleres Risiko	<p><b>Mittlere Eingriffe mit dispositionellen Risikofaktoren</b> <b>Große Eingriffe (ohne dispositionelle Risikofaktoren)</b> ausgedehnte Lappenplastik und Transplantate (&gt; 10 cm), TLND inguinal, Krossektomie und komplettes Varizenstripping, Dekubitusoperation, Ulkustherapie (Shaving, Deckung), Abdominalplastik, Acne Inversa inguinal/gluteal</p>
Hohes Risiko	<b>Große Eingriffe mit dispositionellen Risikofaktoren</b>

Bei Patienten mit **niedrigem VTE-Risiko** sollten die Basismaßnahmen zur Thromboseprophylaxe angewendet werden. Diese umfassen Anleitung zu Eigenübungen, Bewegungsübungen, Frühmobilisation und ausreichende Hydrierung.

Bei Patienten mit **mittlerem und hohem VTE-Risiko** soll eine medikamentöse VTE-Prophylaxe durchgeführt werden, welche ebenfalls mit Basismaßnahmen kombiniert werden sollte [11]. Zahlreiche Studien haben bereits gezeigt, dass die Gabe gerinnungshemmender Medikamente das Risiko einer VTE um die Hälfte reduzieren kann [15, 11].

Zusätzlich können bei allen Patienten physikalische Maßnahmen durchgeführt werden, hierzu zählen medizinische Thromboseprophylaxestümpfe (MTPS) und die intermittierende pneumatische Kompression (IPK) [11].

## Interventionen zur Thromboseprophylaxe

### Physikalische Maßnahmen

Im Gegensatz zur ersten Auflage der Leitlinien wird in der aktuellen Version der Stellenwert der MTPS relativiert, diese werden in der Regel nicht mehr als Alleinmaßnahme zur Thromboseprophylaxe empfohlen und auch für die Kombination mit medizinischer Thromboseprophylaxe besteht lediglich eine Kann-Indikation [11]. Die kürzlich erschienene CLOT-1-Studie konnte keinen klaren Vorteil der Anwendung von MTPS gegenüber deren Nicht-Anwendung zeigen [16]. Im Gegensatz dazu konnte die CLOT-3-Studie einen deutlichen Vorteil des Einsatzes der IPK gegenüber des Nicht-Einsatzes zeigen [17]. Aufgrund weiterer Studienergebnisse, welche in eine ähnliche Richtung weisen, wird in den neuen S3-Leitlinien der IPK ein neuer Stellenwert zugewiesen. Im Falle von Kontraindikationen für eine medizinische Prophylaxe vor allem bei zu hohem Blutungsrisiko ist die Frage nach einer physikalischen Thromboseprophylaxe individuell zu prüfen [11].

Anders als die MTPS bei der Prophylaxe haben die medizinischen Kompressionsstrümpfe in den S2-Leitlinien zur Therapie der TVT insbesondere zur Verhütung eines postthrombotischen Syndroms einen klaren Stellenwert [7].

### Medikamentöse Thromboseprophylaxe

Das Spektrum der zugelassenen Antikoagulanzen in der Thromboseprophylaxe bestimmter Indikationen hat sich seit den letzten Leitlinien um die nicht-Vitamin K-abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOAK) erweitert. Sodass für den operativen Knie- und Hüftgelenkersatz nun auch Dabigatan, Rivaroxaban und Apixaban zur Thromboseprophylaxe zur Verfügung steht [11].

Im Allgemeinen kommen nach wie vor die niedermolekularen Heparine (NMH), unfraktioniertes Heparin (UFH) und Fondaparinux zur medizinischen Thromboseprophylaxe zur Verwendung. Die Auswahl des entsprechenden Wirkstoffs sollte das individuelle Blutungsrisiko, die Nieren- und Leberfunktion sowie ein mögliches HIT II-Risiko berücksichtigen [11]. Eine Übersicht mehrerer Medikamente zur Thromboseprophylaxe mit Dosierungsvorschlägen ist in ► **Tab. 4** dargestellt.

### Unfraktioniertes Heparin

Bei UFH handelt es sich um ein Gemisch aus Mukopolysacchariden, welches seine gerinnungshemmende Wirkung vor allem durch die Potenzierung (ca. 1000-fach) der Antithrombinwirkung gegenüber Faktor Xa und Thrombin entfaltet. Die mittlere Halbwertszeit beträgt ca. 2 h und es wird unabhängig von Leber- und Nierenfunktion eliminiert [18, 19]. Für die Verwendung zur Thromboseprophylaxe wird eine sogenannte „low-dose-heparin“-Gabe von 2–3×5000 bzw 2×7500 IU täglich empfohlen. Hierunter ist ein Monitoring der Gerinnungshemmung mittels aPTT möglich aber nicht erforderlich [11].

### Niedermolekulare Heparine

NMHs werden durch verschiedene Fragmentierungsverfahren aus UFH gewonnen und stellen eine heterogene Substanzklasse dar. Den NMHs werden gegenüber den UFHs einige Vorteile zugeschrieben, dazu zählen z. B. die einmal tägliche Gabe, die bessere Bioverfügbarkeit und ein geringeres Blutungsrisiko. Daher sollte den NMHs im Allgemeinen der Vorzug gewährt werden [11]. Dennoch scheint die Inzidenz von VTEs unter beiden Substanzen gleich zu sein [18]. Es sind präparatespezifische

► **Tabelle 4** Zusammenfassung der verfügbaren Präparate zur medikamentösen Thromboseprophylaxe mit Dosierungsempfehlungen und Anpassung bei Niereninsuffizienz (nach [7, 20]).

Präparat	Dosierung Prophylaxe	Therapie	Niereninsuffizienz
<b>Heparine</b> Unfraktioniertes Heparin (UFH)	5000 IE 2–3 × tgl. 7500 IE 2 × tgl.	5000 IE Bolus, dann aPTT gesteuert (1,5 bis 2 mal der Norm)	Goldstandard
Niedermolekulare Heparine (NMH) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Certoparin (Mono.Embolex®)</li> <li>▪ Dalteparin (Fragmin®)</li> <li>▪ Enoxparin (Clexane®)</li> </ul>	3000 IE s. c. 1 × tgl. 5000 IE s. c. 1 × tgl. 2000/4000 IE s. c. 1 × tgl.	8000 IE s. c. 2 × tgl. 100 od. 200 IE s. c. 2 bzw. 1 × tgl. 1 mg pro kg KG s. c. 2 × tgl.	Akkumulationsgefahr Akkumulationsgefahr GFR < 30 ml/min, nur 3000 IE 1 × tgl., Anti-FXa-Monitoring
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nadroparin (Fraxiparin®)</li> <li>▪ Reviparin (Clivarin®)</li> <li>▪ Tizaparin (Innohep®)</li> </ul>	2850 IE s. c. 1 × tgl. 0,25 ml (= 1432 IE) s. c. 1 × tgl. 3500 IE s. c. 1 × tgl.	Gewichtsadaptiert Gewichtsadaptiert 175 IE pro kg KG	GFR < 30 ml/min nur im Rahmen einer Dialyse anwenden, Anti-FXa-Monitoring GFR < 30 ml/min Anti-FXa-Monitoring ab GFR < 20 ml/min Akkumulationsgefahr
<b>Faktor Xa-Inhibitor</b> (Subcutan) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fondaparinux (Arixtra®)</li> </ul>	2,5 mg 1 × tgl.	7,5 mg 1 × tgl. (zwischen 50 bis 100 KG)	Prophylaxe bei GFR 20–50 ml/min: 1,5 mg 1 × tgl., Therapie bei GFR < 30 KI
<b>Orale Faktor Xa-Inhibitoren</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rivaroxaban (Xarelto®)</li> <li>▪ Arixtra (Eliquis®)</li> <li>▪ Edoxaban (Lixiana®)</li> </ul>	Zur Prophylaxe nach Knie- und Hüftgelenkersatz: 10 mg 1 × tgl. Zur Prophylaxe nach Knie- und Hüftgelenkersatz: 2,5 mg 2 × tgl.	15 mg 2 × tgl. für die ersten 21 Tage, dann 20 mg 1 × tgl. 10 mg 2 × tgl. für die ersten 7 Tage, dann 5 mg 2 × tgl. NMH, UFH oder FDX mind. 5 Tage, dann 60 mg 1 × tgl.	Dosisanpassung ab GFR < 50 ml/min möglich, < 15 ml/min KI Mit Vorsicht anwenden ab GFR < 30 ml/min, < 15 ml/min KI
<b>Direkte Thrombininhibitoren</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dabigatran (Pradaxa®)</li> </ul>	Zur Prophylaxe nach Knie- und Hüftgelenkersatz: 110 mg 2 × tgl.	NMH, UFH oder FDX mind. 5 Tage, dann 150 mg 2 × tgl.	GFR < 30 ml/min KI
<b>Cumarinderivate</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Phenprocoumon</li> <li>▪ Warfarin</li> </ul>	INR 2–3 INR 2–2,5	INR 2–3 INR 2–3	relative KI relative KI

Die in der Tabelle aufgeführten Informationen entstammen den Fachinformationen der jeweiligen Medikamente, wie sie vom Hersteller zur Verfügung gestellt werden und sind ohne Gewähr.

Besonderheiten und Darreichungsformen der verschiedenen NMHs zu beachten. Die mittlere Halbwertszeit beträgt in prophylaktischer Anwendung ca. 4–6 Stunden. Ein Monitoring wird nicht empfohlen, ist aber mittels der Bestimmung des Anti-Faktor Xa möglich und nur bei bestimmten Indikationen erforderlich [11]. Eine dieser Indikationen stellt eine stark eingeschränkte Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min) dar, hier ist das Monitoring und ggf. eine Dosisreduktion oder Applikation von UFH zu erwägen [20, 11].

### Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II

Bei der Anwendung von Heparinen soll an das Risiko einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT II) gedacht werden, insbesondere wenn Hinweise auf eine VTE unter Heparin bestehen. Unter der Anwendung von NMH wird deutlich seltener eine HIT II beobachtet als unter UFH (Differenz von ca. einer Zehnerpotenz), daher sollte unter UFH eine regelmäßige Thrombozytenkontrolle erfolgen, welche nach den aktuellen Leitlinien unter NMH in der Regel entfallen kann. Die Leitliniengruppe gibt zu bedenken, dass ein Thrombozytenabfall in

diesem Fall ein plötzliches Ereignis ist, welches sich nicht durch starre Zeitvorgaben der Thrombozytenkontrolle erfassen lässt und dass das klinische Bild einer HIT II auch ohne gravierenden Thrombozytenabfall auftreten kann [11].

Bei einer HIT II handelt es sich um eine immunologisch vermittelte Thrombozytopenie, welche oft mit dem Auftreten von arteriellen und venösen Thrombosen einhergeht. Auch Hautnekrosen und entzündliche Areale um die Einstichstelle können auftreten [21]. Bei Verdacht auf einer HIT II sollte das verwendete Heparin unmittelbar abgesetzt werden und durch ein anderes nicht HIT II auslösendes Antikoagulum (z. B. Danaparoid, Agatroban) ersetzt werden [11].

### Fondaparinux

Ist ein synthetisch hergestelltes Pentasaccharid, welches mit einer HWZ von 17 bis 21 h antithrombinvermittelt spezifisch Faktor Xa inhibiert. Zur primären Thromboseprophylaxe besteht die Zulassung in einer Dosierung von einmal täglich 2,5 mg s. c., welche aufgrund renaler Ausscheidung bei einer Kreatinin-Clearance im Bereich von 20–50 ml/min auf 1,5 reduziert werden



sollte. Die Prophylaxe sollte frühestens 6 h postoperativ beginnen, dann ist sowohl die Wirksamkeit als auch das Sicherheitsprofil vergleichbar mit dem von Heparin. Aufgrund der Seltenheit einer HIT II kann auch bei Fondaparinux die Thrombozytenkontrolle entfallen [22, 11].

## Dauer der VTE-Prophylaxe

Die vorherige Empfehlung zur Beginn und Dauer einer prophylaktischen Antikoagulation wurde prinzipiell beibehalten. Die medikamentöse Thromboseprophylaxe sollte zeitnahe zur Risikosituation begonnen werden. In Europa (im Gegensatz zu Nordamerika) ist die präoperative (einmalige) Gabe von Heparin weit verbreitet. Jedoch gibt es keine zuverlässigen Daten, die einen Vorteil gegenüber dem postoperativen Beginn der Heparin-Gabe belegen, sodass insbesondere bei erhöhtem perioperativen Blutungsrisiko ein postoperativer Beginn möglich ist. Fondaparinux, Danaparoid, Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban werden grundsätzlich erst postoperativ verabreicht, wobei die medikamentenspezifischen Dosierungen und Zeitintervalle zu beachten sind. Die Dauer einer medikamentösen Prophylaxe soll sich anhand bestehender bzw. vorbestehender Risikofaktoren wie z. B. Immobilisation orientieren und falls notwendig auch ambulant fortgeführt werden. Allgemein entspricht die Dauer der medikamentösen Thromboseprophylaxe bei laparoskopischen und minimalchirurgischen Eingriffen denen der entsprechenden offenen Verfahren. In den aktuellen Leitlinien lassen sich für die großen Operationen der Allgemeinchirurgie, der orthopädischen Chirurgie sowie für die Gynäko- und Urochirurgie präzise Zeitinteralle finden. Bei größeren Eingriffen im Bauch- und/oder Beckenbereich sollte immer für 7 Tage antikoaguliert werden. Als einer der wenigen dermatochirurgischen Eingriffe wird in den aktuellen Leitlinien die Varizenchirurgie erwähnt, hierbei sind Basismaßnahmen und Kompression des operierten Beins ausreichend, wenn keine weiteren Risikofaktoren vorliegen. Im Falle von Immobilisation und/oder stationärer Aufnahme sollte auch in diesen Fällen eine medikamentöse Thromboseprophylaxe erfolgen [11].

## Thromboseprophylaxe bei Verbrennungen, Steve-Johnson-Syndrom und toxischer epidermaler Nekrolyse

Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine medikamentöse Thromboseprophylaxe, wenn es durch das Ausmaß der Verbrennung zu einer Immobilisation kommt oder weitere Risikofaktoren vorliegen. Der durch Verbrennungen bedingt prothrombotische Effekt wird durch Hypovolämie, Verlust antikoagulatorischer Proteine und Komplementaktivierung verursacht und kann zu schweren Mikrozirkulationsstörungen führen. Die Inzidenz für VTE bei schweren Verbrennungen liegt zwischen 0,2 bis 6%, das Risiko für eine LE bei 0,2 bis 1,2% [11, 23, 24]. Es ist anzunehmen, dass ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Verbrennung und dem Thromboserisiko besteht. Eine ähnliche Situation (Hypovolämie, Proteinverlust, Komplementaktivierung) findet sich bei dem Steve-Johnson-

Syndrom (SJS) und der toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN). Daher ist auch in diesen Fällen, vor allem bei entsprechenden zusätzlichen Risikofaktoren eine medikamentöse Thromboseprophylaxe angebracht [20].

## Thromboseprophylaxe bei internistischen Komorbiditäten

Die Datenlage bezüglich der Thromboseprophylaxe bei internistischen Patienten ist deutlich schlechter als bei chirurgischen Patienten, dennoch findet man hierzu klare Empfehlungen in den Leitlinien, die sich seit der letzten Auflage nicht geändert haben. Bei stationären Patienten im Rahmen akuter internistischer Erkrankungen mit Bettlägerigkeit soll eine medikamentöse Thromboseprophylaxe mit NMH (Hochrisikoprophylaxedosis) oder Fondaparinux für 6–14 Tage oder für den Zeitraum des stationären Aufenthalts erfolgen. Bei internistischen Patienten mit Bettlägerigkeit findet sich eine TVT-Rate von 11–15%. Zusätzliche Risikofaktoren sind Sepsis, Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) und exazerbierte COPD [11]. Ähnliche Situationen können sich auch bei dermatologischen Krankheitsbildern wie z. B. bullöses Pemphigoid, Dekubitus, Erysipel und Ulcera cruris finden [20].

Bei stationärer Behandlung im Rahmen maligner Erkrankungen (ohne Operation) soll eine medikamentöse Thromboseprophylaxe mit NMH oder Fondaparinux für die Dauer des gesamten Krankenhausaufenthaltes erfolgen. Hospitalisierte Tumorpatienten haben ein TVT-Risiko von bis zu 20% [25, 26], wobei sich unterschiedliche Angaben in der Literatur finden lassen. Dennoch zählt die VTE zu einer der häufigsten Todesursachen von Patienten mit malignen Erkrankungen. Die Ursachen dafür finden sich u. a. in den prokoagulatorischen Veränderungen bei malignen Erkrankungen (z. B. paraneoplastisches Syndrom) sowie in der Behandlung (z. B. Chemotherapie, Katheter). Das Ausmaß der Risikoerhöhung ist zudem abhängig von der Tumorart, der Tumorausdehnung und dem Therapiestadium [11].

## Fazit

Die VTE als ernstzunehmende Komplikation ist aufgrund des demografischen Wandels sowie der zunehmenden operativen Möglichkeiten auch für die dermatologische Praxis von Bedeutung. Die aktuellen S3-Leitlinien geben allgemeine Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe für die Gebiete der operativen und nicht-operativen Medizin basierend auf dem patientenindividuellen dispositionellen und expositionellen Risiko. Generell werden Basismaßnahmen und ab einem mittleren Risiko eine medikamentöse Thromboseprophylaxe empfohlen. Eine generelle Empfehlung für Thromboseprophylaxestümpfe gibt es nicht mehr.

## Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- [1] Koton S, Schneider AL, Rosamond WD et al. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. *JAMA* 2014; 312: 259–268
- [2] Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR et al. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med* 2013; 126: 13–21
- [3] Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2016; 41: 3–14
- [4] Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 381–453
- [5] Gould MK, Garcia DA, Wren SM et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 227–277
- [6] Jalaie H, Schleimer K, Barbati ME et al. Interventional treatment of postthrombotic syndrome. *Gefasschirurgie* 2016; 21: 37–44
- [7] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2 Leitlinien: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. (Stand 10.10.2015)
- [8] Bottaro FJ, Ceresetto JM, Emery J et al. Cross-sectional study of adherence to venous thromboembolism prophylaxis guidelines in hospitalized patients. The Trombo-Brit study. *Thrombosis Journal* 2012; 10: 7
- [9] Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF. ENDORSE Investigators et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371: 387–394
- [10] Guyatt GH, Akl EA, Crowther M et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: 7–47
- [11] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). 2. Aufl. (Stand 15.10.2015)
- [12] Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie zum Umgang mit Antikoagulation bei Operationen an der Haut. (Stand 25.11.2014)
- [13] Dahlbäck B. Inherited resistance to activated protein C, a major cause of venous thrombosis, is due to a mutation in the factor V gene. *Hæmostasis* 1994; 24: 139–151
- [14] Rompel R, Rabe E, Hackert I et al. Special aspects for preventing thromboembolism in surgical dermatology. *Hautarzt* 2002; 53: 179–182
- [15] Wetsrich GH, Haas SB, Masca P et al. Meta-analysis of thromboembolic prophylaxis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg BR* 2000; 82: 795–800
- [16] Dennis M, Sandercock P, Reid J et al. CLOTS Trials Collaboration. The effect of graduated compression stocking on long term outcomes after stroke: the CLOTS trials 1 and 2. *Stroke* 2013; 44: 1075–1079
- [17] Dennis M, Sandercock P, Reid J et al. CLOTS Trials Collaboration. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 516–524
- [18] Haas S, Wolf H, Kakkar AK et al. Prevention of fatal pulmonary embolism and mortality in surgical patients: a randomized double-blind comparison of LMWH with unfractionated heparin. *Thromb Haemost* 2005; 94: 814–819
- [19] Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1565–1574
- [20] Meyer V, Schneider SW, Görges T. Dermatologic aspects of anticoagulation. *Hautarzt* 2010; 61: 705–718
- [21] Falvo N, Bonithon-Kopp C, Rivron Guillot K. RIETE Investigators et al. Heparin-associated thrombocytopenia in 24,401 patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1761–1768
- [22] Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI et al. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1833–1840
- [23] Fecher AM, O'Mara MS, Goldfarb IW et al. Analysis of deep vein thrombosis in burn patients. *Burns* 2004; 30: 591–593
- [24] Barret JP, Dziewulski PG. Complications of the hypercoagulable status in burn injury. *Burns* 2006; 32: 1005–1008
- [25] Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol* 2005; 16: 696–701
- [26] Marks MA, Engels EA. Venous thromboembolism and cancer risk among elderly adults in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 774–783