Venöse Thromboembolie

Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	Thomas Bauer (OKL), Margarete Moyses (OKL)
Leitlinie geprüft von:	Elisabeth Fabian (OKL), Jörg Jabkowski (OKL), Ernst Rechberger (RI), Ansgar Weltermann (TZ)
Fachliche Freigabe:	Margarete Moyses Revision: 03.12.2024

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb der angeführten Organisationen und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.
Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

1 Allgemeines 2
2 Diagnostik und Scoring 3
2.1 Verdacht auf akute tiefe Venenthrombose ... 3
2.2 Verdacht auf Pulmonalembolie ... 4
3 Behandlungsplan 5
3.1 Akute Bein- oder Armvenenthrombose - Initiale Behandlung (in den ersten 5 Tagen nach Diagnosestellung) ... 5
3.2 Sekundärprophylaxe nach Bein- oder Armvenenthrombose ab Tag 6 nach Diagnose ... 7
3.3 Thrombophlebitis oder Muskelvenenthrombose ... 9
3.4 Hochrisiko Pulmonalembolie – Akutbehandlung die ersten 5 Tage nach Diagnosestellung ... 10
3.5 Pulmonalembolie mit mittlerem/niedrigem Risiko – Akutbehandlung die ersten 5 Tage nach Diagnosestellung ... 11
3.6 Sekundärprophylaxe und Nachsorge nach Pulmonalembolie (PE) ... 12
3.7 Postthrombotisches Syndrom ... 14
4 Besondere klinische Situationen ... 15
4.1 Diagnostik der Pulmonalembolie bei Schwangeren ... 15
4.2 Therapie der Rezidivthrombose unter laufender Antikoagulation ... 15
4.3 Inzidentell detektierte (asymptomatische) Pulmonalembolie ... 15
4.4 Therapie der Katheterassoziierten Thrombose ... 16
4.5 Portal/Pfortader-, Mesenterial- , Milz- oder Lebervenenthrombose ... 16
4.6 Wechselwirkungen der DOACs mit anderen Medikamenten ... 16
4.7 Laborkontrolle von niedermolekularen Heparinen und DOACs ... 17
4.8 Dosierung niedermolekularer Heparine bei Thrombopenie ... 19
4.9 Risikoscores ... 20
4.9.1 $D_2A_1S_1H_2$-Score ... 20
4.9.2 Vienna Prediction Model ... 21
4.9.3 Khorana Score ... 21
4.10 Thromboseprophylaxe bei COVID 19 Erkrankung (14) ... 21
4.11 Antiphospholipidsyndrom (APS) ... 22
5 Verlaufskontrolle und Nachsorge ... 23
6 Dokumentation und Qualitätsparameter ... 23
7 Literatur/Quellenangaben ... 23
Anhang: Studienblatt (optional) ... 26
Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional) ... 26

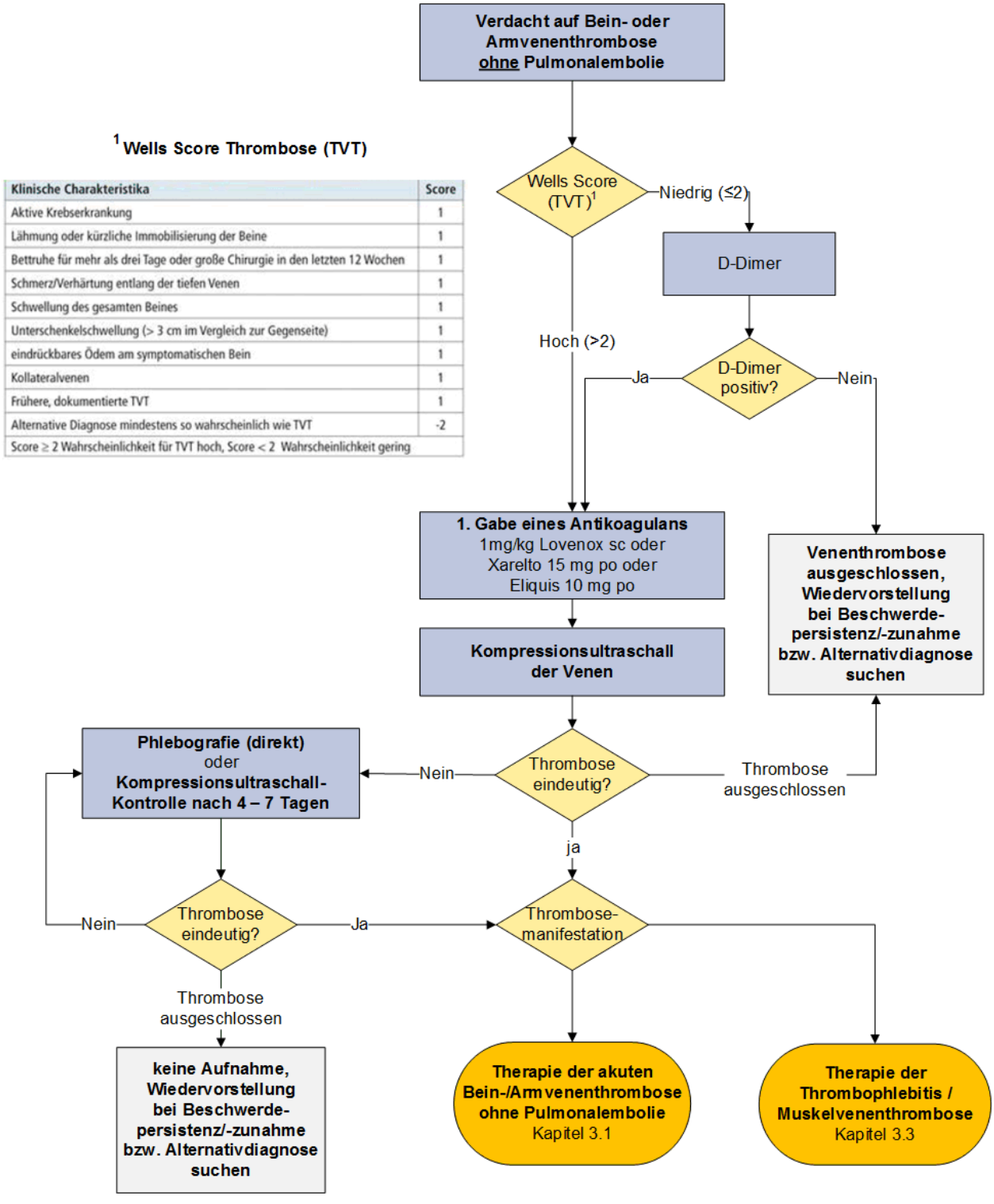
1 Allgemeines

---

2 Diagnostik und Scoring

2.1 Verdacht auf akute tiefe Venenthrombose

Die Leitlinie ist bei Patienten mit dem Verdacht auf eine Bein- oder Armvenenthrombose anzuwenden, bei denen klinisch **KEIN** Hinweis auf eine Pulmonalembolie besteht. Bei Verdacht auf PE kommt die Leitlinie Pulmonalembolie (Kapitel 2.2) zur Anwendung. Bei Fehlen klinischer PE-Symptome ist ein Screening auf eine asymptomatische Pulmonalembolie nicht indiziert.

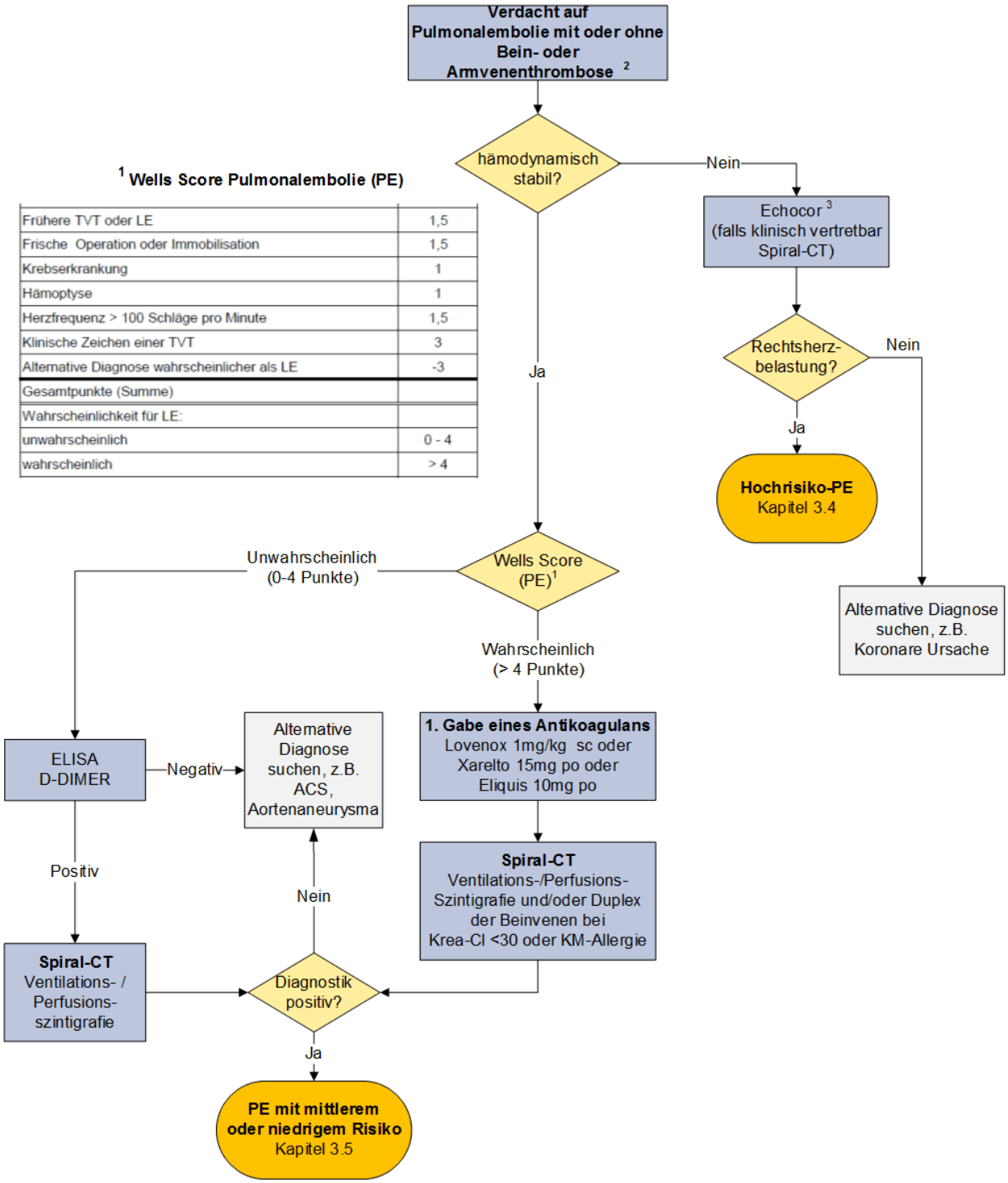


[1] **Wells Score Thrombose (TVT)**

Klinische Charakteristika	Score
Aktive Krebserkrankung	1
Lähmung oder kürzliche Immobilisierung der Beine	1
Bettruhe für mehr als drei Tage oder große Chirurgie in den letzten 12 Wochen	1
Schmerz/Verhärtung entlang der tiefen Venen	1
Schwellung des gesamten Beines	1
Unterschenkelschwellung (> 3 cm im Vergleich zur Gegenseite)	1
eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1
Kollateralvenen	1
Frühere, dokumentierte TVT	1
Alternative Diagnose mindestens so wahrscheinlich wie TVT	-2
Score ≥ 2 Wahrscheinlichkeit für TVT hoch, Score < 2 Wahrscheinlichkeit gering	

2.2 Verdacht auf Pulmonalembolie

Die Leitlinie soll bei Patienten mit dem Verdacht auf Pulmonalembolie angewendet werden. Bei Patienten mit Verdacht auf eine Bein- oder Armvenenthrombose, bei denen klinisch **KEIN** Hinweis auf eine Pulmonalembolie besteht, kommt die Leitlinie Venenthrombose (siehe Kapitel 2.1) zur Anwendung.



[1] **Wells Score Pulmonalembolie (PE)**

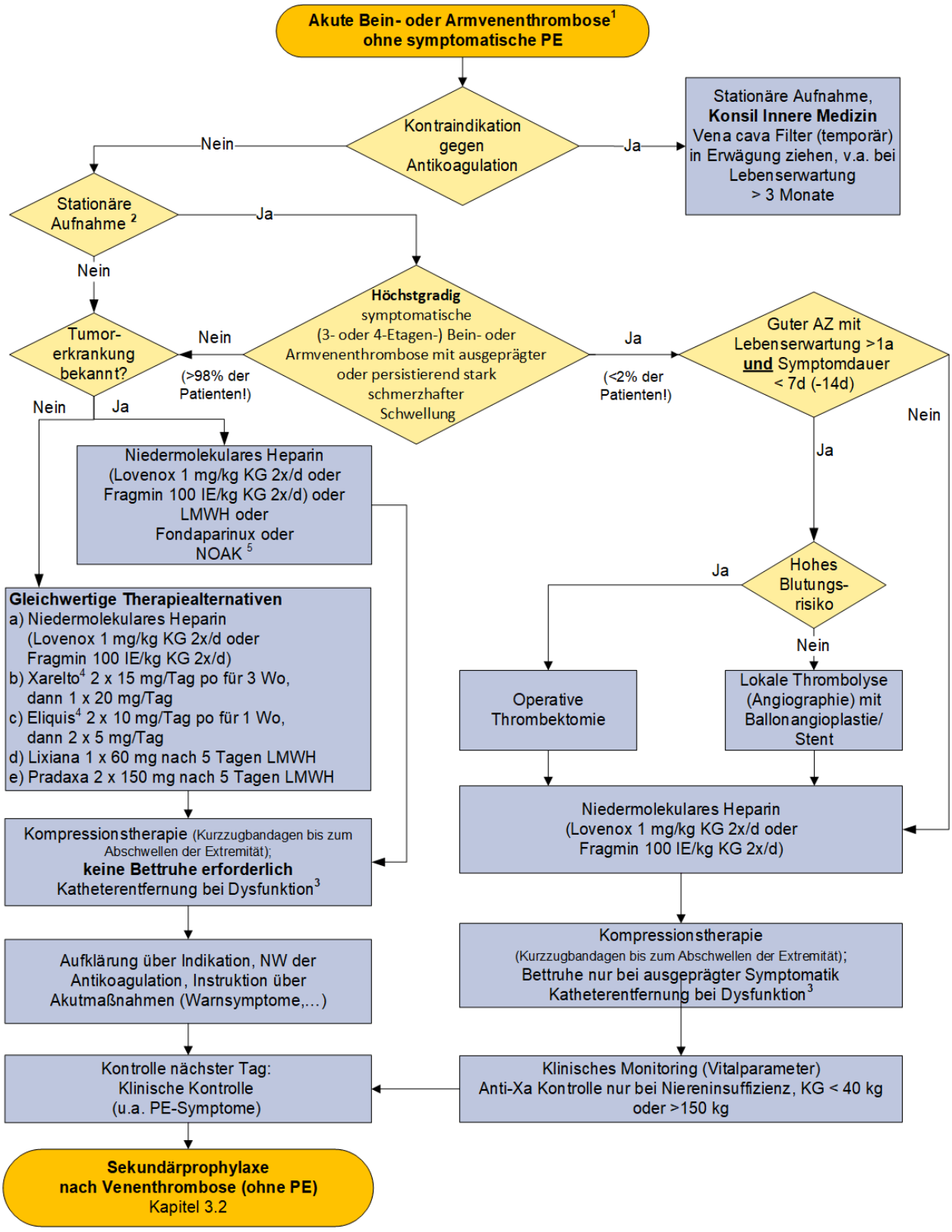
Frühere TVT oder LE	1,5
Frische Operation oder Immobilisation	1,5
Krebserkrankung	1
Hämoptyse	1
Herzfrequenz > 100 Schläge pro Minute	1,5
Klinische Zeichen einer TVT	3
Alternative Diagnose wahrscheinlicher als LE	-3
Gesamtpunkte (Summe)	
Wahrscheinlichkeit für LE:	
unwahrscheinlich	0 - 4
wahrscheinlich	> 4

[2] Diagnostik bei Schwangeren siehe Kap. 4.1

[3] Spiral-CT zur Diagnosesicherung durchführen, sobald die klinische Situation dies erlaubt.

3 Behandlungsplan

3.1 Akute Bein- oder Armvenenthrombose - Initiale Behandlung (in den ersten 5 Tagen nach Diagnosestellung)



[1] **Eine therapiepflichtige Armvenenthrombose ist nach den ACCP-Guidelines** als eine Thrombose der V. axillaris oder der mehr proximalen Venen (V. brachiocephalica, V. subclavia, V. jugularis interna oder V. cava superior) definiert. Eine isolierte Thrombose der V. brachiales kann mittels Antikoagulation behandelt werden; alternativ kann bei geringer Symptomatik auf eine therapeutische Antikoagulation verzichtet werden, wenn Verlaufskontrollen mittels Duplexsonographie zum Ausschluss einer Propagation in die V. axillaris erfolgen.

[2] **Stationäre Aufnahme u.a. erforderlich bei:**

- 4-Etagenthrombose
- stark symptomatische 3-Etagenthrombose
- erhöhtes Blutungsrisiko (u.a. Krea > 2 mg/dl)
- (V.a.) tumorassoziierte Thrombose
- Katheter-assoziierte Thrombose
- ausgeprägte Co-Morbidität
- mangelnde Compliance
- keine ambulante Antikoagulantientherapie möglich

[3] **Katheterdysfunktion:** Für die meisten Patienten mit ZVK-assozierter Thrombose (temporärer Katheter, Hickmann, Port-a-Cath) der oberen Extremität ist eine Entfernung des Katheters nicht notwendig, solange keine Dysfunktion des Katheters besteht und der Katheter noch weiter benötigt wird.

[4] **Für die Verordnung von Xarelto® (Rivaroxaban), Eliquis® (Apixaban), Lixiane® (Edoxaban) od. Pradaxa® (Dabigatran) ist Voraussetzung**, dass eine Co-Medikation mit einer Substanz ausgeschlossen wird, die ein starker Inhibitor oder Induktor von CYP 3A4 ist (Kapitel 4.5).

[5] Unterschiedlich belastbare Datenlage nur für FXa nach mind. 5 Tage parent. AK f. Edoxaban; f. Rivaroxaban + Apixaban auch ohne vorherige parent. AK.

3.2 Sekundärprophylaxe nach Bein- oder Armvenenthrombose ab Tag 6 nach Diagnose

Die Therapie sollte vorzugsweise mit einem direktem, oralen Antikoagulans (DOAC) erfolgen (lt. ACCP Update 2016 einer VKA-Therapie vorzuziehen). Bei einer unbefristeten Sekundärprophylaxe ab dem 6. Monat soll Apixaban in einer Dosierung von 2x 2,5mg und Rivaroxaban in einer Dosierung von 1x 10mg verabreicht werden. Nach tumorassoziierter Thrombose ist eine Sekundärprophylaxe mit niedermolekularem Heparin oder Lixiana 60mg po OD Standard.

Bei jeder Antikoagulation Überprüfung der Anamnese hinsichtlich Blutungsrisiko und (relativer) Kontraindikationen gegen Antikoagulantien: florides GI-Ulcus, bzw. GI-Blutung in der Anamnese, schwere Gerinnungsstörung, cerebrale Blutung, rezente OP, Trauma oder Geburt. **Patientenaufklärung & Ausweis.**

Antikoagulation mit direkten oralen Antikoagulantien (DOAC)
Bei den DOACs ist auf Kontraindikationen zu achten, die durch Wechselwirkungen bedingt sind (Kapitel 4.5).

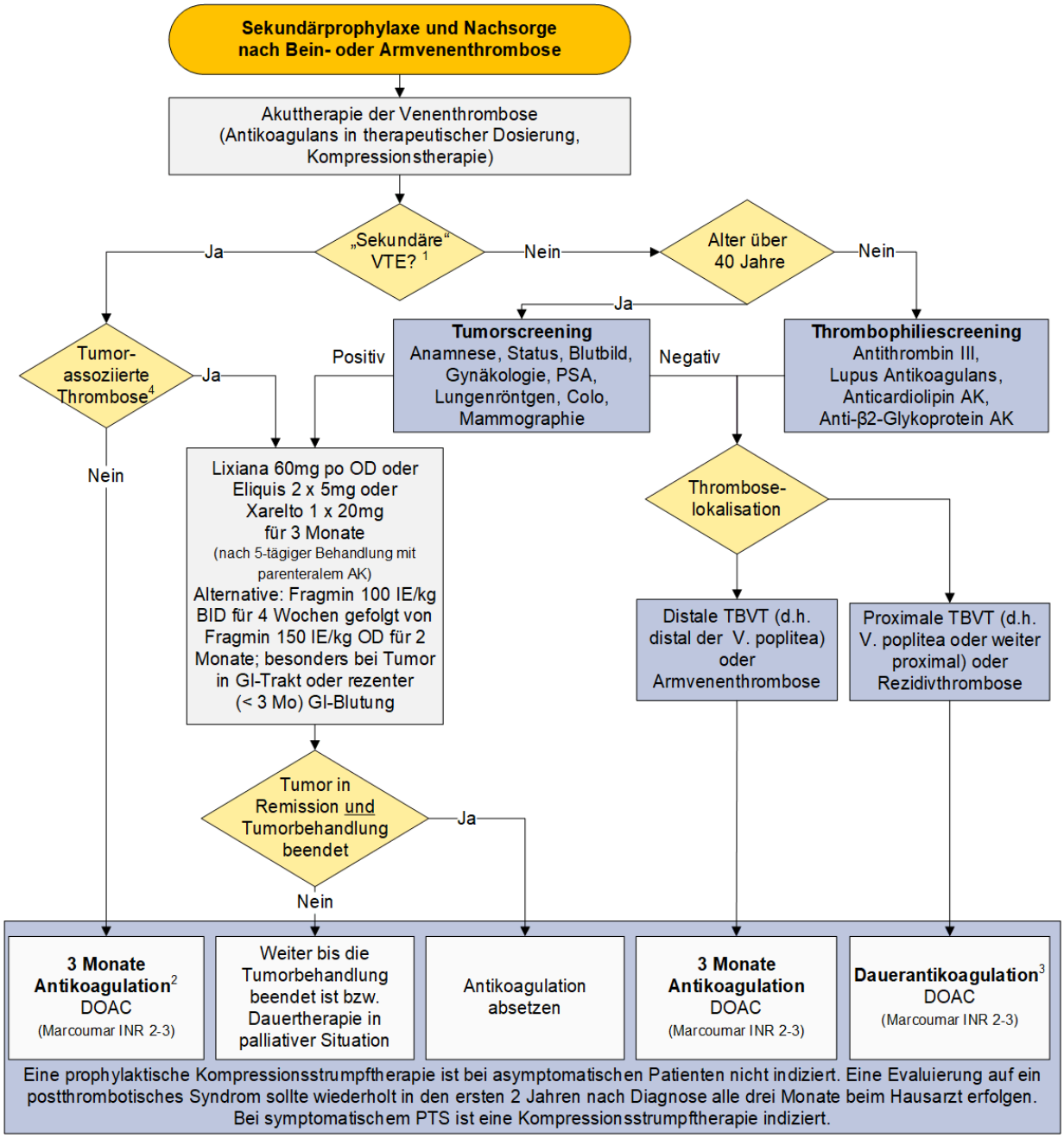
(1) **Xarelto® (Rivaroxaban)**: 2 x 15 mg Rivaroxaban für 3 Wochen; anschließend 1 x 20 mg Rivaroxaban. Kontraindikation bei CrCl <15 ml/min. Anwendung mit Vorsicht bei Krea-Cl 15-29ml/min. Dosisreduktion von 20mg auf 15mg bei Krea-Cl 30-49ml/min, sofern das abgeschätzte Blutungsrisiko des Patienten höher ist, als das Risiko für VTE Rezidiv. Wenn eine Langzeitprophylaxe indiziert ist, sollte Rivaroxaban in einer Dosierung von 1x täglich 10 mg nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit 1x täglich 20 mg erfolgen.

(2) **Eliquis® (Apixaban)**: 2 x 10 mg Apixaban für 1 Woche; anschließend 2 x 5 mg Apixaban. Kontraindikation bei GFR < 15 ml/min. Dosisreduktion auf 2x2,5 mg bei Patienten mit Serum-Kreatinin ≥1,5 mg/dl, die ≥80 Jahre alt sind oder ein KG ≤60 kg haben. Wenn eine Langzeitprophylaxe indiziert ist, sollte Apixaban in einer Dosierung von 2x täglich 2,5 mg nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit 2x täglich 5 mg erfolgen. Falls initial niedermolekulares Heparin gegeben wurde, erfolgt die 1. Gabe von Apixaban 12 Stunden nach der letzten Heparingabe.

(3) **Lixiana® (Edoxaban)**: Nach initialer Anwendung eines parenteralen Antikoagulans über mindestens 5 Tage beträgt die empfohlene Dosis 60 mg Edoxaban einmal täglich. Die 1. Gabe von Edoxaban erfolgt 12 Stunden nach der letzten Gabe des niedermolekularen Heparin. Dosisreduktion aus 30 mg Edoxaban bei CrCL 15 – 50 ml/min, Körpergewicht ≤60 kg, Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol.

(4) **Pradaxa® (Dabigatran)**: Dabigatran erst nach einer zumindest 5-tägigen Behandlung mit niedermolekularem Heparin einzusetzen! Die 1. Gabe von Dabigatran erfolgt 12 Stunden nach der letzten Gabe des niedermolekularen Heparin. Standarddosierung: 2 x 150 mg Dabigatran. Reduktion auf 2 x 110 mg bei Alter ≥80 Jahre, bei gleichzeitiger Therapie mit Verapamil oder bei hohem Blutungsrisiko (u.a. Gastritis, GERD) und mäßig eingeschränkter Nierenfunktion. Bei einer GFR <30 ml/min ist Dabigatran kontraindiziert.

Antikoagulation mit Vit K Antagonisten Beginn der oralen Antikoagulation (Marcoumar) bei Diagnosestellung. (Überlappende) Fortführung der Heparintherapie bis INR für 24 h im therapeutischen Bereich liegt (INR 2-3), jedoch mindestens 5 Tage.



[1] **Definition „Sekundäre VTE"**: größere Operation, Gips, Trauma oder Spitalsaufenthalt innerhalb der letzten 12 Wo; Pille oder Hormonersatztherapie; Reise >8h innerhalb der letzten 4 Wo; Tumor-assoziierte Thrombose.

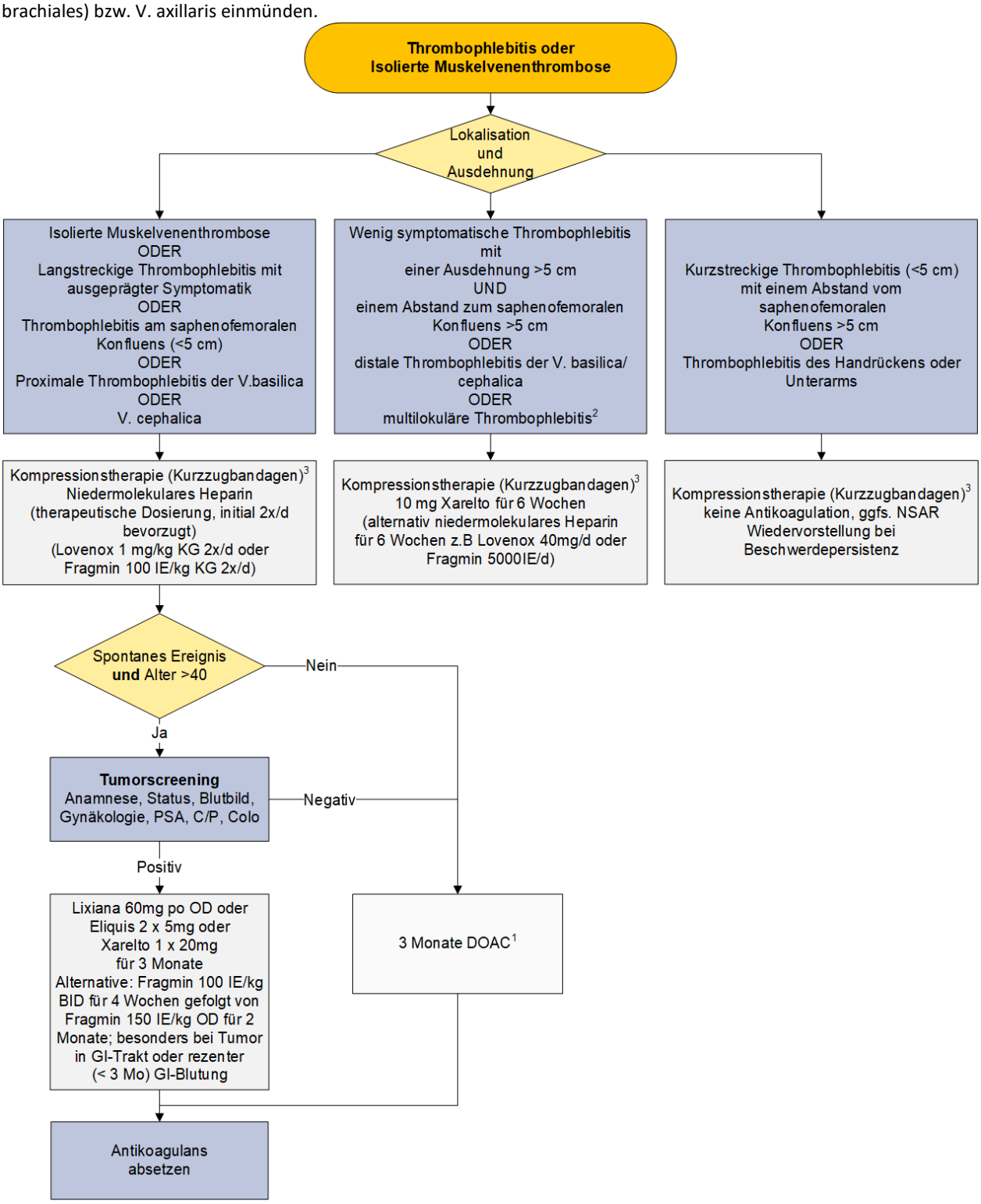
[2] **Zentralvenöser Katheter** Falls die Pulmonalembolie durch eine Armvenenthrombose bei zentralvenösen Katheteter (ZVK, Apheresekatheter,…) bedingt war, ist eine Entfernung des Katheters nicht notwendig, so lange dieser funktioniert. Solange der Katheter in situ bleibt, sollte die Antikoagulation fortgeführt werden. Die Mindestdauer der Antikoagulation beträgt 3 Monate.

[3] **Anmerkung zur Dauerantikoagulation:** Reevaluierung nach 3 Monaten (keine Duplexkontrolle nach drei Monaten, da die Rezidive oft im kontralateralen Bein auftreten) und dann jährlich bzgl. Indikation für Langzeitantikoagulation: Nur bei Patienten nach einer ersten spontanen proximalen Beinvenenthrombose (ab V. politea), bei denen das Blutungsrisiko gering ist und bei denen eine gute Compliance unter einem direkten, oralen Antikoagulans gegeben ist, ist eine Langzeitantikoagulation sinnvoll. Der Patientenwunsch sollte berücksichtigt werden; zur Berechnung des Rezidivrisikos kann der D2A1S1H-2-Score oder das Vienna Prediction Model herangezogen werden (siehe 4.8.1). Patienten mit Antiphospholipid-AK Syndrom (APLS) sollten einen Vit K Antagonisten erhalten; der Nachweis des APLS sollte wiederholt erfolgen.

[4] **Definition der „Tumorassoziierten Thrombose"**: Unter einer tumorassoziierten Thrombose wird eine Thrombose verstanden, die in einem engen zeitlichen Kontext mit der Diagnose einer Tumorerkrankung steht (3 Monate vor oder nach Tumordiagnose) ODER die Tumorerkrankung bzw. Tumorbehandlung anzunehmender Auslöser für die Thrombose ist ODER ein Khorana-Score ≥3 (siehe 4.8.2) vorliegt. Bei Patienten mit einer „chronischen" Tumorerkrankung, die per se ein niedriges Thromboserisisiko aufweist, ist keine mehrmonatige subkutane LMWH-Therapie notwendig (Beispiele: CLL in Stadium Binet A; Prostatakarzinom oder Brustkrebs unter gut ansprechender Hormontherapie, Schilddrüsen-Ca, Nierenzellkarzinom,...). Für diese Patienten kann alternativ ein direktes orales Antikoagulans (Edoxaban, Rivaroxaban, Apixaban) oder DOAK oder in Ausnahmefällen ein Vitamin K Antagonist oder unter Berücksichtigung der Wechselwirkungen (siehe Kapitel 4.5) Anwendung finden.

3.3 Thrombophlebitis oder Muskelvenenthrombose

Die folgende Leitgraphik ist auf Thrombophlebitiden der unteren und oberen Extremität anwendbar. Der Rückfluss des Blutes aus der oberen Extremität erfolgt über die superficiale V. basilica und V. cephalica, die in die tiefen Armvenen (Vv. brachiales) bzw. V. axillaris einmünden.

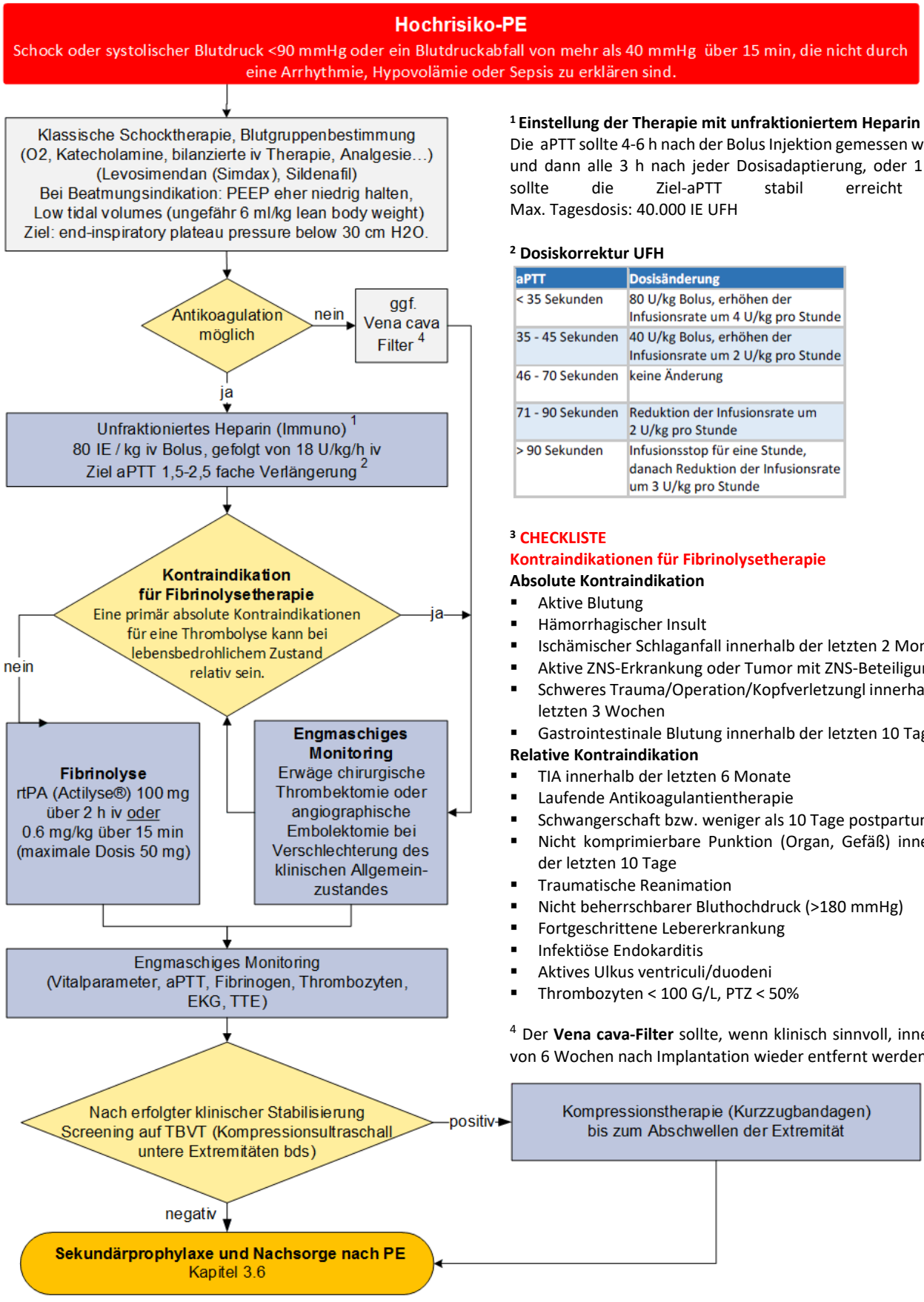


[1] In Analogie zur Effektivität in der Behandlung der tiefen Venenthrombose ist es vertretbar, dass ein direktes orales Antikoagulans (DOAC) in der Indikation „Thrombophlebitis“ im Off-label-Use als Alternative zu einem VKA-Antagonisten oder therapeutisch dosiertem niedermolekularen Heparin Anwendung findet. Für die Verordnung eines DOAC sind die Empfehlungen der Fachinformation zu beachten.

[2] Tumorscreening, falls keine chronisch venöse Insuffizienz/Varikositias.

[3] Kompressionstherapie solange symptomatisch.

3.4 Hochrisiko Pulmonalembolie – Akutbehandlung die ersten 5 Tage nach Diagnosestellung



[1] Einstellung der Therapie mit unfraktioniertem Heparin
Die aPTT sollte 4-6 h nach der Bolus Injektion gemessen werden und dann alle 3 h nach jeder Dosisadaptierung, oder 1 x tgl. sollte die Ziel-aPTT stabil erreicht ist. Max. Tagesdosis: 40.000 IE UFH

[2] Dosiskorrektur UFH

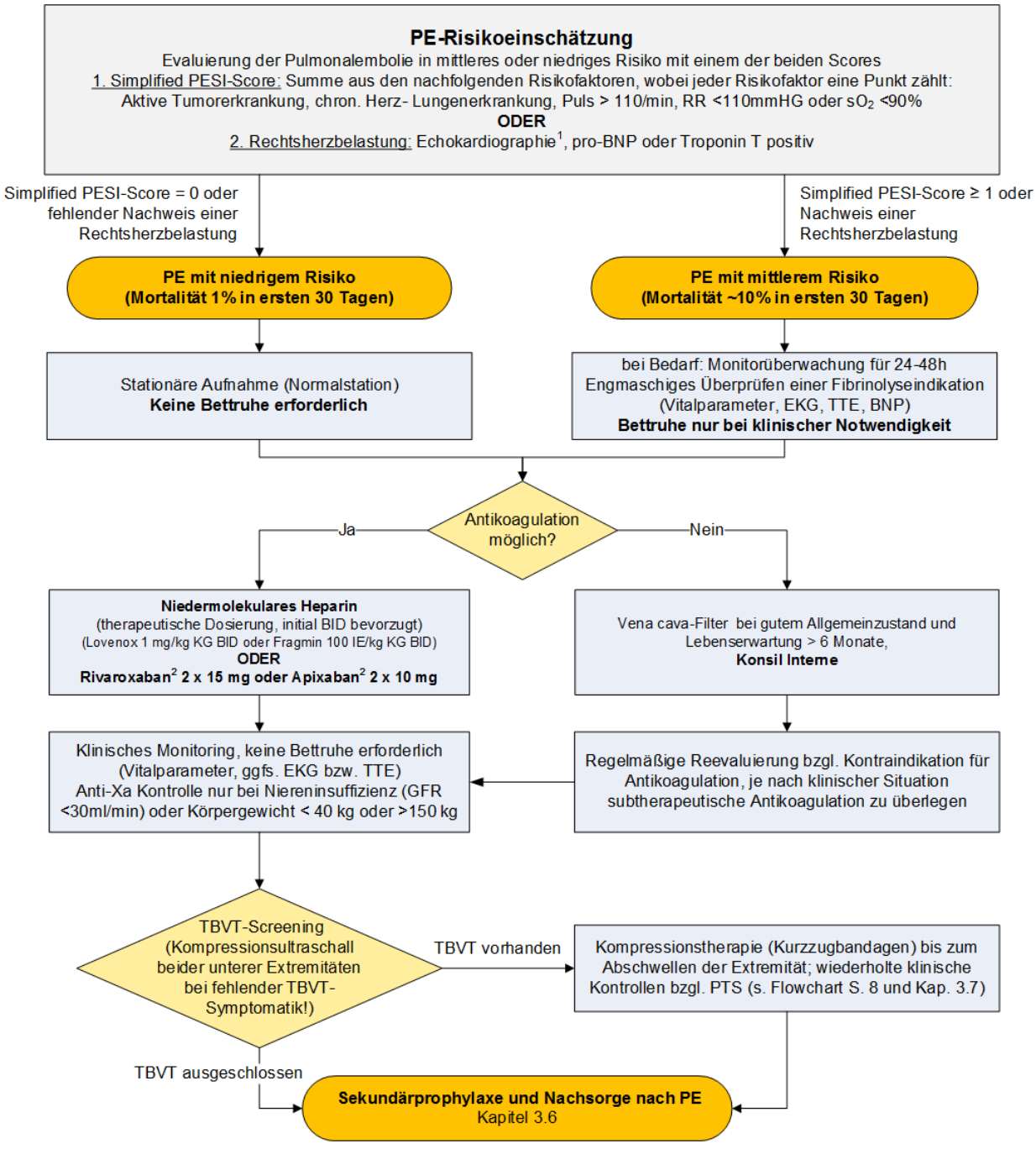
aPTT	Dosisänderung
< 35 Sekunden	80 U/kg Bolus, erhöhen der Infusionsrate um 4 U/kg pro Stunde
35 - 45 Sekunden	40 U/kg Bolus, erhöhen der Infusionsrate um 2 U/kg pro Stunde
46 - 70 Sekunden	keine Änderung
71 - 90 Sekunden	Reduktion der Infusionsrate um 2 U/kg pro Stunde
> 90 Sekunden	Infusionsstop für eine Stunde, danach Reduktion der Infusionsrate um 3 U/kg pro Stunde

[3] CHECKLISTE
Kontraindikationen für Fibrinolysetherapie
Absolute Kontraindikation
- Aktive Blutung
- Hämorrhagischer Insult
- Ischämischer Schlaganfall innerhalb der letzten 2 Monate
- Aktive ZNS-Erkrankung oder Tumor mit ZNS-Beteiligung
- Schweres Trauma/Operation/Kopfverletzungl innerhalb der letzten 3 Wochen
- Gastrointestinale Blutung innerhalb der letzten 10 Tage

Relative Kontraindikation
- TIA innerhalb der letzten 6 Monate
- Laufende Antikoagulantientherapie
- Schwangerschaft bzw. weniger als 10 Tage postpartum
- Nicht komprimierbare Punktion (Organ, Gefäß) innerhalb der letzten 10 Tage
- Traumatische Reanimation
- Nicht beherrschbarer Bluthochdruck (>180 mmHg)
- Fortgeschrittene Lebererkrankung
- Infektiöse Endokarditis
- Aktives Ulkus ventriculi/duodeni
- Thrombozyten < 100 G/L, PTZ < 50%

[4] Der **Vena cava-Filter** sollte, wenn klinisch sinnvoll, innerhalb von 6 Wochen nach Implantation wieder entfernt werden.

3.5 Pulmonalembolie mit mittlerem/niedrigem Risiko – Akutbehandlung die ersten 5 Tage nach Diagnosestellung



[1] **Zeichen der RVD in der Echokardiographie:** RV Dilatation (TTE oder CT), Hypokinesie, erhöhte RV/LV Ratio, beschleunigte Regurgation über TK, Thrombus im rechten Herzen. Weil es keine allgemeingültige Definition einer Rechtsherzbelastung gibt, erfordert eine Niedrigrisiko-PE eine unauffällige Rechtsherzfunktion.

[2] **Für die Verordnung von Rivaroxaban, Apixaban oder Edoxaban** ist u.a. Voraussetzung, dass eine Co-Medikation mit einer Substanz ausgeschlossen wird, die ein starker Inhibitor oder Induktor von CYP 3A4 (Kapitel 4.5) ist.

3.6 Sekundärprophylaxe und Nachsorge nach Pulmonalembolie (PE)

Die Therapie sollte vorzugsweise mit einem direktem, oralen Antikoagulans (DOAC) erfolgen (lt. ACCP Update 2016 einer VKA-Therapie vorzuziehen). Bei einer unbefristeten Sekundärprophylaxe ab dem 6. Monat ist Apixaban in einer Dosierung von 2x 2,5mg und Rivaroxaban in einer Dosierung von 1x 10mg po anzuwenden. Nach tumorassoziierter Thrombose ist eine Sekundärprophylaxe mit niedermolekularem Heparin oder Lixiana 60mg po OD Standard.

Bei jeder Antikoagulation Überprüfung der Anamnese hinsichtlich Blutungsrisiko und (relativer) Kontraindikationen gegen Antikoagulantien: florides GI-Ulcus, bzw. GI-Blutung in der Anamnese, schwere Gerinnungsstörung, cerebrale Blutung, rezente OP, Trauma oder Geburt. **Patientenaufklärung & Ausweis.**

Antikoagulation mit direkten oralen Antikoagulantien (DOAC)
Bei den DOACs ist auf Kontraindikationen zu achten, die durch Wechselwirkungen bedingt sind (Kapitel 4.5).

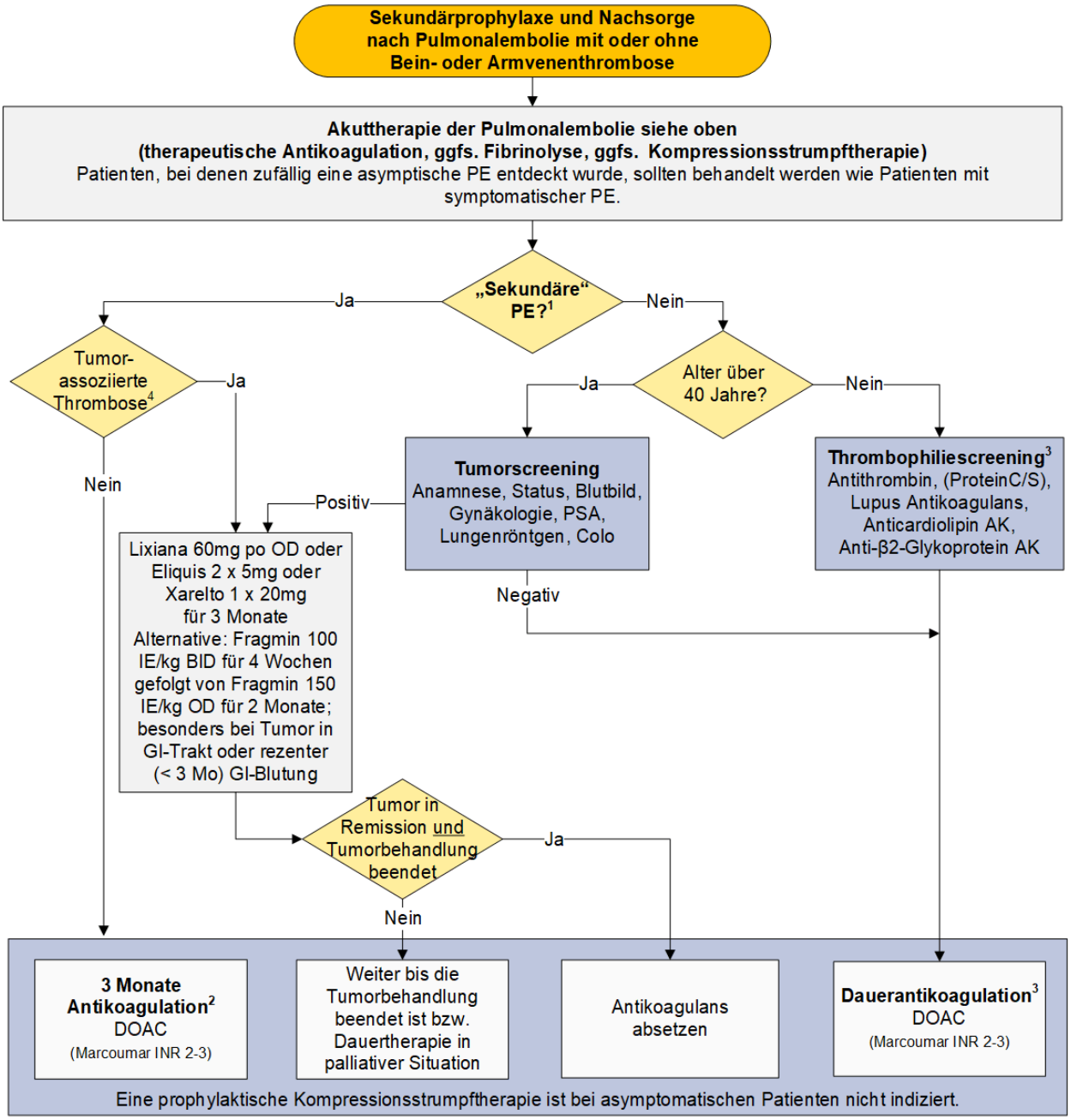
(1) **Xarelto® (Rivaroxaban)**: 2 x 15 mg Rivaroxaban für 3 Wochen; anschließend 1 x 20 mg Rivaroxaban. Kontraindikation bei CrCl <15 ml/min. Anwendung mit Vorsicht bei Krea-Cl 15-29ml/min. Dosisreduktion von 20mg auf 15mg bei Krea-Cl 30-49ml/min, sofern das abgeschätzte Blutungsrisiko des Patienten höher ist, als das Risiko für VTE Rezidiv. Wenn eine Langzeitprophylaxe indiziert ist, sollte Rivaroxaban in einer Dosierung von 1x täglich 10 mg nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit 1x täglich 20 mg erfolgen.

(2) **Eliquis® (Apixaban)**: 2 x 10 mg Apixaban für 1 Woche; anschließend 2 x 5 mg Apixaban. Kontraindikation bei GFR < 15 ml/min. Dosisreduktion auf 2 x 2,5 mg bei Patienten mit Serum-Kreatinin ≥1,5 mg/dl, die ≥80 Jahre alt sind oder ein KG ≤60 kg haben. Wenn eine Langzeitprophylaxe indiziert ist, sollte Apixaban in einer Dosierung von 2 x täglich 2,5 mg nach Abschluss einer 6-monatigen Behandlung mit 2 x täglich 5 mg erfolgen. Falls initial niedermolekulares Heparin gegeben wurde, erfolgt die 1. Gabe von Apixaban 12 Stunden nach der letzten Heparingabe.

(3) **Lixiana® (Edoxaban)**: Nach initialer Anwendung eines parenteralen Antikoagulans über mindestens 5 Tage beträgt die empfohlene Dosis 60 mg Edoxaban einmal täglich. Die 1. Gabe von Edoxaban erfolgt 12 Stunden nach der letzten Gabe des niedermolekularen Heparin. Dosisreduktion aus 30 mg Edoxaban bei CrCL 15 – 50 ml/min, Körpergewicht ≤60 kg, Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol.

(4) **Pradaxa® (Dabigatran)**: Dabigatran erst nach einer zumindest 5-tägigen Behandlung mit niedermolekularem Heparin einzusetzen! Die 1. Gabe von Dabigatran erfolgt 12 Stunden nach der letzten Gabe des niedermolekularen Heparin. Standarddosierung: 2 x 150 mg Dabigatran. Reduktion auf 2 x 110 mg bei Alter ≥80 Jahre, bei gleichzeitiger Therapie mit Verapamil oder bei hohem Blutungsrisiko (u.a. Gastritis, GERD) und mäßig eingeschränkter Nierenfunktion. Bei einer GFR <30 ml/min ist Dabigatran kontraindiziert.

Antikoagulation mit Vit K Antagonisten Beginn der oralen Antikoagulation (Marcoumar) bei Diagnosestellung. (Überlappende) Fortführung der Heparintherapie bis INR für 24 h im therapeutischen Bereich liegt (INR 2-3), jedoch mindestens 5 Tage.



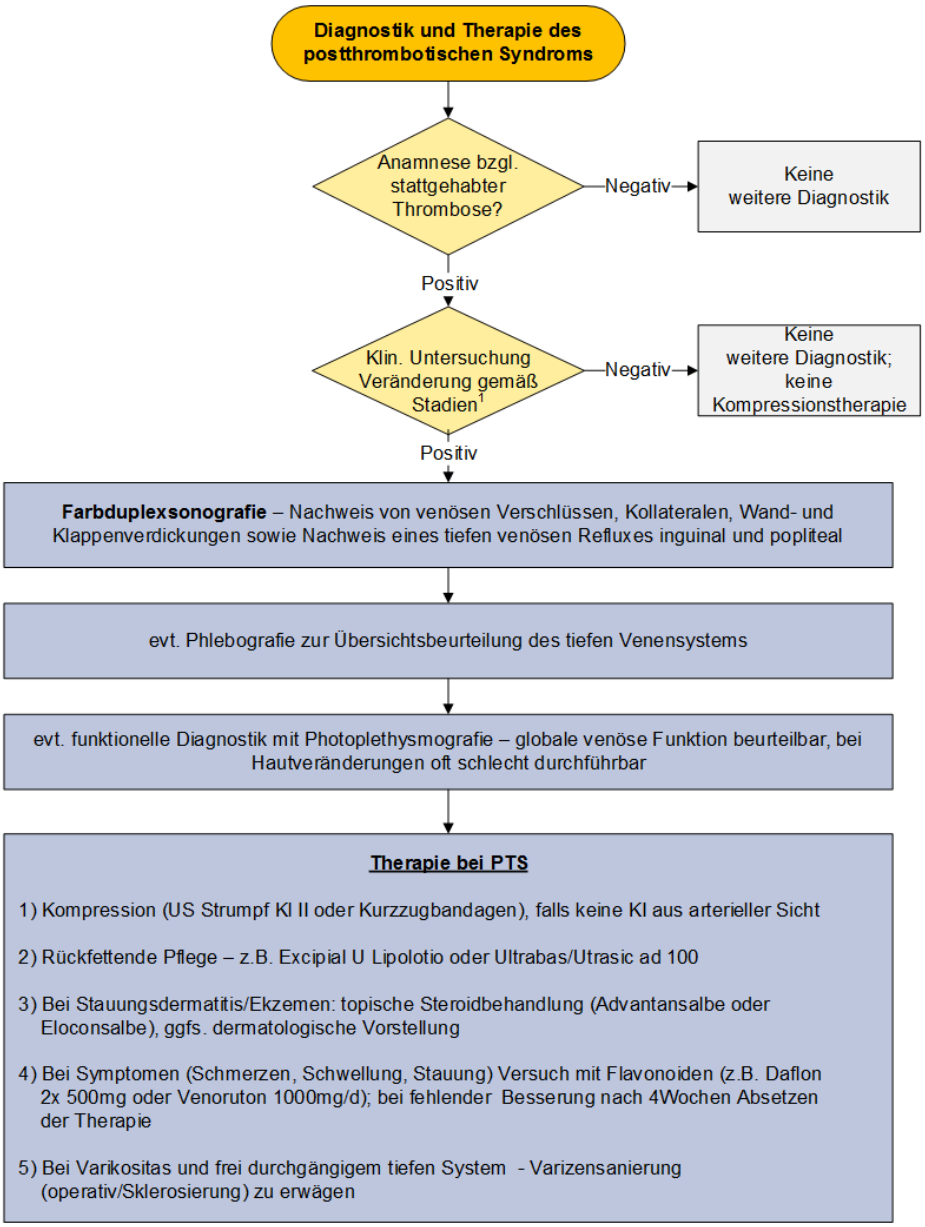
[1] **Definition „Sekundäre PE":** größere Operation, Gips, Trauma oder Spitalsaufenthalt innerhalb der letzten 12 Wochen; Pille oder Hormonersatztherapie; Reise >8h innerhalb der letzten 4 Wochen; Tumor-assoziierte PE; ZVK-assoziierte Thromboembolie.

[2] **Zentralvenöser Katheter** Falls die Pulmonalembolie durch eine Armvenenthrombose bei zentralvenösen Katheteter (ZVK, Apheresekatheter,…) bedingt war, ist eine Entfernung des Katheters nicht notwendig, so lange dieser funktioniert. Solange der Katheter in situ bleibt, sollte die Antikoagulation fortgeführt werden. Die Mindestdauer der Antikoagulation beträgt 3 Monate.

[3] **Anmerkung zur Dauerantikoagulation:** Reevaluierung nach 3 Monaten und dann jährlich bzgl. Indikation für Langzeitantikoagulation: Nur bei Patienten nach einer ersten spontanen Pulmonalembolie, bei denen das Blutungsrisiko gering ist und bei denen eine gute INR-Einstellung bzw. eine gute Compliance gegeben ist, ist eine Langzeitantikoagulation sinnvoll. Der Patientenwunsch sollte berücksichtigt werden; zur Berechnung des Rezidivrisikos kann auch der D2A1S1H-2-Score oder das Vienna Prediction Model herangezogen werden (siehe 4.8.1). Patienten mit Antiphospholipid-AK Syndrom (APLS) sollten einen Vit K Antagonisten erhalten; der Nachweis des APLS sollte wiederholt erfolgen. Patienten mit Antiphospholipid-AK Syndrom (APLS) sollten eine Vit K Antagonisten erhalten; der Nachweis des APLS sollte wiederholt erfolgen. Ein neg. Thrombophiliescreening hat keinen Einfluss auf die Indikation zur Langzeitantikoagulation!

[4] **Definition der „Tumorassoziierten Thrombose":** Unter einer tumorassoziierten Thrombose wird eine Thrombose verstanden, die in einem engen zeitlichen Kontext mit der Diagnose einer Tumorerkrankung steht (3 Monate vor oder nach Tumordiagnose) ODER die Tumorerkrankung bzw. Tumorbehandlung anzunehmender Auslöser für die Thrombose ist ODER ein Khorana-Score ≥3 (siehe 4.8.2) vorliegt. Bei Patienten mit einer „chronischen" Tumorerkrankung, die per se ein niedriges Thromboserisisiko aufweist, ist keine mehrmonatige subkutane LMWH-Therapie notwendig (Beispiele: CLL in Stadium Binet A; Prostatakarzinom oder Brustkrebs unter gut ansprechender Hormontherapie, Schilddrüsen-Ca, Nierenzellkarzinom,…). Für diese Patienten kann alternativ ein direktes orales Antikoagulans (Edoxaban, Rivaroxaban, Apixaban) oder DOAK oder in Ausnahmefällen ein Vitamin K Antagonist oder unter Berücksichtigung der Wechselwirkungen (siehe Kapitel 4.5) Anwendung finden.

3.7 Postthrombotisches Syndrom



[1] Klinische Stadieneinteilung des PTS / therapeutische Konsequenz:

Stadium I: Schwellungsneigung ohne Gewebsnekrose / Kompression, rückfettende Pflege

Stadium II: mit Verhärtungen der Haut und des Subkutangewebes (Dermatoliposklerose); sklerotische Gewebsveränderungen der Haut und des Subkutangewebes und umschriebener Areale der Faszie (Dermatolipofaziosklerosis regionalis) / Kompression, rückfettende Pflege, ev. topische Steroide kurzfristig

Stadium III: Sklerotische Veränderungen der Haut, des Subkutangewebens und der Faszie zirkulär am Unterschenkel mit ausgedehnten manchmal zirkulären Ulzerationen / Kompression, rückfettende Pflege, ev. topische Steroide kurzfristig, Nekrosektomie, Wundmanagement der Ulzerationen

Stadieneinteilung modifiziert nach Widmer

Bilder zu Stadien chronischer Venenerkrankungen finden sich hier.

Wie belastend die Beschwerden für den Patienten im Alltag sind kann durch erheben des Venous disability score (VDS) beurteilt werden. Der VDS beurteilt die Belastungsfähigkeit eines Patienten mit Varikositas:

0 ohne Symptome
1 mit Symptomen, aber fähig, gewöhnliche Aktivitäten (d.h. Aktivitäten der Patienten vor Auftreten ihrer venösen Beschwerden) ohne Kompressionstherapie auszuüben
2 fähig, gewöhnliche Aktivitäten auszuüben, aber nur mit Kompression oder Beinhochlagerung
3 unfähig, gewöhnliche Aktivitäten auszuüben, auch mit Kompression und/oder Beinhochlagerung

4 Besondere klinische Situationen

4.1 Diagnostik der Pulmonalembolie bei Schwangeren

Die Diagnostik bei Verdacht auf Pulmonalembolie bei Schwangeren ist erschwert durch den besonderen Schutz vor einer (unnötigen) Strahlenbelastung des Fötus und die fehlende Wertigkeit von D-Dimer in der Schwangerschaft (in der Regel erhöht) (*Righini M et al.*). Auch bei negativer Klinik für einen Venenthrombose sollte zunächst ein Kompressionsultraschall/Duplexsonographie der unteren Extremitäten (inkl. Beckenetage) durchgeführt werden. Falls eine Beinvenenthrombose vorliegt, kann auf eine pulmonale Diagnostik verzichtet und eine Antikoagulation (niedermolekulares Heparin) initiiert werden. Falls negativ, ist ein Pulmonalis-CT indiziert (niedrigere Strahlenbelastung für Fötus als bei Ventilations-Perfusionsszintigraphie und höhere differentialdiagnostische Wertigkeit). Das Risiko der Strahlenbelastung für den Fötus fällt unter den Bereich, der als gefährlich für den Fötus einzustufen ist (*Farge D et al.*).

4.2 Therapie der Rezidivthrombose unter laufender Antikoagulation

(1) Umstellen auf LMWH (therapeutische Dosierung) für 4 Wochen, sollte die Thrombose unter einer DOAC oder VKA-Therapie aufgetreten sein. Anti-Faktor Xa-Spiegelkontrollen sind sinnvoll: Zielwert; anti-Xa-Aktivität etwa 1,0 U/ml 4 Stunden nach subkutaner Injektion). Nach 4 Wochen (Re-)Initiierung eines oralen Antikoagulans in „voller“ Dosierung, insbesondere wenn Rezidivthrombose unter einer dosisreduzierten Therapie mit Apixaban (2 x 2,5 mg) oder Rivaroxaban (1 x 10 mg) oder einer subtherapeutischen INR bei VKA-Therapie aufgetreten ist. Auch wenn es keine Daten gibt, erscheint ein Substanzklassenwechsel sinnvoller als ein Wechsel innerhalb einer Substanzklasse.
(2) Steigerung der laufenden LMWH Dosis um 20-25%, falls Thrombose unter LMWH aufgetreten ist
(3) Vena cava Filter nur, wenn die laufende Antikoagulantientherapie nicht intensiviert werden kann (beispielsweise Thrombopenie oder Blutung).

4.3 Inzidentell detektierte (asymptomatische) Pulmonalembolie

Die Häufigkeit einer asymptomatischen Pulmonalembolie bei Tumorpatienten ist aufgrund einer zunehmend besseren Bildqualität in der CT-Diagnostik auf eine Prävalenz von etwa 3% gestiegen.
Falls eine Pulmonalembolie zufällig entdeckt wird, sollten folgende Maßnahmen durchgeführt werden:

- Bildvergleich mit Vorbefunden (Ausschluss eines nicht rezenten Geschehens (> 3 Monate) und ggfs. Vermeidung einer unnötigen Antikoagulation)
- Duplexsonographie beider unterer Extremitäten (zur Indikationsstellung einer Kompressionsstrumpftherapie)

Bei einer inzidentell entdeckten (asymptomatischen) Pulmonalembolie sollte die gleiche Therapie durchgeführt werden wie bei einer symptomatischen PE. Bei kurativer Therapieintention ist die Antikoagulation bis zum Abschluss der Tumortherapie durchzuführen, zumindest aber 3 Monate.

4.4 Therapie der Katheterassoziierten Thrombose

(1) Katheterassoziierte Thrombosen bei Tumorpatienten sollten zumindest für 3 Monate mit LMWH behandelt werden. Einen direkten Vergleich zu VKA in diesem Setting gibt es aber nicht.
(2) Der Katheter kann belassen werden wenn keine offensichtliche Infektion vorliegt, er gut positioniert ist und keine Dysfunktion besteht.

4.5 Portal/Pfortader-, Mesenterial- , Milz- oder Lebervenenthrombose

Bei Patienten mit **symptomatischer** Pfortader-, Mesenterial-, Milz- oder Lebervenenthrombose (inkl. Budd Chiari Syndrom) sollte eine therapeutische Antikoagulation durchgeführt werden. Ösophagusvarizen stellen nicht zwangsläufig eine Kontraindikation dar (Risikoabwägung), da die Antikoagulation (in Ergänzung zu anderen Maßnahmen) zu einer portalen Drucksenkung führen kann.

Bei Patienten mit **asymptomatischer** Portal-, Mesenterial- , Milz- oder Lebervenenthrombose (inkl. Budd Chiari Syndrom) ist von einer therapeutischen Antikoagulation eher Abstand zu nehmen. Falls vorhanden, ist ist ein Bildvergleich mit Vorbefunden sinnvoll. Faktoren, bei denen eine Antikoagulation dennoch sinnvoll ist:

- Extensive, vermutlich rezente Thrombose (z.B. auf einem Vorbild noch nicht vorhanden)
- Progression der Thrombose in einer Verlaufsuntersuchung
- Laufende Tumortherapie

Niedermolekulares Heparin ist einem Vitamin K Antagonisten (INR 2-3) in folgenden Situationen vorzuziehen:

- Aktive Tumorerkrankung (alternativ nun auch Lixiana)
- Lebererkrankung
- Thrombozytopenie

Aufgrund fehlender Studiendaten sollten DOACs nicht zur Anwendung kommen.

Die Dauer der Antikoagulation beträgt 3 Monate, falls eine sekundäre Thrombose vorlag (zum Beispiel eine intraabdominelle Sepsis oder abdominelle Operation in letzten 3 Monaten). Bei Fehlen eines Risikofaktors (spontanes Ereignis) oder bei Vorliegen eines persistierenden Risikofaktors (Beispiel: Myeloproliferative Erkrankung oder Chronisch Entzündliche Darmerkrankung) sollte unter Voraussetzung eines niedrigen Blutungsrisikos eine Dauerantikoagulation durchgeführt werden, insbesondere bei Budd Chiari Syndrom oder Thrombose der Mesenterialnerven. Das Rezidivrisiko beträgt etwa 5% pro Jahr.

4.6 Wechselwirkungen der DOACs mit anderen Medikamenten

DOACs und viele andere Medikamente, u.a. antineoplastische Medikamente, werden über CYP 3A4 verstoffwechselt. Da kein Labortest zur Verfügung steht, um die Wirkung der DOACs optimal zu erfassen (siehe Kapitel 4.11), ist eine genaue Erfassung der Co-Medikation Pflicht. **Bei starken Inhibitoren oder starken Induktoren ist ein anderes Antikoagulans anzuwenden (siehe Fachinformation). Bei moderaten**

Inhibitoren ist der Patient engmaschig auf Blutungszeichen zu überwachen oder lt. Fachinformation eine Dosisreduktion durchzuführen.

Starke Induktoren = beschleunigte Clearance → stark verminderte Wirkung der DOACs
Bosentan; Carbamazepin; Dexamethason (systemisch); Efavirenz; Enzalutamid; Fosphenytoin; Nafcillin; Neviraskraut)

Starke Inhibitoren = verlangsamte Clearance → starke Zunahme der Wirkung der DOACs
Ciclosporin, Dronedaron, Virostatika (Atazanavir; Boceprevir; Darunavir; Lopinavir; Nelfinavir; Ritonavir; Telaprevir; Fosamprenavir; Indinavir; Saquinavir; Cobicistat; Delavirdine); Antibiotika (Chloramphenicol; Clarithromycin; Telithromycin); Antimykotika (Itraconazol; Ketoconazol (systemisch); Posaconazol; Voriconazol; Conivaptan; Nefazodon; Nicardipin

Moderate CYP3A4 Inhibitoren → DOACs zu „überwachen (Blutungszeichen)
Abirateron, Crizotinib; Amiodarone; Verapamil; Diltiazem, Aprepitant; Fosaprepitant, Bicalutamid, Cimetidin; Cotrimazol (Oral), Erythromycin (Systemic); Norfloxacin; Tetracyclin; Desipramin; Haloperidol; Iloperidon; Sertralin, Fluconazol, Efavirenz, Grapefruit Juice, Imatinib, Lomitapide

4.7 Laborkontrolle von niedermolekularen Heparinen und DOACs

Bei Anwendung niedermolekularer Heparine und DOACs (direkte, orale Antikoagulantien) sind in aller Regel keine Gerinnungskontrollen notwendig. Nur in Ausnahmesituationen (akute Blutung, neu aufgetretene Niereninsuffizienz, akute Operationsindikation) kann die Bestimmung spezifischer Labortests (s.u.) hilfreich sein.

Anti-Faktor Xa Test für niedermolekulare Heparine

Blutabnahme: 4-5 Stunden nach der subkutanen Injektion

Indikation	Zielwert antiXa IE/ml
Prophylaxe	< 0,4
Therapie (2 x tgl.)	0,5 - 1,0

Wiederholte anti-Faktor Xa Kontrollen und ggfs. Dosisadaptionen nach der unten stehenden Tabelle sind bei Behandlung mit niedhermolekularen Heparinen in therapeutischer Dosierung sinnvoll, wenn die Therapiedauer 2 Wochen überschreitet. Dies gilt insbesondere für Patienten mit starkem Über-/ Untergewicht, mit eingeschänkter Nierenfunktion und höherem Blutungsrisiko.

aFXa-Spiegel [IE/ml]	Dosisänderung	Erneute Kontrolle
< 0,35	Steigerung um 25%	nach 4 Std.
0,35 - 0,49	Steigerung um 10%	nach 4 Std.
0,50 - 1,10	keine Änderung	initial alle 2 Wochen

1,20 - 1,60	Keine Therapiepause, Dosisreduktion um 20% mit der nächsten Applikation	vor der nächsten Gabe
1,70 - 2,00	Therapiepause bis Spiegel auf 0,5- 1,2 gefallen ist, dann 12 h später um 30% reduzierte Dosis	täglich
> 2,00	Therapiepause bis Spiegel auf 0,5- 1,2 gefallen ist, dann 12 h später um 50% reduzierte Dosis	täglich

Adaptiert von Pötsch / Madlehner 2002.

Anti-Faktor Xa Test für Rivaroxaban (Xarelto®)

	Talspiegel (cmin) 12 bzw. 24 Stunden nach der letzten Einnahme (ng/ml)		Spitzenspiegel (cmax) 2-4 Stunden nach der letzten Einnahme (ng/ml)	
Dosierung	**10. Perz.**	**90. Perz.**	**10. Perz.**	**90. Perz.**
2x15 mg	32	237	176	459
1x20 mg	6	87	189	419

Anti-Faktor Xa Test für Apixaban (Eliquis®)

	Talspiegel (cmin) 12 Stunden nach der letzten Einnahme (anti Xa IE/ml)			Spitzenspiegel (cmax) 2-3 Stunden nach der letzten Einnahme (anti Xa IE/ml)		
Dosierung	**5. Perz.**	**Median**	**95. Perz.**	**5. Perz.**	**Median**	**95. Perz.**
2x2,5 mg	0,17	0,49	1,4	0,46	1,0	2,5
2x5 mg	0,33	1,0	2,9	0,9	2,1	5,2
2x10 mg	0,64	1.9	5,8	1,8	4,2	10,8

Anti-Faktor IIa Test (Haemoclot) für Dabigatran (Pradaxa®)

VTE Therapie	Talspiegel (cmin) 12 Stunden nach der letzten Einnahme (ng/ml)			
Dosierung	**25. Perz.**	**Mean**	**75. Perz.**	**90.Perz.**
2x150mg	39	60	95	146

Anti-Faktor Xa – Aktivität von Edoxaban (Lixiana®) nach Kreatinin-Clearance

Tabelle 12: Anti-FXa-Aktivität von Edoxaban nach Kreatinin-Clearance

Edoxaban-Dosis	CrCL (ml/min)	Anti-FXa-Aktivität von Edoxaban nach der Behandlung (IE/ml)[1]	Anti-FXa-Aktivität von Edoxaban vor der Behandlung (IE/ml)[2]
	Median [Bereich 2,5–97,5 %]		
Prävention von Schlaganfall und systemischen embolischen Ereignissen: NVAF			
30 mg 1 × tgl.	≥30 bis ≤50	2,92 [0,33–5,88]	0,53 [0,11–2,06]
60 mg 1 × tgl.*	>50 bis ≤70	4,52 [0,38–7,64]	0,83 [0,16–2,61]
	>70 bis ≤90	4,12 [0,19–7,55]	0,68 [0,05–2,33]
	>90 bis ≤110	3,82 [0,36–7,39]	0,60 [0,14–3,57]
	>110 bis ≤130	3,16 [0,28–6,71]	0,41 [0,15–1,51]
	>130	2,76 [0,12–6,10]	0,45 [0,00–3,10]
Behandlung von TVT, Behandlung von LE und Prävention von rezidivierenden TVT und LE (VTE)			
30 mg 1 × tgl.	≥30 bis ≤50	2,21 [0,14–4,47]	0,22 [0,00–1,09]
60 mg 1 × tgl.*	>50 bis ≤70	3,42 [0,19–6,13]	0,34 [0,00–3,10]
	>70 bis ≤90	2,97 [0,24–5,82]	0,24 [0,00–1,77]
	>90 bis ≤110	2,82 [0,14–5,31]	0,20 [0,00–2,52]
	>110 bis ≤130	2,64 [0,13–5,57]	0,17 [0,00–1,86]
	>130	2,39 [0,10–4,92]	0,13 [0,00–2,43]

4.8 Dosierung niedermolekularer Heparine bei Thrombopenie

Bei Thrombozytopenie sollte die Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin laut nachfolgendem Schema erfolgen:

Bei **akuter venöser Thromboembolie (<4 Wochen)** sollte bei Thrombozytenwerten ≥ 50 G/L die Antikoagulation in voller therapeutischer Dosierung gegeben werden. Falls die Thrombozytenwerte < 50 G/L betragen, sollte eine therapeutische Antikoagulation mit simultaner Gabe von Thrombozytenkonzentraten gegeben werden: die Thrombozytenwerte sind oberhalb von 50 G/L zu halten. Wenn die Gabe von Thrombozytenkonzentraten nicht möglich ist, die Dauer einer schweren Thrombozytopenie voraussichtlich 10 Tage überschreitet oder die Thrombozytenwerte nicht adäquat ansteigen, sollte ein passagerer Cava-Filter implantiert werden. Sinnvoll ist die Entfernung des Cava-Filter innerhalb von 6 Wochen nach Implantation, um die Notwendigkeit einer langfristige Antikoagulation zu vermeiden.

Bei **subakuter venöser Thromboembolie (ab 5. Woche)** sollte bei Thrombozytenwerten ≥ 50 G/L die Antikoagulation in voller therapeutischer Dosierung gegeben werden. Falls die Thrombozytenwerte <50 G/L betragen, ist die Antikoagulation auf die halbe therapeutische Dosierung zu reduzieren (Lovenox 1 mg/kg KG pro Tag oder Fragmin 100 IE/kg KG pro Tag). Bei Thrombozytenwerten unter 25 G/L ist die Antikoagulation zu pausieren.

4.9 Risikoscores

4.9.1 $D_2A_1S_1H_2$-Score

Aufgrund des hohen Rezidivrisiko (20% nach 5 Jahren) empfehlen die ACCP Guidelines bei Patienten mit einer spontanen (unprovoked) proximalen Beinvenenthrombose und/oder spontanen Pulmonalembolie eine Dauerantikoagulation. Bei Patienten, die einer Dauerantikoagulation dennoch ablehnend gegenüberstehen oder bei denen ein erhöhtes Blutungsrisiko vorliegend ist, kann mit Hilfe des D2A1S1H2-Scores das anzunehmende Rezidivrisiko genauer vorhergesagt werden. Der D2A1S1H2-Score dient ausschließlich zur Berechnung des Rezidivrisikos nach einer spontanen oder Hormontherapie-assoziierten proximalen Beinvenenthrombose und/oder Pulmonalembolie.

Grundbedingung zur Anwendung des $D_2A_1S_1H_2$-Scores	
Proximale Venenthrombose (ab V. politea) oder Pulmonalembolie	Ja
Spontanes Ereignis oder Hormontherapie zum Zeitpunkt der Thrombose	Ja
Ausschluss eines Antiphospholipid-Syndrom	Ja
Parameter	**Punkt(e)**
Erhöhtes D-Dimer (**nach** Absetzen des Antikoagulans) in einem qualitativen Test oder >500 ng/mL in einem quantitativen Test	2
Alter < 50 Jahre	1
Männliches Geschlecht	1
Hormontherapie (orale Kontrazeption oder Hormonersatztherapie) zum Zeitpunkt der Thrombose	-2
SUMME der Punkte	

In den nachfolgenden Graphiken kann anhand des Punktewertes das Rezidivrisiko des Patienten nach einem bzw. 5 Jahren abgelesen werden. Ab einem Score von 2 oder größer ist eine Dauerantikoagulation definitiv anzuraten, falls keine Kontraindikation gegen eine Antikoagulation vorliegt.

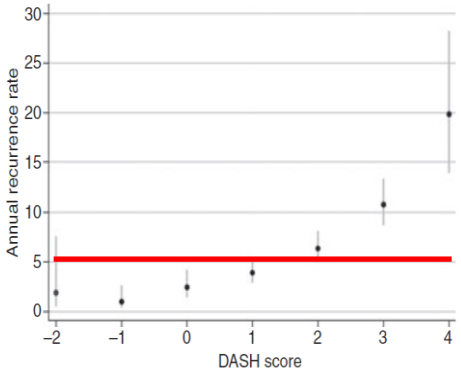


Fig. 1. Annual recurrence rates according to DASH score. Bars represent the 95% confidence interval. The horizontal line indicates the consensus acceptable annual VTE recurrence rate (5%).

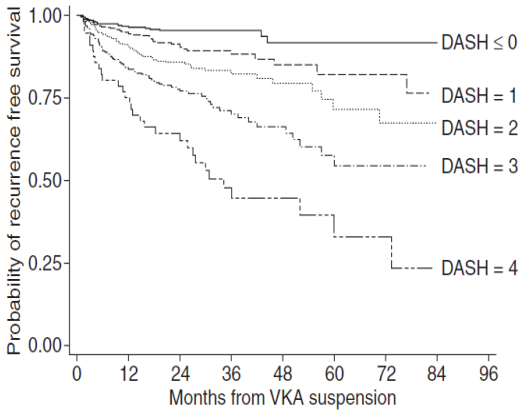


Fig. 2. Stratified Cox regression-derived cumulative rates of recurrence-free survival according to level of DASH score. Scores ≤ 0 were grouped together because of tight overlapping of these three scores.

4.9.2 Vienna Prediction Model

Um das Rezidivrisiko eines Patienten nach TVT einzuschätzen, wurde am AKH Wien ein Risk calculator entwickelt, mit dem man anhand mancher Eckpunkte das individuelle Risiko errechnen kann (Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA):

Link: http://www.meduniwien.ac.at/user/georg.heinze/zipfile/ViennaPredictionModel.html

4.9.3 Khorana Score

Der Khorana-Score (Khorana AA, Blood 2008) wurde in einer Kohorte von Tumorpatienten entwickelt, die eine Chemotherapie erhalten haben. Die Anwendung des Khorana Scores ist daher nur für Patienten zulässig, die eine Chemotherapie erhalten oder bei denen die Initiierung einer Chemotherapie geplant ist.

	Risk Factor	Points
Tumor	stomach, pancreas	2
	lung, lymphoma, bladder, testis or ovar, endometrium	1
Platelet Count*	>350 G/L	1
Hemoglobin*,$	<10 g/dL	1
Leukocytes*	> 11G/L	1
Body Mass Index*	≥35 kg/m2	1

* Before chemotherapy
$ or use of Erythropoetic-stimulatory growths factors

Thrombotic Risk	Absolute Risk §	Score
Low	0.3%	0
Intermediate	2.0%	1-2
High	6.7%	≥ 3

§ after a median follow up of 2,5 Months

4.10 Thromboseprophylaxe bei COVID 19 Erkrankung (14)

- Bei Patienten mit symptomatischer SARS-CoV-2 Infektion sollte die Indikation zur medikamentösen VTE Prophylaxe mit NMH (Hochdosisprophylaxe, z.B. 40 mg Lovenox) unabhängig von der Notwendigkeit einer Hospitalisierung fortlaufend geprüft und großzügig gestellt werden.
- Im ambulanten Setting (Patienten die nicht hospitalisierungspflichtig sind) UND mittel- bis stark symptomatisch (Fieber, Exsikkose, bettlägerig) sind UND/ODER eine bekannte Thromboseneigung haben (angeborene Thrombophilie, Z.n. VTE) sollen eine Thromboseprophylaxe mit LMWH (Hochdosisprophylaxe) erhalten.
- Alle hospitalisierten Patienten mit SARS-CoV-2 Infektion sollten in Abwesenheit von Kontraindikationen eine medikamentöse VTE Prophylaxe erhalten (auch unabhängig vom D-Dimer Wert). Bei intensivpflichtigem Verlauf (steigende D-Dimer Werte und entsprechender Klinik) bringt eine höhere Dosierung (halb-/therapeutische Dosierung) nach aktuellem Wissenstand (03/2021) keinen Nutzen auf den Verlauf der Erkrankung.
- Eine prolongierte Thromboseprophylaxe auch nach Entlassung aus einer stationären Behandlung KANN erwogen werden, insbesondere bei Dekonditionierung und noch nicht ausreichender Rekonvaleszenz. Die Dauer der gesamten Thromboseprophylaxe sollte 14 Tage nicht überschreiten.

4.11 Antiphospholipidsyndrom (APS)

Das APS ist definiert als Syndrom aus

- arterieller und/oder venöser Thromboembolie oder Schwangerschaftskomplikationen (3 Aborte vor der 10. SSW oder ein Spätabort) UND
- dem serologischen Nachweis von Anticardiolipin-AK, anti-beta-2 Glykoprotein-AK und/oder Lupus Antikoagulans. Per Definition müssen die Antikörper über einen Zeitraum von drei Monaten persistieren (Bestätigungsuntersuchung notwendig).

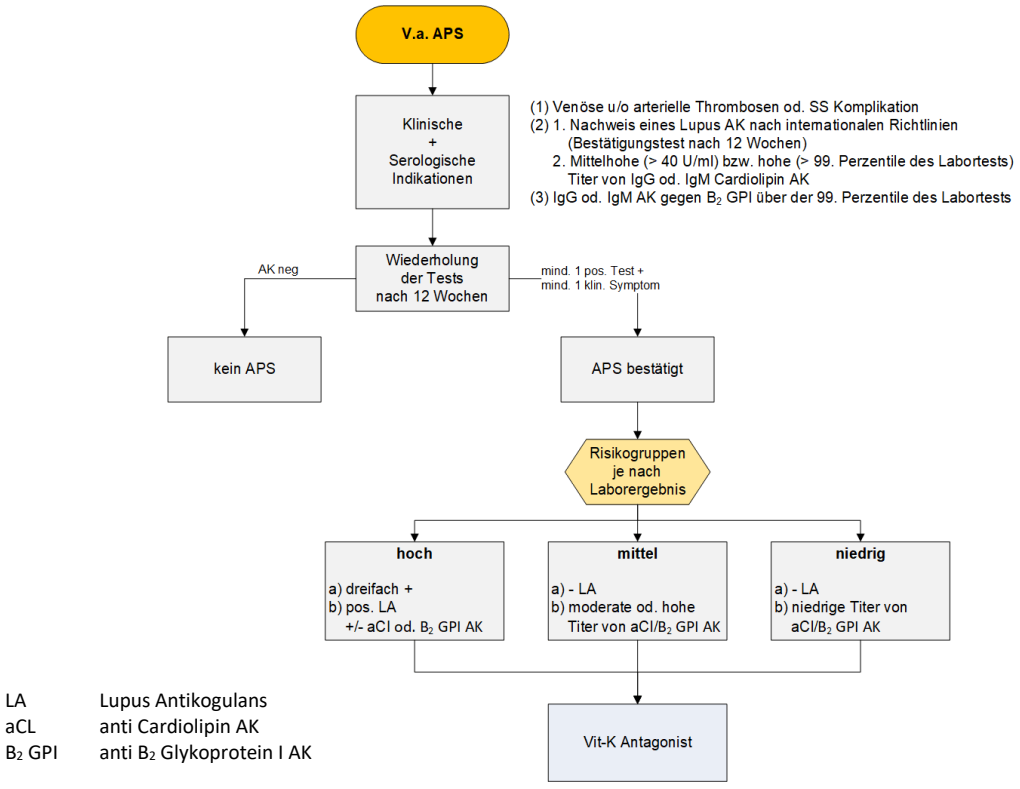
DIAGNOSTIK:

Nach internationalen Leitlinien muss sowohl auf Lupus AK mit mind. 2 Testverfahren als auch auf Anticardiolipin IgG und IgM Antikörper sowie auf Anti-beta2-Glykoprotein 1 IgG und IgM AK gescreent werden (6 Screeningteste!). Ein dreifach positiver Nachweis in allen Testsystemen ist mit dem höchsten Risiko für Thrombosen assoziiert.

Bezüglich der Interaktion der Antikörperdiagnostik mit oralen Antikoagulantien ist zu beachten, dass es gerade bei DOAKS und dem Lupus Antikoagulans zu falsch positiven aber auch falsch negativen (!) Testergebnissen kommen kann. Bei hohem Thromboserisiko steht eine Gerinnungsdiagnostik nach Zugabe von DOAK-STOP (Aktivkohle) zur Gerinnungsprobe zur Verfügung: einfach und schnell überprüft werden, ob pathologische Messerwerte auf die DOAK Therapie zurückzuführen sind oder ob ein Lupus-Inhibitor vorhanden ist. Diesbezüglich muss Rücksprache mit dem jeweils zuständigen Labor gehalten werden. Bei Patienten mit niedrigem Thromboserisiko , ist einer Wiederholung der Diagnostik nach einer entsprechenden Pause des DOAKS (mindestens 48h) möglich.

THERAPIE:

Therapiestandard für das APS mit arterieller oder venöser Thrombose/-embolie sind Vitamin K Antagonisten. Der Einsatz von DOAK bei Patienten mit APS, insbesondere bei Hochrisikopatienten mit einer dreifachen Positivität (Lupus-Antikoagulans, Anti-Cardiolipin AK, beta2 Glykoprotein AK), wegen des möglicherweise erhöhten Risikos für eine Rezidivthrombose NICHT empfohlen.



LA	Lupus Antikogulans
aCL	anti Cardiolipin AK
B_2 GPI	anti B_2 Glykoprotein I AK

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

---

6 Dokumentation und Qualitätsparameter

Dokumentation gemäß der lokalen Standards.

7 Literatur/Quellenangaben

1. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, Kearon C, Schunemann HJ, Crowther M, Pauker SG, Makdissi R, Guyatt GH; Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines American College of Chest Physicians. Chest. 2012 Feb;141:e351S-418S.
2. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR: 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–e494S.
3. Kearon et al, Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST 2016; 149(2):315-352.
4. Konstantinides SV, et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Heart Journal (2014) 35, 3033–3080.
5. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, Balaban EP, Clarke JM, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Key NS, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Wong SL, Somerfield MR, Falanga A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. J Clin Oncol. 2015 Feb 20;33(6):654-6.
6. Prins et al.: Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. Thrombosis Journal 2013 11:21
7. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013 Aug 29;369(9):799-808.
8. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI; PLIFY-EXT Investigator. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013 Feb 21;368(8):699-708.
9. EPAR zu den Substanzen Rivaroxaban, Apixaban und Dabigatran mit Stand 2018.
10. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, Palareti G, Poli D, Tait RC, Douketis J. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). J Thromb Haemost. 2012;10(6):1019-25
11. Ageno W, Dentali F, Donadini MP, Squizzato A. Optimal treatment duration of venous thrombosis. J Thromb Haemost. 2013;11 Suppl 1:151-60.
12. Carrier M, Khorana AA, Zwicker JI, Noble S, Lee AYY. Management of challenging cases of patients with cancer-associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2013; 11: 1760–5.

13. Akl EA, Kahale L, Barba M, Neumann I, Labedi N, Terrenato I, Sperati F, Muti P, Schünemann H. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jul 8;7:CD006650.
14. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Direct oral anticoagulants in patients with VTE and cancer: a systematic review and meta-analysis. Chest. 2015 Feb;147(2):475-83.
15. Agnelli G, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. Lancet Oncol 2009; 10: 943–9.
16. Di Nisio M, Porreca E, Ferrante N, Otten HM, Cuccurullo F, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev 2012; 2: CD008500.
17. Khorana AA, Otten HM, Zwicker JI, Connolly GC, Bancel DF, Pabinger I, The Subcommittee on Haemostasis and Malignancy. Prevention of venous thromboembolism in cancer outpatients: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2014; 12: 1928–31.
18. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO; American College of Chest Physicians. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e691S-736S.
19. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, Tagalakis V, Houweling AH, Ducruet T, Holcroft C, Johri M, Solymoss S, Miron MJ, Yeo E, Smith R, Schulman S, Kassis J, Kearon C, Chagnon I, Wong T, Demers C, Hanmiah R, Kaatz S, Selby R, Rathbun S, Desmarais S, Opatrny L, Ortel TL, Ginsberg JS; for the SOX trial investigators. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2013 (13) 61902-9.
20. Handbuch Pflegerische Thromboseprophylaxe (gespag)
21. Pötsch B., Madlener K., Gerinnungskonsil. Rationelle Diagnostik und Therapie von Gerinnungsstörungen, Stuttgart 2002 (THIEME), S. 158.
22. Righini M, Le Gal G, Bounameaux H. Venous thromboembolism diagnosis: unresolved issues. Thromb Haemost 2015; 113: 1184-92.
23. Farge D, Bounameaux H. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. The Lancet Oncology 2016; Vol 17: 454.
24. Fachinformation zu Lixiana.
25. Marcucci M et al., J Thromb Haemost. 2015 May;13(5):775-81.
26. Ensor J et al., BMJ Open. 2016 May 6;6(5)
27. Jan Beyer-Westendorf, Sebastian M Schellong, Horst Gerlach, Eberhard Rabe, Jeff rey I Weitz, Katja Jersemann, Kurtulus Sahin, Rupert Bauersachs, for the SURPRISE investigators Lancet Haematol. 2017, February 15.
28. Widmer LK, Biland L Basler Venenstudie
29. Fagarasanu A et al. (2016) Role of Extended Thromboprophylaxis After Abdominal and Pelvic Surgery in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Surg Oncol.
30. van Es N et al. (2017) Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. Haematologica.
31. Agnelli G et al. (2012) Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. SAVE-ONCO Investigators. N Engl J Med. Khorana AA et al.

32. Di Nisio M et al. (2014) Prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. Subcommittee on Haemostasis and Malignancy. J Thromb Haemost.
33. Khorana AA et al. (2019) Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. CASSINI Investigators. N Engl J Med.
34. Carrier M et al. (2019) Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. AVERT Investigators. N Engl J Med.
35. Storrar et al. (2018) Safety and efficacy of apixaban for routine thromboprophylaxis in myeloma patients treated with thalidomide- and lenalidomide-containing regimens. British Journal of Haematology.
36. Pabinger et al. (2018) A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. The Lancet Heamatology.
37. Königsbrügge et al. (2014) Risk factors for venous thromboembolism in cancer: novel findings from the Vienna Cancer andThrombosis Study (CATS). Thromb Res.
38. Samama M M et al. (1999) A Comparison of Enoxaparin with Placebo for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients. NEJM
39. Fagarasanu A et al. (2016) Role of Extended Thromboprophylaxis After Abdominal and Pelvic Surgery in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Surg Oncol.
40. Blood Adv. 2018 Nov 27; 2(22): 3198–3225.
41. van Es N et al. (2017) Comparison of risk prediction scores for venous thromboembolism in cancer patients: a prospective cohort study. Haematologica.
42. Agnelli G et al. (2012) Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. SAVE-ONCO Investigators. N Engl J Med. Khorana AA et al.
43. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. Subcommittee on Haemostasis and Malignancy. J Thromb Haemost.
44. Khorana AA et al. (2019) Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. CASSINI Investigators. N Engl J Med.
45. Carrier M et al. (2019) Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. AVERT Investigators. N Engl J Med.
46. Agnelli G et al. (2013) Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. In: The New England J Med.
47. Storrar et al. (2018) Safety and efficacy of apixaban for routine thromboprophylaxis in myeloma patients treated with thalidomide- and lenalidomide-containing regimens. British Journal of Haematology.
48. Pabinger et al. (2018) A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. The Lancet Heamatology.
49. Young AM et al. (2018) Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). J Clin Oncol.
50. Giancarlo Agnelli et al. (2020) Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. (CARAVAGGIO TRIAL). NEJM.
51. GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V; Aktualisierte Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe bei SARS-CoV-2 (COVID-19)
52. Sevenungsson et al. (2020) ; J Intern Med.
53. Miyakis et al. (2006); J of Thromb and Haemost
54. Linnemann et al (2019); Hämostaseologie

55. Bauersachs et al (2019); Hämostaseologie
56. Tektonidou et al (2019); Ann Rheum Dis
57. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. Dis Mon 2005; 51:70-78
58. Panucci CJ, Shanks A, Moote MJ et al. Identyfying patient at high risk for venous thromboembolism requiring treatment after outpatient surgery. Ann Surg. 2012; 255: 1093 – 1099
59. Haas S, Hohmann V, Bramlage P, Prevention of veous Thromboembolism using enoxaparin in day surgery: results of the SMART non interventional study. Clin. Appl Throb Hemot 2012, 18:265 -271
60. National Institute for Health and Care Exellence. Venous Thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patient admitted to hospital). London 2015. www.nice.org.uk./guidance/cg92. [Accessed 9 August 2017]
61. Linas Venclaucas, Juan V. Llau, Jean-Yves Jenny et al. European guidline on periopertive venous thromboembilisms propyhlaxis. Fay surgery and fast track surgery. Eur J Aesthesiol 2018; 35:134-138

Anhang: Studienblatt (optional)

Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)

Aufgrund der vergleichbar niedrigen Kosten der verschiedenen Antikoagulantien und der klar umschriebenen Zulassung der Substanzen ist eine Kostenbewertung nicht notwendig.