

Venenthrombose u. Lungenembolie

Thromboembolieprophylaxe bei immobilisierten internistischen Patienten

Paul T. Vaitkus

Eur J Med Res 2004

Kardiologie, M/C 715, Universität von Illinois, Chicago, USA

Abstract: Venöse thromboembolische Komplikationen verursachen eine große Zahl vermeidbarer Todesfälle. Obwohl in der Mehrzahl internistische Patienten betroffen sind, ist die Thromboembolieprophylaxe bei dieser Population noch nicht ausreichend etabliert. Der vorliegende Übersichtsartikel fasst die Ergebnisse aktueller klinischer Studien zum Einsatz niedermolekularer Heparine zur Thromboembolieprophylaxe bei internistischen Patienten zusammen. Aufgrund der verfügbaren Daten erscheint eine Ausweitung der Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularen Heparinen bei internistischen Patienten dringend geboten.

Einführung

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE) bei immobilisierten, akut erkrankten internistischen Patienten stellen den Kliniker vor besondere Herausforderungen, denn sie sind potentiell tödlich und klinisch häufig nicht sicher zu diagnostizieren. Außerdem stehen nur wenige wirksame Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Zwar gehören VTE zu den Hauptursachen für Morbidität und Mortalität internistischer Patienten im Krankenhaus, das individuelle Risiko des einzelnen Patienten jedoch ist vergleichsweise gering. Aufgrund dieser Betrachtungen erscheint eine effektive und sichere Prophylaxe dringend geboten, denn sie ist bei akut kranken, immobilisierten Patienten die einzige rational begründbare Strategie. In dieser Übersichtsarbeit werden die aufgeführten Aspekte näher untersucht und die aktuellen Daten zur internistischen Thromboembolieprophylaxe vorgestellt.

Tödlich, häufig und unterdiagnostiziert

Die zentrale Problematik einer Lungenembolie besteht darin, dass bei ihrem Auftreten kaum noch Gelegenheit zur Intervention besteht [1]. In den meisten der tödlich verlaufenden Fälle stirbt der Patient bereits in der ersten Stunde nach dem embolischen Ereignis [1]. Zwar existieren effektive Therapiestrategien, angefangen mit dem bereits vor vierzig Jahren publizierten Einsatz systemischer Antikoagu-

lantien [2] bis zu aktuelleren Therapieformen wie Thrombolyse [3, 4] und mechanischer Entfernung des Embolus [5]. Bei ihrer Bewertung ist jedoch zu berücksichtigen, dass die entsprechenden Studiendaten durch eine Selektion auf Überlebende verzerrt sind, denn die meisten Patienten, die an einer Lungenembolie sterben, sind bereits tot bevor effektiv interveniert werden kann.

Zu Inzidenz und Risiko von Thromboembolien bei akut kranken, immobilisierten Patienten liegen recht genaue, wenn auch auf den ersten Blick widersprüchliche Angaben vor. Die VTE-bedingte Mortalität ist nach wie vor besonders bei hospitalisierten Patienten beeindruckend hoch. In den USA sterben jedes Jahr hunderttausende Patienten an thromboembolischen Komplikationen [6]. Schätzungsweise 75% der schweren Thromboembolien betreffen nicht chirurgische sondern internistische Patienten [7, 8]. Alle Anstrengungen, die Anzahl der tödlichen VTE zu senken, müssen daher internistische und chirurgische Fälle gleichermaßen einbeziehen.

Insgesamt ist die thromboemboliebedingte Mortalität rückläufig [6], obwohl das Durchschnittsalter der Bevölkerung zunimmt, ältere Menschen vergleichsweise häufiger an Krankheiten mit erhöhtem VTE-Risiko leiden und das Alter an sich bereits ein Risikofaktor für Thrombosen ist. Die Ursachen für diese Entwicklung sind nicht näher untersucht, doch könnten die zunehmend frühere Mobilisation vorübergehend bettlägeriger Patienten und der vermehrte Einsatz von Medikamenten zur Thromboseprophylaxe dabei eine Rolle spielen, wobei letztere Option noch immer zu wenig genutzt wird [9].

Aus anderem Blickwinkel gesehen erscheinen die Zahlen zur VTE-Inzidenz weniger dramatisch, denn Thromboembolien verursachen nur einen geringen Teil der Gesamt mortalität in der Bevölkerung [7]. Dies hat zweierlei Konsequenzen: erstens würden sich die allgemeinen Sterberaten kaum ändern, selbst wenn es gelänge alle VTE-bedingte Todesfälle zu verhindern. Zweitens sind klinische Studien, die eine Reduktion der Mortalität durch die Thromboseprophylaxe zweifelsfrei nachweisen, kaum durchführbar. Die erforderliche Stichprobengröße wäre enorm und die Wahrscheinlichkeit eines signifikant positiven Ergebnisses zu gering. Aktuelle Studien zur Thromboembolieprophylaxe zielen daher auf eine Reduktion der Inzidenz thromboembolischer Ereignisse insgesamt, statt wie in anderen klinischen Forschungsgebieten üblich mit der Mortalität als Zielkriterium zu arbeiten [10, 11]. In einer älteren klinischen Vergleichsstudie konnte eine signifikante Reduktion der Mortalität internistischer Patienten durch Heparinprophylaxe nachgewiesen werden [12], doch war damals die antithrombotische Therapie bei Herzinfarkt und akuten Koronarsyndromen noch nicht generell etabliert, so dass ein Großteil der Mortalitätsdifferenz vermutlich auf die günstigen Effekte von Heparin auf thrombotische Prozesse in den Koronararterien zurückzuführen ist.

Die entscheidende Perspektive ist daher die des individuellen Patienten und seines behandelnden Arztes. Das Risiko während eines einzelnen Krankenhausaufenthaltes eine schwere oder tödliche Thromboembolie zu entwickeln, ist bezogen auf die Gesamtpopulation internistischer Patienten relativ gering. In zwei kürzlich publizierten großen Vergleichsstudien zur Thromboembolieprophylaxe, in denen systematisch nach klinisch relevanten VTE gefahndet wurde, traten in den Placebogruppen bei 0% [MEDENOX-Studie] bzw. 0,28% [PREVENT-Studie] der Patienten letale Thromboembolien auf [10, 13]. Daraus ergeben sich verschiedene Konsequenzen: erstens wirken diese Ergebnisse auf den ersten Blick beruhigend, was sicherlich den allgemein zurückhaltenden Einsatz von Medikamenten zur VTE-Prophylaxe bei internistischen Patienten erklärt. Da zudem das Thromboembolierisiko auf die Gesamtpopulation bezogen relativ niedrig ist, erscheinen die Effekte der Prophylaxe entsprechend geringfügig. Jegliche prophylaktische Maßnahme muss daher höchsten Ansprüchen an die Sicherheit genügen. Neben der Wirksamkeit zur Thromboseprävention ist nämlich auch das Verhältnis von Benefit zu Blutungsrisiko zu berücksichtigen.

Die Entwicklung effektiver Strategien zur VTE-Prophylaxe wird nicht zuletzt dadurch erschwert, dass die klinische Diagnose einer tiefen Venenthrombose bei internistischen Patienten mit Schwierigkeiten behaftet ist. Sowohl die therapeutische Erfahrung wie auch umfangreiche Autopsiestudien zeigen, dass die meisten Venenthrombosen klinisch nicht erkannt werden. Auch die Ergebnisse von MEDENOX und PREVENT bestätigen diese Auffassung. In beiden Studien wurde ein Großteil der tiefen Venenthrombosen, darunter auch proximale TVT klinisch nicht erfasst und konnte nur durch systematisches phlebographisches bzw. sonographisches Screening nachgewiesen werden. Da dies jedoch als Routinemaßnahme nicht durchführbar ist, hat sich die Verfügbarkeit effektiver Therapien bei tiefen Venenthrombosen nicht in wirksamen Strategien zur Senkung der allgemeinen thromboemboliebedingten Mortalität niedergeschlagen. Die einzig wirksame Option zur Senkung der Inzidenz tödlicher Thromboembolien besteht also darin, möglichst viele Venenthrombosen und Lungenembolien zu verhindern, statt nur den geringen Teil zu therapieren, der rechtzeitig diagnostisch erfasst wird [10, 13].

Identifikation von Risikopatienten

Internistische Patienten mit erhöhtem Thromboserisiko während eines Klinikaufenthalts mit vorübergehender Immobilisierung können heute anhand einer Reihe von Risikofaktoren identifiziert werden. Schwerkranke Intensivpatienten sind besonders gefährdet. Falls keine Kontraindikationen bestehen, sollte eine Throm-

Tabelle 1. Risikofaktoren für venöse thromboembolische Ereignisse.

Risikofaktor	Risikosteigerung
Zentraler Venenkatheter	Moderat
Chemotherapie	Moderat
Herzinsuffizienz	Moderat
Ateminsuffizienz	Moderat
Hormonsubstitution	Moderat
Krebserkrankung	Moderat
Orale Kontrazeption	Moderat
Schlaganfall	Moderat
Vorangegangenes thromboembolisches Ereignis	Moderat
Thrombophilie	Moderat
Immobilisation	Gering
Höheres Alter	Gering
Adipositas	Gering
Varikosis	Gering

boembolieprophylaxe in dieser Patientenpopulation zur Routinemedikation gehören [14].

Internistische Krankenhauspatienten unterscheiden sich natürlich hinsichtlich ihrer Erkrankungen, der Therapie und der behandelnden Ärzte. Gemeinsam ist ihnen jedoch das potentielle Thromboserisiko, das für verschiedene Subpopulationen grob quantifiziert werden kann. In Tabelle 1 sind die für internistische Patienten relevanten Risikofaktoren aufgeführt. Die Studien MEDENOX und PREVENT definierten anhand dieser Faktoren Subpopulationen, die zur Analyse der Prophylaxewirkung niedermolekularer Heparine herangezogen wurden [10, 11].

Medikamentöse Prophylaxe mit Heparinen

Die Eignung unfraktionierter Heparine zur Thromboembolieprophylaxe bei internistischen Patienten wurde in mehreren Studien untersucht, die leider alle methodische Mängel aufweisen. Eine formale Metaanalyse ergab jedoch starke Indizien für einen Benefit der UFH-Prophylaxe [17], wobei die höhere statistische Aussagekraft einer Metaanalyse die methodischen Probleme der zugrundeliegenden Studien freilich nicht kompensieren kann. Um die weiter bestehende Unsicherheit zu beseitigen, wurden daher zwei nach modernen Standards konzipierte kontrollierte Studien durchgeführt.

MEDENOX war die erste Studie zur Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularen Heparinen bei akut erkrankten immobilisierten internistischen Patienten. Die Teilnehmer erhielten täglich 20 mg bzw. 40 mg Enoxaparin oder ein Placebo.

Es zeigte sich, dass die höhere, jedoch nicht die niedrigere Enoxaparin-Dosierung die Thromboembolieinzidenz reduziert. Tiefe Venenthrombosen wurden mittels bilateraler Phlebographie nachgewiesen. Dieses systematische Thrombosescreeing erwies sich gleichzeitig als Stärke und als Schwäche der Studie. Zwar konnten damit sicherlich die meisten tiefen Venenthrombosen erfasst und so die Wirksamkeit der NMH-Prophylaxe untermauert werden. Der beobachtete präventive Effekt war jedoch gerade bei den kleineren, asymptomatischen, distalen Thrombosen der Unterschenkelvenen am stärksten ausgeprägt. Dieses Ergebnis ist von fraglicher klinischer Bedeutung, denn die Mehrzahl solcher distaler TVT würde außerhalb einer Studie gar nicht diagnostiziert und da sie in der Regel eine relativ geringe Tendenz zur proximalen Progredienz oder Embolisierung zeigen, ist ihre klinische Relevanz begrenzt. Dennoch war mit Abschluss der MEDENOX-Studie grundsätzlich bewiesen, dass eine NMH-Prophylaxe thromboembolische Ereignisse bei internistischen Patienten verhindern kann.

Die Ergebnisse von MEDENOX bildeten die Basis, auf der die PREVENT-Studie aufbaute. Endpunkte dieser zweiten Untersuchung waren nun ausschließlich klinisch relevante VTE: symptomatische, objektiv verifizierbare tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien, plötzliche thromboembolisch bedingte Todesfälle und proximale tiefe Venenthrombosen. Im Gegensatz zu allen vorangegangenen Studien, in denen tiefe Venenthrombosen meist phlebographisch nachgewiesen wurden, nutzte die PREVENT Studie erstmals die Kompressionssonographie (CUS) zur TVT-Diagnose. Dieses Verfahren ist sicherer als die Phlebographie und für die Diagnostik proximaler TVT gut validiert [18]. Im klinischen Alltag hat es die Phlebographie weitgehend verdrängt [19]. Es war daher nur konsequent, auch in der Studiensituation auf die CUS umzusteigen [20].

Die PREVENT-Studie zeigte, dass die tägliche Gabe von 5000 I.E. Dalteparin das Risiko für klinisch relevante thromboembolische Ereignisse um 45% reduziert [13]. Diese Risikoreduktion ist durchgehend in allen Komponenten des primären Endpunkts, allen Subgruppen des Patientenkollektivs sowie allen Studienzentren nachweisbar [13]. Wichtig ist auch, dass Komplikationen, wie größere Blutungen und Thrombozytopenien, nur selten auftraten (0,49% bzw. 0,54%) [13].

Für die klinische Praxis von besonderer Relevanz ist die Subgruppenanalyse der Patienten mit verschiedenen klinischen Charakteristika. Dabei ergab sich, dass ältere wie jüngere Patienten [21] und adipöse wie schlanke Individuen gleichermaßen von der Dalteparin-Prophylaxe profitierten (letzteres Ergebnis ist von besonderer Relevanz für die Praxis, denn alle Patienten erhielten unabhängig von ihrem Körpergewicht die gleiche Dosis von 5000 I.E. Dalteparin täglich) [22]. Auch Patienten mit verschiedenen Aufnahmediagnosen (Herzinsuffizienz, Atemwegserkrankungen, andere internistische Erkrankungen) profitierten in gleichem Umfang von der NMH-Gabe (Abb. 1) [23, 24].

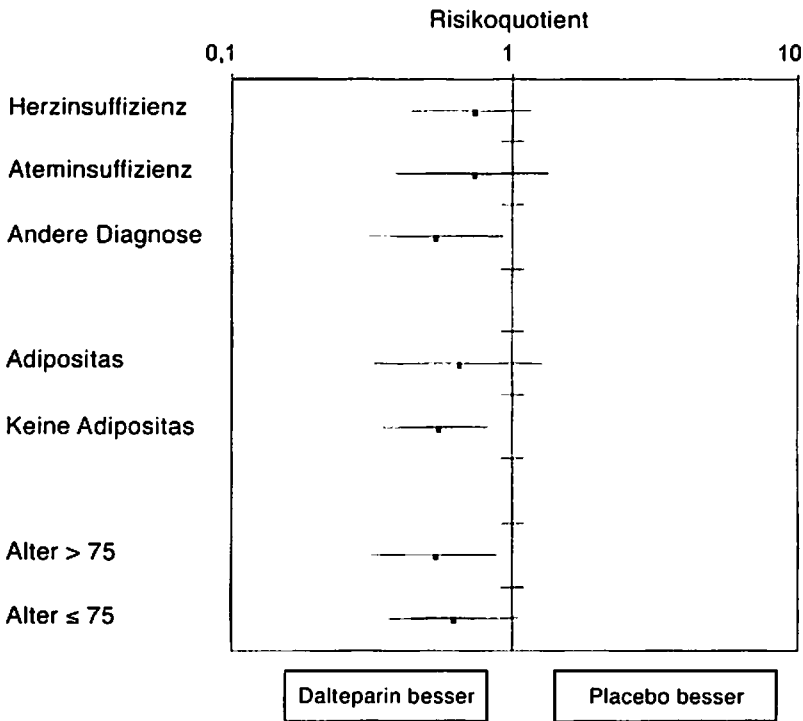


Abb. 1. Relatives Risiko für VTE bei Subpopulationen der PREVENT-Studie. Alle Mittelwerte liegen links des Wertes „1“ und zeigen damit durchgehend einen Vorteil für Dalteparin.

Offene Fragen

Einige klinisch bedeutsame Fragen konnten die beiden Studien PREVENT und MEDENOX schon aufgrund ihres Designs nicht beantworten und es ist anzunehmen, dass sie auch weiterhin unbeantwortet bleiben werden. Wie bereits dargelegt, ist eine aussagefähige Studie mit den Zielkriterien Mortalität oder Lungenembolie-rate kaum durchführbar. Die Rate thromboemboliebedingter Sterbefälle ist im Verhältnis zur Gesamtsterblichkeit zu gering und auch Lungenembolien sind insgesamt zu selten, als dass eine entsprechende Studie realistische Aussichten auf Erfolg hätte. Unwahrscheinlich ist auch, dass in diesem Indikationsbereich eine von Größe und Design valide klinische Studie durchgeführt wird, die verschiedene NMH und/oder UFH gegenüberstellt. Die erforderliche Patientenzahl geht leicht in die

Hunderttausende, wenn beim Vergleich verschiedener Prophylaxeregime etablierte Kriterien für Nichtunterlegenheit (Non-Inferiority) eingehalten werden sollen. Bei der Auswahl geeigneter Präparate wird sich der Kliniker also auf die vorhandenen Daten stützen, wobei zu berücksichtigen ist, welche Substanzen in aussagefähigen Studien geprüft wurden und welche Relevanz ihren Zielkriterien zukommt.

Dass auf dem Gebiet der internistischen Thromboseprophylaxe weitere placebo-kontrollierte Studien durchgeführt werden, ist kaum zu erwarten, denn bereits vor einigen Jahren hat das American College of Chest Physicians eine „Klasse I“-Empfehlung zur Thromboembolieprophylaxe bei internistischen Patienten herausgegeben. Dies ist ein etwas ungewöhnlicher Vorgang, denn die meisten „Klasse I“-Empfehlungen im Bereich der Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurden erst dann ausgesprochen, als für die fragliche Therapieform in mehr als einer klinischen Studie ein günstiger Effekt auf die Mortalität (z. B. thrombolytische Therapie nach Koronarinfarkt) oder eine schwerwiegende Komplikation (z. B. Hirninfarkt bei Kammerflimmern) belegt war. Diese Bedingungen sind für die Thromboembolieprophylaxe bei internistischen Patienten zwar noch nicht erfüllt, und es ist aus den dargelegten Gründen auch unwahrscheinlich, dass die günstigen Effekte von NMH auf die Mortalität und die Lungenembolierate je definitiv bewiesen werden. Dennoch ist der Benefit der Thromboembolieprophylaxe bei internistischen Patienten mit MEDE-NOX und PREVENT offenbar klar genug belegt.

Fazit und Zusammenfassung

Die Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse bei internistischen Patienten ist nach wie vor ein hochaktuelles Thema, denn mit dem zunehmenden Durchschnittsalter der Bevölkerung steigt auch die Zahl an akuten internistischen Erkrankungen, die stationär therapiert werden müssen und eine vorübergehende Immobilisierung mit sich bringen. Dennoch wird eine medikamentöse Thromboembolieprophylaxe bei diesem Patientengut noch zu selten durchgeführt. Die Ergebnisse zweier großer Studien belegen die Wirksamkeit und Sicherheit von Dalteparin und Enoxaparin bei immobilisierten internistischen Patienten und sollten zu einer breiteren prophylaktischen Anwendung dieser Substanzen Anlass geben.

Literatur

1. Wood KE (2002) Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 121 :877-905
2. Barritt DW, Jordan SC (1960) Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1: 1309-1312
3. Goldhaber SZ (2002) Related Articles. Links Thrombolysis for pulmonary embolism *N Engl J Med* 347: 1131-1132

4. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G et al. (2002) Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 347: 1143-1150
5. Morgan R, Belli AM (2002) Percutaneous thrombectomy: a review. *Eur Radiol* 12: 205-217
6. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV (2003) Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med* 163: 1711-1717
7. Ageno W, Turpie AG (2002) Deep venous thrombosis in the medically ill. *Curr Hematol Rep* 1: 73-78
8. Cohen AT (2002) Discoveries in thrombosis care for medical patients. *Semin Thromb Hemost* 28 Suppl 3: 13-17
9. Ageno W, Squizzato A, Ambrosini F et al. (2002) Thrombosis prophylaxis in medical patients: a retrospective review of clinical practice patterns. *Haematologica* 87: 746-750
10. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY et al. (1999) A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 341: 793-800
11. Vaitkus PT, Leizorovicz A, Goldhaber SZ, PREVENT Investigator Group (2002) Rationale and design of a clinical trial of a low-molecular-weight heparin in preventing clinically important venous thromboembolism in medical patients: the prospective evaluation of dalteparin efficacy for prevention of venous thromboembolism in immobilized patients trial (the PREVENT study). *Vasc Med* 7: 269-273
12. Halkin H, Goldberg J, Modan M et al. (1982) Reduction of mortality in general medical in-patients by low-dose heparin prophylaxis. *Ann Intern Med* 96: 561-565
13. Leizorovicz A (2003) Results of the prospective evaluation of dalteparin efficacy for prevention of venous thromboembolism in immobilized patients trial (PREVENT) presented at Society of Critical Care Medicine. January 31, 2003, San Antonio, TX
14. Geerts W, Cook D, Selby R et al. (2002) Venous thromboembolism and its prevention in critical care. *J Crit Care* 17: 95-104
15. Cohen AT (2000) Venous thromboembolic disease management of the nonsurgical moderate- and high-risk patient. *Semin Hematol* 37 (Suppl 5): 19-22
16. Anderson FA Jr, Spencer FA (2003) Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 107(Suppl 1):19-16
17. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B et al. (2000) Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 83: 14-19
18. Kearon C, Julian JA, Math M et al. (1998) Noninvasive Diagnosis of Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med* 128: 663-677
19. Stein PD, Hull RD, Patel KC et al. (2003) Venous Thromboembolic Disease: Comparison of the Diagnostic Process in Men and Women. *Arch Intern Med* 163: 1689-1694
20. Leizorovicz A, Kassai B, Becker F et al. (2003) The assessment of deep vein thromboses for therapeutic trials. *Angiology* 54: 19-24
21. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG et al. (2003) Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients: A Randomized Placebo Controlled Trial of Dalteparin. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 38(Suppl 1): 113
22. Kucher N, Leizorovicz A, Cohen AT et al. (submitted). Obesity does not attenuate the effectiveness of low-dose dalteparin in preventing venous thromboembolism in medically ill patients. (Abstract submitted to American College of Cardiology)

23. Cohen AT, Leizorovicz A, Turpie AGG et al. (2003) Thromboprophylaxis with Dalteparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely Ill Medical Patients with Respiratory Failure. Abstract presented at annual scientific meeting of the American College of Chest Physicians, Orlando, FL, October 29, 2003
24. Turpie AGG, Cohen AT, Olsson CG et al. (2003) Thromboprophylaxis With Dalteparin Reduces Clinically Important Venous Thromboembolism in Patients With Congestive Heart Failure. Abstract submitted to American College of Cardiology

Korrespondenzadresse:

Paul T Vaitkus, MD, MBA
Cardiology; M/C 715
University of Illinois at Chicago
840 S Wood St
Chicago, IL 60612, USA
Tel. 312 996 7731
Fax 312 413 2948
E-Mail: pvaitkus@uic.edu

Prof. Dr. med. René G. Holzheimer
Facharzt f. Chirurgie - Sportmedizin
Tegernseer Landstr. 8, 82054 Sauerlach
T 08104-668454, F 08104-668453
www.praxisklinik-sauerlach.de
RGHolzheimer@t-online.de