Ein klassisches Beispiel der individualisierten Anwendung von Richtlinien

Venöse Thromboembolie

pract. med. Christian Lutz
Baden

pract. med. Verena Wilzeck
Baden

Dr. med. Simon Frey
Baden

Prof. Dr. med. Jürg Hans Beer
Baden

Venöse Thromboembolien (VTE), welche sowohl tiefe Venenthrombosen (TVT) als auch Lungenembolien (LE) umfassen, sind mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Die jährliche Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen liegt bei 1–2 pro 1000 Personen (1), wobei die Wahrscheinlichkeit mit steigendem Lebensalter, insbesondere bei Personen über 60 Jahren, exponentiell zunimmt (2). Epidemiologische Studien zeigten eine 30-Tag-Mortalitätsrate von 5–10% bzw. bis 28% nach TVT bzw. LE (3). Die Tendenz zeigt sich jedoch sinkend, da mit den neuen Duplex- und CT-Technologien auch kleinere Thrombosen und LE nachgewiesen werden.

Die Patienten mit VTE sind nicht nur einmalig beim akuten Ereignis gefährdet, sondern haben zusätzlich ein erhöhtes Risiko eines Rezidivs oder weiterer Komplikationen, wie z.B. postthrombotisches Syndrom oder pulmonale Hypertonie bei chronischen Lungenembolien (4–5). Die klinischen Manifestationen der VTE sind gut bekannt, wobei die klassischen Symptome wie eine schmerzhafte Beinschwellung bei TVT oder atemabhängige Thoraxschmerzen und Dyspnoe bei Lungenembolien nur bei der Hälfte der Patienten auftreten. Das Risiko der Entstehung von TVT und LEs kann unter einer adäquaten Thromboembolieprophylaxe um über 50% reduziert werden (6–9). Die Kombination aus möglichen asymptomatischen Verläufen, potentiell gravierenden Folgen einer VTE und bekannten, einfachen und effektiven Präventionmassnahmen unterstreicht die Notwendigkeit einer patientenspezifischen Thromboembolieprophylaxe.

Die prophylaktischen Massnahmen basieren auf der Identifizierung jeweiliger Risikofaktoren/-situationen (inkl. auch der Blutungsgefahr) und deren relativen Gewichtung im klinischen Kontext. Die Integration aller relevanten Faktoren ermöglicht eine Risikostratifizierung, die für die Therapiewahl ausschlaggebend ist. Diese Stratifizierung ist jedoch nicht trivial: eine Schweizer Studie analysierte die VTE-Prophylaxe bei hospitalisierten Patienten und konnte in Anbetracht der wichtigsten Risikofaktoren eine Unter- oder Überbehandlung in bis zu 45% der behandelten Patienten zeigen (10).

Risikostratifizierung (11–12)

Zur Risikostratifizierung können der Padua oder Geneva Score, zwei kürzlich entwickelte Scores, helfen (Tab. 1 und 2). Während der Padua Score etwas einfacher anzuwenden ist, hat der Geneva Score Vorteile bei der Identifikation von Patienten, die keine Prophylaxe benötigen, weder mechanisch noch medikamentös. So haben Patienten mit einem Geneva Score von weniger als 3 Punkten ein niedriges Risiko, eine VTE zu erleiden. Ab einem Score ≥ 3 besteht ein hohes Risiko und somit die Indikation für eine prophylaktische Therapie. In der schweizerischen, multizentrischen ESTIMATE Studie konnte der Geneva Score für die Prädiktion von VTE-Ereignissen oder VTE-bedingten Todesfällen bis 90 Tage validiert werden.

Prophylaktische Massnahmen (13–20)

Als Basismassnahmen der Prophylaxe thrombotischer Ereignisse gelten immer die Frühmobilisation, Bewegungsübungen und eine adäquate Hydrierung.

Die mechanische Thromboseprophylaxe umfasst das Tragen von graduierten Kompressionsstrümpfen (GCS). Durch einen verbesserten venösen Rückstrom durch externe Kompression resultiert eine Erhöhung des venösen Blutflusses, was in einer Reduktion der Thrombusformation resultiert. Kompressionsstrümpfe können ergänzend zur medikamentösen Prophylaxe oder als Monotherapie bei Patienten mit entsprechenden Kontraindikationen eingesetzt werden (13). Wichtig ist jedoch die Beachtung von Kontraindikationen der GCS, wie z.B. PAVK, Neuropathien, akuten Infekten/Dermatosen wie Erysipel, etc.

Medikamentöse Prophylaxe (13–20)

Die medikamentöse Prophylaxe ist sicher bei einem hohen VTE-Risiko indiziert (Tab. 3).

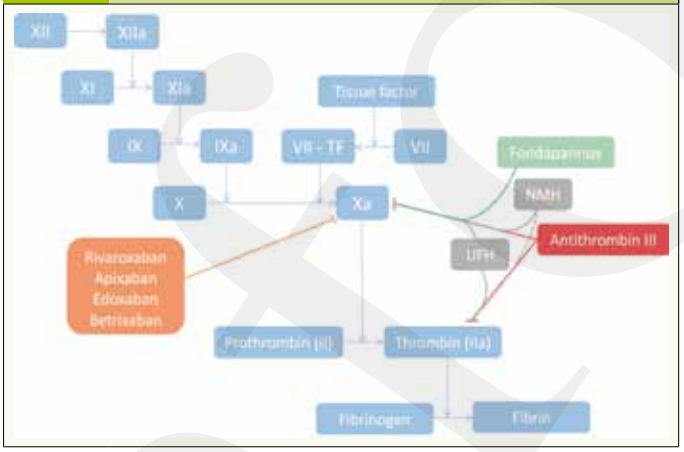
Zur medikamentösen Prophylaxe werden hauptsächlich niedermolekulares (NMH) und bei spezifischen Indikationen unfraktioniertes Heparin (UFH) eingesetzt. Beide Medikamente werden subkutan appliziert; UFH kann auch intravenös mittels Perfusor

verabreicht werden. NMH hat durch eine bessere Bioverfügbarkeit und längere Halbwertszeit einen klaren Vorteil hinsichtlich Praktikabilität. Zusätzlich ist die gefürchtete Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II deutlich seltener, was in einer kürzlich erschienen Arbeit aus Canada erneut bestätigt werden konnte (21). Alternativ kann der selektive Faktor Xa-Hemmer, das synthetische Pentamer Fondaparinux eingesetzt werden, das jedoch bei Niereninsuffizienz dosisreduziert werden muss, resp. kontraindiziert ist. Perorale Möglichkeiten umfassen die beiden neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs) Rivaroxaban und Apixaban, welche für orthopädische Eingriffe validiert wurden (s. stationäre Patienten und Tabelle 5). Eine Erweiterung der Indikation für internistische Patienten ist aktuell nicht zugelassen. Der MAGELLAN- (22) und ADOPT-Trial (23) zeigten ein reduziertes Risiko für VTE-Ereignisse, aber gleichzeitig traten leider mehr Blutungen auf. Aktuell laufen mehrere Zulassungsstudien für weitere NOAKs wie Dabigatran und Edoxaban, die wie Rivaroxaban und Apixaban für die Therapie- und Rezidivprophylaxe bei VTE bereits zugelassen sind. Betrixaban, ein direkter Faktor-Xa-Hemmer befindet sich aktuell noch in verschiedenen Phase-III-Studien. Eine davon, die eine verlängerte Prophylaxe bei medizinischen Patienten beinhaltete, wurde kürzlich abgeschlossen. Sie zeigt vielsprechende Ergebnisse bei akut kranken medizinischen Patienten mit numerisch geringerem Auftreten von VTE und TVTs im Vergleich zur Kontrollgruppe unter Enoxaparin (24). Tabelle 4 zeigt eine Übersicht der oben genannten Medikamente, Abbildung 1 verdeutlicht den Wirkmechanismus.

Ambulante Patienten

Im ambulanten Setting besteht lediglich für Tumorpatienten eine Indikation zur Thromboembolieprophylaxe, weisen sie doch ein 6-fach erhöhtes Risiko auf. Eine entsprechende Therapie sollte erst

ABB. 1 **Gerinnungschema mit Angriffspunkt der verschiedenen Medikamente**



beim high risk Patienten gestartet werden, wenn z.B. zusätzlich zum Krebsleiden einer der folgenden Risikofaktoren vorliegt: TVT in der Vorgeschichte, Immobilisation, Chemotherapie mit Angiogenese-Hemmern, Thalidomid, Lenalidomid, Bevacizumab, Hormontherapien wie Aromatasehemmer oder liegende zentrale Venenkatheter.
Für Langstreckenreisende sollten oben erwähnte Basismassnahmen sowie Kompressionsmassnahmen eingesetzt werden. Niedermolekulare Heparine oder NOAKs werden bei high risk Patienten gemäss Expertenmeinungen empfohlen.

Stationäre Patienten

Für eine bessere Einschätzung der Risikosituationen und -faktoren werden die Patienten nach Disziplin eingeteilt. Bei den chirurgischen

TAB. 1 **Geneva Risk Score (5). Geringes Risiko für VTE bei einem Score von <3 Punkte, hohes Risiko für VTE bei ≥3 Punkte**

Risikofaktor	Punkte
Herzinsuffizienz	2
Ateminsuffizienz	2
Kürzlich (<3 Monate) ischämischer Hirnschlag	2
Kürzlich (<4 Wochen) Myokardinfarkt	2
Akute Infektion (inkl. Sepsis)	2
Akute rheumatische Erkrankung	2
Aktive Krebserkrankung	2
Myeloproliferatives Syndrom	2
Nephrotisches Syndrom	2
Vorhergehende VTE	2
Bekannter thrombophiler Status	2
Immobilisation (>3 Tagen)	1
Reiseanamnese (>6 Stunden)	1
Alter >60Jahren	1
Adipositas (BMI >30 kg/m²)	1
Chronische venöse Insuffizienz	1
Schwangerschaft	1
Aktuelle Hormonbehandlung	1
Dehydratation	1

TAB. 2 **Padua Risk Score (11) (von AGLA Guidelines adaptiert, 19). Hohes Risiko für VTE bei einem Score von ≥4 Punkte**

Risikofaktor	Punkte
Aktive Krebserkrankung	2
Vorhergehende VTE	2
Immobilisation (>3 Tagen)	2
Bekannter thrombophiler Status	2
Kürzlich (<1 Monat) Trauma und/oder Operation	2
Alter >70Jahren	2
Herz- oder Ateminsuffizienz	2
Akuter Myokardinfarkt oder ischämischer Hirnschlag	2
Akute Infektion und/oder rheumatischer Erkrankung	2
Adipositas (BMI >30 kg/m²)	1
Aktuelle Hormonbehandlung	1

TAB. 3 **Indikation zur medikamentösen Thromboseprophylaxe (von AGLA Guidelines adaptiert, 19)**

	Niedriges Blutungsrisiko	Hohes Blutungsrisiko
Niedriges VTE-Risiko	Keine Prophylaxe	Keine Prophylaxe
Hohes VTE-Risiko	NMH oder Fondaparinux	Graduierte Kompressionsstrümpfe

Patienten spielen Art und Ausmass des operativen Eingriffs eine entscheidende Rolle bei der Wahl der prophylaktischen Massnahmen. Das Blutungsrisiko wird immer in das perioperative Procedere einbezogen. So variieren die Massnahmen je nach chirurgischem Teilgebiet und -Eingriff einerseits, aber auch patientenspezifischen Faktoren / Komorbiditäten (Niereninsuffizienz, Blutungsneigung Begleitmedikation) zwischen Basismassnahmen, Kompressionsstrümpfen, intermittierender pneumatischer Kompression, UFH oder NMH und NOAKs. Für elektive Hüft- und Kniegelenksersatzoperationen sind beispielsweise Rivaroxaban und Apixaban als Prophylaxe in der Schweiz zugelassen (Tabelle 5).

Bei internistischen Patienten stehen die Charakteristika der Grunderkrankung mehr im Vordergrund. So wird initial das VTE Risiko mittels Scores (z. B. Geneva oder Padua) abgeschätzt und bei prädisponierenden Risikofaktoren eine medikamentöse Therapie evaluiert. Das Blutungsrisiko sollte natürlich immer einbezogen werden. So sind z. B. Patienten mit einem aktiven gastroduodenalen Ulkus, einer dualen Thrombozytenaggregationshemmung, einer stattgehabten Blutung in den letzten drei Monaten vor Spitaleintritt, einer Thrombozytopenie (< 50 Tsd / ul), einer schweren Leber- oder Niereninsuffizienz, einem hohen Patientenalter sowie Intensivstation-bedürftige Patienten einem mehr als doppelt so hohem Blutungsrisiko ausgesetzt (17) (Tab. 3).

Wurde die Indikation zur jeweiligen Massnahme gestellt, muss sie regelmässig im Rahmen des klinischen Verlaufs reevaluiert und angepasst werden.

Gemäss den aktuellsten ACCP – Richtlinien (14) besteht bei akut hospitalisierten Patienten keine Indikation zur Weiterführung der thromboseprophylaktischen Massnahme nach Entlassung nach Hause oder Ende der Immobilisation (Empfehlung Grade 2 B). Davon ausgenommen sind u.a. Krebspatienten und Patienten nach elektivem Knie- oder Hüftgelenksersatz (Tab. 5).

Diese Guidelines werden zunehmend wieder in Frage gestellt durch die kürzer werdenden Hospitalisationen, die steigende Polymorbi-

TAB. 4 Medikamentöse Thromboseprophylaxe.

Wirkstoff	Dalteparin	Natriumheparinat	Fondaparinux	Enoxaparin	Rivaroxaban	Apixaban
Produkt	Fragmin®	Liquemin®	Arixtra®	Clexane®	Xarelto®	Eliquis®
Substanzklasse	NMH	UFH	Faktor Xa-Inhibitor	NMH	direkter Faktor-Xa-Inhibitor	direkter Faktor-Xa-Inhibitor
Zugelassene Indikation bzgl. Thromboseprophylaxe	i. R. chirurgischer Eingriffe bei immobilisierten Pat. mit akuter med. Erkrankung zur Rezidivprophylaxe bei Malignompatienten	Prophylaxe thromboembolischer Erkrankungen aller Ätiologien und Lokalisationen	bei grösseren orthopädischen Eingriffen bei Bauchoperationen bei immobilisierten Pat. mit akuter med. Erkrankung	bei orthopädischen/ chirurgischen Eingriffen bei immobilisierten Pat. mit akuter Erkrankung	bei grösseren orthopädischen Eingriffen an den unteren Extremitäten wie Hüft- oder Knieersatzoperationen	nach elektiven Hüft- oder Knieersatzoperationen
Applikation	s.c.	s.c. (i.v.)	s.c.	s.c.	p.o.	p.o.
Dosierung/ 24 h	1 x 5000 I.E.	2–3 x 5000 I.E.	1 x 2.5 mg	1 x/d 4000 I.E.	1 x 10 mg	2 x 2.5 mg
Dosisanpassung	• bei GFR < 30 ml/min nach Xa-Aktivität (0.2–0.4 I.E./ml) • niedriges bis mittleres Thromboserisiko und < 50 kg KG: 2500 I.E./24 h • bei hohem KG: 7500 I.E./24h*	Vorsicht bei schwerer Niereninsuffizienz	bei GFR 20–29 ml/min: 1.5 mg/24 h oder 2.5 mg/48 h	• 1 x/d 0.2 ml (= 2000 I.E.) Geringes VTE-Risiko • 1 x/d 0.4 ml (= 4000 I.E.) Hohes Risiko, insb. Orthopädie • Bei GFR < 30 ml/ min, nur 0.2 ml	Vorsicht bei GFR 15–29 ml/min	GFR < 15 ml/ min: nicht empfohlen GFR 15–29 ml/ min: keine Dosisanpassung erforderlich
Kontraindikation	Heparin-induzierte Thrombozytopenie, erhöhte Blutungsneigung, aktive, klinisch bedeutsame Blutung, Endokarditis, drohende Fehlgeburt	Heparin-induzierte Thrombozytopenie, erhöhte Blutungsneigung, schwere Leber-, Nieren-, Pankreaserkrankung, schwere Thrombozytopenie	Schwere Niereninsuffizienz GFR < 20ml/min, akute bakterielle Endokarditis, starke Blutung	Überempfindlichkeit auf Heparin und andere NMH, Endokarditis, Thrombozytopenie, erhöhte Blutungsneigung od. akute Blutung, peptisches Ulkus, Epilepsie, Beckenvenenthrombose	Schwere Leberinsuffizienz, leichte/mittelgradige Leberinsuffizienz mit Koagulopathie, Niereninsuffizienz mit GFR < 15 ml/min, Schwangerschaft/ Stillzeit, Endokarditis, klinisch aktive Blutung, Ulkus	Niereninsuffizienz GFR < 15–25 ml/min Schwere Leberinsuffizienz (CHILD C) Erhöhtes Blutungsrisiko Schwangerschaft/Stillzeit
Vorteile	+ gut steuerbar + auch bei GFR < 30 ml/min + Mittel der Wahl bei Malignompatienten	+ gut steuerbar + auch bei GFR < 30 ml/min + Antagonisierung mit Protamin		+ Applikation 1x täglich p.o.	+ Applikation 1x täglich p.o.	+ Applikation p.o. + bis GFR von 15 ml/min + wenig Interaktionen
Nachteile	– Applikation s.c.	– parenterale Applikation 3x täglich oder kontinuierlich	– Applikation s.c.	– Applikation s.c.	– muss mit dem Essen eingenommen werden	– Einnahme 2x täglich

*Bei Adipositas ist eine höhere Dosis empfohlen, jedoch fehlt eine klare Dosisempfehlung. Empirische Empfehlung: ab 100 kg 7500 I.E./24 h

TAB. 5 Thromboseprophylaxe bei orthopädischen Eingriffen (13, 19, 20)

Orthopädischer Eingriff	Basismassnahmen	Medikamentöse Prophylaxe	Dauer	Bemerkungen
Obere Extremität	Ja	Nein		Generell niedriges Risiko und wenig Quellen, Expertenmeinung
Schulterprothese bei Trauma, älterer Patient	Ja	Ja		Generell niedriges Risiko und wenig Quellen, Expertenmeinung
Hüftgelenksersatz elektiv	Ggf. mechanische VTE-Prophylaxe	• Rivaroxaban* • Dabigatran* • Apixaban* • NMH • Fondaparinux*	• 10–14 Tage (Grad 1C) • Bis 28–35 Tage empfohlen (2B)	Bei hohem Blutungsrisiko nur mechanische Prophylaxe
Kniegelenksersatz elektiv	Ggf. mechanische VTE-Prophylaxe	• Rivaroxaban* • Dabigatran* • Apixaban* • NMH • Fondaparinux	• 10–14 Tage (Grad 1C) • Bis 28–35 Tage empfohlen (2B), Praxis zurzeit 6 Wochen	Bei hohem Blutungsrisiko nur mechanische Prophylaxe
Frakturen Hüft-/Kniegelenksnahe, Becken-/ringfraktur	Ja	• NMH • Fondaparinux*	• 28–35 Tage	Ggf. zusätzlich mechanische VTE-Prophylaxe, bevorzugt IPK
Sprunggelenk Fussgelenk	Ja	• NMH	Bis Entfernung Fixation resp. Teilbelastung 20 kg und ≥ 20° Beweglichkeit oberes Sprunggelenk	
Arthroskopie «kurz» (diagnostisch, kurz therapeutisch)	Ja	Nicht generell empfohlen. Wegen Immobilität wird jedoch bei zusätzlichen Risikofaktoren die Indikation zur Prophylaxe grosszügig gestellt	Bis wieder mobil	
Arthroskopie «lang» Insbes. Arthroskopische Gelenkchirurgie (Hüfte, Knie, Sprunggelenk)	Ja	• NMH • Fondaparinux	Bis zum Erreichen normaler Beweglichkeit und Belastung von 20 kg, mind. 7 Tage	
Wirbelsäule		Elektive Operation: mech. oder med. je nach VTE-Risikofaktoren Wirbelsäulenverletzungen: NMH (bei normalem Blutungsrisiko), IPK (bei erhöhtem Blutungsrisiko)	In Absprache mit den Orthopäden	Keine generelle Empfehlung

* bei Heparinunverträglichkeit; IPK: Intermittierende pneumatische Kompression, VTE: Venöse Thromboembolie, NMH: Niedermolekulare Heparine

dität und Krankheitsschwere und durch die Hinweise aus kürzlichen Phase III Studien (z.B. mit Betrixaban, 24).

Spezielle Situationen

Niereninsuffizienz (14)

Bei der Anwendung von niedermolekularem Heparin (NMH), Fondaparinux, und Dabigatran ist bei Niereninsuffizienz besondere Vorsicht geboten, da diese vorwiegend renal ausgeschieden werden. Bei Niereninsuffizienz stehen unfraktioniertes Heparin und NMH in reduzierter Dosis zur Verfügung. Ein Monitoring mittels Anti-Xa resp. Anti-IIa Faktor-Bestimmung ist hierbei ratsam (Spitzenspiegel 4–6 h nach 3. Gabe). Bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml / min) ist von Fondaparinux und den NOAKs abzuraten.

Rivaroxaban und Apixaban können in unveränderter Dosierung bei leichter und mittelschwerer Niereninsuffizienz (30–50 ml/min) gegeben werden, bei einer GFR < 30 ml/min bzw. < 15 ml/min ist jedoch Vorsicht / Zurückhaltung geboten.

Adipositas

Adipöse Patienten haben per se bereits ein mindestens zweifach erhöhtes Risiko für thrombotische Ereignisse (25). Kommt dazu jedoch ein operativer Eingriff oder eine immobilisierende medizinische Erkrankung steigt das Risiko deutlich. Für die am häufigsten verwendeten niedermolekularen Heparine, wie Dalteparin oder Enoxaparin gibt es bisher limitierte Daten und keine klaren Dosisempfehlungen für die Thromboseprophylaxe speziell bei morbid Adipösen. Fest steht, dass bei sehr hohem Körpergewicht die Dosis unter Monitoring des Anti-Xa-Spiegels erhöht werden sollte (26, 27). Für Fondaparinux wird eine Gewichtsanpassung bei therapeutischer Dosierung empfohlen, für die prophylaktische Gabe gibt es keine Angaben. Bezüglich der NOAKs haben kleine pharmakologische Studien ähnliche maximale Plasmaspiegel von Rivaroxaban bei Adipösen und normalgewichtigen Patienten gezeigt, sodass bisher ebenfalls keine Dosisanpassung empfohlen wird (28). Eine Studie mit einer Einmaldosis Apixaban zeigte bei morbid adipösen Patienten niedrigere maximale Plasmaspiegel. Die Autoren schlussfolgerten jedoch, dass aufgrund der geringen Spiegelunterschiede vermutlich keine Dosisanpassung nötig sei (29).

Tumorpatienten (30)

Die meisten hospitalisierten Patienten mit einem aktiven malignen Prozess benötigen eine Thromboseprophylaxe während des stationären Aufenthalts. Vor einer grossen chirurgischen Intervention sollte eine Thromboseprophylaxe vor der Operation eingeleitet und für 7 bis 10 Tage fortgeführt werden. Handelt es sich um grössere

Eingriffe im Abdomen oder Beckenbereich sollte diese bis auf vier Wochen erweitert werden (31). Bei ambulanten Patienten wird eine routinemässige Prophylaxe hingegen nicht empfohlen. Die Anwendung von NOAKs ist aktuell für Patienten mit maligner Erkrankung und TVT nicht zu empfehlen.

Das Thromboserisiko sollte regelmässig bei allen Tumorpatienten reevaluiert werden.

Schwangerschaft (13, 20)

Bei Frauen ohne VTE Risiko ist vor und während der Entbindung bzw. Kaiserschnitt neben der nicht-medikamentösen keine generelle medikamentöse Prophylaxe empfohlen. Bestehen einer oder mehrere Risikofaktoren, wie z.B. Alter >35 Jahre, Multiparität, Mehrlingsschwangerschaft, assistierte Reproduktion, Präeklampsie, Notsectio, vaginal-operative Entbindung, Trauma, etc. sollte eine medikamentöse Prophylaxe mit einem NMH für die Dauer des erhöhten Thromboserisikos bzw. während des Wochenbetts durchgeführt werden (bis 6 Wochen postpartal).

Take-Home Message

- Venöse Thromboembolien sind häufige Gerinnungskomplikationen mit hoher Morbidität und Mortalität, die durch einfache prophylaktische Massnahmen verhindert werden können
- Prophylaktische Massnahmen umfassen Basismassnahmen wie Mobilisation, Hydrierung, Kompressionsmassnahmen und medikamentöse Therapien mit vorzugsweise niedermolekularen Heparinen (NMW) oder zugelassenen NOAKs
- Häufig werden Patienten über- oder untertherapiert, weshalb eine genaue Risikostratifizierung mittels Score notwendig ist. Zur Identifikation von Patienten mit tiefem VTE-Risiko, die keiner speziellen prophylaktischen Therapie bedürfen, eignet sich beispielsweise der Geneva Score
- Nach Spitalaustritt und ausreichender Mobilisation besteht formal, ausser für Tumorpatienten mit einem zusätzlichen Risikofaktor, z.Zt. keine Indikation für eine medikamentöse Prophylaxe

pract. med. Christian Lutz [1]
pract. med. Verena Wilzeck [1]
Dr. med. Simon Frey [1]
Prof. Dr. med. Jürg Hans Beer [1,2]

[1] Departement Innere Medizin
Kantonsspital Baden, 5404 Baden
christian.lutz@ksb.ch

[2] Labor für Molekulare Kardiologie
Universität Zürich, 8091 Zürich

Interessenkonflikt: Prof. JH. Beer erklärt Vortragshonorare von Pfizer, Böhringer, Bayer, BMS, Astra Zeneca und Daiichi Sankyo, sowie Forschungsunterstützung von Bayer, Böhringer und Pfizer erhalten zu haben. Die übrigen Autoren haben keine Interessekonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Heit J.A. et al., The epidemiology of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis 2016; 41: 3–14.
2. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N., et al: Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch Intern Med 1998; 158: pp. 585-593
3. Tagalakis V et al., Incidence of and Mortality from Venous Thromboembolism in a Real-world Population: The Q-VTE Study Cohort. Am J Med 2013-09-01, Volume 126, Issue 9, Pages 832.e13-832.e21
4. Prandoni et al., Long term clinical courses of acute deep venous thromboembolism. Ann Intern Med 1996, 125:1-7
5. Piazza G et al., Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 2011; 364:351-360
6. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophyaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Ann Intern Med 2007; 146: 278-88.
7. Samama MM, Cohen AT, Darmon J-Y, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. N Engl J Med 1999; 341: 793-800.
8. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1109-14.
9. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. BMJ 2006; 332: 325-9.
10. Chopard P et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients: definite need for improvement. J Intern Med 2005 Apr;257(4);352-7
11. Nendaz M et al. Multicentre validation of the Geneva Risk Score for hospitalised medical patients at risk of venous thromboembolism (ESTIMATE). Thromb Haemost. 2014 Mar 3;111(3):531-8
12. Barbar S. et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost 2010;8(11):2450-2457
13. AMWF, S3 Leitlinien, Prophylaxe der venösen Thromboembolien (VTE), 2. Aufl., 15.10.2015, www.amwf.org/leitlinien
14. Kahn SR et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombtic therapy and prevention of thrombosis, 9th Edition. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012 Feb; 141(2 Suppl):e195S-226S
15. Dörffler-Melly J et al. Prävention der venösen Thromboembolie, Schweiz Med Forum 2005;5(Suppl 27);11S-14S
16. Hayoz D. et al. Prävention der venösen Thromboembolien in Medizin und Chirurgie; 9. ACCP Guidelines über antithrombotische Behandlung. Schweiz Med. Forum 2013;13(33);619-620
17. Decousus H. et al. IMPROVE Investigators, Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. Chest 2011;139(1):69-79
18. Gould MK et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: Americal College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012 Feb;141(2Suppl):e227S-77S
19. Antithrombotika AGLA Guidelines 2014, www.agla.ch
20. Falck-Ytter et al. Prevention of VTE in orthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: Americal College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012 Feb;141(2Suppl):e228S-325S
21. McGowan KE, Makari J, Diamantouros A, Bucci C, Rempel P, Selby R, Geerts W. Reducing the hospital burden of heparin-induced thrombocytopenia: impact of an avoid-heparin program. Blood. 2016 Apr 21;127(16):1954-9.
22. Cohen A.T et al. for the MAGELLAN Investigators, Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. N Engl J Med 2013; 368:513-523
23. Goldhaber S.Z et al. for the ADOPT Trial Investigators, Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. N Engl J Med 2011; 365:2167-2177
24. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ et al. Extended Thromboprophylaxis with Betrixaban in Acutely Ill Medical Patients. N Engl J Med 2016; 375;6: 534-544.
25. Stein PD, Beemath A, Olson RE: Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. Am. J. Med. 2005.
26. Borkgren-Okonek, Hart, Pantano, Rantix, Guske, Kane, Gordon, Sambol: Enoxaparin thromboprophylaxis in gastric bypass patients: extended duration, dose stratification, and anti Xa activity. Surgery for Obesity, 2008.
27. Simoneau, Vachon, Picard: Effect of Dalteparin on Anti-factor Xa Levels in Morbidly Obese Patients After Bariatric Surgery. Obese Surg, 2010
28. Kubitza, D., Becka, M., Zuehlsdorf, M., and Mueck, W.: Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in health subjects. J Clin Pharmacol. 2007;47:218-226:
29. Upreti et al. Effect of body weight on the pharmacokinetics of Apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor in healthy subjects. J Clin Pharmacol. 2010;50,1060, abstract 16
30. Venous thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014, JCO 2015; 33.6:654-656
31. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jørgensen PW. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Dalteparin) after major abdominal surgery: the FAME study. J Thromb Haemost 2003; 1 (Suppl 1): (Abstr OC399).