

Nicht aktualisiert

Hausärztliche Leitlinie Venöse Thromboembolien

Behandlung der venösen Thromboembolien

Konsentierung Version 1.00
08. Juli 2006

Revision bis spätestens
August 2009

Version 1.01 vom 09.11.2006

F.W. Bergert
M. Braun
D. Conrad
K. Ehrental
N. Fenner
J. Feßler
J. Gross
K. Gundermann
H. Hesse
U. Hüttner
B. Kluthe
W. LangHeinrich
A. Liesenfeld
E. Luther
R. Pchalek
J. Seffrin
A. Sterzing
H.-J. Wolfring
U. Zimmermann

- 02** Kontext und Kooperation
- 03** Verantwortlichkeit
- 04** Venöse Thromboembolie
 - Definition
 - Ziele
 - Epidemiologie
 - Ätiologie
- 05 Risikofaktoren für venöse Thromboembolie
- 06 Hausärztliche Schlüsselfragen
- 07 Diagnose der venösen Thromboembolie
 - Sofortmaßnahmen
- 08** Therapie der venösen Thromboembolie
 - Allgemeine Maßnahmen
 - Medikamentöse Therapie
- 09 INR-Zielbereiche
- 10** Thrombophilie
 - Thrombophiliescreening
- 11 Prävalenz der Thrombophilie
 - Spezielle hausärztliche Hinweise
- 12** Thromboserezidiv
 - Häufigkeit von Thromboserezidiven
 - Therapiedauer
- 14** Venöse Thromboembolie und Risikosituation
 - Rezidivprophylaxe in Risikosituationen
 - Verhaltensempfehlungen für Patienten ohne Vitamin-K-Antagonisten zur Prophylaxe einer Reisetrombose
- 15** Vit. K-Antagonisten in Schwangerschaft und Stillzeit
 - Antikoagulation in der Schwangerschaft
 - Antikoagulation während der Stillzeit
- 16** Zusammenfassung
- 17** Literatur
 - Zur Erarbeitung herangezogene Leitlinien
- 18 Zitierte Literatur
- 21** Anhang
 - Initialtherapie bei der Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten
- 22 Patientenpass
- 23 Interaktionen
- 26 Vitamin K-Gehalt in Nahrungsmitteln
- 27 Kompressionsverband
- 29 Heparine
- 30** Evidenzkategorien
- 31** Informationen zur Leitliniengruppe Hessen
- 33** Disclaimer und Internetadressen



Bisher veröffentlichte Leitlinien

↳ Venöse Thromboembolien

Antikoagulation
Asthma bronchiale und COPD
Chronische Herzinsuffizienz
Diabetes mellitus Typ 2
Fettstoffwechselstörung
Geriatric Teil 1: Allgemeine Geriatrie
Geriatric Teil 2: Spezielle Geriatrie
Hausärztliche Gesprächsführung
Hypertonie
Palliativversorgung
Psychosomatische Medizin
Schmerzen
Stabile Angina pectoris

Die Leitliniengruppe Hessen ist daran interessiert, Rückmeldungen und Anregungen von Kollegen und Kolleginnen zur Anwendung der Leitlinie in der Praxis zu erhalten. Bitte teilen Sie Ihre Meinung und Vorschläge der PMV forschungsguppe mit. Vielen Dank.

PMV forschungsguppe
Stichwort »Leitlinien«
Herderstraße 52-54
50931 Köln
Fax: 0221-478-6766
Email: pmv@uk-koeln.de
<http://www.pmvforschungsguppe.de>

Die **Leitliniengruppe Hessen** wurde 1998 mit dem Ziel gegründet, hausärztliche Leitlinien zu ausgewählten Themen der Pharmakotherapie für die Arbeit in Pharmakotherapiezentren zu erstellen. Die hausärztlichen Qualitätszirkel »Pharmakotherapie« gehören zu einem Programm der KV Hessen zur Qualitätssicherung. Die Verantwortung für die Inhalte der Leitlinie liegt bei der Leitliniengruppe.

Die Pharmakotherapiezentren und die Leitlinienarbeit werden von der **KV Hessen** ohne inhaltliche Einflussnahme und ohne Verantwortung für die Inhalte gefördert.

Die Moderation der Leitliniensitzungen, die wissenschaftliche Begleitung und Konzeption hausärztlicher Leitlinienerarbeitung sowie die Evaluation erfolgt durch die **PMV forschungsguppe**, Universität zu Köln.

Ein Training in Methoden der Evidenzbasierung und Unterstützung in der Strukturierung der Leitlinien erfolgte durch das **Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin** (ÄZQ, Berlin). Im Rahmen eines BMGS-Projektes wurde (bis 5/2003) das Gesamtprojekt vom ÄZQ begleitet und mitevaluert. Die erarbeiteten Leitlinien werden über das ÄZQ [www.leitlinien.de] und die PMV forschungsguppe regelmäßig im Internet veröffentlicht.

- Zusammensetzung der Leitliniengruppe
- Unabhängigkeit
- Ziele und Arbeitsweise

Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Mitglieder der »Leitliniengruppe Hessen – Hausärztliche Pharmakotherapie« sind praktizierende Hausärzte aus dem Bereich der KV Hessen und seit z. T. mehr als 10 Jahren als Moderatoren hausärztlicher Pharmakotherapie zirkel tätig. Sie entwickeln zu ausgewählten hausärztlich relevanten Indikationsgebieten Leitlinien. Die Leitlinien sind Bestandteil des Projektes »Hausärztliche Qualitätszirkel Pharmakotherapie«. Sie dienen gleichermaßen der Schulung der Moderatoren wie der Teilnehmer der Pharmakotherapie zirkel. Die Leitlinien werden in gedruckter Form (KVH aktuell Pharmakotherapie) und im Internet [www.leitlinien.de, www.pmvforschungsgruppe.de] veröffentlicht.

Unabhängigkeit

Die inhaltliche Arbeit der Leitliniengruppe geschieht selbstständig und ohne äußere Einflussnahme. Die Mitglieder der Leitliniengruppe Hessen sind ehrenamtlich mit Vergütung ihrer Spesen durch die KV Hessen tätig. Die KV Hessen entsendet weder Mitglieder in die Leitliniengruppe, noch werden ihnen Leitlinien vor der Veröffentlichung vorgelegt. Es bestehen keine finanziellen oder inhaltlichen Abhängigkeiten der »Hausärztlichen Leitliniengruppe Hessen« zu irgendwelchen weiteren Einrichtungen oder anderen Interessenten.

Ziele und Arbeitsweise

Die Leitliniengruppe Hessen versteht die Leitlinien als **Orientierungs- und Entscheidungshilfen** für die Versorgungsaufgaben des Hausarztes. Die Leitlinien enthalten therapeutische Handlungsempfehlungen **für typische Beschwerdebilder und Behandlungssituationen** – für den »Normalfall«. Patienten, die Besonderheiten aufweisen, müssen bedarfsgerecht nach ihren individuellen Gegebenheiten behandelt werden. Die Empfehlungen werden – so weit möglich – durch Studien und mit Evidenzgraden (s. u.) versehen. Besonderen Wert legt die Leitliniengruppe auf nichtmedikamentöse und patientenaktivierende Maßnahmen. Deren niedrigere Evidenzbewertung bedeutet nicht, dass sie weniger relevant sind, sondern zeigt nur, dass sich diese Maßnahmen weniger für die Standarduntersuchungsmethoden der evidenzbasierten Medizin (wie randomisierte klinische Studien, doppelblind) eignen und dass es schwierig ist, für diese Untersuchungen Sponsoren zu gewinnen. Die in den Leitlinien formulierten Grundsätze beruhen auf einer sorgfältig durchgeführten Leitlinien- und Literaturrecherche [65]. Bestehen bereits evidenzbasierte Leitlinien zur Thematik, werden die für die hausärztliche Pharmakotherapie wichtigen Empfehlungen übernommen. Soweit entsprechende Untersuchungen fehlen, werden aufgrund von therapeutischen Erfahrungen der praktizierenden Hausärzte im Konsens verabschiedete Empfehlungen gegeben. Zu einzelnen Fragen werden Expertenmeinungen eingeholt. Erst dieses pragmatische Vorgehen ermöglicht eine Leitlinienarbeit durch Hausärzte und schont die knappen Ressourcen. Die Leitliniengruppe beschreibt ihre Arbeitsweise in einem allgemeinen Leitlinienreport und erstellt außerdem zu jeder Leitlinie einen spezifischen Report.

- Definition
- Ziele
- Epidemiologie
- Ätiologie

Definition

Der Begriff der venösen Thromboembolie (VTE) fasst die tiefe Venenthrombose und die Lungenarterienembolie zusammen. Bereits 1856 beschrieb Virchow eine Trias als Ursache für die VTE: Stase, Gefäßschädigung und Hyperkoagulabilität. Entsprechend lassen sich die Risikofaktoren für eine Thrombose einem oder mehreren Faktoren dieser Trias zuordnen (s. Ätiologie).

Die Initialtherapie und die prinzipielle Notwendigkeit einer Sekundärprophylaxe der VTE mit Vitamin-K-Antagonisten sind unumstritten.

Für die hausärztliche Praxis geben neuere Studien Hinweise für die Dauer und Dosierung der Sekundärprophylaxe.

Ziele

Vermeiden einer Lungenembolie und damit eines lebensbedrohlichen Zustands, Vermeiden von Rezidivthrombosen und des postthrombotischen Syndroms.

Epidemiologie

Die jährliche Inzidenz der VTE beträgt im Durchschnitt 0,1%. Sie steigt von 0,01% im jugendlichen Alter auf fast 1% bei 60-jährigen [42, 63]. Nach abdominalen oder thorakalen Eingriffen liegt die Häufigkeit der tiefen Venenthrombosen bei 10-40%, nach Hüft- und Knieoperationen bei bis über 50% [19].

Ätiologie

VTE und erbliche oder vorübergehende Risikofaktoren

Man unterscheidet zwischen vorübergehenden Risikofaktoren (z. B. chirurgische Eingriffe, Traumata, Immobilisation, Schwangerschaft, Hormon-

präparate, Thrombophlebitis) und dauerhaften Risiken (z. B. erbliche Thrombophilie wie Faktor-V-Leiden-Mutation, Prothrombinvariante G20210A, Antithrombin-, Protein-C- und -S-Mangel) sowie Neoplasmen. Davon abzugrenzen ist die **idiopathische** Venenthrombose, bei der **keine** thrombophile Störung und kein vorübergehender anderer Risikofaktor zu eruieren sind (s. auch nachstehende Tabelle).

VTE und Hormonbehandlung

Bei Einnahme von oralen Kontrazeptiva [8] (alle Generationen und andere Applikationsformen) besteht besonders in den ersten sechs Monaten nach Beginn der Einnahme ein erhöhtes Thromboserisiko. Gleiches gilt für die Hormonersatztherapie (HRT) im Klimakterium. Raucherinnen, die Kontrazeptiva einnehmen, sind besonders gefährdet, da ihr Risiko noch zusätzlich erhöht ist [49].

VTE und Malignom

Bei **idiopathischer** Venenthrombose sollte nach Meinung der Leitliniengruppe eine Tumorsuche durchgeführt werden, da dies ein erstes Symptom einer bestehenden unerkannten Krebserkrankung sein kann [72] (s. Diagnostik). {C}

Der Zusammenhang zwischen Thrombose und Krebserkrankung ist bereits seit über 100 Jahren bekannt. Die Thrombose ist bei Tumorleiden sogar ein deutlicher negativer prognostischer Faktor [64].

Andererseits hatten Patienten, die über längere Zeit orale Antikoagulantien eingenommen haben, in den folgenden Jahren ein niedrigeres Malignomrisiko [58] {A}. Dieser Zusammenhang wird für Heparin ebenfalls konstatiert [34].

Die VTE ist ein multifaktorielles Geschehen und resultiert oft aus einer Kombination von Risikofaktoren [6].

| Risikofaktoren für venöse Thromboembolien | Geschätztes relatives Risiko |
|--|------------------------------|
| Erbliche Faktoren | |
| Antithrombinmangel | 25fach |
| Protein C Mangel | 10fach |
| Protein S Mangel | 10fach |
| Faktor V Leiden-Mutation (APC-Resistenz) | |
| heterozygot | 5fach |
| homozygot | 50fach |
| G20210A Prothrombin-Gen Mutation | 2,5fach |
| Dysfibrinogenämie | 18fach |
| Erworbene Zustände | |
| Große Eingriffe und Traumen | 5-200fach* |
| Führeres Auftreten von VT | 50fach |
| Antiphospholipide Antikörper Syndrom | |
| Erhöhte Anticardiolipin Antikörperspiegel | 2fach |
| unspezifischer Inhibitoren (z. B. Lupus Antikoagulanz) | 10fach |
| Krebserkrankungen | 5fach |
| Schwere Erkrankung mit Krankenhausaufenthalt | 5fach |
| Alter | |
| > 50 Jahre/> 70 Jahre | 5fach/10fach |
| Schwangerschaft | 7fach |
| Östrogen therapie | |
| Orale Kontrazeptiva/Hormonersatztherapie (HRT) | 5fach/2fach |
| Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM) | |
| Tamoxifen/Raloxifen | 5fach/3fach |
| Adipositas | 1-3fach |
| Vererbare, umweltbedingte oder idiopathische Zustände | |
| Hyperhomocysteinämie | 3fach |
| Erhöhter Faktor VIII-Spiegel (> 90ste Perzentile) | 3fach |
| Erhöhter Faktor IX Spiegel (> 90ste Perzentile) | 2,3fach |
| Erhöhter Faktor XI Spiegel (> 90ste Perzentile) | 2,2fach |

Daten von Rosendaal [54] und Kearon [31]; Übersetzung ohne Anmerkungen von Tabelle 1 aus Bates [6].

*Das Risiko variiert nach Art und Größe des Eingriffs, der Prophylaxe und der diagnostischen Methoden für VTE.

Hausärztliche Schlüsselfragen

Für die Leitliniengruppe Hessen stellen sich in Bezug auf die Behandlung der venösen Thromboembolie folgende zentrale hausärztliche Schlüsselfragen:

- Welche Patienten sind besonders thrombosegefährdet?
- Bei welchen klinischen Symptomen sollte an eine Thrombose gedacht werden?
- In welchen Situationen ist eine Überweisung an einen Spezialisten oder eine Klinik anzuraten?
- Wer ist wie lange oral zu antikoagulieren?
- Was ist vor Absetzen von Phenprocoumon bei Z.n. Venenthrombose zu beachten? Welche Untersuchungen sind vorher durchzuführen?
- Wann darf Phenprocoumon nicht abgesetzt werden?
- Was ist bei Thrombophilie zu beachten?
- Bei welchen Patienten ist ein Screening bezüglich Thrombophilie durchzuführen?
- Was ist zur Vermeidung von Thromboserezidiven zu empfehlen?
- Welche Therapie ist in der Schwangerschaft möglich?

- Diagnose der venösen Thromboembolie
- Sofortmaßnahmen

Diagnose der venösen Thromboembolie

Eine tiefe Venenthrombose der V. iliaca, femoralis oder poplitea macht sich durch einseitige Bein-schwellung, Ödem oder Erythem sichtbar. Evtl. kann entlang des Venenverlaufs ein Venenstrang palpirt werden. Außerdem kann durch desoxygeniertes Hämoglobin ein zyanotischer Farbton sichtbar sein (Phlegmasia coerulea dolens).

Die klinische Untersuchung kann eine Spannung des dorsalen Unterschenkels sowie einen Schmerz während der Dorsalflexion des Fußes zeigen (Homann Zeichen), letzteres ist jedoch ein unsicheres Zeichen [19]. Eine tiefe Bein- und Beckenthrombose kann leicht übersehen werden: Die Erstsymptomatik der VTE kann auch eine akute Dyspnoe und/oder Husten durch Lungenembolie sein.

Negative D-Dimere schließen mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit eine VTE aus und sollten deshalb vor einer Phlebographie bestimmt werden. Dieser Test ist in der hausärztlichen Praxis zum Ausschluss einer VTE daher gut geeignet [22, 51].

Die D-Dimere können bei multiplen Erkrankungen (Operation, Blutung, Trauma, Tumorleiden, Entzündungsreaktionen, Gravidität) erhöht sein, daher sind sie in der Diagnostik nur bei negativem Test zum Ausschluß eines thromboembolischen Geschehens nützlich.

Die Sensitivität und Spezifität der Duplexsonographie beträgt mehr als 95% [29]. Bei negativem Ultraschall-Ergebnis und weiterbestehendem klinischen Verdacht (Anamnese, klinische Zeichen) ist zur Diagnosesicherung die Phlebographie indiziert. Hier ist ein Transport des liegenden Patienten ggf. nach Heparin-gabe mit Kompressionsverband zur weiteren Diagnostik sinnvoll.

Sofortmaßnahmen

Wichtigste Ziele der Behandlung der tiefen Beinvenenthrombose sind die Vermeidung einer potenziell tödlichen Lungenembolie und eines postthrombotischen Syndroms. Entscheidend hierfür ist eine genaue Diagnose und eine prompte Therapie [4].

Die Initialtherapie der gesicherten Venenthrombose besteht in der Gabe von Heparin (s. Anhang) [10] und einer Kompressionsbehandlung (Kompressionsverband nach Fischer) [45, 69, 71]. Die Kompressionsbehandlung sollte sofort durchgeführt werden (zur Technik s. Anhang).

Im weiteren Verlauf reduzieren morgens angemessene Kompressionsstrümpfe (Kompressionsklasse II, ggf. nach Maß bei anatomischen Besonderheiten) das Risiko eines postthrombotischen Syndroms auf die Hälfte [9]. Nach Erfahrung der Leitliniengruppe ist die Akzeptanz von Unterschenkelstrümpfen größer die von Oberschenkelstrümpfen {C}.

Therapie der venösen Thromboembolie

- Allgemeine Maßnahmen
- Medikamentöse Therapie

Allgemeine Maßnahmen

- Patienten mit frischer Oberschenkel- und Beckenvenenthrombose sind liegend stationär einzuweisen
- Bei Unterschenkelthrombose unter adäquater Kompression viel Gehen
- Ausreichend trinken, damit ein Hämatokritwert unter 38% erreicht wird {C}
- Gewichtsnormalisierung: Übergewicht stellt ein zusätzliches Risiko dar
- Bei chronischem Verlauf: berufliche Beratung; kein langes Sitzen oder Stehen zur Vermeidung eines posttrombotischen Syndroms (PTS) und eines VTE-Rezidivs
- Tragen von Kompressionsstrümpfen tagsüber (Reduktion des postthrombotischen Syndroms bei 2-jähriger Therapie um 50%) {A} [9]
- Zu Fernflügen s. u.
- Schwimmen, Gehen und Fahrradfahren nach Klinikentlassung und nach Akutphase empfehlen.
- Warmbäder vermeiden
- **Patientenmerksatz:** Sitzen und Stehen ist schlecht, lieber laufen oder liegen

Medikamentöse Therapie

- Möglichst Beginn der Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten am 1. oder 2. Tag nach Diagnose [17] unter Beachtung der Kontraindikationen (s. Anhang Initialtherapie)
- Heparin- und Phenprocoumontherapie sollten sich auf Grund unterschiedlicher Halbwertszeiten der Gerinnungsfaktoren solange überlappen, bis ein $INR \geq 2,0$ erreicht ist {C} [5, 47]
- Eine Sekundärprophylaxe mit niedermolekularem Heparin ist genauso effektiv, aber wesentlich teurer als eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten [68]. Für Patienten, für die eine Phenprocoumontherapie nicht infrage kommt, stellt diese Behandlung eine gute Alternative dar, aber die Frage des optimalen niedermolekularen Heparins (NM) und dessen Dosis ist ungeklärt [17]

Cave: Bei Heparintherapie an HIT (Heparin-induzierte Thrombozytopenie) denken! D. h. Abfall der Thrombozytenwerte um mehr als 50% und/oder neue thromboembolische Komplikationen vor allem zwischen dem 5. und 14. Tag sind verdächtig.

Ein Ausgangsblutbild ist erforderlich. Bei vorheriger Therapie mit unfraktionierten Heparinen und anschließender Fortsetzung mit niedermolekularen Heparinen sind ab Tag 4 Blutbildkontrollen alle 2-3

Tage erforderlich [24]. In der hausärztlichen Therapie spielen die unfraktionierten Heparine keine Rolle.

Das Risiko für eine HIT ist bei niedermolekularen Heparinen gering.

Bei initial niedrigen Thrombozytenwerten an Pseudothrombozytopenie denken und Überprüfung mit Zitratblut vornehmen.

Zielbereiche der oralen Antikoagulation

Der optimale INR-Zielbereich liegt nach Empfehlung der Leitliniengruppen zwischen 2,0-2,5. {C}

Die antithrombotische Wirkung ist bei niedrigerer INR-Einstellung (1,5-1,9) geringer, während die Blutungshäufigkeit gleich bleibt {A} [32]. **Daraus folgt, dass eine »low-dose« Behandlung (unter 2,0) mit Phenprocoumon obsolet ist.**

Bei einem INR-Wert von über 3,0 nimmt das Risiko einer schweren Blutung zu. Die niedrigste Gesamtmortalität wurde bei einer INR um 2,2 bis 2,3 festgestellt {B} [43]. **Die Leitliniengruppe empfiehlt daher, zur Therapie und Sekundärprophylaxe einen INR-Bereich zwischen 2,0 und 2,5 anzustreben {C}.**

Zur Dauer der Therapie s. w. u.; zu Phenprocoumon s. auch Leitlinie Antikoagulation.

Thrombophiliescreening

Ein Screening empfiehlt sich bei bislang unerklärter Venenthrombose (= ohne vorangegangene Immobilisation, vorausgegangene Operation oder bekanntes Malignom).

Folgende Patienten sollen untersucht werden [23] {C}

- Patienten unter 50 Jahren
- bei rezidivierenden tiefen Venenthrombosen
- bei idiopathischer Venenthrombose
- mit positiver Familienanamnese für Venenthrombosen
- bei rezidivierenden Aborten (Antiphospholipid-AK-Syndrom)

Achtung: Die Tests erst bei Normalisierung von INR und PTT (entweder vor oder nach Behandlung) durchführen! Während Schwangerschaft und unter Einnahme von Kontrazeptiva kann Protein S erniedrigt sein.

Häufige Thrombophilien sind:

- APC-Resistenz
- Prothrombin-(G20210A)-Mutation
- Hyperhomozysteinämie
- Anti-Phospholipidantikörper
- Faktor VIII

Seltener sind:

- Protein C, Protein S, Antithrombin III
- Dysfibrinogenämie, Fibrinogen, Faktor IV / Faktor XI, Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR)-C677T-Mutation.

Es wird von der Leitliniengruppe empfohlen, mit dem kooperierenden hämostaseologischen Labor zu klären, welche der Untersuchungen während der Einnahme von Phenprocoumon möglich sind und welche nur nach Absetzen von Phenprocoumon durchgeführt werden können. Falls für die Untersuchungen eine Pause notwendig sein sollte, muß der Patient unbedingt mittels Heparin geschützt werden.

- Prävalenz der Thrombophilie
- Spezielle hausärztliche Hinweise

Die folgende Tabelle gibt eine Orientierung zur Häufigkeit der Risikofaktoren, aus der sich eine Prioritätensetzung für die Durchführung des Screenings ergibt.

Prävalenz der Thrombophilie

| Risikofaktor* | Geschätzte Häufigkeit in %** |
|--|------------------------------|
| Antithrombinmangel | 1 |
| Protein C Mangel | 3 |
| Protein S Mangel | 3 |
| Faktor V Leiden-Mutation (APC-Resistenz) | |
| heterozygot | 20 |
| homozygot | 2 |
| G20210A Prothrombin-Gen Mutation | 5 |
| Dysfibrinogenämie | <1 |
| Faktor V Leiden und G20210A Prothrombin-Gen-Mutation | 2 |
| Antiphospholipid Antikörper | 5 |
| Erhöhter Faktor VIII-Spiegel | 10-50 |
| Erhöhter Faktor IX-Spiegel | 10-50 |
| Hyperhomocysteinämie | 10-25 |

Modifiziert nach Tabelle 5 in [6]

* Es gibt in den zugrunde liegenden Arbeiten verschiedene Definitionen für Antithrombin-, Protein C- und Protein S-Mangel. Üblicherweise wird er definiert als funktionaler oder immunologischer Wert, der geringer ist als die 5-Prozentperzentile in der Kontrollgruppe.

** Die Prävalenz ist auch abhängig von der Definition für Hyperhomocysteinämie und der Erhöhung von Faktor VIII und Faktor IX.

Hausärztliche Hinweise

- Bei rezidivierenden Aborten und/oder Thrombosen an Antiphospholipid-Syndrom denken.
- Bei jungen Frauen mit Thrombose hormonelle Kontrazeption überdenken, ggf. absetzen.
- Bei VTE immer die Familienanamnese bezüglich thromboembolischer Ereignisse erheben.
- Die Compliance für oberschenkel lange Kompressionsstrümpfe ist häufig niedrig, besser knielange Strümpfe tragen lassen, als gar keine.

- Häufigkeit von Thromboserezidiven
- Therapiedauer

Häufigkeit von Thromboserezidiven

Bei einer erblichen Thrombophilie tritt die erste VTE meist schon vor dem 50. Lebensjahr auf. Das Risiko für rezidivierende venöse Thromboembolien ist bei Männern höher als bei Frauen {B} [37], {A} [40].

Die meisten Patienten, die nach einer VTE ein Rezidiv erleiden, haben zusätzliche Risikofaktoren, die das Rezidiv begünstigen (s. o).

Die Inzidenz von rezidivierenden idiopathischen Thromboembolien nach Absetzen der Antikoagulation liegt während einer Nachbeobachtungszeit von bis zu vier Jahren zwischen 16% und 35% [30, 53]. Initial hatten die Patienten bei diesen Untersuchungen für drei bis sechs Monate orale Antikoagulantien eingenommen. Daher tendieren die neuesten Empfehlungen zu längerer Therapiedauer mit Antikoagulantien.

Therapiedauer

Klare Angaben für die Dauer der Rezidivprophylaxe lassen sich aus den bisherigen Studien nicht ableiten. Solange die Prophylaxe fortgeführt wird, werden Rezidive recht zuverlässig verhütet {A} [30]. Das Rezidivrisiko nimmt mit zunehmendem Abstand zum thromboembolischen Ereignis ab {A} [20], das Risiko für schwere Blutungen bleibt hingegen bestehen [27]

Die Entscheidung über die Dauer der Prophylaxe hängt demnach von vielen Faktoren ab.

Insbesondere das Risiko einer schweren Blutung unter der Prophylaxe muss abgewogen werden. Nicht zuletzt müssen die individuellen Wünsche und Compliance der Patienten, Rezidiv- und Blutungsrisiko sowie Aufwand der Antikoagulation in Betracht gezogen werden. Die Rezidivrate bei nur sechswöchiger Antikoagulation ist nahezu doppelt so hoch wie bei sechsmonatiger Therapie {A} [57].

Wir empfehlen bei der **idiopathischen Venenthrombose** eine Behandlungsdauer von mindestens sechs Monaten {A} [32]. Für andere Indikationen verweisen wir auf die nachstehende Tabelle [7] {C} (s. u.).

... → ...

... → ...

Vorschlag zur Therapiedauer mit oraler Antikoagulantien nach venöser Thrombose¹

| Art des Ereignisses oder Zustand | Dauer | Literatur |
|---|--|----------------------|
| Keine bekannten thrombophilen Anomalien | | |
| Erstes Ereignis, Unterschenkelphlebothrombose, hervorgerufen durch vorübergehenden Risikofaktor | 3 Monate | [12] |
| Erstes Ereignis als | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ Lungenembolie ■ Unterschenkelphlebothrombose entweder idiopathisch oder mit dauerhaftem Risikofaktor ■ Becken- oder Oberschenkelphlebothrombose | ≥ 6 Monate, ggf. lebenslang* | [32, 46, 53, 59] |
| Erstes Ereignis, aktuell bestehende Krebserkrankung (Anmerkung der Leitliniengruppe: individuelle Abschätzung des Blutungsrisikos) | bis Krebserkrankung geheilt ist | [26] |
| Zweites Ereignis | | |
| <ul style="list-style-type: none"> ■ kontralaterale Phlebothrombose ■ ipsilateral oder Lungenembolie | wie erstes Ereignis ≥ 12 Monate, ggf. lebenslang* | [60] [12, 48, 60] |
| Drittes und weitere Ereignisse | lebenslang | - |
| Bekannte Thrombophilien | | |
| Antithrombin-III-Mangel | lebenslang | [38] |
| Protein C- oder Protein S-Mangel | ≥ 12 Monate | [67] |
| homozygote Form der Thrombophilie (z. B. Faktor V Leiden-Mutation homozygot) | lebenslang** | [50] |
| Heterozygote Form bei zwei verschiedenen Thrombophiliestörungen | lebenslang | [16] |
| Antiphospholipide Antikörper | Jahre | [33] |
| Hyperhomocysteinämie | variabel*** | [55] |
| Erhöhter Faktor VIII-Spiegel | ≥ 6 Monate | [36] |
| Faktor V Leiden-Mutation (= APC-Resistenz) heterozygot | wie ohne Mutation (s. o.) | [39] |
| Prothrombin Polymorphismus, heterozygot | wie ohne Polymorphismus (s. o.) | [39] |
| Lebensbedrohliche Ereignisse (z. B. Z.n. Reanimation) und eine der o. g. Thrombophilie | lebenslang | [38] |

Mod. Tabelle nach Schulmann [56] (nicht autorisierte Übersetzung der Tabelle 2 ohne Erläuterungen).

* Einigen neueren Daten zufolge [32, 53] überwiegt nach einer isolierten venösen Thrombose der Nutzen einer unbegrenzten Antikoagulation das Risiko sogar ohne eine diagnostizierte Thrombophilie.

** Ausnahme: Homozygote Form des Prothrombin Polymorphismus.

*** Die Dauer der Antikoagulation ist hier nicht entscheidend, sondern die Vitamin B-Gabe.

¹ Alle Empfehlungen gelten nur unter Beachtung der Kontraindikationen.

- Rezidivprophylaxe in Risikosituationen
- Verhaltensempfehlungen für Patienten ohne Vitamin-K-Antagonisten zur Prophylaxe einer Reisthrombose

Rezidivprophylaxe in Risikosituationen

Nach Absetzen der oralen Antikoagulation müssen die Patienten unbedingt auf die Vorbeugung einer erneuten venösen Thromboembolie in Risikosituationen hingewiesen werden. Dazu gehört die Kompressionstherapie der unteren Extremitäten und ggf. die Heparinisierung (niedermolekular, prophylaktische Dosierung).

Risikosituationen sind:

- Vorübergehende Immobilität
- Akute Infektionen/Erkrankungen mit Bettruhe
- Schwangerschaften
- Längere Auto-/Bus-/Zugfahrten
- Flugreisen

Verhaltensempfehlungen für Personen ohne Vitamin-K-Antagonisten zur Prophylaxe einer Reisthrombose [nach 62]

- Während der Reise stündlich aufstehen und umhergehen
- Kreisende Fußgymnastik bei gestrecktem Bein machen
- Keinen Kaffee trinken, da diuretische Wirkung
- Viel Mineralwasser trinken (2-3 l pro 24h)
- Keinen Alkohol trinken (2 Tage vor und während des Fluges)
- 24 Stunden vor einer Flugreise nur leichte Kost essen
- Stützstrümpfe tragen (z. B. Reisestrümpfe knielang) [13]
- Keine enge Unterwäsche/Kleidung
- Weite Hosen tragen, die weder am Bauch noch an den Oberschenkeln einschnüren
- Bei Flugreisen Sitzplatz am Gang oder Notausstieg wählen für mehr Beinfreiheit
- Bei gesunden Passagieren ist wegen der Gefahr einer Sensibilisierung gegen Heparin – insbesondere bei »Vielfliegern« mit nachfolgender Entwicklung einer lebensbedrohlichen Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) Typ II das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ [3].
- Nach einer Metaanalyse [1] können auch 100 bis 300mg ASS eine praktikable und preisgünstige Alternative darstellen. Welches medikamentöse Verfahren derzeit zu bevorzugen ist, lässt sich gegenwärtig nicht beurteilen [3]. Zusätzlich zu den o.g. nichtpharmakologischen Maßnahmen ist für die Gabe von ASS oder Heparin die möglichst genaue Abschätzung des individuellen Thromboembolierisikos wichtig.
- **Bei Patienten mit Z.n. VTE:** Niedermolekulare Heparine in prophylaktischer Dosierung am Reisetag [61].

- Antikoagulation in der Schwangerschaft
- Antikoagulation während der Stillzeit

Antikoagulation in der Schwangerschaft

Beide orale Antikoagulantien Phenprocoumon und Warfarin passieren die Placentaschranke [14, 25, 41, 52, 73]. Ihre Einnahme während der Schwangerschaft birgt das potentielle Risiko kindlicher Missbildungen und fetaler Hämorrhagien. **Daher ist deren Einnahme während der Schwangerschaft absolut kontraindiziert** und das Eintreten einer Schwangerschaft ist innerhalb von 3 Monaten nach Absetzen von Phenprocoumon sicher zu verhüten [14, 25, 41, 52, 73].

Patientinnen im gebärfähigen Alter sind bei Initialisierung der Therapie mit Antikoagulantien über diese Zusammenhänge aufzuklären.

Eine sichere Verhütung ist während der Therapie mit Phenprocoumon mit der Patientin zu besprechen und zu gewährleisten. Eine Schwangerschaft ist entsprechend sorgfältig und frühzeitig mit den entsprechenden Fachdisziplinen zu planen.

Frauen mit Kinderwunsch und oraler Antikoagulation mit Cumarinen sind interdisziplinär mit den entsprechenden Fachinstitutionen zu führen. Nur so ist die Therapie dieser Hochrisikopatientinnen optimal und vertretbar. Es muß die Umstellung auf Heparine oder niedermolekulare Heparine (Zulassung beachten) erfolgen, die nicht die Placentaschranke passieren.

Antikoagulation während der Stillzeit

Phenprocoumon und Warfarin gehen in die Muttermilch über [14, 25, 52, 73]. Eine Verstärkung der physiologischen kindlichen Hypoprothrombinämie ist nicht auszuschließen. Ist eine Antikoagulation mit oralen Antikoagulantien in der Stillzeit unumgänglich, so sollten die Säuglinge dieser Mütter in Absprache mit dem Pädiater und dem Gynäkologen Vitamin K1 erhalten.

Definition: Der Begriff der venösen Thromboembolie (VTE) fasst die tiefe Venenthrombose und die Lungenarterienembolie zusammen.

Ziele: Vermeiden einer Lungenembolie und damit eines lebensbedrohlichen Zustands, Vermeiden von Rezidivthrombosen und des postthrombotischen Syndroms.

Ätiologie: VTE und erbliche oder vorübergehende Risikofaktoren

Man unterscheidet zwischen vorübergehenden Risikofaktoren (z. B. chirurgische Eingriffe) und dauerhaften Risiken (z. B. erbliche Thrombophilie wie Faktor-V-Leiden-Mutation) sowie Neolassen. Davon abzugrenzen ist die **idiopathische** Venenthrombose, bei der **keine** thrombophile Störung und kein vorübergehender anderer Risikofaktor zu eruieren sind.

Screening: Bei idiopathischer VTE sollte immer nach einem Malignom gesucht werden. Ein Thrombophilie-Screening ist bei jungen VTE-Patienten (< 50 Jahre), bei Patienten mit positiver Familienanamnese, bei Patienten mit rezidivierenden VTE, bei idiopathischer VTE und bei Patientinnen mit rezidivierenden Aborten (Antiphospholipid-AK-Syndrom) durchzuführen.

Bei venöser Thromboembolie gilt:

- Möglichst Beginn der Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten am 1. oder 2. Tag nach Diagnose unter Beachtung der Kontraindikationen (s. Anhang Initialtherapie).
- Heparin- und Phenprocoumontherapie sollten sich auf Grund unterschiedlicher Halbwertszeiten der Gerinnungsfaktoren solange überlappen, bis ein INR $\geq 2,0$ erreicht ist.
- Die optimalen INR-Zielwerte zur Sekundärprophylaxe der venösen Thromboembolie liegen zwischen 2,0 und 2,5.

- Die Behandlungszeit beträgt bei erstem Ereignis im Bereich des Unterschenkels, bedingt durch vorübergehenden Risikofaktor, 3 Monate.
- Die Behandlungszeit beträgt bei idiopathischer Venenthrombose mindestens 6 Monate.
- Weisen Patienten zusätzliche Thrombose-Risikofaktoren auf, kann durch eine längere Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten die Inzidenz des Rezidivereignisses reduziert werden.
- Bei schwerer Thrombophilie (z. B. Antithrombin-Mangel, homozygote Faktor-V-Leiden-Mutation, kombinierte Defekte) ist eine dauerhafte bzw. lebenslange orale Antikoagulation durchzuführen (**Einzelheiten s. »Therapiedauer«**).

Wichtige Hinweise

- Patienten mit frischer Oberschenkel- und Beckenvenenthrombose sind liegend und mit Kompressionsverband stationär einzuweisen.
- Bei Unterschenkelthrombose unter adäquater Kompression viel Gehen.
- Bei Patienten mit VTE in der Anamnese ist neben dem Tragen von Kompressionsstrümpfen eine **Rezidivprophylaxe** mit niedermolekularem Heparin in speziellen Risikosituationen (z. B. bei langen Flugreisen, vorübergehender Immobilität, Operationen, etc.) dringend anzuraten.
- Bei VTE immer die Familienanamnese bezüglich thromboembolischer Ereignisse erheben.
- Die Compliance für oberschenkel lange Kompressionsstrümpfe ist häufig niedrig, besser knielange Strümpfe tragen lassen, als gar keine.
- Bei rezidivierenden Aborten und/oder Thrombosen an Antiphospholipid-Syndrom denken.
- Bei jungen Frauen mit Thrombose hormonelle Kontrazeption überdenken, ggf. absetzen.

➤ Zur Erarbeitung herangezogene Leitlinien

- The Thrombosis interest group of Canada
Practical Treatment Guidelines: G. Pineo.
Unfractionated Heparin. May 2004
[<http://www.tigc.org>]
- The Thrombosis interest group of Canada
Practical Treatment Guidelines: G. Pineo et al.
Initial Treatment of Venous Thromboembolism.
May 2004 [<http://www.tigc.org>]
- The Thrombosis interest group of Canada
Practical Treatment Guidelines: B. Bartle et al.
Oral Vitamin K Antagonist. April 2004
[<http://www.tigc.org>]
- SIGN. Intercollegiate Guidelines Network,
Prophylaxis of Venous Thromboembolism.
October 2002 [<http://www.sign.ac.uk>]

 Zitierte Literatur

- 1 APT Statistical Secretariat, ICRF/BHF, MRC Clinical Trial Service Unit Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ* 1994; 308: 235-246
- 2 Ansell J, Hirsh J, Dalen J, et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119 (Suppl): 22S-38S
- 3 arzneitelegramm. Korrespondenz: Thromboseprophylaxe vor Flugreisen. *Arzneitelegramm* 2001, 32:25
- 4 Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960; 1: 1309-1312
- 5 Barthels M, Poliwoła H. Gerinnungsanalysen. 4. Auflage Thieme Verlag, Stuttgart, 1993: 160-162
- 6 Bates SM, Ginsberg JS. Treatment of Deep-Vein Thrombosis. *N Engl J Med* 2004; 351: 268-277
- 7 Bauersachs RM. Therapie und Sekundärprophylaxe der venösen Thromboembolie mit Vitamin-K-Antagonisten. *Internist* 2003; 44: 1491-1499
- 8 Bloemenkamp KWM, et al. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med* 2000; 160: 49-52
- 9 Brandjes DPM, Buller HR, Heijboer H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997; 349: 759-762
- 10 Brandjes DP, Heijboer H, de Rijk M et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1485-1489
- 11 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KgaA. Fachinformation Coumadin®. Februar 2005
- 12 Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 401S-428S
- 13 Clarke M, Hopewell S, Juszczak E, Eisnga A, Kjeldstrom M. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers (Review). . *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No: CD004002.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004002.pub2
- 14 ct-Arzneimittel GmbH. Fachinformation marcuphen von ct. Januar 1999
- 15 De Luca A, Gysling E. Zytochrome und ihre Bedeutung für die Arzneimittelinteraktionen. 3. Aufl. der tabellarischen Zusammenfassung 2003, Infomed-Verlags AG, Wil
- 16 De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med* 1999; 341: 801-806
- 17 Dt. Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin und weitere AWMF-Mitgliedsgesellschaften. Diagnostik und Therapie der Bein- und Beckenvenenthrombose und Lungenembolie. Januar 2005 [<http://leitlinien.net/>] (abgerufen 05.10.2005)
- 18 De Vries TPG, Henning RH, Hogerzeil HV, Freisle DA. Guide to good prescribing. A Practical Manual. WHO 1995
- 19 Dietel M, Dudenhausen J, Suttrop N. *Harrisons Innere Medizin* 1. 15. Auflage in deutscher Sprache. ABW Wissenschaftsverlag, 2003; 1581-1582
- 20 Dongen van JJ, et al. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin k antagonists in relation to time since first event. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1285-1293
- 21 Elfmadfa I. Die große GU-Nährwerttabelle, Gräfe und Unzer, München 1989
- 22 Fancher T, White RH, Kravitz RL. Combined use of rapid D-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnostics of deep vein thrombosis: systematic review. *BMJ* 2004; 329:821-824
- 23 Fischer T. Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose aus hausärztlicher Sicht. *Z Allg Med* 2004; 80: 243-254
- 24 Greinacher A, Lubenow N, Hinz P, Ekkernkamp A. Heparininduzierte Thrombopenie. *Dtsch Arztebl* 2003; 100: A2220-2229
- 25 Hoffmann-La-Roche AG. Fachinformation Marcumar®. 2004
- 26 Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3078-3083
- 27 Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonist in symptomatic venous thromboembolism (Review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1, Art No. CD001367. DOI:10.1002/14651858.CD001367.pub2

- 28 Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL for the Evidence-Based Medicine Working Group. User's Guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994; 271: 703-707
- 29 Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128: 663-677
- 30 Kearon C, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340: 901-907
- 31 Kearon C. Epidemiology of venous thromboembolism. *Semin Vasc Med* 2001; M1: 7-26
- 32 Kearon C, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 631-639
- 33 Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 2003; 332: 993-997
- 34 Klerk CPW et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2130-2135
- 35 Kurz H. Die Blutgerinnung hemmende Stoffe. In: Ammon HPT (Hrsg.). *Arzneimittelneben- und -wechselwirkungen*. 4. neubearb. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2001: 815-838
- 36 Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 457-462
- 37 Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S. The Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Men and Women. *N Engl J Med* 2004; 350: 2558-2563
- 38 Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, et al. Inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1996; 76: 651-662
- 39 Lindmarker P, Schulmann S, Sten-Linder M, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G20210A allele in the prothrombin gene. *Thromb Haemost* 1999; 81: 684-689
- 40 McRae S, Tran H, Schulman S, Ginsberg J, Kearon C. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism: a meta-analysis. *The Lancet* 2006; 368:371-378 [la]
- 41 MICROMEDEX, Thomson. Phenprocoumon. MICROMEDEX® Healthcare Series 2005; Vol. 125
- 42 Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232: 155-160
- 43 Oden A, Fahlen M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ* 2002; 325: 1073-1075
- 44 Ollenschläger G, Helou A, Lorenz W. Kritische Bewertung von Leitlinien. In: *Lehrbuch evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis*. Kunz R et al. (Hrsg.). Schriftenreihe Hans Neuffer Stiftung. Köln: Deutscher Ärzte Verlag; 2000; 156-176
- 45 Partsch H, Rabe E, Stemmer R. *Kompressionstherapie der Extremitäten*. Editions Phlébologiques Francaises; 46 Rue St.-Lambert, F 75015 Paris
- 46 Pinede L, Duhaut P, Cucherat M, et al. Comparison of long versus short duration of anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Intern Med* 2000; 237: 553-562
- 47 Pötsch B, Madlener K. *Gerinnungskonsil. Rationelle Diagnostik und Therapie von Gerinnungsstörungen*. Thieme-Verlag Stuttgart, 2002: 103
- 48 Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 1-7
- 49 Prandoni P, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002; 137: 955-960
- 50 Procure Group. Comparison of thrombotic risk between 85 homozygotes and 481 heterozygotes carriers of the factor V Leiden mutation: retrospective analysis from the Procure Study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11: 511-518
- 51 Rathbun SW. Negative D-Dimer result to exclude recurrent deep venous-thrombosis. A management trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 839-845
- 52 Ratiopharm GmbH. Fachinformation Phenpro-ratiopharm®. April 2003
- 53 Ridker PM, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism (PREVENT-Study). *N Engl J Med* 2003; 348: 1425-1434
- 54 Rosendahl F. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167-1173

 Zitierte Literatur

- 55 Schnyder G, Roffi M, Pin R, et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001; 345: 1593-1600
- 56 Schulman S. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 675-683
- 57 Schulman S, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after the first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995; 332: 1661-1665
- 58 Schulman S, et al. Incidence of cancer after prophylaxis with warfarin against recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 342: 1953-1958
- 59 Schulman S, Duration of Anticoagulation Study Group. The effect of the duration of anticoagulation and other risk factors on the recurrence of venous thromboembolisms. *Wien Med Wochenschr* 1999; 146: 66-69
- 60 Schulman S, Granquist S, Holmström M, et al. The duration of anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 336: 393-398
- 61 Schwarz T, Schellung SM, Schwarz S. Thromboserisiko nach Langstreckenflügen. *Dt Ärzteblatt* 2005; 102: A1813-1816
- 62 SIGN. Intercollegiate Guidelines Network, Prophylaxis of Venous Thromboembolism. October 2002. [<http://www.sign.ac.uk>]
- 63 Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 585-593
- 64 Soerensen HT, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846-1850
- 65 Song F, Eastwood AJ, Gilbody S et al. Publication and related biases. *Health Technology Assessment* 2000; 4: 1-115
- 66 US Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain management: operative and medical procedures and trauma. Rockville (MD): The Agency 1993. Clinical practice guideline No. 1. AHCPR Publication No. 92-0023: 107
- 67 van den Belt AGM, Sanson B-J, Simioni P, et al. Recurrence of venous thromboembolism in patients with familial thrombophilia. *Arch Int Med* 1997; 157: 2227-2232
- 68 van der Heijden JF, Hutten BA, Büller HR, Prins MH. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- 69 Wienert V, Altenkämper H, Berg D, Fuckner M, Jäger M, Rabe E, Stemmer R. Leitlinien zum medizinischen Kompressionsstrumpf. *Phlebologie* 1998; 27: 89-91
- 70 Wienert V, Altenkämper H, Berg D, Fuckner M, Jäger M, Rabe E, Stemmer R. Leitlinien zum medizinischen Kompressionsverband. *Phlebologie* 1998; 27: 92-93
- 71 Witzke-Gross J. Kompressionstherapie bei Lymphödem und Lipödem. *KV H aktuell* 2001; 31: 21-28
- 72 White RH, Chew HK, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528693 adults. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1782-1787
- 73 Wörwag Pharma GmbH & CO.KG. Fachinformation Phenprogamma®. Mai 2005

- Initialtherapie bei der Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten

Initialtherapie

Vor Therapiebeginn sollte nach Möglichkeit die Therapiedauer festgelegt werden (s. Tabelle zur Therapiedauer) und **der INR-Wert muss als Basiswert bestimmt werden**. Gemäß der Diagnose ist jeder Patient individuell nach dem Ziel-INR-Bereich einzustellen.

Phenprocoumon wird gut resorbiert; die maximal gerinnungshemmende Wirkung tritt erst nach 2 bis 3 Tagen ein [41]. Es hat eine interindividuell stark schwankende Eliminationshalbwertszeit von 4 bis 6 Tagen.

Die Therapie mit Phenprocoumon beginnt mit einer »**Loading-dose**«. Bei Erwachsenen kann bei Gabe von 3 mg Phenprocoumon pro Tablette folgendes Schema durchgeführt werden:

- 1. Tag:** 3 Tabletten,
- 2. Tag:** 2 Tabletten und am
- 3. Tag:** je nach INR-Wert Gabe von ½ bis 1½ Tabl. [25].

Nach dem Bestimmen des Basiswertes ist die nächste INR-Messung am 3. Tag der Therapie vorzunehmen. Die Erhaltungsdosis wird dem ermittelten INR-Wert angepasst. Eine vorbestehende Heparinisierung wird bis zum Erreichen des therapeutischen Bereichs fortgeführt.

Ähnlich wie bei Warfarin [2] soll gemäß den Erfahrungen der Leitliniengruppe Hessen während der Initialphase der Therapie der INR bis zur Stabilisierung 2-3 x wöchentlich kontrolliert werden. {C} Danach können bei stabil eingestellten Patienten die Abstände der Messungen auf 3 bis 4 Wochen vergrößert werden [25]. Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften ist die Wirkung des Phenprocoumons abhängig von Einflussfaktoren [25, 56]:

- Diätetische Veränderungen
- Veränderung der Begleitmedikation
- Selbstmedikation des Patienten
- Akute Erkrankungen

Deshalb kann die Häufigkeit der Messung nur als Faustregel für die erforderlichen Zeitintervalle zur INR-Messung angesehen werden. Diese sind je nach Compliance des Patienten individuell zu wählen, um eine sichere Therapie mit dem Antikoagulant durchzuführen.

↳ Patientenpass

Dieser Patient steht unter
**Antikoagulanzenbehandlung
mit Marcumar®**
individuelle Zielbereich INR/Quick* %

Name _____ Vorname _____ Geb.-Datum _____
Straße _____
PLZ _____ Wohnort _____
Telefon _____ Telefax _____

Diagnose(n) _____

Medikamente _____

Behandelnde(r) Arzt/Klinik/Praxis

Name _____ Straße _____
PLZ _____ Klinik/Praxis _____ Telefon _____

| Datum | INR/ Quick* % Wert | Wochen- dosis | Dosierung | | | | | | | Bemerkungen |
|-------|--------------------------|------------------|-----------|----|----|----|----|----|----|-------------|
| | | | Mo | Di | Mi | Do | Fr | Sa | So | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |

Darstellung mit freundlicher Genehmigung der Firma Roche Pharma AG

Bezugsquelle
Roche Pharma AG
Kundencenter
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen

- Aus Sicht der Leitliniengruppe ist dieser Pass sehr gut, da er insbesondere folgende Punkte enthält:
- Ziel INR-Bereich
 - Diagnose
 - Begleitmedikation
 - Wochendosis
 - INR-Werte (Quick Wert ist obsolet!)
 - Spalte »Bemerkungen«: hier können z. B. Therapieabweichungen notiert werden

Interaktionen

Aufgrund der zahlreichen möglichen Interaktionen sollte bei jedem Patienten, bei dem eine **zusätzliche medikamentöse Therapie begonnen oder beendet** wird, der Gerinnungsstatus **besonders sorgfältig überwacht** werden [aus 14, 25, 52, 73].

Es kann zur Wirkungsverstärkung oder Abschwächung der Antikoagulantien kommen. Auch über Wechselwirkungen mit pflanzlichen Arzneimitteln (u. a. Johanniskraut, Ginkgo Biloba, Knoblauch), die Patienten vielfach selbst erwerben, wurde berichtet [56].

- Patienten unbedingt nach Einnahme von OTC-Präparaten fragen und mit Beginn der Phenprocoumontherapie über die Wechselwirkungen aufklären!

Bei der Verordnung von Phenprocoumon (Substrat von Cytochrom 3A4/5/7 und 2C8/9) sind zahlreiche Wechselwirkungen zu beachten, insbesondere bei Arzneimitteln, die über Cytochrom P-450 metabolisiert werden (s. ausführliche Tabelle im Anhang, zusammengestellt aus [14, 25, 52, 73] und der Roten Liste® 2005). Diese Wechselwirkung kann sowohl zu einer Wirkungsverstärkung (bei Hemmung) oder Wirkungsabschwächung (bei Induktion) der Antikoagulantien führen. Die Angaben in

der Tabelle im Anhang gelten auch für Patienten, die mit Warfarin behandelt werden. In der hausärztlichen Praxis sind insbesondere eine Komedikation mit **Analgetika/Antirheumatika/nichtsteroidalen Antiphlogistika** relevant. Eine Komedikation mit anderen Antikoagulantien (außer bei Umstellung) oder Thrombocytenaggregationshemmern (bis auf wenige besonders begründete Indikationen) muss ausgeschlossen werden.

Im Prinzip sollte immer nach Ansetzen einer neuen, chronischen Begleitmedikation unter einer stabilen Marcumartherapie eine INR Kontrolle erfolgen. Eine erste orientierende INR Bestimmung ist aber nicht eher als nach 3 Tagen erforderlich, diese kann nach 1 Woche wiederholt werden. Eine Dosisanpassung sollte nur nach Nachweis eines adjustierungspflichtigen INR und nicht bereits prophylaktisch zur Vermeidung hoher oder erniedrigter INR-Werte erfolgen.

Nahrungsumstellung und Verzehr von Vitamin-K-reichen Nahrungsmitteln besonders in größeren Mengen (s. Tabelle im Anhang) und schonend zubereitet kann ebenfalls zu einer unerwünschten Beeinflussung des INR-Wertes führen.

... → ...

... → ...

Medikamenteninteraktion: Einfluss auf die Antikoagulantienwirkung

[zusammengestellt aus 14, 25, 52, 73 sowie Angaben der Roten Liste® 2005]

| | Erhöhung der Wirksamkeit | Herabsetzung der Wirksamkeit |
|-----------------------------|---|--|
| Antibiotika/ Antimykotika | Aminoglykoside Cephalosporine Chloramphenicol Cloxazillin Erythromycin und Derivate Imidazoderivate Nalidixinsäure Sulfonamide Tetracycline Thiamphenicol Triazolderivate Trimethoprim-Sulfamethoxazol | Griseofulvin Rifampicin |
| Antikoagulantien, andere | Fibrinolytika Fondaparinux Heparin, unfraktioniertes Heparine, niedermolekulare Plasmino- gen-Aktivatoren Thrombozytenaggre- gationshemmer (ASS, Abciximab, Clopidogrel, Ticlopidin) | |
| Herz | Antiarrhythmika (Amiodaron, Chinidin, Propafenon) Dihydroergotoxin | Digitalis |
| ZNS | Tramadol Tricycl. Antidepressiva (Amitriptylin, Amoxapin, Clomipramin, Desipramin, Doxepin, Lofepamin, Nortriptylin) Valproinsäure Neuroleptika (Zotepin) | Barbiturate Carbamazepin Glutethimid Haloperidol Johanniskraut |
| Magen-Darm-Trakt | Cimetidin | |

... → ...

↘ Interaktionen (Fortsetzung)

... → ...

| | Erhöhung der Wirksamkeit | Herabsetzung der Wirksamkeit |
|----------|---|--|
| NSAR | NSAR (ASS, Phenylbutazon und Analoga., Piroxicam, Selective COX-2-Hemmer) | |
| Sonstige | Allopurinol Ammoidin Anabole Steroide Dextrothyroxin Disulfiram Fenyramidol Fibrate HMG-CoA-Reduktase-Hemmer Leflunomid Methoxsalen Paracetamol in hohen Dosen Schilddrüsenhormone Sulfinpyrazon Zytostatika: Tamoxifen, Catecitabin | Aminoglutethimid Azathioprin Capecitabin Colestyramin Diuretika Glucocorticoide 6-Mercaptopurin Metformin Thiouracil Vit.-K-haltige Präparate |

Wechselwirkung durch Metabolisierung über CYP

| | |
|---|---|
| Phenprocoumon + Terbinafin + Iconazol + Fluconazol + Griseofulvin | Wichtige Metabolisierung über CYP 2A6, 2C9, 3A4 Zur Behandlung einer Nagelmykose: Interaktionen im P-450-System hierbei am geringsten Ungünstig: hemmt CYP 3A4: Blutungsgefahr! Ungünstig: hemmt CYP 2C19, 2C8/9, 3A4: Blutungsgefahr! Ungünstig: induziert CYP 3A4: Wirkungsabschwächung! |
| Phenprocoumon + Cotrimoxazol | Abbau über CYP 2A6, 2C9, 3A4 Hemmt CYP 2C9: Phenprocoumon-Spiegel steigt an: Blutungsgefahr |
| Phenprocoumon + Johanniskrautpräparate | Abbau über CYP 2A6, 2C9 und vor allem über 3A4 Induzieren sowohl P-Glycoprotein als auch CYP 1A2, 2C9, 3A4, dadurch Abschwächung der Phenprocoumon-Wirkung |

Zu CYP siehe [15]

➤ Vitamin K-Gehalt in Nahrungsmitteln

Vitamin K ist ein Gegenspieler des Phenprocoumons. Es ist **nicht** nötig, dass Patienten, die Phenprocoumon einnehmen, alle Vitamin K-haltigen Nahrungsmittel ängstlich meiden. Allerdings ist davon abzuraten, reine Obst- oder Gemüsesafttage einzulegen, ohne mit dem Arzt Rücksprache gehalten zu haben.

Sinnvoll ist eine, den allgemeinen Richtlinien entsprechende, »herzgesunde« Mischkost. Fettreiche Nahrung, die generell vermieden werden sollte,

führt zu einer verstärkten Aufnahme von Vitamin K im Darm und damit zu einer vermehrten Bildung von Gerinnungsfaktoren. Dadurch kann der Bedarf an Phenprocoumon zunehmen.

Wir empfehlen, die in der Tabelle aufgeführten Lebensmittel, deren Vitamin K-Gehalt hoch ist, nicht im Übermaß (mehrmals täglich) zu genießen.

Bitte beachten Sie die tatsächlich verzehrten Mengen!

Vitamin K-Gehalt von Nahrungsmitteln

| Hoch (über 100 µg/100 g) | Mittel (zwischen 10-100 µg/100 g) | Niedrig (unter 10 µg/100 g) |
|--|---|---|
| Blumenkohl Broccoli Innereien Kohl Rindfleisch (fett) Sauerkraut Schweinefleisch Spinat | Bohnen Erbsen Erdbeeren Kartoffeln Kornprodukte | Hafer-Korn Honig Kuhmilch Vollei |

(zu Nährstoffgehalt s. [21])

» Kompressionsverband

Material: elastische Kurzugbinden 8 cm und 12 cm, Pflaster

Anlegetechnik nach den Empfehlungen der Leitlinie zum phlebologischen Kompressionsverband der deutschen Gesellschaft für Phlebologie [70].

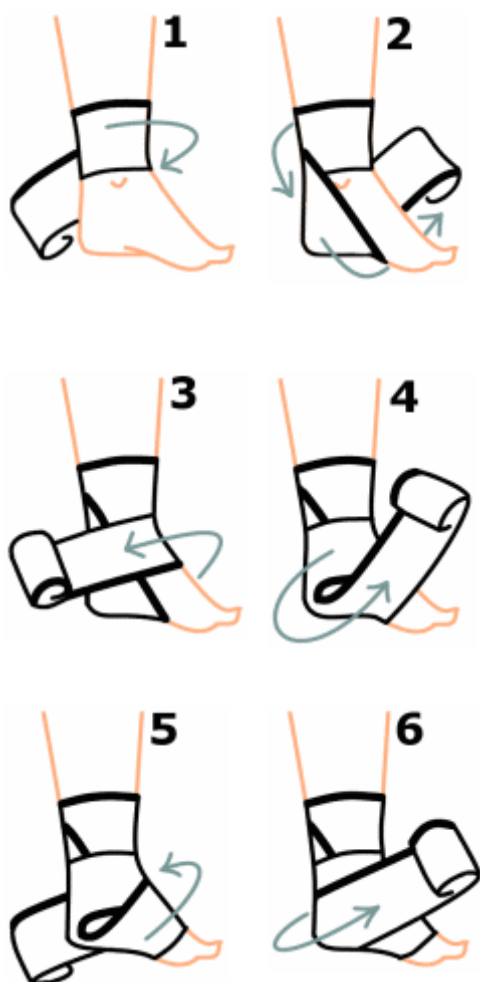
Der Verband sollte möglichst nur bei einer Sprunggelenkstellung von 90° angelegt werden.

- Die Ferse wird miteingebunden.
- Der Verband deckt die Zehengrundgelenke mit ab.
- Der Unterschenkelverband wird mit zwei Binden bis unter das Kniegelenk durchgeführt. Der Oberschenkelverband sollte bis zum oberen Oberschenkeldrittel reichen.
- Der Druck des Verbandes nimmt von den Zehen nach oben ab.
- Der Verband darf weder Druckstellen, Schnürfurchen noch Schmerzen verursachen.
- Material und Technik müssen der jeweils zugrundeliegenden Erkrankung angepasst werden.
- Zur Vermeidung von Druckstellen müssen Knochenkanten oder -Vorsprünge (z. B. Schienbeinkante) gepolstert werden. Logen und Vertiefungen wie z. B. hinter den Knöcheln müssen mit Polstermaterial ausgefüllt werden, um eine gleichmäßige Druckverteilung zu erreichen.

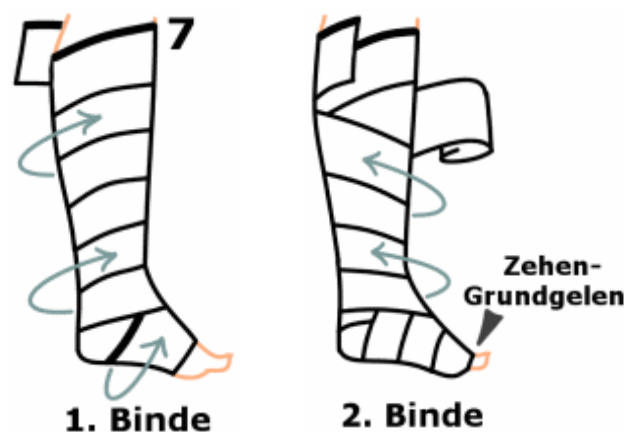
... → ...

↳ Kompressionsverband (Fortsetzung)

Kompressionsverband nach Pütter



- Zunächst wird eine 1. Binde in der Knöchel-
gend beginnend entsprechend der Abbildung
von innen nach außen bis unterhalb des Knies
gewickelt und auf sich selbst mittels Klebe-
streifen fixiert.
- Im Anschluss daran wird nun eine 2. Binde
ebenfalls in der Knöchelgend beginnend
jedoch gegenläufig, also von außen nach innen
bis unterhalb des Knies gewickelt und fixiert.
- Wichtig zu beachten ist, dass die 2. Binde das
Zehengrundgelenk mit einschließt, wie in der
Abbildung dargestellt.
- Der Druck sollte vom Fuß ausgehend in Rich-
tung Oberschenkel abfallend sein. Ferse und
Zehengrundgelenk mit Einwickeln, sonst
besteht die Gefahr eines Ödems.



Quelle: www.venenratgeber.de
(s. auch BDA-Manual-Venen)

Niedermolekulare Heparine zur Therapie tiefer Venenthrombosen

| Handelsname | Substanz | Hersteller | Applikationsformen* (Antifaktor Xa-Einh. bzw. mg) | Dosierung pro Tag |
|---------------|------------|-------------------|---|--|
| Mono-Embolex® | Certoparin | Novartis | Fertigspritze 8000 IE | 2 x 8000 IE |
| Clexane® | Enoxaparin | Aventis | Multidose 100 mg/dl Fertigspritzen 60 mg, 80 mg, 100 mg | 2 x 1 mg/kg |
| Fraxiparin® | Nadroparin | Sanofi-Synthelabo | Multidose 9500 IE/ml Fertigspritzen 0,4; 0,6; 0,8; 1,0 ml 0,3 duo | 2 x tgl., Dosierung lt. Dosistabelle in Abhängigkeit vom Körpergewicht (s. Fachinfo) |
| Fraxodi® | Nadroparin | Sanofi-Synthelabo | Fertigspritzen 19000 IE/ml 0,6; 0,8; 1,0 ml | 1 x tgl., Dosierung lt. Dosistabelle in Abhängigkeit vom Körpergewicht (s. Fachinfo) |
| Innohep® | Tinzaparin | Leo/B. Braun | Multidose 20000 IE/ml Fertigspritzen 0,5 ml (10000 IE), 0,7 ml (14000 IE), 0,9 ml (18000 IE) | 1 x 175 IE/kg |

* nur diese Applikationsform/Dosierung ist zugelassen

In Deutschland derzeit nicht zur Therapie der VTE zugelassen (Rote Liste I/2006)

| | | | | |
|-----------|------------|-----------|--|--|
| Fragmin® | Dalteparin | Pharmacia | 4 ml Multidose (2500 IE/ml) 10 ml Multidose (10000 IE/ml) | |
| Clivarin® | Reviparin | Abbott | multi/PEN | |

Anmerkung: Regelmäßige Thrombozytenkontrolle innerhalb der ersten drei Wochen

Unfraktionierte Heparine [47]

Wirkmechanismus: Katalytische Verstärkung der Antithrombinwirkung.

Thromboseprophylaxe 2-3 x tgl. 5000IE.

Dosierung: PTT abhängig dosieren. I.v.-Gabe.

In der hausärztlichen Praxis nur noch selten verwendet

Niedermolekulare Heparine [47]

Wirkmechanismus: Verstärkung der Faktor Xa Inaktivierung durch Antithrombin.

Dosierungsüberwachung mittels PTT entfällt.

Nebenwirkung HIT deutlich seltener als unter unfraktionierten Heparinen.

Die Leitliniengruppe empfiehlt, bei niedermolekularen Heparinen jeweils die Indikation und Anwendung in der Zulassung zu überprüfen (z. B. Anwendung in der Schwangerschaft).{C}

- Evidenzstärke der Studien
- Stufen der Empfehlung

Die Entscheidungen über die Inhalte und Empfehlungen der hier vorliegenden Leitlinien basieren auf den Konsensentscheidungen der »Leitlinien-gruppe Hessen – Hausärztliche Pharmakotherapie«.

Jede Leitlinie enthält für ihre Aussagen und Empfehlungen Evidenzkategorien nach den Stufen A, B und C, die auf folgende Weise ermittelt wurden: In einem ersten Schritt erfolgte ein Vergleich mit Aussagen evidenzbasierter Leitlinien. Deren Evidenzkategorien wurden für gleichlautende Empfehlungen in der vorliegenden hausärztlichen Leitlinie übernommen. In einem zweiten Schritt wurden für Aussagen, die nicht auf diese Weise mit Evidenzkategorien zu versehen waren, durch die Leitlinienautoren eigene Literaturbewertungen

vorgenommen und die Studien sowie die darauf basierenden Empfehlungen entsprechenden Evidenzkategorien (s. u.) zugeordnet. Empfehlungen mit der Kategorie C beruhen auf Expertenerfahrung; zu diesen Aussagen liegen gegenwärtig keine gut belegten Studien vor. In den vorliegenden Leitlinien werden die verwendeten Stufen in geschweiften Klammern – z. B. {A} – zitiert.

Das nachstehende Stufenschema (Evidenztypen und die Nachdrücklichkeit der Empfehlungen) basiert auf dem Schema der US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR, US Department of Health and Human Service, 1993 [66]) und wurde der Leitlinie des Scottish Intercollegiate Guideline Network entnommen.

Einteilung der Evidenzstärke (level of evidence, Übersetzung in Anlehnung an ÄZQ [44])

Grad und Evidenztyp

- Ia** Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien
- Ib** Evidenz aufgrund von mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie
- IIa** Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
- IIb** Evidenz aufgrund einer gut angelegten, quasi experimentellen Studie
- III** Evidenz aufgrund einer gut angelegten nicht-experimentellen deskriptiven Studie (z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fall-Kontroll-Studien)
- IV** Evidenz aufgrund von Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen *und/oder* klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

Stufen der Empfehlung

- A** beruhend auf den Graden Ia und Ib des Evidenztyps, d. h. die Empfehlung stützt sich auf Veröffentlichungen guter Qualität, die mindestens eine randomisierte kontrollierte Studie enthalten.
- B** Beruhend auf den Graden IIa, IIb und III des Evidenztyps; d. h. die Empfehlung stützt sich auf gut angelegte, nicht randomisierte, klinische Studien.
- C** Beruhend auf Evidenzgrad IV, d. h. die Empfehlung leitet sich ab aus Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten. Die Stufe C weist auf das Fehlen direkt anwendbarer klinischer Studien guter Qualität hin.

- Warum hausärztliche Leitlinien?
- Arzneimittelauswahl in den hausärztlichen Leitlinien

Warum hausärztliche Leitlinien?

Es gibt zwar gegenwärtig bereits eine Vielzahl an Leitlinien, dennoch fehlt es an Handlungsempfehlungen, die sich auf häufige und typische Behandlungsanlässe beim Hausarzt beziehen. Aus diesem Grund wurde 1998 aus dem Kreis der Moderatoren der seit 1993 regelmäßig durchgeführten Pharmakotherapie zirkel in der KV Hessen die »Leitliniengruppe Hessen – Hausärztliche Pharmakotherapie« in Zusammenarbeit mit PD Dr. Liselotte von Ferber (ehemalige Leiterin der Forschungsgruppe Primärmedizinische Versorgung, Köln) gegründet. Die Leitliniengruppe setzte sich zum Ziel, praxisgerechte, auf die Belange der hausärztlichen Versorgung zugeschnittene therapeutische Handlungsempfehlungen zu erarbeiten.

Der Hausarzt versorgt insbesondere chronisch kranke, ältere und multimorbide Patienten. Hierauf müssen die Leitlinien Bezug nehmen. Sucht man Studien, die die Therapieempfehlungen begründen, fällt auf, dass diese Patienten im Allgemeinen in klinischen Studien nicht eingeschlossen sind (häufig maximal 1 Begleitkrankheit). Das bedeutet, dass die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den typischen, multimorbiden Hausarztpatienten stets besonders zu prüfen ist [28]. Dabei ist außerdem zu berücksichtigen, dass die üblicherweise bestehende Multimedikation zu schwer abschätzbaren Interaktionen und Complianceproblemen führen kann. Der Hausarzt ist deshalb gefordert, eine Auswahl von Medikamenten zu treffen.

Arzneimittelauswahl in den hausärztlichen Leitlinien

Die Leitliniengruppe Hessen will den Hausarzt bei der Medikamentenauswahl unterstützen und hat sich deshalb bei der Aufzählung von Wirkstoffen in der Regel auf diejenigen beschränkt, die ihres Erachtens Wirkstoffe der ersten Wahl darstellen:

- Für das Arzneimittel liegt eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung vor,
- das Arzneimittel ist gut dokumentiert oder
- es besteht in der Leitliniengruppe ein Konsens über langjährige gute Erfahrungen in der hausärztlichen Praxis.

Selbstverständlich ist bei Vorliegen von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten auf andere nicht explizit in den Leitlinien genannte Wirkstoffe im Indikationsgebiet zurückzugreifen. Diese Abwägungen schließen auch die Empfehlung ein, dass bei Einleiten einer Therapie ein gesicherter therapeutischer Nutzen mit hoher Wahrscheinlichkeit bei einer verhältnismäßig großen Anzahl der zu behandelnden Patienten erreicht werden sollte. Die Anzahl der Patienten, die in Behandlung genommen werden muss, um bei **einem** Patienten einen Behandlungserfolg zu erzielen, sollte stets mitbedacht werden (NNT: number needed to treat). Weiter muss der Hausarzt den möglichen Schaden des Arzneimittels abwägen, d. h. er muss die Relation zur NNH (number needed to harm) prüfen. In einigen Leitlinien sind die Endpunkte der wichtigsten Studien mit Angaben der Risiken und der NNT im Anhang dargestellt.

- Anforderungen an hausärztliche Betreuung
- Implementierung und Evaluation

Besondere Anforderungen an die hausärztliche Betreuung

Der Hausarzt ist der Ansprechpartner für den chronisch Kranken. Er hat im Unterschied zum Klinikarzt zusätzlich noch andere Aspekte in der Therapie zu berücksichtigen, wie z. B. die Überwachung des Therapieerfolges anhand von klinischen Messgrößen, altersbedingte Besonderheiten in der Therapie, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen, die Compliance und die Lebensqualität des Patienten sowie dessen Einbindung in die Therapieentscheidungen (shared decision making). Nicht zuletzt muss er auf die Wirtschaftlichkeit der Therapie achten. Zu den hausärztlichen Besonderheiten zählen auch die nichtmedikamentösen Verfahren, die in den hausärztlichen Leitlinien einen hohen Stellenwert haben und für die ebenfalls, soweit verfügbar, Studien und Evidenzstärken angegeben werden.

Die Beschränkung auf ausgewählte Wirkstoffe steht im Einklang mit Strategien zur Qualitätssicherung ärztlicher Verordnungsweise wie sie beispielsweise auch durch die WHO [18] oder auch im Rahmen von qualitätsgestützten Fortbildungsmaßnahmen und Qualitätssicherungsprogrammen in anderen Ländern gefordert und umgesetzt werden.

Implementierung und Evaluation der Leitlinie

Die von der Leitliniengruppe erarbeiteten Leitlinien werden zunächst mit den Moderatoren der Pharmakotherapie zirkel diskutiert und ggf. überarbeitet. Die Implementierung der Leitlinien erfolgt über die Zirkelarbeit. Jeder Teilnehmer erhält nicht nur eine Fassung der Leitlinie, sondern auch Materialien (sog. Manuale) zum Thema der Zirkelsitzung mit einer Einführung in das zu besprechende Krankheitsbild und seine Therapie. Die Unterlagen enthalten außerdem, beruhend auf den Verordnungen und Diagnosen aus den Praxen der Teilnehmer, eine Verordnungsanalyse, aus der mit Hilfe zentraler Indikatoren der Stand der Umsetzung der Leitlinienempfehlungen, die sich auf die Pharmakotherapie beziehen, deutlich wird.

Nach Abschluss der Zirkelarbeit erfolgt die Evaluation, d. h. die Verordnungsdaten vor und nach der Zirkelarbeit werden in Bezug auf die Indikatoren zur Qualität und Wirtschaftlichkeit der Therapie vergleichend dargestellt und in einer eigenen Sitzung in den Pharmakotherapie zirkeln diskutiert.

Um Hinweise zur Beurteilung der Relevanz und zur Akzeptanz der Leitlinienempfehlungen zu erhalten, erfolgt durch die PMV forschungsgruppe in jeder Zirkelsitzung eine kurze Befragung zu den Leitlinien. Die Ergebnisse werden sowohl den Zirkelteilnehmern als auch der Leitliniengruppe vorgestellt.

Evidenzbasierte Patienteninformationen

- <http://www.akdae.de>
- <http://www.gesundheitsinformation.de>
- <http://www.herzstiftung.de>
- <http://www.patienten-information.de>
- <http://www.patientenleitlinien.de>
- <http://www.paritaet.org/hochdruckliga>
- <http://pharmnet-bund.de>

Die Leitlinie und den allgemeinen Leitlinienreport finden Sie im Internet unter

www.pmvforschungsguppe.de
> publikationen > leitlinien

oder auf den Seiten des ÄZQ:

Leitlinie:

www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/deutsch/pdf/hessenvenenthrombose

Allgemeiner Leitlinienreport:

www.leitlinien.de/leitlinienanbieter/deutsch/pdf/hessenleitlinienreport

Downloads nur zur persönlichen Nutzung

Rechtliche Hinweise zur Nutzung der Leitlinien – Haftungsausschluss

- Adressat der hausärztlichen Leitlinien sind Ärzte. Anfragen von Patienten können nicht beantwortet werden. Die Therapiehinweise stellen keine Empfehlung zur Selbstbehandlung für Patienten dar.
- Die Leitlinien wurden von Ärzten, den Mitgliedern der »Leitliniengruppe Hessen – Hausärztliche Pharmakotherapie« mit großer Sorgfalt und unter Heranziehung aktueller Literatur erarbeitet. Dennoch kann für die Richtigkeit und Vollständigkeit keine Haftung übernommen werden.
- Dosierungsangaben wurden auf der Grundlage aktueller pharmakologischer Literatur und nach Herstellerangaben erstellt. Dennoch gilt auch hier die Eigenverantwortlichkeit; maßgeblich sind die Hinweise in den Packungsbeilagen und Fachinformationen. Die Hinweise auf Interaktionen und Nebenwirkungen stellen immer eine Auswahl dar.