

## Thromboserisikoabschätzung bei internistischen / nicht chirurgischen Patienten

JÜRGEN KOSCIELNY, INSTITUT FÜR TRANSFUSIONSMEDIZIN, CHARITÉ UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

**Ungefähr 60 % aller venösen Thromboembolien und 75 % aller Todesfälle an Lungenembolien betreffen internistische/nicht chirurgische Patienten.**

Ungefähr 60 % aller venösen Thromboembolien und 75 % aller Todesfälle an Lungenembolien betreffen internistische/nicht chirurgische Patienten [10]. Im Gegensatz zu chirurgischen Patienten erhält dieses Kollektiv keine oder nur eine unzureichende Thromboseprophylaxe.

Bei internistischen/nicht chirurgischen Patienten ist eine effektive Prävention von Thromboembolien möglich und sollte in „Risikosituationen“ durchgeführt werden. Dies bestätigen die drei großen prospektiven Untersuchungen PREVENT, MEDENOX und ARTEMIS eindeutig [2, 7, 13].

Viele internistische/nicht chirurgische Erkrankungen erhöhen die Gefahr venöser Thromboembolien. Dazu zählen Herz- oder Lungenkrankungen, entzündliche Darmerkrankungen und rheumatische Erkrankungen oder Paresen infolge eines Schlaganfalls. Bei jeder akuten Verschlechterung, z. B. bei dekompensierter Herzinsuffizienz, respiratorischer Dekompensation oder bei akuter Infektion, steigt das thromboembolische Risiko. Ein Alter von über 70 Jahren bedeutet „per se“ ein vielfach erhöhtes thromboembolisches Risiko bei internistischen/nicht chirurgischen Patienten. Hinzu kommen in Einzelfällen weitere Auslöser für eine Thromboembolie wie etwa ein Muskeltrauma oder eine (Teil-)Immobilisation [4, 11].

Nationale Leitlinien für die Thromboserisikoabschätzung bei internistischen/nicht chirurgischen Patienten existieren derzeit nicht. Zur Orientierung dienen weiterhin die internationalen Leitlinien, nämlich einmal die europäischen Leitlinien von 2001 und aktuell von 2006 [12] sowie die amerikanische Leitlinie (7. ACCP) von 2004 [4, 10, 11].

Geringes, mittleres und hohes Thromboembolierisiko: Diese Einteilung sahen die europäischen Leitlinien für Patienten mit internistischen/nicht chirurgischen Erkrankungen noch 2001 vor [11]. Doch damit war es im klinischen Alltag nur eingeschränkt möglich, eine korrekte Thromboserisikoabschätzung bei internistischen/nicht chirurgischen Patienten vorzunehmen. Die Einteilung basierte im Wesentlichen auf einer prospektiven, plazebokontrollierten Untersuchung (MEDENOX) bei internistischen/nicht chirurgischen Patienten [13].

Als Konsequenz aus den Ergebnissen dieser Studie wurde die Empfehlung ausgesprochen, internistische/nicht chirurgische Patienten aus dem mittleren Risikobereich mit der Hochrisiko-Prophylaxedosis zu versorgen. Dies wurde durch zwei weitere Nachfolgestudien (PREVENT und ARTEMIS) bestätigt [2, 7].

Dementsprechend wurde diskutiert, ob eine Unterscheidung zwischen dem mittleren und dem hohen thromboembolischen Risikobereich bei internistischen/nicht chirurgischen Patienten sinnvoll ist. Mittlerweile hat sich bei internistischen/nicht chirurgischen Patienten die Einteilung in ein niedriges und ein hohes thromboembolisches Risiko durchgesetzt [1, 3, 4, 6, 8].

**Ein Alter von über 70 Jahren bedeutet „per se“ ein vielfach erhöhtes thromboembolisches Risiko bei internistischen/nicht chirurgischen Patienten.**

## Risikostratifizierungen

Ist Ihr Patient „alt“, hatte er schon Thrombosen oder ist er gar bettlägerig?

Dann sollte dem Patienten bei einer akuten Erkrankung eine seinem thromboembolischen Risiko entsprechende Thromboseprophylaxe verordnet werden.

Aber welcher dieser Patienten hat ein so „hohes“ thromboembolisches Risiko, dass eine medikamentöse Thromboseprophylaxe notwendig wird?

Risikostratifizierungen können dem Arzt helfen, Risikopatienten zu identifizieren und die für sie geeignete Thromboseprophylaxe anzuordnen. Daneben erhöhen Risikostratifizierungen jedoch auch die Wahrnehmung und Sensibilität für Thromboserisikofaktoren bzw. Thromboseprädictoren.

## Risikostratifizierung nach LUTZ und HAAS

Die Arbeitsgruppe um LUTZ vom Städtischen Krankenhaus München-Harlaching und seine Münchener Kollegin HAAS haben ein Risikoschema für thromboembolische Komplikationen erarbeitet [8]. In das Entscheidungsdiagramm fließen die häufigsten Akut- und Basisrisiken für die Entwicklung einer venösen Thromboembolie ein (Abb. 1). Dabei wird nur noch zwischen einem Niedrig- und Hochrisikobereich bei internistischen/nicht chirurgischen Patienten differenziert.

Viele Patienten mit internistischen Erkrankungen haben mehrere thromboembolische Einzelrisiken, die jeweils für sich betrachtet noch keine medikamentöse Thromboseprophylaxe rechtfertigen. Die Summe solcher Einzelrisiken kann sich jedoch zu einem Gesamtrisiko addieren, bei dem eine Thromboseprophylaxe empfehlenswert oder sogar zwingend erforderlich erscheint.

So sind Akutrisikofaktoren wie akute Infektionen oder Entzündungen, selbst wenn sie den Patienten für mehrere Tage ins Bett zwingen, allein gesehen noch kein ausreichender Grund für eine medikamentöse Prophylaxe. Treffen solche thrombosebegünstigenden Akutrisiken aber zusammen mit Basisrisiken wie Alter über 65 Jahre, Hormonersatztherapie oder positive Familienanamnese bezüglich einer venösen Thromboembolie, dann ist eine medikamentöse Thromboseprophylaxe gerechtfertigt.

Bestimmte akute Erkrankungen wie etwa ein ischämischer Insult mit Parese, eine akut dekompensierte beatmungspflichtige chronisch obstruktive Lungenerkrankung, ein Herzinfarkt oder eine dekompensierte schwere Herzinsuffizienz gelten inzwischen auch ohne zusätzliche Basisrisiken als eindeutige Indikation für eine medikamentöse Thromboseprophylaxe (Hochrisikobereich).

---

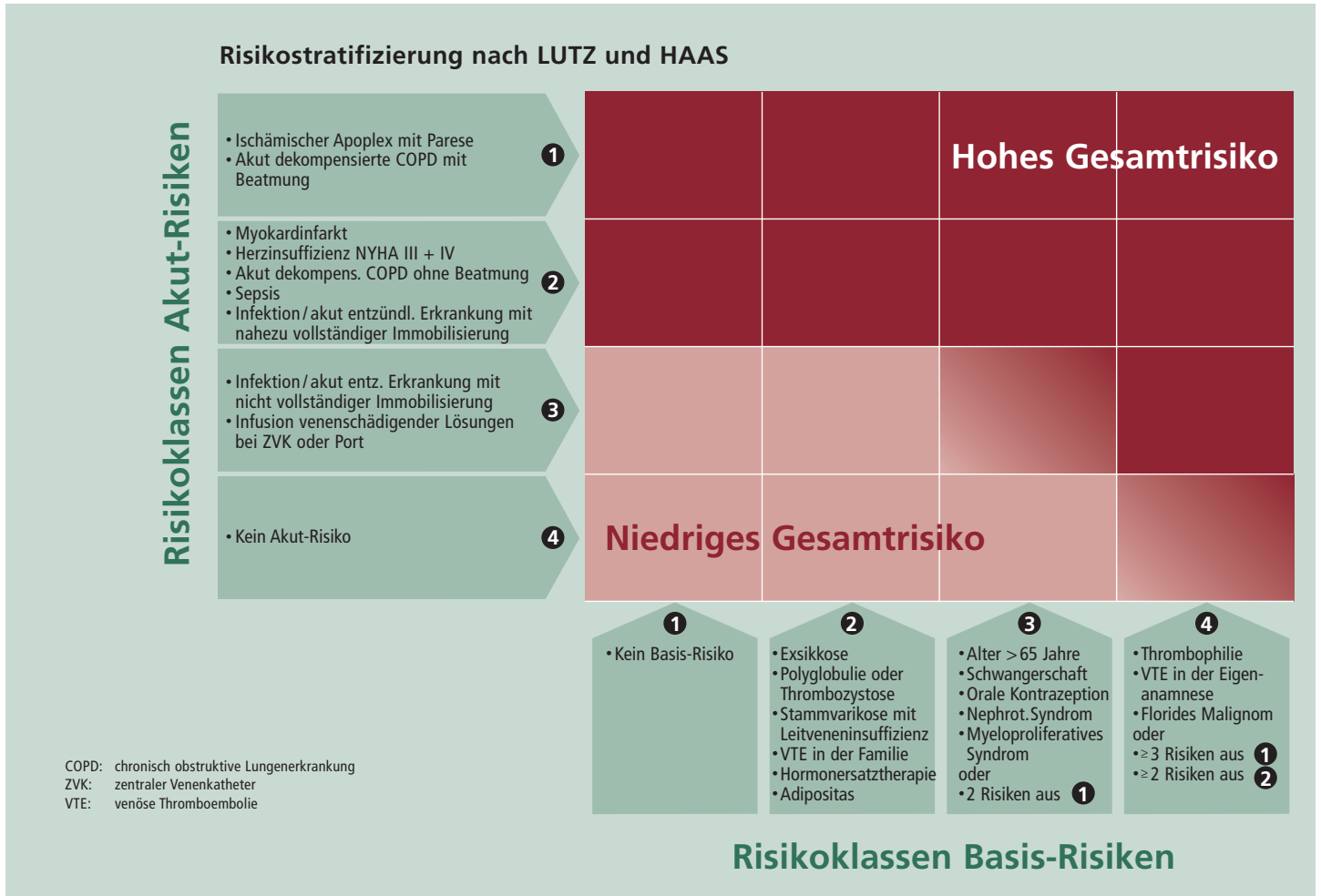
*Risikostratifizierungen können dem Arzt helfen, Risikopatienten zu identifizieren und die für sie geeignete Thromboseprophylaxe anzuordnen.*

---

*Die Summe solcher Einzelrisiken kann sich jedoch zu einem Gesamtrisiko addieren, bei dem eine Thromboseprophylaxe empfehlenswert oder sogar zwingend erforderlich erscheint.*

JÜRGEN KOSCIELNY, INSTITUT FÜR TRANSFUSIONSMEDIZIN, CHARITÉ UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

**Abbildung 1:** Risikostratifizierung nach Lutz und Haas [8]



## Risikostratifizierung nach COHEN et al.

COHEN und seine Mitautoren haben ein neues Risikomodell als Algorithmus entworfen [1]. Anhand der individuellen Risikofaktoren wird der Arzt mit einfachen Ja- oder Nein-Antworten durch die Risikostratifizierung geführt (Abb. 2). Akute internistische Erkrankungen und thromboembolische Risikofaktoren sind auf der Basis evidenzbasierter Untersuchungen oder Konsensus der beteiligten Autoren in das Modell einbezogen worden. Entsprechend werden auch Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe vorgenommen.

Wenn eine medikamentöse Thromboseprophylaxe indiziert ist, wird diese mit einem Heparin in der Hochrisikodosisierung durchgeführt. Sollte eine medikamentöse Thromboseprophylaxe kontraindiziert sein, werden als alternative Behandlungsoption mechanische Methoden wie intermittierende pneumatische Kompression (IPC) und abgestufte Kompressionsstrümpfe zur Prophylaxe einer tiefen Beinvenenthrombose empfohlen.

Die Vorteile des vorliegenden Modells sind seine Flexibilität – weitere neuere Daten können leicht integriert werden – sowie die Transparenz des Modells hinsichtlich der eingeschlossenen thromboembolischen Risikofaktoren. Es wurden noch zahlreiche weitere thromboembolische Risikofaktoren identifiziert. Allerdings gibt es nur begrenzt Hinweise darauf, wie diese die Wahrscheinlichkeit für ein thromboembolisches Ereignis beeinflussen. Nach Ansicht von COHEN und seinen Mitautoren sollte das Thromboserisiko bei akut erkrankten internistischen Patienten jeweils individuell abgeschätzt werden, abhängig von der Schwere der Erkrankung und den begleitenden thromboembolischen Risikofaktoren.

Auch in dieser Stratifizierung wird nur noch zwischen einem Niedrig- und Hochrisikobereich bei internistischen/nicht chirurgischen Patienten differenziert.

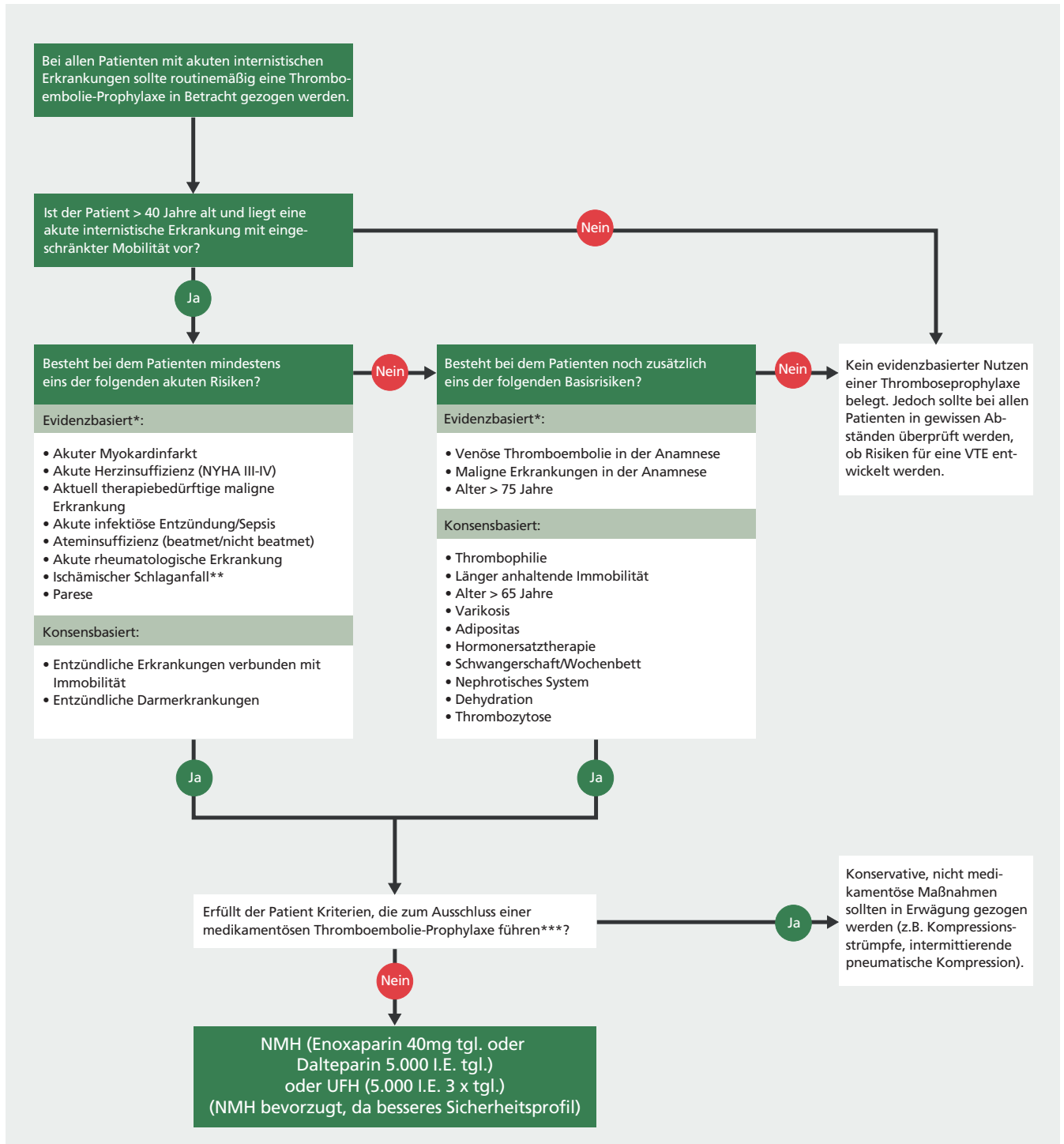
---

*Auch in dieser Stratifizierung wird nur noch zwischen einem Niedrig- und Hochrisikobereich bei internistischen/nicht chirurgischen Patienten differenziert.*

---

*Wenn eine medikamentöse Thromboseprophylaxe indiziert ist, wird diese mit einem Heparin in der Hochrisikodosisierung durchgeführt.*

**Abbildung 2:** Risikostratifizierung modifiziert nach Cohen und Kollegen [1]



\* Entsprechend der Evidenz, die in ACCP-Leitlinien für den Empfehlungsgrad 1 A angewendet wird

\*\* Vorsicht: Das Risiko des Patienten für eine hämorrhagische Transformation muss vor dem Beginn der Thromboseprophylaxe beurteilt werden

\*\*\* Siehe Kontraindikationen Fachinformationen

## Risikostratifizierung als validierter Summen-Score nach KUCHER et al.

Um das thromboembolische Risiko eines internistischen/nicht chirurgischen Patienten zügig einzuschätzen, hat die Arbeitsgruppe um KUCHER einen einfachen Fragenkatalog als Summen-Score erarbeitet [6]. Bei einer Tumorerkrankung, einer Thrombophilie oder einer Thromboembolie in der Anamnese zählt jeder dieser Faktoren drei Punkte (Tab. 1). Ein Alter über 70 Jahre, eine zusätzliche Medikamenteneinnahme, z. B. östrogen- oder kortisonhaltige Präparate, Übergewicht und Bettlägerigkeit in den letzten zwölf Wochen werden jeweils mit einem Punkt bewertet. Aus Gründen der Vereinfachung werden nur sieben thromboembolische – aber sehr häufig auftretende – Risikofaktoren eingeschlossen.

Eine in naher Zukunft geplante größere Operation wird mit zwei Punkten bewertet; chirurgische Patienten werden damit ebenfalls in diesem Score erfasst.

Schon ab einem Summen-Score von vier Punkten liegt ein hohes, medikamentös behandlungsbedürftiges Thromboserisiko vor. Null bis drei Punkte weisen auf ein niedriges Risiko hin, das keine medikamentöse Thromboseprophylaxe erfordert. Somit wird auch in dieser Stratifizierung nur noch zwischen einem Niedrig- und Hochrisikobereich für internistische/nicht chirurgische Patienten unterschieden.

Bisher wurden insgesamt 1.255 Patienten mit diesem Summen-Score erfasst. Gegenüber einer Kontrollgruppe von Patienten, die nicht mit diesem Summen-Score stratifiziert worden sind ( $n=1.251$ ), ließ sich eine relative Risikoreduktion bezüglich venöser Thromboembolien um **41 %** erreichen. Die so genannte „hazard ratio“ (Risikoverhältnis zwischen den verschiedenen Stratifizierungsgruppen) betrug somit **0,59** ( $0,43-0,81$ ) und war signifikant ( $p=0,001$ ). Das bedeutet, Patienten, deren thromboembolisches Risiko mit dem Summen-Score beurteilt und deren Prophylaxe dementsprechend angepasst wurde, entwickelten signifikant weniger venöse Thromboembolien.

In der Praxis hat sich dieses Procedere bereits bewährt und wurde prospektiv über ein elektronisches Datenerfassungssystem validiert. Die ersten beiden Stratifizierungen sind (noch) nicht prospektiv validiert.

---

*Somit wird auch in dieser Stratifizierung nur noch zwischen einem Niedrig- und Hochrisikobereich für internistische/nicht chirurgische Patienten unterschieden.*

---

*Das bedeutet, Patienten, deren thromboembolisches Risiko mit dem Summen-Score beurteilt und deren Prophylaxe dementsprechend angepasst wurde, entwickelten signifikant weniger venöse Thromboembolien.*

**Tabelle:** Risikostratifizierung als validierter Summen-Score nach KUCHER und Mitarbeitern

		Score
1.	Leiden Sie an einem bösartigen Tumor (Krebs)? JA <input type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/>	3
2.	Ist eine Neigung Ihres Blutes zum „Verklumpen“ (Thrombophilie) bereits nachgewiesen, z. B. bei einseitig geschwollenem Bein oder Arm? JA <input type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/>	3
3.	Haben Sie früher eine Thrombose, z. B. der Beine, Arme oder im Bauch, und/oder eine Lungenembolie erlitten? JA <input type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/>	3
4.	Ist eine Operation geplant, die mehr als 60 Minuten andauern wird? JA <input type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/>	2
5.	Nehmen Sie Medikamente ein, die eine Thrombose begünstigen können, z. B. östrogenhaltige Medikamente (Pille, Hormonersatztherapie)? JA <input type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/>	1
6.	Sind Sie über 70 Jahre alt? JA <input type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/>	1
7.	Sind Sie übergewichtig? JA <input type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/>	1
8.	Haben Sie in den letzten 12 Wochen mindestens 3 Tage fest im Bett gelegen (nicht nach einer Operation)? JA <input type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/>	1

Thromboserisiko für nicht operative Patienten	Score-Punkte
Niedrig	≤ 3
Hoch	≥ 4

Thromboserisiko für operative Patienten	Score-Punkte
Niedrig	0 oder 1
Mittel	2 oder 3
Hoch	≥ 4

## Medikamentöse Prophylaxe

Um ein hohes Thromboembolierisiko bei internistischen/nicht chirurgischen Patienten zu vermindern, erwiesen sich niedermolekulare Heparine (NMH) wie Dalteparin (Fragmin® P Forte), Enoxaparin (Clexane 40 mg) sowie der Anti-Xa-Inhibitor Fondaparinux (Arixtra®) als effektiv wirksam; die erzielten relativen thromboembolischen Risikoreduktionen liegen zwischen 45 und 63 % [2, 7, 13].

Die Wirksamkeit des niedermolekularen Heparins Certoparin (Mono-Embolex®) wurde an Patienten mit akuten ischämischen Insulten und folglich hohem thromboembolischen Risiko in der PROTECT-Studie prospektiv überprüft. Dabei erwies sich Certoparin als ebenso wirksam wie unfraktioniertes Heparin (UFH) [3].

Aus den bisherigen Daten ist zu folgern, dass zur Thromboseprophylaxe bei internistischen/nicht chirurgischen Patienten entweder NMH in Hochrisikodosierung, z. B. 5.000 I.E. Dalteparin oder 40 mg Enoxaparin, bzw. unfraktioniertes Heparin (UFH) dreimal täglich mit je 5.000 I.E. empfohlen werden kann. Für die Gabe von UFH zweimal täglich mit je 7.500 I.E. gibt es keine verlässlichen Vergleichsuntersuchungen [1].

In den Metaanalysen sind UFH und NMH in der medikamentösen Thromboseprophylaxe bei internistischen/nicht chirurgischen Patienten zwar gleich wirksam [1, 9]. Die Inzidenz schwerer Blutungskomplikationen ist allerdings bei den mit NMH behandelten Patienten deutlich geringer. Auch kleinere Blutungen und Hämatome an den Injektionsstellen sind unter der Prophylaxe mit NMH seltener und fallen geringer aus als unter UFH.

Weitere Vorteile der NMH sind die einmal tägliche Applikation und die niedrigere HIT-II-Inzidenz (Heparin-induzierte Thrombopenie Typ II); zudem ist ein reguläres Monitoring der Laborwerte unter NMH-Gabe in der Regel nicht erforderlich. Daher sollten NMH zur medikamentösen Thromboseprophylaxe bevorzugt eingesetzt werden.

---

***Aus den bisherigen Daten ist zu folgern, dass zur Thromboseprophylaxe bei internistischen/nicht chirurgischen Patienten entweder NMH in Hochrisikodosierung, z. B. 5.000 I.E. Dalteparin oder 40 mg Enoxaparin, bzw. unfraktioniertes Heparin (UFH) dreimal täglich mit je 5.000 I.E. empfohlen werden kann.***



## Zu Hause so gut versorgt wie in der Klinik?

Das AT-HOME Register (Evaluation of Ambulatory Thromboembolic risk in medical patients immobilized at HOME) zeigt die Effektivität des Einsatzes von NMH bei internistischen/nicht chirurgischen Patienten unter ambulanten Bedingungen [5]. Ausgewertet wurden 1.217 Patientendokumentationen aus 215 deutschen Arztpraxen.

Die Bettlägerigkeit der Patienten dauerte im Schnitt 6,5 Tage. 38 % der Patienten waren nahezu komplett immobilisiert. In den meisten Fällen bestand ein gesteigertes thromboembolisches Risiko, das beim Hausbesuch auch als solches erkannt wurde. Eine akute Infektion führte bei 73 % der Patienten zur Bettlägerigkeit, gefolgt von Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III/IV mit 23 % und akut dekompensierter COPD mit 14 %; auch Mehrfachnennungen waren möglich.

Dispositionelle Risikofaktoren konnten bei 87 % der Patienten festgestellt werden; 57 % der Patienten hatten bereits früher eine Thromboembolie erlitten und bei 20 % war eine positive Familienanamnese (Familienangehörige ersten Grades) bekannt.

Deshalb wurde 80 % der Betroffenen noch während des Hausbesuches eine medikamentöse Thromboseprophylaxe verordnet, die im Mittel über zehn Tage und fast ausschließlich mit NMH durchgeführt wurde. Die Analysen aus dem AT-HOME-Register lassen vermuten, dass internistische/nicht chirurgische Patienten bezüglich einer ambulanten medikamentösen Thromboseprophylaxe zu Hause ebenso gut versorgt werden können wie stationär.

## Fazit

*Trotz zahlreicher Empfehlungen zur Thromboseprophylaxe werden viele internistische/nicht chirurgische Patienten in Deutschland nicht adäquat versorgt. Dies liegt sowohl am Fehlen einer nationalen Leitlinie als auch an der geringen Anzahl von in der Praxis validierten Risikomodellen.*

*Die hier beschriebenen drei Risikostratifizierungen sollen dem Arzt in der täglichen Praxis bei der Entscheidung helfen, welcher internistische/nicht chirurgische Patient einer medikamentösen Thromboseprophylaxe bedarf. Die Risikostratifizierung nach KUCHER und Mitarbeitern ist bereits prospektiv untersucht.*

*Eine Stratifizierung zwischen einem thromboembolischen Niedrig- und Hochrisikobereich bei internistischen/nicht chirurgischen Patienten ist zu bevorzugen. Internistische/nicht chirurgische Patienten mit hohem thromboembolischen Risiko bedürfen einer medikamentösen Thromboseprophylaxe. Wenn eine medikamentöse Thromboseprophylaxe indiziert ist, wird diese mit einem Heparin in der Hochrisikodosierung durchgeführt. Bevorzugt sollten NMH zur medikamentösen Thromboseprophylaxe eingesetzt werden.*

*Ein niedriges Risiko bei internistischen/nicht chirurgischen Patienten, auch mit akuten Erkrankungen, macht keine medikamentöse Thromboseprophylaxe erforderlich.*

## Literatur

- [1] Cohen AT et al.: Assessment of venous thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 94 (2005) 750–59
- [2] Cohen AT, Gallus AS, Lassen MR et al.: Fondaparinux vs. placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients (ARTEMIS). Paper presented at: The XIX Congress of the International Society on Thromb Haemost; July 12-18, Birmingham, UK (2003) Abstract P2406
- [3] Diener et al.: PROTECT-study. *Stroke* 37 (1): (2006) 139-44
- [4] Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG: Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 126 (3 Suppl): (2004) 338S-400S
- [5] Haas S: Evaluation of Ambulatory Thromboembolic risk in medical patients immobilized at HOME. *Journal Med* 04 (2005) 122-24
- [6] Kucher et al.: Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients. *N Engl J Med* 352 (2005) 969–77
- [7] Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ, PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group: Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 110 (2004) 874–79
- [8] Lutz L, Haas S, Hach-Wunderle V, Betzl G, Jarmatz H: Venöse Thromboembolie in der Inneren Medizin: Risikoeinschätzung und medikamentöse Prophylaxe. *Med Welt* 53 (2002) 231–47
- [9] Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmuller A, Juillard-Delsart D, Decousus H: Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost.* 83 (2000) 14–9
- [10] Nicolaidis AN, Fareed J, Kakkar AK, Breddin HK, Goldhaber SZ, Hull R et al.: Prävention und Behandlung der venösen Thromboembolie. Internationale Konsenserklärung (Richtlinien nach wissenschaftlicher Evidenz). *Int Angiol* Jun 25 (2): (2006) 101–61
- [11] Nicolaidis AN et al.: Prävention und Behandlung der venösen Thromboembolie. Internationale Konsenserklärung (Richtlinien nach wissenschaftlicher Evidenz). *Int Angiology*; 20 (2001) 1–37
- [12] Nicolaidis AN et al.: Prevention and treatment of venous thromboembolism – International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 25 (2006) 101-61
- [13] Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, Leizorovicz A, Nguyen H, Olsson CG, Turpie AG, Weisslinger N: A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med.* 341 (1999) 793–800

*Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Koscielny  
Oberarzt der Gerinnungsambulanz  
Universitätsmedizin Berlin  
Charité – Campus Charité Mitte (CCM)  
Institut für Transfusionsmedizin  
Charitéplatz 1  
10117 Berlin*