



Diagnostik und Therapie der tiefen Venenthrombose (TVT)

Andrea Rosemann¹, Isabell Witzel², Matthias R. Meyer³, Stefan Neuner-Jehle¹,
Giuseppe Pichierri¹, Thomas Rosemann¹, Oliver Senn¹

¹ Institut für Hausarztmedizin der Universität Zürich (IHAMZ), Zürich, Schweiz

² Klinik für Gynäkologie, Universitätsspital Zürich (USZ)

³ Klinik für Kardiologie, Kantonsspital Graubünden

Inhaltsverzeichnis

Präambel	2
1. Einführung zur Venenthrombose	2
1.1. Definitionen und Prävalenz	2
1.2. Ursachen	2
1.3. Prognose	2
2. Diagnostik bei tiefer Venenthrombose (TVT)	3
2.1. Klinische Symptomatik	3
2.2. Diagnose-Algorithmus bei TVT- Erstereignis	3
2.3. D-Dimer-Bestimmung	4
2.4. Bildgebung	5
2.5. Diagnostik bei V.a. Rezidivthrombose	6
2.6. Abklärung einer Thrombophilie	6
2.7. Tumorsuche bei spontaner Thromboembolie	8
3. Therapie der TVT	9
3.1. Behandlungsstrategie	9
3.2. Initialtherapie	10
3.3. Erhaltungstherapie	11
3.3.1. Proximale TVT	11
3.3.2. Isoliert distale tiefe Bein- und Muskelvenenthrombose (idTVT, iMVT)	11
3.4. Evaluation pro/kontra prolongierte Antikoagulation	12
3.4.1. Sonographische Kontrolle	12
3.4.2. Bedeutung einer D-Dimer Bestimmung vor Beendigung der Antikoagulation	12
3.4.3. Einschätzung des Rezidivrisikos	12
3.4.4. Blutungsrisiko	13
3.5. Sekundärprophylaxe	14
4. Spezielle Thrombose-Situationen	15
4.1. Schulter-Armvenenthrombose (SAVT)	15
4.2. Hormon- und Schwangerschafts-assoziierte TVT	16
4.2.1. Stellenwert der Hormontherapie (Pille, HRT) als Risikofaktor	16
4.2.2. Thrombosen in Schwangerschaft und Wochenbett	18
4.2.3. Rezidivrisiko und -prophylaxe nach Hormon- und Schwangerschafts-assoziiierter TVT	19
4.3. Carcinom-assoziierte Thrombose (CAT)	19
Literatur	21
Abkürzungsverzeichnis	25
Impressum	25

Erstellt: 11/2024

© IHAMZ 2024

www.guidelines-schweiz.ch

Gegenstand dieser Guideline (syn. Leitlinie) des Instituts für Hausarztmedizin der Universität Zürich (IHAMZ) ist das Management der tiefen Venenthrombose. In der Guideline werden die aktuelle Evidenz und Empfehlungen internationaler Leitlinien^{1–6} zu diesem Thema in kompaktem Format zusammengefasst. Die IHAMZ-Guidelines fokussieren sich auf die allgemeinmedizinische Grundversorgung, sie geben dabei auch Orientierung bei der Koordination von haus- und spezialärztlicher Betreuung sowie beim Übergang zwischen ambulantem und stationärem Versorgungssektor und berücksichtigen Besonderheiten des Schweizer Gesundheitssystems. Die Guideline liefert Grundlagen für Entscheidungsprozesse im Praxisalltag, bedarf aber darüber hinaus der ärztlichen Evaluation mit Anpassung der Diagnostik und Therapie an die individuelle Situation des Patienten.

Weitere Informationen zur Leitlinienentwicklung des IHAMZ finden sich auf der Homepage www.hausarztmedizin.uzh.ch unter dem Themenblock Guidelines oder www.guidelines-schweiz.ch des Instituts für Hausarztmedizin unter [Positionspapier und Informationen zur Guideline-Erstellung des IHAMZ](#).

1. Einführung zur Venenthrombose

1.1. Definitionen und Prävalenz

Die venöse Thromboembolie (VTE) ist mit einer Inzidenz von 1–2 auf 1 000 Patienten/Jahr eine häufige Erkrankung mit zwei Manifestationsformen, der Venenthrombose und Lungenembolie (LE). Unter anatomischen und prognostischen Aspekten wird zwischen Thrombosen der tiefen Venen (TVT) und epifaszialer Venen (oberflächliche Venenthrombose, OVT, syn. Thrombophlebitis ► [IHMAZ-GL OVT](#)) unterschieden.

- Die meisten Thrombosen betreffen die Venen der unteren Extremitäten. Bei der tiefen Bein- oder Beckenvenenthrombose (TBVT) handelt es sich um eine partielle oder vollständige Verlegung der Leit- und/oder Muskelvenen durch Thromben. Die Lebenszeitprävalenz für eine TBVT liegt bei etwa 3–5% und steigt mit zunehmendem Alter stark an. Mit Auswirkung auf die therapeutische Strategie werden die TBVT in proximale und distale Thrombosen unterteilt.
 - Bei der isoliert distalen Thrombose (40% der TVT) sind die tiefen Leit- (idTVT) und/oder Muskelvenen (iMVT) am Unterschenkel betroffen.
 - Bei der proximalen Thrombose sind die Popliteal- (16%), Femoral- (20%) oder Beckenvenen (4%) beteiligt.
- TVTs in anderen Lokalisationen sind deutlich seltener:
 - Schulter-Armvenenthrombose (SAVT, 5–7%)
 - Cerebrale Venen- und Sinusthrombosen (CVST, ca. 1,3 pro 100 000 Personen/Jahr, 0,5–1% aller Schlaganfälle)
 - Viszeralvenenthrombose (ca. 2–3 pro 100 000 Personen/Jahr), umfasst Thrombosen der Pfortader (am häufigsten betroffen, meist infolge einer Leberzirrhose), Mesenterialvenen und Milzvene sowie das Budd-Chiari-Syndrom.

1.2. Ursachen

Thrombosen entstehen infolge Beeinträchtigung des Blutflusses mit venöser Stase, Veränderung der Blutzusammensetzung mit Hyperkoagulabilität sowie mechanisch oder inflammationsbedingter Endothelschädigung (Virchow-Trias). Bei jeder VTE soll nach Faktoren (► [Tabelle 1](#)) gesucht werden, die mutmasslich zum Thrombosegeschehen beigetragen haben,^{1–6} zur Abschätzung des Rezidivrisikos und mit Auswirkung auf die Behandlung und deren Dauer. Bei bis zu 30% findet sich jedoch kein thrombogener Auslöser.

1.3. Prognose

Je proximaler eine TVT lokalisiert ist, desto höher ist das Embolie- und Rezidivrisiko und umso häufiger entwickeln sich gravierende Langzeitfolgen.

- LE-Risiko 10–30%

- Postthrombotisches Syndrom (PTS) in ca. 30%, davon entwickeln 2–3% ein schweres PTS mit einem Ulcus cruris venosum
- Rezidive nach Beendigung der Antikoagulation: In unselektierten Thrombosekollektiven liegt das kumulative Rezidivrisiko nach einem VTE-Erstereignis bei 8% nach 6 Monaten, 13% nach 1 Jahr, 23% nach 5 Jahren und 30% nach 10 Jahren, fast 4% der Rezidivereignisse verlaufen fatal.⁷

Tabelle 1: Thrombogene Risikofaktoren und Ausmass der Risikoerhöhung (modifiziert nach ^{1,8})

Starke Risikofaktoren (OR ≥ 10)
Polytrauma, schwere Verletzungen von Wirbelsäule, Becken oder unterer Extremität
Grössere operative Eingriffe in Brust-, Bauch- oder Beckenregion, Hüft- oder Kniegelenkserersatz
Myokardinfarkt, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder Vorhofflimmern/-flattern (in den letzten 3 Monaten)
Vorausgegangene venöse Thromboembolie (ohne starken/reversiblen RF)
Moderate Risikofaktoren (OR 2–9)
Aktive Krebserkrankung, Chemotherapie
Thrombophilie (Risiko artspezifisch unterschiedlich ► Tabelle 3)
Hormonelle Einflüsse: Kombinierte orale Kontrazeptiva, In-vitro-Fertilisation, Wochenbett, Hormonersatztherapie
Arthroskopie an der unteren Extremität
Zentraler Katheter, Port, Schrittmacher
Autoimmunerkrankungen
Herzinsuffizienz oder respiratorische Insuffizienz
Systemische Infektion (z.B. Pneumonie, Harnwegsinfektion, Sepsis)
Chronisch entzündliche Darmerkrankung
Schlaganfall mit Lähmung
Schwache Risikofaktoren (OR < 2)
Immobilisation: Bettruhe > 3 Tage oder langes Sitzen (z. B. auf Auto- oder Flugreise > 4 h)
Kleine operative Eingriffe wie z. B. laparoskopische Cholezystektomie, Appendektomie, inguinale Herniotomie
Höheres Alter
Adipositas (BMI > 30 kg/m ²)
Schwangerschaft
Varikose*

OR = Odds Ratio (Chancenverhältnis)

*In der Literatur als RF kontrovers eingestuft, abhängig vom Schweregrad der Varikose findet sich eine OR von <2 bis 7.

2. Diagnostik bei tiefer Venenthrombose (TVT)

2.1. Klinische Symptomatik

Schmerz, Spannungsgefühl, Ödem, verstärkte Venenzeichen und Zyanose sind Hinweise auf eine TVT, sind jedoch – ebenso wie die klinischen Schmerz-Provokationsmanöver (Homann, Sigg, Payr etc.) – sehr unspezifisch und führen bei alleiniger Anwendung zu vielen falsch-positiven Befunden. Bei bettlägerigen Patienten verläuft die TVT oft asymptomatisch.

2.2. Diagnose-Algorithmus bei TVT- Erstereignis

Die o.g. Symptome und die klinische Untersuchung haben nur eine geringe Sensitivität (60–90% bei ambulanten, 0–20% bei bettlägerigen Patienten) und Spezifität.⁹ Durch Integration in validierte Scores zur Vortestwahrscheinlichkeit einer TVT und Verwendung von Algorithmen (► [Abbildung 1](#)), erhöht sich jedoch deren Aussagekraft und wird grösstmögliche Kosteneffizienz in der Diagnostik erreicht.

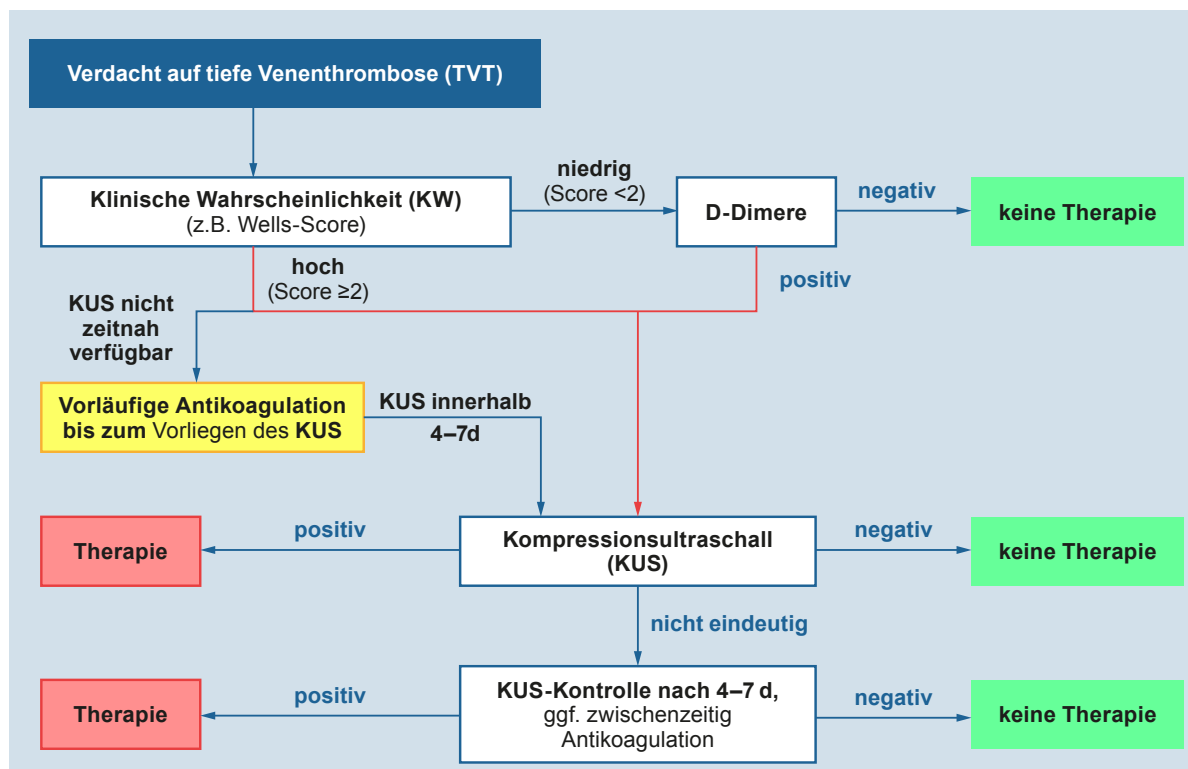
Im Verdachtsfall auf eine TVT ist zur Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit (KW) der **Wells-Score**^{10,11} am gebräuchlichsten (► [Tabelle 2](#)). Entsprechend Validierungskohorten liegt die Prävalenz der TVT bei hoher KW (Score ≥ 2) bei 30%, bei geringer KW (Score < 2) bei 6%. Bei niedriger KW wird die Diagnostik um einen D-Dimer-Test ergänzt und führt bei negativem Ergebnis zu einem sicheren Ausschluss. Bei hoher KW ist der

Kompressionsultraschall (KUS) entscheidend. Es ist zu beachten, dass der Algorithmus nicht für die Schwangerschaft validiert ist (Diagnostik des Thromboseverdachts bei Schwangeren ► Kapitel 4.2.2.).

Tabelle 2: Wells-Score zur Abschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer TVT (modifiziert nach¹)

Klinische Charakteristik	Punktezahl
Aktives Malignom (aktuell oder bis vor 6 Monaten behandelt)	1
Lähmung oder kürzliche Immobilisation eines Beines	1
Kürzliche Bettlägerigkeit (> 3 Tage) und/oder grössere Operation innerhalb der letzten 12 Wochen	1
Umschriebener Schmerz/Verhärtung entlang der tiefen Venen	1
Schwellung des gesamten Beines	1
Unterschenkelschwellung > 3 cm gegenüber gesunder Seite	1
Dellenbildenes Ödem (am symptomatischen Bein)	1
Oberflächliche Kollateralvenen	1
Frühere, dokumentierte TVT	1
Alternativdiagnose mindestens so wahrscheinlich oder wahrscheinlicher als TVT	-2
Vortestwahrscheinlichkeit	niedrig: < 2 hoch: ≥ 2

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf tiefe Beinvenenthrombose (modifiziert nach¹)



2.3. D-Dimer-Bestimmung

D-Dimere sind Fibrinspaltprodukte, die eine erhöhte Fibrinolyseaktivität anzeigen, meist als Folge einer Aktivierung der Gerinnungskaskade. Ein Anstieg der D-Dimere kann auf ein Akutereignis einer VTE hindeuten, ist aber unspezifisch und findet sich auch bei entzündlichen Prozessen, Tumoren, Operationen, Blutung/Hämatomen und in der Schwangerschaft. Auch steigen die D-Dimere mit höherem Alter.

Für die D-Dimer-Diagnostik sollte ein hochempfindlicher, quantitativer Test eingesetzt werden. Die in Gross- oder Gerinnungslabors verfügbaren Assays erreichen eine Sensitivität von > 96% bei einer aus o. g. Gründen geringen Spezifität von 35%.¹² Wenn nicht zeitnah verfügbar, sind quantitative POCT-Tests (Point-of-Care-Tests) zur patientennahen Sofortdiagnostik in der Praxis eine annähernd gleichwertige Alternative (Sensitivität 85–96%).

Es gibt bislang keine international akzeptierte Standardisierung für die verschiedenen Tests, i. d. R. liegt der Grenzwert («Cut-off-value») für ein positives Ergebnis bei 500 µg/l bzw. 0,5 mg/l.

Normwertige D-Dimere schliessen eine akute VTE mit hoher Wahrscheinlichkeit aus. Dennoch werden D-Dimere für die klinische Praxis nicht als «stand-alone»-Test empfohlen, da multizentrische, prospektiv durchgeführte Studien hierfür fehlen. Der D-Dimer-Test sollte mit Bezug auf die klinische Wahrscheinlichkeit im Diagnose-Algorithmus eingesetzt (► **Abbildung 1**) und interpretiert werden (► **Abbildung 2**). Damit erreicht man zur Diagnose bzw. zum Ausschluss einer VTE eine hohe negativ prädiktive Wertigkeit von 99% (NPV = Wahrscheinlichkeit, dass bei einem neg. Resultat die betreffende Krankheit nicht vorliegt).^{13,14} Durch Verwendung einer Altersadjustierung für Patienten ≥ 50 Jahre (= Lebensalter × 10 µg/l) kann man die Spezifität erhöhen, ohne Beeinträchtigung der Sensitivität.¹⁵

Abbildung 2: Einsatz und Interpretation von D-Dimer-Tests

- Die D-Dimer-Bestimmung ist sinnvoll bei V.a. TVT und geringer KW (Wells-Score < 2)
 - Bei normwertigen D-Dimeren (Grenzwert < 500 µg/l bzw. altersadjustiert ≥ 50 J. = Lebensalter × 10 µg) ist eine TVT mit mehr als 95%-Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen
 - In seltenen Fällen gibt es falsch-negative D-Dimere:
 - bei geringer Thrombuslast
 - bereits seit Wochen oder Monaten bestehenden Symptomen
 - unter Antikoagulantien → Therapiepause für eine zuverlässige D-Dimer-Analyse: NMH ≥ 24h, UFH ≥ 6 h, Marcoumar® ≥ 2–4 Wochen (v. a. bei älteren Leuten), Sintrom® 3–4 (-7) Tage. DOAKs beeinflussen den D-Dimer-Test nicht.
- Bei hoher KW (Score ≥ 2) wird direkt ein KUS angestrebt. Die D-Dimer-Bestimmung ist hier nicht sinnvoll, da auch bei negativem Test eine Bildgebung zum sicheren Ausschluss oder Bestätigung des TVT- Verdachts indiziert ist.
- Bei unklarem sonographischen Befund sollte eine D-Dimer-Bestimmung erfolgen
 - bei normwertigen D-Dimeren ist eine klinisch relevante TVT hinreichend sicher ausgeschlossen
 - bei erhöhten D-Dimeren wird eine KUS-Kontrolle nach 4–7 Tagen oder eine alternative Bildgebung empfohlen (CT- oder MR-Phlebographie).

KW= klinische Wahrscheinlichkeit, KUS= Kompressionsultraschall, NMH= niedermolekulares Heparin, UFH= unfractioniertes Heparin

2.4. Bildgebung

Bildgebende Methode der 1. Wahl ist der Kompressionsultraschall (KUS) mit Beurteilung des gesamten Beins, der eine TVT mit hoher Sicherheit (Sensitivität 94%, Spezifität 97%)¹² nachweist. Da im klinischen Alltag nicht überall 24/7 die fachliche Kenntnis hierfür verfügbar ist, wird in einigen Ländern und teils in Notaufnahmen alternativ der limitierte bzw. Point-of-Care-Ultraschall (POCUS) angewandt. Dabei wird der KUS nur an den proximalen Beinvenen oder, noch weiter vereinfacht, ein 2-Punkt-KUS der V. femoralis communis und V. poplitea durchgeführt. Der Vorteil ist, das Verfahren ist auch für weniger routinierte Untersucher geeignet. Die limitierte Methode ist aber weniger sicher mit einer Post-Test-Inzidenz drei Monate nach initial unauffälligem Befund von 2,3% gegenüber 0,57% bei komplettem Beinvenenultraschall und erfordert daher eine Zweituntersuchung mit vollständigem KUS innert 4–7 Tagen zum sicher Thromboseausschluss.¹⁶ Weiterhin ist der Ultraschall des kompletten Beins in der Detektion von Differenzialdiagnosen überlegen wie z. B. Baker-Zysten, Hämatome, Aneurysmen.

Bei unklarem sonographischen Befund soll nach 4–7 Tagen eine vollständige KUS-Kontrolle erfolgen oder eine alternative Bildgebung mittels **CT- oder MR-Phlebographie**, welche zur Diagnostik der Beckenstrombahn und V. cava inferior überlegen sind. Die begrenzte Verfügbarkeit (MR) bzw. die relativ hohe Strahlenbelastung (beim CT) sowie hohe Kosten im Vergleich zur Sonographie sind Gründe, die beiden Verfahren nicht primär in diagnostische Algorithmen zur Abklärung einer TVT im Klinikalltag einzubinden.

Die **konventionelle Phlebographie** ist heute in der Thromboseabklärung ein nachgeordnetes Verfahren und nur noch ausnahmsweise indiziert, z.B. bei nicht eindeutiger Abklärung des Verdachts einer Rezidivthrombose, einer isolierten Beckenvenenthrombose oder im Rahmen eines rekanalisierenden Eingriffs.

2.5. Diagnostik bei V.a. Rezidivthrombose

Der unter ► **Abbildung 1** dargestellte klassische Algorithmus zur Abklärung einer (Erst-)TVT ist bei Verdacht auf eine Rezidivthrombose unsicher, ein Diagnosealgorithmus wurde bisher für diese Situation nicht ausreichend gut validiert. Es ist anzunehmen, dass die klinische Wahrscheinlichkeit bei V.a. Rezidivthrombose nahezu immer hoch ist, da die erste Thrombose bereits mit 1 Punkt in den Wells-Score (► **Tabelle 2**) eingeht und Schmerz und/oder Schwellung als Anlass für den erneuten TVT-Verdacht mit weiteren 1–2 Punkten.

Der Sonographie kommt damit bei Diagnostik einer Rezidivthrombose eine noch grössere Bedeutung zu. Hilfreich ist dabei, wenn bei ipsilateralem Ereignis ein ausreichend gut dokumentierter Endzustand der abgelaufenen Thrombose zum Vergleich vorliegt, da nur ein Teil der Venen vollständig rekanalisieren und in 30–50% der Fälle residuelle postthrombotische Veränderungen verbleiben. Als zusätzliche Sicherheit sollte bei V.a. ein Thromboserezidiv unabhängig der klinischen Wahrscheinlichkeit immer auch eine D-Dimer-Testung erfolgen.¹

- Normwertige D-Dimere und ein im Vergleich zur Voruntersuchung unveränderter Ultraschallbefund machen ein Thromboserezidiv unwahrscheinlich.
- Erhöhte D-Dimere beweisen keine Thrombose, können aber im Kontext mit Klinik und Ultraschall zur Einschätzung der Situation beitragen. Bei nicht eindeutigen Ultraschallbefund sollte eine Ultraschall-Kontrolle mit erneuter D-Dimer-Testung innerhalb 4–7 Tagen erfolgen, um aus der Dynamik der Befunde Rückschlüsse auf das Thrombosealter und die Aktualität des Geschehens zu ziehen.

Im Einzelfall kann bei V.a. Rezidivthrombose eine MR-Phlebographie erwogen werden. Spezielle Techniken (MR direct thrombus imaging, MRDTI) geben Hinweise auf das Thrombusalter und helfen zur Differenzierung einer akuten ipsilateralen Rezidivthrombose von postthrombotischen Veränderungen.¹⁷

2.6. Abklärung einer Thrombophilie

Der Begriff Thrombophilie bezeichnet angeborene oder erworbene Störungen der Blutgerinnung, die mit einem erhöhten Risiko für eine venöse Thromboembolie einhergehen. Die häufigen Thrombophilien (heterozygote Faktor-V-Leiden- und Prothrombin-Mutation) erhöhen das Thrombose- und Rezidivrisiko nur wenig (low-risk), hereditäre Thrombophilien mit hohem Thromboserisiko (high-risk) hingegen sind selten, ihr Einfluss auf das Rezidivrisiko unterschiedlich (► **Tabelle 3**). Insgesamt scheint die relative Risikoerhöhung für ein Erstereignis höher zu sein als für VTE-Rezidive.¹⁸

Tabelle 3: Thrombophilie-Häufigkeit und relatives Risiko bei VTE und Rezidiv-VTE ^{19–22}

Thrombophilie	Prävalenz (%)		Relatives Risiko	
	Normalbevölkerung	VTE-Patienten	Erst-VTE	Rezidiv-VTE (ohne AK)
Schwere Thrombophilie (high risk)				
Antiphospholipid-Syndrom	1–5	2–7	5–33	1,8–4,5
Antithrombin-Mangel	0,02–0,2	1	4–50	2,5
Protein C-Mangel	0,2–0,4	3	15	2,5
Protein S-Mangel	0,03–0,1	2	5–10	2,5
FVL-Mutation, homozygot	0,02	1,5	40–80	(?)
PT-G20210A-Mutation, homozygot	0,02	<1	20–30	(?)
Milde Thrombophilie (low risk)				
FVL-Mutation, heterozygot	5	20	5–7	1,5
PT-G20210A-Mutation, heterozygot	2	6	3–4	1,5

AK = Antikoagulation, FVL = Faktor-V-Leiden; PT = Prothrombin, VTE = venöse Thromboembolie, (?) = nur wenige, inkonsistente Daten

Der Nachweis einer Gerinnungspathologie hat somit wenig Relevanz für das Management nach einem Indexereignis. Nach Leitlinien soll eine Abklärung nur dann durchgeführt werden, wenn sich aus dem Ergebnis therapeutische Konsequenzen ergeben. Sowohl die Schweizerische Gesellschaft für Angiologie als auch Hämatologie nehmen in ihrer 2024 resp. 2023 publizierten Top-5-Liste Smarter Medicine (<https://www.smartermedicine.ch/de/top-5-listen>) zum Thrombophilie-Screening Stellung und postulieren, keine Gerinnungsabklärung durchzuführen nach einem Erstereignis durch einen bekannten reversiblen oder irreversiblen Provokationsfaktor bzw. nach jeglicher VTE mit starkem transienten Risikofaktor. Begründung: Thrombophilietests sind kostspielig (nach eigener Recherche in 04/2024 Laborkosten ca. CHF 630.–) und beeinflussen in o. g. Situation weder die Therapie, noch die Prognose.

Eine Ausnahme stellt das Antiphospholipid-Syndrom (APS) dar, dessen Diagnose den Behandlungspfad einer VTE unmittelbar beeinflusst. Auf Basis der Daten der TRAPS-²³ (Rivaroxaban) - und ASTRO-APS-²⁴ (Apixaban) -Studie, die wegen erhöhter Rate arterieller Thrombosen im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA) vorzeitig beendet wurden, werden sämtliche DOAKs für Patienten mit einer Thrombose und APS nicht empfohlen und sollten vorzugsweise NMH und VKA zur Antikoagulation eingesetzt werden.

Indikationen für eine Thrombophilie-Abklärung nach venöser Thromboembolie sind ^{1,18,25}

- spontanes VTE-Erstereignis bei unter 50-jährigen Patienten und/oder bei positiver Familienanamnese für gehäufte VTEs bei Verwandten 1. Grades
- rezidivierende VTEs ohne identifizierbaren Risikofaktor
- VTE-Progression trotz adäquater Antikoagulation
- atypische Thromboselokalisation (z.B. Viszeralvenen-, Sinusvenenthrombose)
- Hinweise auf APS: Schwangerschaftskomplikationen (rezidivierende Aborte, Plazentainsuffizienz/ intrauterine Wachstumsverzögerung, Präeklampsie), spontane VTEs bei unter 50-Jährigen, Koinzidenz mit Autoimmunerkrankungen (z.B. Lupus erythematoses) oder arteriellen Thrombosen
- VTEs (v. a. kurz nach Start) unter östrogenhaltigen Medikamenten.

Umfang der Thrombophilie-Abklärung (in der Regel durch Gerinnungsspezialist)

- Gerinnungsstatus inklusive Quick/INR, aPTT, Fibrinogen, D-Dimere
- Protein C, Protein S, Antithrombin (funktionell)*
- APC-Resistenz, Genanalytik auf Faktor-V-Leiden-(R506Q)- und Prothrombin-G20210A-Mutation
- Lupus-Antikoagulans, Anti-Cardiolipin- und Anti- β -2-Glykoprotein-I-Antikörper (IgG + IgM). Die Tests bedürfen einer Kontrolle im Abstand von mindestens 12 Wochen, da nur bei Antikörperpersistenz die Diagnose eines APS gestellt werden darf.
- Bei Viszeralvenenthrombosen zudem Testung auf JAK2-Mutation für myelodysplastische Syndrome (Polycythaemia vera oder essenzielle Thrombozythämie), bei zusätzlicher Hämolyse Flowzytometrie (Nachweis für paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie).

*Anmerkung: Während die Gendiagnostik als zuverlässig gilt, sollten pathologische Befunde für Antithrombin, Protein C oder S kritisch reflektiert und die einzelnen Tests kontrolliert werden, da sekundäre Mängel wesentlich häufiger vorkommen als hereditäre Defekte (DD physiologische Schwankungen, Lebererkrankung, Vitamin-K-Mangel, Antikoagulantien-, Östrogen-therapie, Schwangerschaft, u. a.).

Zeitpunkt der Testung

Wenn möglich soll die Thrombophilie-Abklärung nicht in der Akutphase einer VTE erfolgen (frühestens nach 2–3 Monaten), idealerweise ein Monat nach Absetzen der Antikoagulation, da einige Gerinnungstests bei ausgedehnten Thrombosen und durch den Einfluss von Antikoagulantien verfälscht werden können.

Soll eine Testung unter fortgeführter Antikoagulation erfolgen, sollte eine NMH- oder DOAK-Therapie zumindest für 48–72 h pausiert werden, um valide Testergebnisse zu gewährleisten. In den ersten 4 Wochen ist von einer solchen Therapiepause wegen des hohen Rezidiv- und LE-Risikos abzuraten. Eine Therapiepause gegen Ende der Erhaltungstherapie, wenn die Frage nach der Notwendigkeit einer Sekundärprophylaxe zu klären ist, ist dagegen in den meisten Fällen vertretbar. Alternativ kann eine relevante DOAK-Restwirkung in der Plasma-probe durch Zusatz spezieller Kohle-Reagenzien (z.B. DOAC-Stop®, DOAC-Remove®) eliminiert werden - das Gerinnungslabor muss entsprechend auf die DOAK-Therapie hingewiesen werden.²⁶

Screening von Verwandten 1. Grades

Nach der Diagnose einer Thrombophilie beim Indexpatienten stellt sich die Frage der Notwendigkeit einer Testung der Angehörigen. Alle hereditären Thrombophilien werden autosomal dominant vererbt, somit besteht für sie eine Vortestwahrscheinlichkeit von 50%. Eine primärpräventive Testung wird kontrovers diskutiert. Die Kenntnis einer Thrombophilie kann für eine Beratung zur Hormontherapie (Pille, HRT) oder Schwangerschaft und individualisierte Thromboseprophylaxe hilfreich sein, kann aber auch Ängste der Betroffenen provozieren. Bei den Verwandten soll wenn dann nur gezielt auf den nachgewiesenen Defekt getestet werden. Nicht alle Krankenkassen übernehmen die Kosten einer präventiven Testung, eine Kostengutsprache ist einzuholen.

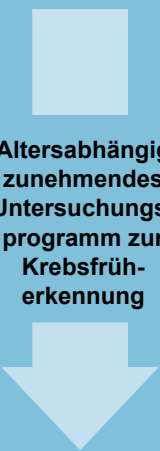
2.7. Tumorsuche bei spontaner Thromboembolie

Tumorpatienten haben ein etwa 7-fach erhöhtes Risiko für eine VTE gegenüber Personen ohne Malignom infolge paraneoplastischer Gerinnungsaktivierung und/oder lokaler Gefässkompression oder -infiltration. Man nimmt an, dass ca. 20% aller VTE-Ereignisse Tumor-assoziiert auftreten.²⁷

Einem idiopathischen Ereignis kann ein okkultes Tumor zugrunde liegen, das Risiko hierfür ist bei über 50-jährigen gegenüber jüngeren Patienten deutlich erhöht (6,8% vs. 1,0%).²⁸ Da der einer VTE zugrundeliegende Risikofaktor Einfluss auf die Therapie und Sekundärprophylaxe hat, wird bei unklarem Auslöser ein Tumor-Screening empfohlen.

- Etabliert hat sich die Empfehlung für eine «limitierte Tumorsuche» bei idiopathischer Thrombose mit den geschlechts- und altersspezifischen Krebsvorsorgeuntersuchungen (► [Abbildung 3](#)).
- Für eine «intensivierte Tumorsuche» ist kein klarer Vorteil belegt: Es können zwar etwas mehr Karzinome im Frühstadium detektiert werden, jedoch ergaben sich bisher im Vergleich einer intensiven Strategie mit zusätzlicher CT- oder PET-Untersuchung zur limitierten Routine-Abklärung keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl zeitnah diagnostizierter Malignome und der Malignom-assoziierten Sterblichkeit.^{29,30}

Abbildung 3: Empfehlungen für ein rationelles Tumor-Screening bei VTE unklarer Ätiologie (modifiziert nach^{1,31})

Für alle Patienten empfohlen		■ Sorgfältige Anamnese inkl. Familienanamnese ■ Komplette körperliche Untersuchung (inkl. Lymphknotenstatus und Untersuchung der Geschlechtsorgane) ■ Labor: Blutbild und maschinelles Differentialblutbild, Na, K, Ca, CRP, ALT/AST, LDH, AP, Urinstatus ■ Röntgen-Thorax in 2 E ■ Abdomen-Sonografie	
 Altersabhängig zunehmendes Untersuchungsprogramm zur Krebsfrüherkennung	Alter	Männer	Frauen
	≥ 20 Jahre		■ Gynäkologische Abklärung: Cervixabstrich, Untersuchung innere und äussere Geschlechtsorgane
	≥ 35 Jahre	■ Hautkrebsscreening	■ Hautkrebsscreening ■ (HPV-Testung im Rahmen der gynäkologischen Abklärung)
	≥ 45 Jahre	■ Digitale rektale Untersuchung mit Abtasten der Prostata, der regionären Lymphknoten und der äusseren Genitale, inkl. PSA	
	≥ 50 Jahre*	■ Test auf okkultes Blut im Stuhl ■ Darmspiegelung (Koloskopie)	■ Test auf okkultes Blut im Stuhl ■ Darmspiegelung (Koloskopie) ■ Mammografie-Screening

* Anmerkung zur Altersgrenze 50+:

Die USPSTF hat, begründet auf Überlebensvorteilen, mit ihren aktuellen Empfehlungen die Altersgrenze für das Mamma- und Darmkrebs-Screening in den USA deutlich abgesenkt (B-Empfehlung ab 40 für 2-jährliche Mammografie,³² ab 45 beim Darmkarzinom-Screening³³). Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob die Altersschwelle 50 von den zur Tumorsuche bei idiopathischer VTE Stellung nehmenden Guidelines für die Abklärung auf ein Kolon- oder Mammakarzinom als Ursache angepasst werden sollte.

3. Therapie der TVT

3.1. Behandlungsstrategie

Mit Sicherung der Diagnose einer TVT soll ohne zeitlichen Verzug eine **Antikoagulation (AK)** eingeleitet werden. Falls zeitnah keine Bildgebung zur Verfügung steht, kann bei hoher TVT-Wahrscheinlichkeit eine Interims-Antikoagulation begonnen werden. In jedem Fall muss zu einem späteren Zeitpunkt der definitive Nachweis oder Ausschluss einer Thrombose mit Bildgebung geführt werden.

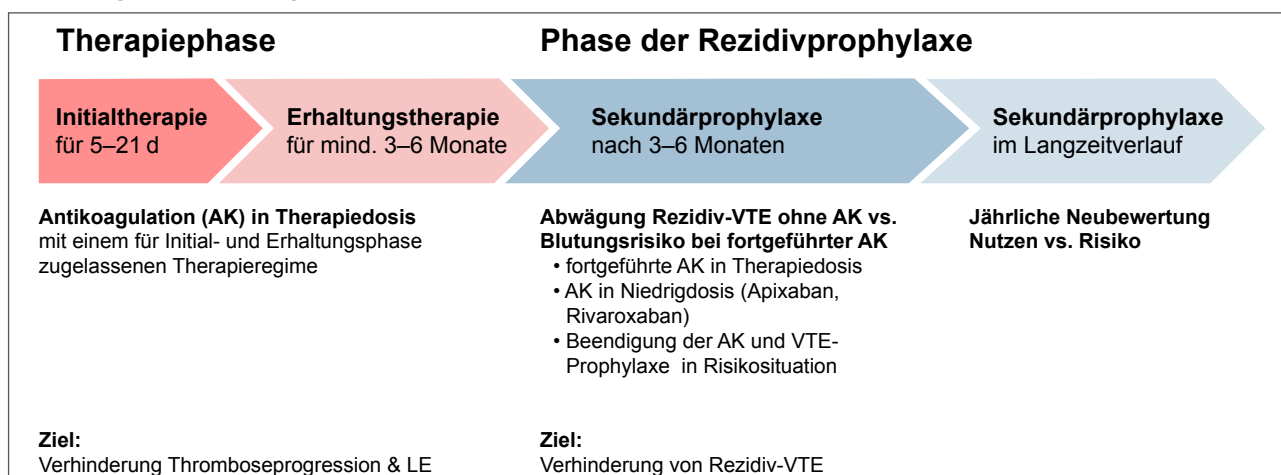
Die Behandlung hat folgende **Ziele**:

- Verhinderung eines appositionellen Thrombuswachstums und Risikoreduktion für eine Lungenembolie
- Die AK verschiebt das Gleichgewicht zwischen pro- und antikoagulatorischen Faktoren und unterstützt die Thrombusauflösung (und damit Rekanalisation) durch die körpereigene Fibrinolyse
- Die AK reduziert das Risiko für Rezidivereignisse sowie das Auftreten und den Schweregrad eines post-thrombotischen Syndroms (PTS).

Die Therapie besteht aus **3 Behandlungsphasen** (► [Abbildung 4](#), Kapitel 3.2.–3.5.):

1. Phase der Initialtherapie (meist 5–21 Tage)
2. Phase der Erhaltungstherapie (mindestens 3–6 Monate)
3. Phase der Sekundärprophylaxe (ggf. zeitlich unbefristet)

Abbildung 4: Behandlungsphasen bei venöser Thromboembolie (VTE), modifiziert nach¹



Akut revaskularisierende Eingriffe wie systemische Thrombolyse mit oder ohne Thrombektomie haben nach jetzt verfügbarer Evidenz keinen Beleg für einen klaren Nutzen, eine vollständige Thrombusauflösung ist zwar häufiger als bei alleiniger Antikoagulation, die PTS-Inzidenz ist aber nur leicht reduziert (nach einem Cochrane-Review RR 0.89 [0,74–1,05]), Blutungskomplikationen sind vermehrt.³⁴ Eine endovaskuläre Revaskularisation bleibt Sonderfällen vorbehalten wie z. B. einer deszendierenden Beckenvenenthrombose oder schwerem PTS mit Claudicatio venosa und kann im späteren Verlauf bei chronisch venöser Okklusion erwogen werden.

Mobilisierung

Patienten mit einer TVT jeglicher Lokalisation und Morphologie (auch «flottierender Thrombus») sollen nicht immobilisiert werden, nur bei ausgeprägter und schmerzhafter Beinschwellung (zur Hochlagerung des Beins). Die symptomadaptierte Mobilisierung fördert durch Einsatz der Muskelpumpen die venöse Entstauung.

Kompressionstherapie

Die Kompression fördert den venösen Rückstrom und begünstigt die Rekanalisation. Sie bewirkt damit in der Akutphase eine Linderung von Schmerzen und Schwellung, und hat langfristig das Ziel, die Häufigkeit und Schwere des PTS zu reduzieren. Voraussetzung hierfür ist der frühzeitige Beginn der Kompression, ^{35,36} eine

konsequente Anwendung und ein ausreichender Anpressdruck, bei 20–40 mmHg ist eine um die Hälfte reduzierte Inzidenz des PTS belegt.^{35,37,38} Nach Guidelines wird empfohlen:^{1,3,4}

- Die Kompression soll frühzeitig (innerhalb 24h nach Diagnosestellung) begonnen werden (IA-Empfehlung), bei massiver Beinschwellung initial als Kompressionsverband, nach Entstauung mit Strümpfen der KKL 2 (entspricht Kompressionsdruck 23–32 mmHg).
- Für die Strumpflänge ist nicht die Ausdehnung der TVT entscheidend, sondern die klinische Symptomatik. Bei Unterschenkelschwellung genügen Wadenstrümpfe A–D (IIaA), wodurch die Patientenadhärenz erhöht werden kann. Bei (zusätzlicher) Oberschenkelschwellung soll ein Schenkelstrumpf A–F verordnet werden.
- Die Kompression ist ausschliesslich für das von der Thrombose betroffene Bein indiziert. Eine Kompression zur Sekundärprophylaxe nach einer LE ohne Nachweis einer TVT ist nicht sinnvoll.
- Nach 3–6 Monaten richtet sich die Entscheidung zu einer Fortführung der Kompression nach dem klinischen Befund und Ergebnis sonographischer Kontrollen (Zustand der Rekanalisation, Ausmass des postthrombotischen Klappenschadens) sowie der Patientenpräferenz.

3.2. Initialtherapie

Orale Antikoagulation (DOAK, VKA)

Die Therapie der VTE erfolgt in der Regel durch orale Antikoagulation, wobei DOAKs bei gleicher Effizienz und höherer Sicherheit (gegenüber VKA 40% weniger schwere Blutungen)^{39,40} sowie einfacherer Anwendbarkeit im Regime gegenüber VKA mit einer IA-Empfehlung bevorzugt werden,^{1–4,41} sofern keine Kontraindikationen (z. B. schwere Niereninsuffizienz, APS, Schwangerschaft) vorliegen.

Beim Antiphospholipid-Syndrom (APS) sind DOAKs bei der Hochrisikovariante (dreifach positiv für Lupus-Antikoagulans, Anti-Cardiolipin- und Anti-β-2-Glykoprotein-I-AK) wegen erhöhtem Risiko für arterielle Thrombosen (Myokardinfarkte, Schlaganfälle) kontraindiziert. Bei Nicht-Tripelpositiven wäre der Einsatz von DOAKs möglich, jedoch nur bei venöser, nicht bei stattgehabter arterieller Thrombose. Beim APS werden daher vorzugsweise NMH und VKA zur Antikoagulation empfohlen, nach arterieller Thrombose ggf. zusätzlich ASS.

In der Initialphase gibt es folgende Besonderheiten der einzelnen Substanzen zu beachten (► [Tabelle 4](#)):

- Apixaban und Rivaroxaban können direkt oral gestartet werden, jedoch in höherer Dosierung als in der folgenden Phase der Erhaltungstherapie (Apixaban 2 × 10 mg/d für 7 d, Rivaroxaban 2 × 15 mg/d für 21 d).
- Sind Dabigatran, Edoxaban oder VKA für die Erhaltungsphase vorgesehen, ist vorausgehend eine Initialtherapie mit einem parenteralen Antikoagulans (Heparin oder Fondaparinux) in therapeutischer Dosierung erforderlich:
 - nach ≥ 5 d wird dann auf Edoxaban oder Dabigatran umgestellt
 - bei VKA erfolgt die parenterale Antikoagulation überlappend und wird beendet, sobald der INR-Wert über mind. 48 h im Zielbereich von 2–3 liegt.

Parenterale Antikoagulation (Heparin, Heparinanaloga)

Erfolgt eine parenterale Antikoagulation, wird niedermolekulares Heparin (NMH) und Fondaparinux (alternativ bei Unverträglichkeit von NMH) aufgrund besserer Wirksamkeit, höherer Sicherheit und besserer Praktikabilität gegenüber unfractioniertem Heparin (UFH) bevorzugt.^{42,43}

- NMH: z. B. Dalteparin (Fragmin®) 1 × 200 IE/kg, Nadroparin (Fraxiforte®) 1 × 171 IE/kg, Enoxaparin (Clexane®) 2 × 1 mg/kg tgl. s. c.
- Fondaparinux (z. B. Arixtra®) 1 × 7.5 mg (5 mg bei < 50 kg; 10 mg bei > 100 kg) s. c.
- Bei Niereninsuffizienz gilt zu beachten:
 - bei einer GFR bis ≥ 30 ml/min bedarf es keiner Dosisanpassung
 - bei GFR < 30 ml/min:
 - Nadroparin und Fondaparinux sind bei < 30 ml/min kontraindiziert
 - bei Enoxaparin Dosishalbwierung von 2 × auf 1 × tgl. 1 mg/kg⁴⁴
 - übrige NMH dosisadjustiert nach anti-Xa-Plasmaspiegel (gemessen 4–6 h nach letzter Injektion).

- UFH wird heute fast ausschliesslich bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) angewandt, wenn NMH, Fondaparinux oder orale Antikoagulantien kontraindiziert sind. UFH wird zudem eingesetzt, wenn bei Interventionen oder in der Schwangerschaft peripartal aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos ein Antikoagulans mit kurzer Halbwertszeit sicherer ist.

Tabelle 4: Orale Antikoagulation in der Initial- und Erhaltungstherapie bei venöser Thromboembolie

Präparat	Apixaban (Eliquis®)	Edoxaban (Lixiana®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Dabigatran (Pradaxa®)	Phenprocoumon (Marcoumar®)
Wirkmechanismus	Direkte F. Xa-Inhibitoren			Thrombin (F. IIa)-Inhibitor	VKA
Initialtherapie	2 × 10mg für 7 d	NMH/FDX od. UFH für mind. 5 d	2 × 15mg für 21 d	NMH/FDX od. UFH für mind. 5 d	6mg/2Tbl. für 2d, überlappend NMH/FDX od. UFH bis Ziel-INR 2–3
Erhaltungsdosis (ED)	2 × 5 mg	1 × 60 mg	1 × 20 mg	2 × 150 mg	nach INR, Zielbereich 2–3
Dosisreduktion bei	Erhöhte Vorsicht ab GFR<30ml/min* (Dosisreduktion bei ≥15ml/min aber nicht erforderlich)	GFR ≤50 ml/min oder Gewicht ≤60 kg oder Komedikation P-gp-Inhibitoren: Cyclosporin, Dronedaron, Erythromycin, Ketoconazol, Chinidin, Verapamil	Erhöhte Vorsicht ab GFR<30ml/min* (Dosisreduktion bei ≥15ml/min aber nicht erforderlich)	GFR ≤50 ml/min oder Alter ≥80 J.	
reduzierte Dosis:	1 × 30 mg			2 × 110 mg	
Kontraindikation	GFR <15 ml/min			GFR <30 ml/min	
Sekundärprophylaxe nach 6 Monaten	2 × 2,5 mg	1 × 60 mg	1 × 20 mg oder 1 × 10 mg	2 × 150 mg	VKA (Ziel-INR 2–3)

FDX=Fondaparinux, NMH= niedermolekulares Heparin, UFH=unfraktioniertes Heparin, VKA= Vitamin-K-Antagonist

* Bei schwerer Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten, v.a. bei Komedikation mit Arzneimitteln, die DOAK-Plasma-Spiegel erhöhen können

3.3. Erhaltungstherapie

Die Erhaltungstherapie schliesst sich als Bestandteil der Therapiephase an die Initialtherapie an und deckt den Zeitraum einer Thrombose ab, in der das Rezidivrisiko noch deutlich erhöht ist.

3.3.1. Proximale TVT

Für die proximale TVT hat sich in allen relevanten Leitlinien eine Antikoagulation von mind. 3 Monaten etabliert.^{1,2,4,6} Ausgedehnte TVTs werden länger behandelt, insbesondere wenn nach 3 Monaten noch eine hohe Thrombuslast nachweisbar ist und damit einhergehend ein erhöhtes Risiko eines VTE-Rezidivs bzw. der Entwicklung eines PTS. Nach 3–6 Monaten gilt eine akute Thrombose als austherapiert.

3.3.2. Isoliert distale tiefe Bein- und Muskelvenenthrombose (idTVT, iMVT)

Ist die Thrombose auf die tiefen Unterschenkelvenen und/oder Muskelvenen der Gastrocnemius bzw. Soleusmuskulatur beschränkt lokalisiert, ist man wegen des prognostisch günstigeren Verlaufs (< 1,5% symptomatische Lungenembolien, wenig Rezidive, selten Entwicklung eines PTS) in der Antikoagulation zurückhaltender.

- Für die idTVT ist eine Antikoagulation über 3 Monate ausreichend. Eine Cochrane-Metaanalyse zeigte, dass damit das VTE-Rezidivrisiko um > 60% gesenkt wird, kürzere Therapieprotokolle über 6 Wochen sind weniger effizient (13,5% vs. 5,7% Rezidivrate; RR 0,42).⁴⁵
- Für iMVT liegen die Komplikationsraten noch tiefer als für idTVT. Nach Leitlinien kann daher kürzer über 1–4 Wochen therapeutisch antikoaguliert oder aufgrund der schwachen und widersprüchlichen Datenlage auch auf eine Antikoagulation verzichtet werden.¹ In diesem Fall soll die Thrombuslast sorgfältig dokumentiert

und per Ultraschall nach 7 Tagen kontrolliert werden, um eine Progression zu detektieren (8–25% Übertritt in die tiefen Leitvenen, Risiko bei Gastrocnemius grösser als bei Soleus-iMVT).

3.4. Evaluation pro/kontra prolongierte Antikoagulation

Am Ende der Erhaltungstherapie stellt sich die Frage, ob die Antikoagulation beendet, oder bei erhöhtem Rezidivrisiko – unter Abwägung zum Blutungsrisiko und unter Einbezug der Patientenpräferenz – prolongiert fortgeführt werden soll (i. e. Sekundärprophylaxe). Für die Gesamtbeurteilung sind zu berücksichtigen:

- Patienteneigene Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Thrombophilie)
- Charakteristika der vorausgegangenen VTE (Auslöser, Ausdehnung, klinischer Verlauf, Langzeitfolgen), insbesondere Residualzustand der TVT (sonographische Kontrolle nach Antikoagulation)
- Begleiterkrankungen (z. B. Malignom, Infektion, Autoimmunerkrankung)
- Komedikationen (z. B. Hormontherapie)
- Zusätzliche risikoerhöhende Begleitumstände (z. B. Adipositas, Varikosis, häufiges Reisen)
- Blutungsrisiko (VTE-BLEED-Score, ► [Tabelle 5](#)).

Diese Entscheidung ist für Patienten mit proximaler TVT und/oder LE essenziell. Bei isoliert distaler TVT ist unter Berücksichtigung der niedrigen Komplikations- und Rezidivrate eine Antikoagulation über 3 Monate ausreichend, auch bei idiopathischem Trigger bzw. Rezidiv-idTVT. Lediglich bei persistierendem Risikofaktor (z. B. aktive Tumorerkrankung) sollte ebenfalls eine verlängerte Antikoagulation geprüft werden.

3.4.1. Sonographische Kontrolle

Nach 3–6 Monaten bzw. immer vor Absetzen der Antikoagulation ist eine sonographische Kontrolle erforderlich mit genauer Dokumentation der betroffenen Venenabschnitte und dem Ausmass eventueller Residualthromben. Die Statuserhebung dient als:

- Risikoindikator für Rezidivthrombosen
- Abschlussbefund und Referenz bei späterem V. a. eine ipsilaterale Rezidivthrombose.

Eine Metaanalyse zeigt, dass ohne Residualthrombus 3 Monate nach dem Indexereignis ein sehr niedriges Rezidivrisiko vorliegt,⁴⁶ vice versa ein erhöhtes, wenn ein Restthrombus mit >40% Verlegung des Venenlumens besteht.⁴⁷

3.4.2. Bedeutung einer D-Dimer Bestimmung vor Beendigung der Antikoagulation

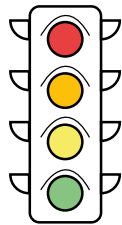
Die Dynamik der D-Dimere kann Hinweise auf das Rezidivrisiko geben. Hierfür wird bei normwertigen D-Dimeren die Antikoagulation pausiert und 4 bzw. 12 Wochen später die D-Dimere nochmals bestimmt.^{48,49} Patienten, die bereits unter laufender Therapie erhöhte D-Dimere aufweisen sowie nach Beendigung der Antikoagulation einen Anstieg, weisen in Metaanalysen ein erhöhtes Rezidivrisiko auf.^{50,51} Etwa 40–50% aller Patienten haben nach einer ersten spontanen proximalen TVT oder LE erhöhte D-Dimere, was mit einem hohen Rezidivrisiko von 8,9% im Vergleich zu 3,5%/a bei normwertigen D-Dimeren assoziiert ist.⁴⁸

Zu bedenken ist allerdings der logistische Aufwand bei diesem Vorgehen und die geringe Spezifität der D-Dimere. Insofern kann das D-Dimer einen additiven Nutzen in der Entscheidungsfindung haben, insbesondere zur Einschätzung des VTE-Risikos bei spontanem Indexereignis. Es ist aber kein geeigneter Parameter, die Entscheidung zur VTE-Sekundärprophylaxe einzig an diesem Biomarker auszurichten.

3.4.3. Einschätzung des Rezidivrisikos

Das vom Aktionsbündnis Thrombose entworfene Ampelsystem (www.risiko-thrombose.de), das in modifizierter Form auch in aktuelle Leitlinien übernommen wurde,^{1,41} gibt Orientierung zur Einschätzung des Rezidivrisikos bei proximaler TVT und/oder LE und zur Sekundärprophylaxe (► [Abbildung 5](#)).

Abbildung 5: «Antikoagulationsampel» zur Abschätzung des Risikos für Rezidiv-VTE (modifiziert nach ^{1,41,52})



Risikofaktor bzw. Trigger bei Index-VTE	Rezidivrisiko nach Absetzen der Antikoagulation	Therapeutische Konsequenz
Persistierende starke Risikofaktoren: z. B. aktive TU-Erkrankung, Antiphospholipid-Syndrom, schwere hereditäre Thrombophilie, Rezidiv-VTE (ohne starken/reversiblen RF)	hoch (>8%/Jahr)	unbefristete Antikoagulation in Therapiedosis
Persistierende, schwache Risikofaktoren: z. B. milde Thrombophilie, chronisch entzündliche Darmerkrankung, aktive Autoimmunerkrankung, Paresen der unteren Extremitäten		individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung nach 3–6 Monaten;
Spontanes VTE-Ereignis ohne Risikofaktor/Trigger	moderat (3–8%/Jahr)	bei Entscheidung zur Fortführung der Antikoagulation Dosisreduktion erwägen (z. B. Apixaban, Rivaroxaban in «Niedrigdosis»)
Transiente, schwache Risikofaktoren: z. B. kleiner operativer Eingriff, Beinverletzung ohne Fraktur, Langstreckenreise >6–8 h, Östrogentherapie, Schwangerschaft, Wochenbett		
Transiente, starke Risikofaktoren: z. B. OP mit Vollnarkose >30 min, Trauma mit Fraktur, KH-Aufenthalt mit Immobilisierung ≥3 Tage	gering (<3%/Jahr)	zeitlich befristete Antikoagulation

Bei einer VTE, die durch einen transienten, starken Auslöser getriggert war, besteht ein **niedriges Rezidivrisiko** (< 3%/a). Hier kann die Therapie mit Ablauf der Erhaltungsphase beendet werden, wenn der Risikofaktor nicht mehr vorliegt.

Bei **hohem Rezidivrisiko** (> 8%/a) aufgrund persistierend starker Risikofaktoren oder St.n. VTE-Ereignissen (ohne starken, reversiblen RF) in der Vorgeschichte wird eine zeitlich unbefristete Antikoagulation empfohlen.

Schwieriger ist die Beurteilung in der Situation, wenn kein oder nur ein schwacher, die VTE nur fraglich erklärender Risikofaktor vorliegt. Hier besteht ein **moderates Rezidivrisiko** (3–8%/a), eine fortgesetzte Antikoagulation wird als sinnvoll erachtet, allerdings ist der klinische Nutzen geringer und muss daher die Abwägung zum individuellen Blutungsrisiko kritischer erfolgen:

- Eine Fortsetzung der Antikoagulation sollte bei persistierend schwachem Risikofaktor erwogen werden, wenn das Blutungsrisiko gering ist.
- Ist das Blutungsrisiko erhöht oder lag ein spontanes VTE-Ereignis vor, werden weitere Risikoindikatoren einbezogen (RR= Relatives Risiko für VTE-Rezidiv):
 - D-Dimer-Erhöhung bei Beendigung der Antikoagulation: RR 2.1–2.6 ^{51,53}
 - Hohe Restthrombuslast (> 40% Verlegung des Venenlumens): RR 1.3–1.5 ^{16,47}
 - Männliches Geschlecht: RR 1.6–1.8, Männer haben gegenüber Frauen ein ca. 60% höheres Rezidivrisiko von 7.5%/a im Vergleich zu Frauen (ohne Östrogeneinfluss) von 3.8%/a ⁵⁴
 - Milde Thrombophilie: heterozygote F.V-Leiden- oder Prothrombin-G20210A-Mutation RR 1.4–1.7 ⁵⁵
 - Positive Familienanamnese ohne Nachweis einer konkreten Thrombophilie: RR 2.3, wenn ein Verwandter 1. Grades in jungen Jahren eine VTE hatte. ⁵⁶

Es gibt prospektive Managementstudien für eine D-Dimer-Erhöhung bei Therapieende ⁵⁷ und hohe Restthrombuslast, ⁵⁸ die bei verlängerter Antikoagulation eine signifikant niedrigere VTE-Rezidivrate zeigen. Für die weiteren o. g. Faktoren ist der Nutzen einer verlängerten Sekundärprophylaxe bislang nicht belegt.

3.4.4. Blutungsrisiko

Wichtige Prädiktoren für das Auftreten von Blutungen sind: Anämie, Alter, St.n. Blutung und Niereninsuffizienz. Der **VTE-BLEED-Score** ^{59,60} ist für Patienten mit VTE und Indikation zur langfristigen Antikoagulation in Therapiedosis am besten validiert, um das Blutungsrisiko prospektiv abzuschätzen (► Tabelle 5). Ein hoher

Score darf aber nicht dazu führen, Patienten mit klarer Indikation eine Antikoagulation vorzuenthalten, sondern modifizierbare Risiken zu optimieren (z.B. Hypertonie-Einstellung, Überprüfen fortbestehender Notwendigkeit von Thrombozytenaggregationshemmern oder NSAR bei Komorbidität) und eine Antikoagulation mit möglichst niedrigem Blutungsrisiko zu wählen.

Tabelle 5: VTE-BLEED-Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos von VTE-Patienten unter langfristiger Antikoagulation (aus¹)

Faktor	Score
Aktive Tumorerkrankung	2
Männlich mit unkontrollierter Hypertonie (RR $\geq$ 140 mmHg)	1
Anämie (Hb $\leq$ 13 g/dl, $\leq$ 12 g/dl)	1.5
Vorausgegangene Blutung	1.5
Alter $\geq$ 60 Jahre	1.5
Niereninsuffizienz (GFR $<$ 60 ml/min)	1.5
Bewertung des Blutungsrisikos:	< 2 Punkte niedrig $\geq$ 2 Punkte hoch

3.5. Sekundärprophylaxe

Bei **hohem Rezidivrisiko** wird eine zeitlich unbefristete Antikoagulation in volltherapeutischer Dosis empfohlen.

Bei **moderatem Rezidivrisiko** sollen zur prolongierten Sekundärprophylaxe bevorzugt Substanzen mit Zulassung in «Niedrigdosis» für diese Indikation eingesetzt werden:

- Gemäss Zulassungsstudien können Apixaban auf 2×2.5 mg bzw. Rivaroxaban auf 1×10 mg nach Abschluss einer 6-monatigen VTE-Behandlung reduziert werden, mit nachweislich im Vergleich ihrer Niedrig- zur Therapiedosis gleich effizienten Rezidivprophylaxe und niedrigerem Blutungsrisiko.^{61,62}
- Für Edoxaban und Dabigatran liegen bislang keine Daten vor, die eine effiziente Sekundärprophylaxe in Niedrigdosis belegen.
- NMH können in intermediärer Dosierung fortgeführt werden (i. e. 50–75% der volltherapeutischen Dosierung oder $2 \times$ Prophylaxedosis).
- Bei VKA zeigten Studien mit einer Dosisreduktion auf einen INR von 1,5–2 eine deutliche Zunahme an VTE-Rezidiven, ohne das Blutungsrisiko erkennbar zu reduzieren.^{63,64} Daher bleibt bei Einsatz von VKA zur Rezidivprophylaxe nur die Fortführung in der Therapiedosis mit einem Ziel-INR von 2–3.

Verlaufskontrollen unter Sekundärprophylaxe sollten in regelmässigen Abständen erfolgen mit routinemässigem Labor (Blutbild, Leber-/Nierenwerte unter DOAK bzw. Gerinnung unter VKA) sowie mind. alle 1–2 Jahre einer Neubewertung des Nutzens vs. Risiko.

Nach abgeschlossener Antikoagulation erfolgt bei thrombogener Risikosituation (wie Immobilisation, Langstreckenreisen >4 h) bei Patienten mit stattgehabter VTE in der Regel eine Sekundärprophylaxe mit NMH in hochprophylaktischer Dosierung (z. B. 5000 IE Fragmin s. c.).

In dem Bewusstsein, dass der Einsatz von NMH zur Prophylaxe im nicht-chirurgischen Setting nur die Zulassung für Patienten mit eingeschränkter Mobilität hat, können zur Reiseprophylaxe mit vergleichbarer «Datenlage» auch DOAK eingesetzt werden, z. B. Rivaroxaban 10 mg. Der Patient ist über den Off-label-use aufzuklären, die Kosten werden nicht von der Krankenkasse übernommen.

4. Spezielle Thrombose-Situationen

4.1. Schulter-Armvenenthrombose (SAVT)

Die SAVT ist mit 5–7% nach der TBVT die zweithäufigste Manifestation tiefer Thrombosen. Meistens handelt es sich um sekundäre Thrombosen, die assoziiert mit Risikofaktoren auftreten wie Katheter, Elektroden von Schrittmachern/ICDs, aktiver Tumorerkrankung, Trauma oder einer Überbeanspruchung der Schultermuskulatur (Paget-von-Schroetter-Syndrom, Thrombose par effort). In ca. 20–25% kommt es zu primären Thrombosen ohne erkennbaren Anlass. Hier muss als anatomisch für eine TVT prädisponierend an ein Thoracic-Outlet-Syndrom (TOS) gedacht werden, Ursachen hierfür können eine kostoklavikuläre Enge, Halsrippe, Kallusbildung nach Klavikulafraktur oder Exostosen der 1. Rippe sein.

Als evidenzbasiertes, effizientes Vorgehen wird ein Diagnosealgorithmus empfohlen (► [Abbildung 6](#)):^{1,5}

- In Analogie zur Abklärung einer TBVT kann zunächst die klinische Wahrscheinlichkeit (KW) für eine SAVT anhand des hierfür validierten **Constans-Scores**⁶⁵ abgeschätzt werden und in Kombination mit einer D-Dimer-Testung helfen, die Notwendigkeit einer weiteren Bildgebung zu klären. Bei einem Score ≤ 1 liegt eine geringe KW vor (Prävalenz $\leq 10\%$ in Validierungskohorten). Ergänzt mit dem D-Dimer-Test, schließt ein negatives Resultat eine TVT aus, bei positivem Test wird sonographisch weiter abgeklärt. Bei einem Score ≥ 2 besteht eine hohe KW (Prävalenz $\geq 40\%$) und soll direkt eine Sonographie erfolgen. Dieses Procedere mit Verzicht auf eine Bildgebung bei niedriger KW und normwertigen D-Dimeren zeigte sich nur sicher für nicht hospitalisierte Patienten vor dem 75. Lj., die keine aktive Tumorerkrankung hatten und bei denen der V.a. eine SAVT nicht in zeitlichem Zusammenhang mit venösen Zugangswegen oder intravenösen Sonden auftrat.⁶⁶ Trifft eines dieser Kriterien zu, wird der Patient ebenfalls einer Hochrisikopopulation zugerechnet und sollte direkt einer Bildgebung zugeführt werden.
- Erschwert wird die Diagnostik durch den Umstand, dass das Thrombosegeschehen am häufigsten die V. subclavia und zentralvenöse Abschnitte betrifft. Durch Kombination des klassischen KUS (distal der V. axillaris) mit einem Farbduplex (beurteilt wird die vollständige Farbkodierung der Venen sowie der atem- und herzzyklusmodulierte Fluss in der V. subclavia im Seitenvergleich) wird eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 93% erreicht. Bei nicht eindeutigem Befund kann man die Untersuchung innert 4–7 Tagen wiederholen oder direkt eine Schnittbildgebung (d. h. CT-, MR-Venographie) durchführen, insbesondere bei ausgeprägter Symptomatik, hoher KW, H.a. ein zentralvenöses Abstromhindernis und/oder bekannter Tumorerkrankung.
- Bei primärer SAVT sollte auf ein (neuro)vasculäres Kompressionssyndrom hin abgeklärt werden. Da im Fall eines TOS auch die begleitende Arterie betroffen ist, kann ein positives Adson-Manöver (Verschwinden des Radialispulses bei Arm-Abduktion und Elevation) erste Hinweise geben, der Test hat aber eine geringe Sensitivität und Spezifität. Die Diagnostik auf ein venöses TOS ist erst nach Wiedereröffnung der Venen sinnvoll. Geprüft wird der venöse Abstrom in Funktionsstellung (Hyperabduktion) des Arms mittels Duplexsonographie. Vor einer chirurgischen Massnahme sollte die Diagnose durch ein weiteres bildgebendes Verfahren (z. B. konventionelle Phlebografie, CT- oder MR-Venographie) bestätigt werden.

Therapie

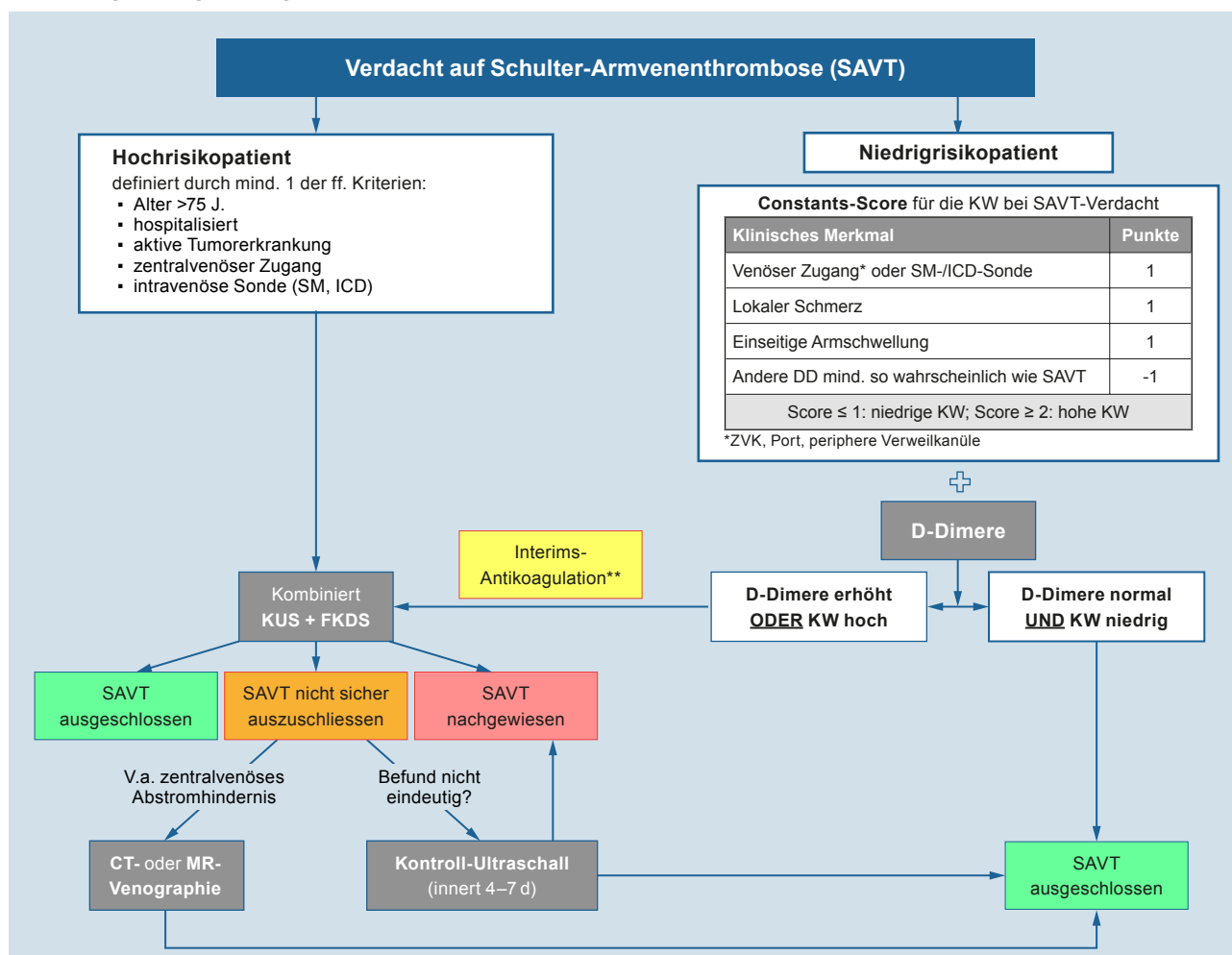
Insgesamt werden geringere Komplikationsraten nach SAVT beobachtet als nach TBVT. Das LE-Risiko in Folge einer SAVT beträgt 10–15%, das Rezidivrisiko 5–10% (unter Malignom 2-bis 3-mal häufiger). Da RCTs fehlen, erfolgen die Therapieempfehlungen in Analogie zur TBVT und basieren auf Beobachtungsstudien. Bei einer ersten SAVT sollte über mind. 3 Monate antikoaguliert werden.

Bei Malignom- und katheterassoziiertter SAVT wird auch länger antikoaguliert, solange der Tumor aktiv ist bzw. das intravenöse Fremdmaterial verbleibt. Es ist etabliert, dass ein nicht infizierter, nicht dislozierter und funktionsfähiger Katheter belassen werden kann, sofern er für die Fortführung der Therapie erforderlich ist. Eine Katheterokklusion allein ist ebenfalls kein Grund, den Katheter zu entfernen. Durch Instillation eines Fibrinolytikums (z.B. 2 mg rt-PA/2 ml NaCl-0,9%) kann in über 90% der Fälle die Durchgängigkeit wiederhergestellt werden. Ob eine Kompressionstherapie bei SAVT von Nutzen ist, ist nicht belegt und wird bei der im Vergleich zur TBVT niedrigen Inzidenz eines PTS von 5–10% nicht routinemässig empfohlen. Eine Kompressionstherapie

mit Kurzzugbinden oder Kompressionsärmel kann aber in der Akutphase zur Linderung der Beschwerden erwogen werden, wenn eine ausgeprägte Stauungssymptomatik vorliegt.

Nach primärer SAVT und gesichertem venösen TOS kann eine chirurgische Dekompressionstherapie (z. B. transaxilläre Resektion der 1. Rippe) erwogen werden.

Abbildung 6: Diagnosealgorithmus bei klinischem Verdacht auf eine SAVT (modifiziert nach ^{1,5})



FKDS=Farbduplexsonographie, ICD=Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator, KUS=Kompressionsultraschall, KW=Klinische Wahrscheinlichkeit, SM=Schrittmacher

** Interims-Antikoagulation, wenn Ultraschall nicht zeitnah verfügbar.

4.2. Hormon- und Schwangerschafts-assoziierte TVT

4.2.1. Stellenwert der Hormontherapie (Pille, HRT) als Risikofaktor

Das Risiko für eine VTE ist bei Frauen im gebärfähigen Alter insgesamt niedrig, altersabhängig liegt es bei 15- bis 35-Jährigen bei 1–2, im Alter von 35 bis 44 Jahren bei 3–5 pro 10 000 Frauenjahren.

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK, Pille) können das Thromboserisiko erhöhen, dabei ist neben der Östrogendosis insbesondere die Art des Gestagenanteils entscheidend (► [Tabelle 6](#)).⁶⁷ Das VTE-Risiko ist vor allem bei Erstanwenderinnen und im ersten Anwendungsjahr erhöht, was die Bedeutung der Prädisposition zeigt. Vor Kontrazeptiva-Neuverordnung bedarf es einem Screening auf das individuelle Basisrisiko. Risikoindikatoren sind:⁶⁸

- Alter > 35 J.
- BMI > 30 kg/m² *
- Rauchen (> 15 Zig./Tag)*
- positive Familienanamnese für VTE bei erstgradig Verwandten vor dem 45. Lj. ohne Auslöser oder bekannte Thrombophilie in der Familie

- Eigenanamnese für VTE (insbesondere hormonassoziierte und spontane Ereignisse ohne identifizierbare Risikofaktoren)*.

Das Alter per se ist keine Kontraindikation für KOK, bei den mit Stern* gekennzeichneten Risikofaktoren soll möglichst auf KOK verzichtet und eine andere Form der Kontrazeption gewählt werden. Bei Eigen- oder Familienanamnese für ungetriggerte VTE in jungem Alter ist eine Thrombophilietestung zu erwägen, ansonsten ist sie zur individuellen Risikoabschätzung wenig hilfreich und soll nicht routinemässig vor Verschreibung von Kontrazeptiva durchgeführt werden. Beispielsweise läge die «Number needed to test», um eine VTE zu vermeiden, für die Faktor-V-Leiden-Mutation bei 666.⁶⁹

Die ersten «Pillen» in den 1960er Jahren hatten einen Östrogengehalt von weit mehr als 50 µg Ethinylestradiol (EE), mit Entwicklung der Mikropille ($\leq 35 \mu\text{g}$ EE) konnte das VTE-Risiko gesenkt werden. Heutige in der Schweiz zugelassene KOK enthalten EE, für eine ausreichende kontrazeptive Sicherheit und Blutungsstabilität in einer Dosis von 20–30 µg, oder 1–3 mg Estradiol. Die Gestagene Levonorgestrel (Pille der 2. Generation) sowie in der KOK-Gruppe der «neueren Pillen» enthaltenes Norgestrel und Dienogest (in Kombination mit Estradiol) haben ein vergleichsweise niedriges VTE-Risiko mit einer ca. 2- bis 3-fachen Risikoerhöhung für ein Initialereignis gegenüber Nichtanwenderinnen. Die Pillen der 3. Generation mit Desogestrel und Gestoden sowie der neueren Pillen mit Chlormadinon und Drospirenon haben ein hohes VTE-Risiko mit 4- bis 6-facher Risikoerhöhung.

Gestagen-Monopräparate, mit Ausnahme von Depot-Medoxyprogesteronacetat/DMPA («3-Monatsspritze»), sind nicht mit einem erhöhten VTE-Risiko assoziiert. Als reine Gestagenpräparate mit Ovulationshemmdosis stehen in der Schweiz z.B. die Minipille mit Desogestrel, die Hormonspirale mit Levonorgestrel oder das Implantat mit Etonogestrel zur Verfügung.

Tabelle 6: KOK und VTE-Risiko für in der CH zugelassene Präparate (Swissmedic Stand 04/2024, modifiziert nach ⁶⁷)

KOK-Gruppe	Gestagen	Östrogen	Präparatname® (Beispiel-Auswahl, ohne Präferenz)	VTE-Inzidenz (pro 10 000 ♀/a der Anwendung)
Nichtanwenderin				2
2. Generation	Levonorgestrel	Ethinylestradiol $\leq 35 \mu\text{g}$	Elyfem, Levina, Miranova, Microgynon	5–7
3. Generation	Desogestrel		Desiola, Desoren, Kosima, Marvelon	9–12
	Gestoden		Elizette, Femadiol, Gyselle, Liosanne	9–12
«neuerer Pillen»	Chlormadinon		Belarina, Belara, Ladonna, Tyarena	6–9
	Drospirenon		Daylette, Eloine, Yasmin, YAZ	9–12
	Dienogest		Valette	8–11
	Dienogest	Estradiol 1–3 mg	Qlaira	5–7
	Norgestrel	Estradiol 1,5 mg	Zoely	5–7

Bei einer akuten VTE empfiehlt die Internationale Gesellschaft für Thrombose- und Hämostase (ISTH) eine Weiterführung der hormonellen Kontrazeption unter der Antikoagulation,⁷⁰ da der Nutzen das Risiko übersteigt. Aktuell gibt es keine prospektive Evidenz, dass das Risiko thromboembolischer Komplikationen damit erhöht wird. Eine Post-hoc-Analyse der EINSTEIN DVT/PE-Studien⁷¹ zeigte keine Risikoerhöhung unter Antikoagulation mit Rivaroxaban respektive VKA und Hormonexposition gegenüber Patientinnen ohne hormonelle Kontrazeption. Es fanden sich auch keine Unterschiede in der VTE-Rezidivrate östrogenhaltiger Kontrazeptiva und Gestagenmonopräparaten. Demgegenüber steht das Risiko einer ungeplanten Schwangerschaft bei Umstellung bzw. Absetzen einer Kontrazeption und schwerer vaginaler Blutungen unter Hormonentzug und Antikoagulation. Während einer oralen Antikoagulation ist auch im Hinblick auf deren potenzielles Embryotoxizitätsrisiko eine sichere Empfängnisverhütung erforderlich. Vor Beenden der Antikoagulation soll dann eine östrogenhaltige auf eine östrogenfreie Kontrazeption (reines Gestagen - mit Ausnahme von DMPA- oder hormonfreie Spirale) umgestellt werden.⁶⁷

In der **peri- und postmenopausalen Hormonersatztherapie (HRT)** variiert das VTE-Risiko dosis- und substanzabhängig sowie mit der Applikationsform. Das Thromboserisiko steigt mit der oral zugeführten Östrogendosis, nach Metanalysen ist es in den ersten 6–12 Monaten am höchsten mit einer etwa 4- bis 6-fachen Risikoerhöhung und fällt danach auf das 2-fache in den Folgejahren.⁷² Bei frühem Beginn nach der Menopause (i.e. innerhalb der ersten 10 Jahre nach der Menopause resp. vor dem 60. Lj.) kann eine individualisierte HRT in mittlerer und niedriger Dosierung (► **Tabelle 7**) bei gesunden Frauen ohne erhöhtes Basisrisiko als sicher eingestuft werden.⁷³

Tabelle 7: HRT- Östrogendosierungen (in der Schweiz im Handel erhältliche Dosierungen, nach Expertenbrief der Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe)⁷³

Östrogensubstanz	Applikation	Dosierung			
		Hoch	Mittel	Niedrig	Ultra-niedrig
Mikronisiertes 17β-Estradiol (mg)	oral	4	2	1	0,5
Estradiol-Valerat (mg)	oral		2	1	0,5
17β-Estradiol Pflaster (µg)	transdermal	100	50	25	
17β-Estradiol Gel (mg)	transdermal		1–1,5	0,5–0,75	

Die transdermale Estradiolgabe scheint gerinnungsphysiologisch neutral zu sein, vermutlich aufgrund der Vermeidung des First-pass-Effekts und Metabolismus in der Leber und dadurch ausbleibender Stimulation der Gerinnungsfaktor-Synthese. So zeigten englische Registerdaten von mehr als 950 000 postmenopausalen Frauen für transdermal applizierte Östrogene im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen kein erhöhtes Thromboserisiko, unabhängig der Dosis, mit und ohne oralem Gestagen,⁷⁴ was sich in weiteren Studien bestätigte.⁷⁵ Die in den vorgenannten Untersuchungen^{74,75} vergleichbare Risikoerhöhung einer Östrogen-Monotherapie (nur geeignet für Frauen nach Hysterektomie) und einer kombinierten Therapie mit Gestagen (indiziert bei intaktem Uterus zum Schutz des Endometriums) implizieren, dass die Auswahl des Gestagens möglicherweise von untergeordneter Bedeutung ist. Die Daten diesbezüglich sind jedoch inkonsistent, während mikronisiertes Progesteron und 17-Hydroxyprogesteronderivate sich nicht zusätzlich zum Östrogen-Effekt auswirken, gibt es auch Hinweise, dass synthetische Gestagene (wie Medroxyprogesteronacetat) ein erhöhtes VTE-Risiko haben.^{76,77}

4.2.2. Thrombosen in Schwangerschaft und Wochenbett^{1,78}

Das VTE-Risiko von Schwangeren ist durchschnittlich 6-fach höher als das von nicht schwangeren Frauen und liegt bei ca. 1–2/1 000 Schwangerschaften. Im Verlauf der Schwangerschaft steigt es an zu einer etwa 10- bis 20-fachen Risikoerhöhung um den Geburtszeitpunkt und den ersten Wochen postpartal, danach sinkt es wieder ab und ist 6–12 Wochen post partum nur noch geringfügig erhöht.⁷⁹

Zur **Diagnostik** des Thromboseverdachts bei Schwangeren gibt es bisher keinen anerkannten Algorithmus, das sonst übliche Vorgehen einer der Bilddiagnostik vorgeschalteten Stratifizierung über die klinische Wahrscheinlichkeit (KW) mittels Score und D-Dimeren ist nicht für die Schwangerschaft validiert.

- Die KW wird mit dem Wells-Score nur ungenügend erfasst. Isolierte Beckenvenenthrombose, die durch fötusbedingte Kompression der Iliakalvenen mit 15–20% d.F in der Schwangerschaft gehäuft vorkommen, äussern sich klinisch oft atypisch ohne Beinschwellung, nur mit Schmerzen im Gesäss, in der Leiste oder im Bauchraum.
- Die D-Dimere, die einen hohen Stellenwert in der Diagnostik bei nicht schwangeren Patienten haben, steigen im Verlauf der Schwangerschaft physiologisch an. Im 1. Trimenon haben etwa 50–85% der Frauen noch normale D-Dimer-Werte, der Anteil mit normalen D-Dimeren sinkt im 2. Trimenon auf 23–33% und im 3. Trimenon auf 0–4%.⁷⁹ Prospektive Managementstudien für Schwangerschafts-adaptierte Cutoff-Werte fehlen, es ist aber davon auszugehen, dass innerhalb der etablierten Referenzbereiche normale D-Dimere eine klinisch relevante VTE bei Schwangeren genauso sicher ausschliessen wie bei Nicht-Schwangeren.
- Aufgrund der genannten Limitationen soll bei jedem Verdacht initial eine Bildgebung erfolgen. Methode der Wahl ist ein Ultraschall mit Kompressionssonographie der Beinvenen inklusiv Darstellung der Iliakalvenen.

- Bei nicht eindeutigem Befund wird eine Wiederholungssonographie innert von 7 Tagen, eine D-Dimer-Bestimmung und/oder – bei Verdacht auf eine isolierte Beckenvenenthrombose – eine native MR-Venographie (ohne Gadolinium-Kontrast) empfohlen.

Zur **Therapie** sind NMH die Antikoagulantien 1. Wahl in der Schwangerschaft und Stillzeit, sie sind nicht plazentagängig und werden nicht in nennenswerten Mengen in die Muttermilch sezerniert. VKA sind aufgrund embryotoxischer Nebenwirkung in der Schwangerschaft kontraindiziert, für die Stillzeit sind sie zugelassen. DOAK sind in der Schwangerschaft aufgrund mangelnder Sicherheitsdaten kontraindiziert. Danaparoid und Fondaparinux können in Schwangerschaft und Stillzeit eingesetzt werden, da jedoch nur begrenzte Erfahrungen zu deren Anwendung in der Schwangerschaft vorliegen, sollen sie lediglich als Reservemedikamente bei Kontraindikationen von Heparinen (z. B. HIT oder kutane Heparinallergie) verordnet werden.

- Die Antikoagulation soll für mindestens 3 Monate erfolgen und in jedem Fall bis 6 Wochen postpartum fortgeführt werden.^{1,2,80}
- Man beginnt mit NMH in gewichtsadaptierter, volltherapeutischer Dosis. Nach 4 Wochen kann bei erhöhtem Blutungsrisiko eine Reduktion auf eine intermediäre NMH-Dosis (50–75% der Ausgangsdosis) erwogen werden. Dies bleibt bei wenig Studiendaten zu diesem Dosisregime eine Einzelfallentscheidung.
- Postpartal kann auf einen VKA umgestellt werden (Ziel-INR von 2–3). Die kurz wirksamen VKA Acenocoumarol und Warfarin werden nicht, das lipophilere Phenprocoumon in geringem Mass in die Muttermilch sezerniert. Bei letzterem sollte daher das Neugeborene eine Vitamin-K-Substitution erhalten (1×/Wo 2 mg Konakion®MM paediatric p. o.)

4.2.3. Rezidivrisiko und -prophylaxe nach Hormon- und Schwangerschafts-assoziiierter TVT

Die ISTH klassifiziert in ihrem Guidance-Dokument⁵² KOK, HRT und Schwangerschaft als schwache, aber wichtige transiente Risikofaktoren. Das Rezidivrisiko halbiert sich, sobald der hormonelle Einfluss als potenzieller Trigger wegfällt, und ist nur halb so hoch wie bei spontanen VTE-Ereignissen ohne identifizierbaren Risikofaktor.

- Wegen des niedrigen Rezidivrisikos nach Beendigung des hormonellen Triggers wird in den nationalen^{67,81} und internationalen Guidelines^{1,2,4} nur eine reguläre, keine verlängerte, d.h. in der Regel 3-monatige (in der Schwangerschaft in jedem Fall aber bis 6 Wochen postpartale) Antikoagulation, empfohlen.
- Nach einer Schwangerschafts-assoziierten VTE ist das Rezidivrisiko für ein erneutes Ereignis in der Folgeschwangerschaft höher als bei Frauen, die eine nicht Schwangerschafts-assoziierte VTE hatten.⁸² Diesen Frauen und auch Patientinnen nach einer Hormon-assoziierten VTE wird bei künftiger Schwangerschaft von Beginn an bis 6 Wochen postpartal zu einer prophylaktischen Antikoagulation geraten.⁸³

4.3. Carcinom-assoziierte Thrombose (CAT)

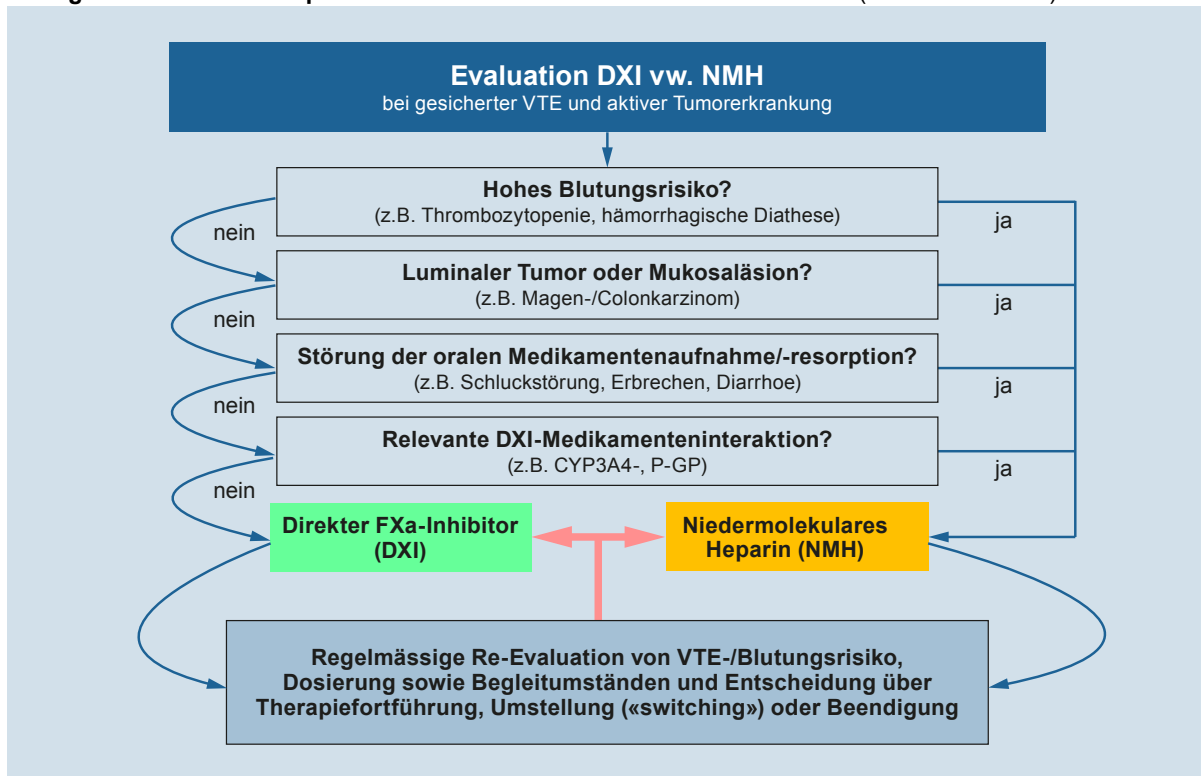
Bei CAT wird eine Antikoagulation über 3–6 Monate empfohlen (IA), anschliessend sollte eine prolongierte Sekundärprophylaxe erfolgen (IIaA), solange die Tumorerkrankung aktiv ist. Eine aktive Tumorerkrankung ist definiert als lokal fortgeschrittenes, metastasiertes oder rezidivierendes bzw. in den letzten 6 Monaten diagnostiziertes oder behandeltes Malignom.

Lange galten NMH als Standardtherapie bei Tumor-assoziiierter VTE. Internationale Guidelines^{2,84,85} empfehlen nun auf neuen Daten basierend direkte F. Xa-Inhibitoren (DXI) als präferierte Behandlung (IA), sofern keine Kontraindikationen vorliegen. In Vergleichsstudien und nachfolgenden Metaanalysen zeigte sich eine Nicht-Unterlegenheit für DXI und unter Berücksichtigung der besseren Therapietreue eine signifikante Abnahme der VTE-Rezidive im Vergleich zu NMH, allerdings mit Hinweis auf vermehrte Blutungsraten.^{86–90} Für den Thrombininhibitor Dabigatran liegen keine Daten zur Wirksamkeit für die Behandlung Tumor-assoziiierter VTE im Vergleich zu NMH vor.

Bei der Substanzwahl «DXI vs. NMH» sind individuell neben Blutungsrisiken und Aspekten der Tumorerkrankung (Tumorentität, Antitumorthherapie) auch die klinische Situation und Praktikabilität einer oralen vs. parenteralen Therapie und die Patientenpräferenz zu berücksichtigen sowie im Verlauf in regelmässigen Intervallen zu überprüfen (► [Abbildung 7](#)). Speziell ist zu beachten:

- Bei nicht operierten oder verbleibenden gastrointestinalen und urogenitalen Tumoren sind NMH weiterhin die Therapie der Wahl aufgrund des unter DOAK im Vergleich erhöhten Blutungsrisikos.

Abbildung 7: Differenzialtherapie mit DXI bzw. NMH bei tumorassoziierter VTE (modifiziert nach ¹)



CYP = Cytochrom-P450, DXI = direkter Faktor-Xa-Inhibitor, NMH = niedermolekulares Heparin, P-GP = P-Glykoprotein, VTE = venöse Thromboembolie

- Für Apixaban besteht zudem eine Einschränkung bei primären oder metastatischen Hirntumoren und akuter Leukämie, weil diese Tumorentitäten in der relevanten Caravaggio-Studie⁸⁶ nicht eingeschlossen waren.
- Bei DXI muss im Gegensatz zu den NMH das Interaktionspotenzial mit einer laufenden oder geplanten Antitumorthherapie berücksichtigt werden (Prüfmöglichkeit unter www.drugs.com).
- Bei erhöhtem Blutungsrisiko können NMH nach 6 Wochen gemäss CLOT-Studie⁹¹ auf eine intermediäre 75%-Dosis reduziert werden. Die DXI-Studien zu CAT wurden alle in der Therapiephase nach akuter VTE in volltherapeutischer Dosierung durchgeführt, prospektive Studien mit Vergleich unterschiedlicher Intensitäten der Antikoagulation fehlen. In Anlehnung an die Daten bei Nichttumorpatienten kann im Einzelfall nach Nutzen-Risiko-Abwägung eine Dosisreduktion von Apixaban ($2 \times 2,5 \text{ mg/d}$) oder Rivaroxaban ($1 \times 10 \text{ mg/d}$) zur prolongierten Prophylaxe erwogen werden.¹
- Besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund einer Thrombozytopenie, die Malignom-bedingt oder aufgrund der spezifischen Therapie bei Tumorpatienten häufig vorkommt, sind DXI bei einer Thrombozytenzahl $< 50\,000/\mu\text{l}$ kontraindiziert. NMH sollen ab diesem Schwellenwert auf die halbe Dosis reduziert und unter $25\,000/\mu\text{l}$ pausiert werden.^{1,85}
- Bei Thromboserezidiv unter therapeutischer Dosis mit NMH wird eine Fortsetzung der Therapie mit erhöhter Dosis um 20–25% oder ein Wechsel auf DXI empfohlen.⁹² Bei Rezidiv unter DXI gibt es keine auf höhergradiger Evidenz basierenden Empfehlungen. Bei Therapie-Adhärenz und Ausschluss ursächlicher Medikamenteninteraktionen kann mit der erhöhten Initialdosis der VTE-Therapie von Apixaban oder Rivaroxaban behandelt oder auf NMH (ggf. mit erhöhter Dosis) umgestellt werden.¹ Im Einzelfall können auch Plasmaspiegelkontrollen sinnvoll sein.

1. Linnemann B, Blank W, Doenst T, et al. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie - AWMF-S2k-Leitlinie. 2023; <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/065-002>.
2. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2021;160(6):e545-e608. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.055.
3. Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29(8):1248-1263. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab088.
4. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;61(1):9-82. DOI: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023.
5. Lim W, Le Gal G, Bates SM, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv* 2018;2(22):3226-3256. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024828.
6. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4(19):4693-4738. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001830.
7. White RH. Identifying risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2012;125(17):2051-3.
8. Encke A, Haas S, Kopp I, et al. S3-Leitlinie: Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). AWMF Leitlinien-Register Nr. 003/001. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), 2015. (<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/003-001.html>).
9. Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2005;143(2):129-39. DOI: 10.7326/0003-4819-143-2-200507190-00012.
10. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 2006;295(2):199-207. DOI: 10.1001/jama.295.2.199.
11. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349(13):1227-35. DOI: 10.1056/NEJMoa023153.
12. Bhatt M, Braun C, Patel P, et al. Diagnosis of deep vein thrombosis of the lower extremity: a systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Blood Adv* 2020;4(7):1250-1264. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000960.
13. Büller HR, Ten Cate-Hoek AJ, Hoes AW, et al. Safely ruling out deep venous thrombosis in primary care. *Ann Intern Med* 2009;150(4):229-35. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19221374>).
14. El Tabei L, Holtz G, Schürer-Maly C, Abholz HH. Accuracy in diagnosing deep and pelvic vein thrombosis in primary care: an analysis of 395 cases seen by 58 primary care physicians. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109(45):761-6. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0761.
15. Parry BA, Chang AM, Schellong SM, et al. International, multicenter evaluation of a new D-dimer assay for the exclusion of venous thromboembolism using standard and age-adjusted cut-offs. *Thromb Res* 2018;166:63-70. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.04.003.
16. Johnson SA, Stevens SM, Woller SC, et al. Risk of deep vein thrombosis following a single negative whole-leg compression ultrasound: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010;303(5):438-45. DOI: 10.1001/jama.2010.43.
17. van Dam LF, Dronkers CEA, Gautam G, et al. Magnetic resonance imaging for diagnosis of recurrent ipsilateral deep vein thrombosis. *Blood* 2020;135(16):1377-1385. DOI: 10.1182/blood.2019004114.
18. Lindhoff-Last E, Luxembourg B. Evidence-based indications for thrombophilia screening. *Vasa* 2008;37(1):19-30. DOI: 10.1024/0301-1526.37.1.19.
19. Mannucci PM, Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. *Thromb Haemost* 2015;114(5):885-9. DOI: 10.1160/TH15-02-0141.
20. Weingarz L, Schwonberg J, Schindewolf M, et al. Prevalence of thrombophilia according to age at the first manifestation of venous thromboembolism: results from the MAISTHRO registry. *Br J Haematol* 2013;163(5):655-65. DOI: 10.1111/bjh.12575.
21. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism. *Blood* 2018;131(19):2151-2160. DOI: 10.1182/blood-2017-09-805689.
22. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood* 2011;118(17):4714-8. DOI: 10.1182/blood-2011-03-340232.
23. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132(13):1365-1371. DOI: 10.1182/blood-2018-04-848333.
24. Woller SC, Stevens SM, Kaplan D, et al. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. *Blood Adv* 2022;6(6):1661-1670. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021005808.
25. Linnemann B, Hart C. Laboratory Diagnostics in Thrombophilia. *Hamostaseologie* 2019;39(1):49-61. DOI: 10.1055/s-0039-1677840.
26. Siriez R, Dogne JM, Gosselin R, Laloy J, Mullier F, Douxfils J. Comprehensive review of the impact of direct oral anticoagulants on thrombophilia diagnostic tests: Practical recommendations for the laboratory. *Int J Lab Hematol* 2021;43(1):7-20. DOI: 10.1111/ijlh.13342.
27. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013;122(10):1712-23. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460121.

28. van Es N, Ay C, Jara-Palomares L. Screening for Occult Cancer in Patients with Venous Thromboembolism: Past, Present, and Future. *Hamostaseologie* 2020;40(3):270-279. DOI: 10.1055/a-1150-2286.
29. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2015;373(8):697-704. DOI: 10.1056/NEJMoa1506623.
30. Robin P, Otten HM, Delluc A, et al. Effect of occult cancer screening on mortality in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Thromb Res* 2018;171:92-96. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.09.055.
31. Delluc A, Antic D, Lecumberri R, Ay C, Meyer G, Carrier M. Occult cancer screening in patients with venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2017;15(10):2076-2079. DOI: 10.1111/jth.13791.
32. Force USPST, Nicholson WK, Silverstein M, et al. Screening for Breast Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2024. DOI: 10.1001/jama.2024.5534.
33. Force USPST, Davidson KW, Barry MJ, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021;325(19):1965-1977. DOI: 10.1001/jama.2021.6238.
34. Broderick C, Watson L, Armon MP. Thrombolytic strategies versus standard anticoagulation for acute deep vein thrombosis of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;1(1):CD002783. DOI: 10.1002/14651858.CD002783.pub5.
35. Amin EE, Bistervels IM, Meijer K, et al. Reduced incidence of vein occlusion and postthrombotic syndrome after immediate compression for deep vein thrombosis. *Blood* 2018;132(21):2298-2304. DOI: 10.1182/blood-2018-03-836783.
36. Arpaia G, Cimminiello C, Mastrogiacono O, de Gaudenzi E. Efficacy of elastic compression stockings used early or after resolution of the edema on recanalization after deep venous thrombosis: the COM.PRE Trial. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007;18(2):131-7. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328011f2dd.
37. Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997;349(9054):759-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)12215-7.
38. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141(4):249-56. DOI: 10.7326/0003-4819-141-4-200408170-00004.
39. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014;12(3):320-8. DOI: 10.1111/jth.12485.
40. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124(12):1968-75. DOI: 10.1182/blood-2014-04-571232.
41. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J* 2019;54(3). DOI: 10.1183/13993003.01647-2019.
42. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(9):CD001100. DOI: 10.1002/14651858.CD001100.pub3.
43. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e24S-e43S. DOI: 10.1378/chest.11-2291.
44. arznei-telegramm. Fraktionierte Heparine zur Akuttherapie venöser Thromboembolien. *a-t* 2009;01(40):1-4. (https://www.arznei-telegramm.de/html/2009_01/0901001_01.html).
45. Kirkilesis G, Kakkos S, Bicknell C, Salim S, Kakavia K. Treatment of distal deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;4:CD013422. DOI: 10.1002/14651858.CD013422.pub2.
46. Donadini M, Ageno W, Antonucci E, Cosmi B, Kovacs M, Le Gal G. Prognostic significance of residual venous obstruction in patients with treated unprovoked deep vein thrombosis: a patient-level meta-analysis. *Thromb Haemost* 2014;111(1):172-9. DOI: 10.1160/TH13-04-0336.
47. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002;137(12):955-60. DOI: 10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00008.
48. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003;108(3):313-8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000079162.69615.0F.
49. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, et al. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood* 2010;115(3):481-8. DOI: 10.1182/blood-2009-08-237354.
50. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2008;149(7):481-90, W94. DOI: 10.7326/0003-4819-149-7-200810070-00008.
51. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, et al. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010;153(8):523-31. DOI: 10.7326/0003-4819-153-8-201010190-00009.
52. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14(7):1480-3. DOI: 10.1111/jth.13336.

53. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, et al. Long-term risk of recurrence in patients with a first unprovoked venous thromboembolism managed according to d-dimer results; A cohort study. *J Thromb Haemost* 2019;17(7):1144-1152. DOI: 10.1111/jth.14458.
54. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d813. DOI: 10.1136/bmj.d813.
55. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *JAMA* 2009;301(23):2472-85. DOI: 10.1001/jama.2009.853.
56. Weingarz L, Schindewolf M, Schwonberg J, et al. Thrombophilia and risk of VTE recurrence according to the age at the time of first VTE manifestation. *Vasa* 2015;44(4):313-23. DOI: 10.1024/0301-1526/a000447.
57. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355(17):1780-9. DOI: 10.1056/NEJMoa054444.
58. Prandoni P, Prins MH, Lensing AW, et al. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150(9):577-85. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00003.
59. Klok FA, Huisman MV. How I assess and manage the risk of bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Blood* 2020;135(10):724-734. DOI: 10.1182/blood.2019001605.
60. Badescu MC, Ciocoiu M, Badulescu OV, et al. Prediction of bleeding events using the VTE-BLEED risk score in patients with venous thromboembolism receiving anticoagulant therapy (Review). *Exp Ther Med* 2021;22(5):1344. DOI: 10.3892/etm.2021.10779.
61. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):699-708. DOI: 10.1056/NEJMoa1207541.
62. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376(13):1211-1222. DOI: 10.1056/NEJMoa1700518.
63. Ridker P, Goldhaber S, Danielson E, Rosenberg Y, Eby C, Deitcher S. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348(15):1425-34. DOI: 10.1056/NEJMoa035029.
64. Kearon C, Ginsberg J, Kovacs M, Anderson D, Wells P, Julian J. 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(7):631-9. DOI: 10.1056/NEJMoa035422.
65. Constans J, Salmi LR, Sevestre-Pietri MA, et al. A clinical prediction score for upper extremity deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2008;99(1):202-7. DOI: 10.1160/TH07-08-0485.
66. van Es N, Bleker SM, Di Nisio M, et al. A clinical decision rule and D-dimer testing to rule out upper extremity deep vein thrombosis in high-risk patients. *Thromb Res* 2016;148:59-62. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.10.019.
67. Franik S, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, et al. Hormonal Contraception. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S3 Level, AWMF Registry Number 015/015, January 2020). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021;81(2):152-182. DOI: 10.1055/a-1259-1609.
68. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016;65(3):1-103. DOI: 10.15585/mmwr.r6503a1.
69. Middeldorp S. Evidence-based approach to thrombophilia testing. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31(3):275-81. DOI: 10.1007/s11239-011-0572-y.
70. Baglin T, Bauer K, Douketis J, et al. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of an unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2012;10(4):698-702. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04662.x.
71. Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S, et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. *Blood* 2016;127(11):1417-25. DOI: 10.1182/blood-2015-08-665927.
72. Miller J, Chan BK, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136(9):680-90. DOI: 10.7326/0003-4819-136-9-200205070-00011.
73. Birkhäuser M, Bürki R, De Geyter C, et al. Aktuelle Empfehlungen zur Menopausalen Hormon-Therapie (MHT). Expertenbrief No 42. *Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe* 2015.
74. Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010;8(5):979-86. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03839.x.
75. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2019;364:k4810. DOI: 10.1136/bmj.k4810.
76. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115(7):840-5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642280.
77. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012;10(11):2277-86. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04919.x.
78. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv* 2018;2(22):3317-3359. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024802.

79. Linnemann B, Bauersachs R, Rott H, Halimeh S, Zotz R, Gerhardt A. Diagnosis of pregnancy-associated venous thromboembolism - position paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *VASA* 2016;45(2):87–101. DOI: 10.1024/0301-1526/a000503.
80. Chan WS, Rey E, Kent NE, et al. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36(6):527-53. DOI: 10.1016/s1701-2163(15)30569-7.
81. Ortmann O, Beckermann MJ, Inwald EC, et al. Peri- and postmenopause-diagnosis and interventions interdisciplinary S3 guideline of the association of the scientific medical societies in Germany (AWMF 015/062): short version. *Arch Gynecol Obstet* 2020;302(3):763-777. DOI: 10.1007/s00404-020-05682-4.
82. White RH, Chan WS, Zhou H, Ginsberg JS. Recurrent venous thromboembolism after pregnancy-associated versus unprovoked thromboembolism. *Thromb Haemost* 2008;100(2):246-52. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18690344>).
83. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e691S-e736S. DOI: 10.1378/chest.11-2300.
84. Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021;5(4):927-974. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003442.
85. Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43(41):4229-4361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244.
86. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med* 2020;382(17):1599-1607. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103.
87. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36(20):2017-2023. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034.
88. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378(7):615-624. DOI: 10.1056/NEJMoa1711948.
89. Schrag Dea. Direct Oral Anticoagulants vs Low-Molecular-Weight Heparin and Recurrent VTE in Patients With Cancer A Randomized *Clinical Trial*. 2023 Jun 13;329(22):1924-1933.
90. Moik FP, F.; Zielinski, C.; Pabinger, I.; Ay, C. Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost* 2020.
91. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349(2):146-53. DOI: 10.1056/NEJMoa025313.
92. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol* 2022;23(7):e334-e347. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00160-7.

Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikoagulation	KW	Klinische Wahrscheinlichkeit
APS	Antiphospholipid-Syndrom	MR	Magnetresonanz
APA	Antiphospholipid-Antikörper	NMH	Niedermolekulares Heparin
CAT	Carcinom-assoziierte Thrombose	NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
CVST	Cerebrale Venen- und Sinusthrombosen	OAK	Orale Antikoagulation
CT	Computertomografie	OVT	Oberflächliche Venenthrombose
CTPA	CT-Pulmonalisangiografie	PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzen	POCT	Point-of-Care-Test
DXI	Direkter Faktor-Xa-Inhibitor	PTS	Postthrombotisches Syndrom
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate	SAVT	Schulter-Armvenenthrombose
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie	TBVT	Tiefe Bein-/Beckenvenenthrombose
HRT	Peri-/postmenopausalen Hormonersatztherapie	TOS	Thoracic-Outlet-Syndrom
LE	Lungenembolie	TVT	Tiefe Venenthrombose
KKL	Kompressionsklasse	UFH	Unfraktioniertes Heparin
KOK	Kombinierte orale Kontrazeptiva	VKA	Vitamin-K-Antagonisten
KUS	Kompressionsultraschall	VTE	Venöse Thromboembolie

Impressum

Disclosure Statement

Die Guideline wurde in redaktioneller Unabhängigkeit erstellt, es bestehen keine kommerziellen oder nicht-finanziellen Interessenskonflikte.

Korrespondenz

Institut für Hausarztmedizin der Universität Zürich (IHAMZ)
c/o Dr. med. Andrea Rosemann, Leiterin Guidelines
Pestalozzistrasse 24, 8091 Zürich
guidelines-schweiz@usz.ch

Herausgeber

Institut für Hausarztmedizin der Universität Zürich (IHAMZ)
© IHAMZ

Hinweis

Alle in dieser Guideline enthaltenen Angaben wurden von Autorenschaft und Herausgeber unter sorgfältiger Prüfung der zurzeit ihrer Veröffentlichung verfügbaren wissenschaftlichen und medizinischen Erkenntnisse erstellt. Die Handlungsempfehlungen erfolgen nach bestem Wissen, ohne jede Verpflichtung oder Gewähr. Das IHAMZ übernimmt deshalb keinerlei Haftung für etwa vorhandene inhaltliche Unrichtigkeiten. Anwender der Leitlinie bleiben selbst verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. Fragliche Unstimmigkeiten bitten wir im allgemeinen Interesse der Redaktion mitzuteilen.