

Pulmonale Embolien und tiefe Venenthrombosen

Eine Übersicht

Die Lungenembolie ist nach Herzinfarkt und Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache. Zu den Folgeerkrankungen venöser Thromboembolien gehören die chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie und das postthrombotische Syndrom. Die meisten Patienten sprechen auf Antikoagulanzen an.

LANCET

Tiefe Venenthrombosen und pulmonale Embolien konstituieren das Krankheitsbild des venösen Thromboembolismus. Am häufigsten werden tiefe Venenthrombosen in den Beinen diagnostiziert, sie können aber auch in den Armvenen oder in den mesenterialen und zerebralen Venen auftreten. In einem Übersichtsartikel haben amerikanische Wissenschaftler den aktuellen Wissensstand zu tiefen Venenthrombosen in den Beinen und Lungenembolien zusammengefasst.

Epidemiologische Aspekte

Die Lungenembolie ist die dritthäufigste Todesursache nach einem Herzinfarkt oder einem Schlaganfall. Die wichtigsten prognostischen Faktoren für die Mortalität im Zusammenhang mit einer Lungenembolie sind ein Alter über 75 Jahre, Krebserkrankungen und Herzinsuffizienz sowie chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, eine systolisch arterielle Hypertonie, Tachypnoe und eine rechtsventrikuläre Hypokinesie im Echokardiogramm. Viele Patienten erleiden nach einer ersten tiefen Venenthrombose oder einer Lungenembolie ein Rezidiv.

Merksätze

- ❖ Bei geringer klinischer Wahrscheinlichkeit können venöse Thromboembolien durch einen negativen D-Dimer-Befund ausgeschlossen werden.
- ❖ Bei tiefen Venenthrombosen wird die Diagnose mit Kompressionsultraschall und bei einer Lungenembolie mit der CT-Angiografie bestätigt.
- ❖ Standardbehandlung und Prophylaxe erfolgen mit Antikoagulanzen.

Zu den Folgeerkrankungen venöser Thromboembolien gehören die chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie und das postthrombotische Syndrom (chronische Veneninsuffizienz). Ein chronisch thromboembolischer Lungenhochdruck wird als durchschnittlicher pulmonaler arterieller Hochdruck von mehr als 25 mmHg definiert, der länger als sechs Monate nach der Diagnose einer Lungenembolie bestehen bleibt und der sowohl in Ruhe als auch bei Anstrengung zu Atemnot führt. Diese Folgeerkrankung betrifft etwa 2 bis 4 Prozent der Patienten nach einer akuten pulmonalen Embolie. Zudem ist die Lebenserwartung nach einer Lungenembolie oft verkürzt, und viele Patienten erleiden einen plötzlichen Herztod. Das postthrombotische Syndrom ist mit einer chronischen Schwellung der Unterschenkelvenen verbunden, was mit einer bräunlichen Hautpigmentierung und in schweren Fällen mit einer venösen Ulzeration der Haut einhergehen kann. Meist werden leichte und mittlere postthrombotische Syndrome diagnostiziert, schwere Formen werden nur selten beobachtet.

Venösen Thromboembolien und Atherothrombosen liegt eine gemeinsame Pathophysiologie mit Entzündungsgeschehen, Hyperkoagulabilität und endothelialen Läsionen zugrunde. Derzeit wird der venöse Thromboembolismus als Erkrankung beschrieben, die zu einem panvaskulären Syndrom beiträgt, an dem ein koronares arterielles, ein peripheres arterielles und ein zerebrovaskuläres Krankheitsgeschehen beteiligt sind. Die Risikofaktoren für venöse Thromboembolien sind häufig modifizierbar und überschneiden sich mit denen für eine Atherosklerose. Dazu gehören Zigarettenrauchen, Bluthochdruck, Diabetes und Übergewicht (*Kasten 1*). Auch entzündliche Erkrankungen wie chronisch entzündliche Darmkrankheiten und systemische Vaskulitis sind mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien assoziiert.

Venöse Thromboembolien werden als idiopathisch-primär oder provoziert-sekundär kategorisiert, wobei diese Unterscheidung nicht immer eindeutig getroffen werden kann (*Kasten 1*). Bei der idiopathischen primären Form kommt es häufiger zu Rezidiven als bei der provozierten sekundären Form. Ob Patienten mit venösen Thromboembolien auf eine Thrombophilie gescreent werden sollen, wird kontrovers diskutiert.

Diagnose

Die Diagnose der tiefen Venenthrombose und der Lungenembolie beruht vorwiegend auf nichtinvasiven diagnostischen Verfahren, die sequenziell durchgeführt werden. Mit einer validierten diagnostischen Aufarbeitung kann das

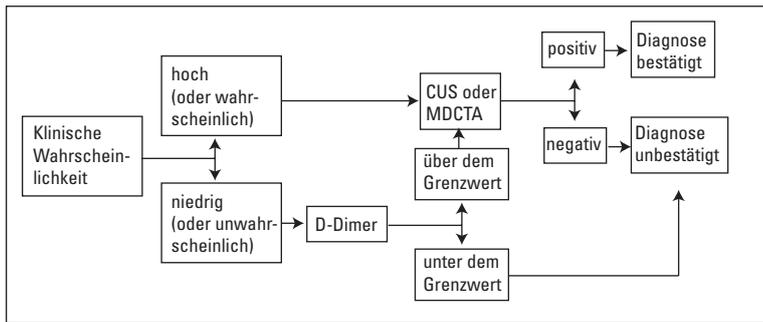


Abbildung: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie (modifiziert nach Goldhaber und Bounameaux).

Komplikationsrisiko beträchtlich gesenkt werden (Abbildung).

Evaluierung der klinischen Wahrscheinlichkeit

Die Evaluierung der klinischen Wahrscheinlichkeit umfasst das Erfassen der klinischen Vorgeschichte mit persönlichen und familiären Charakteristika, der Symptome und der arteriellen Sauerstoffsättigung sowie eine Röntgenaufnahme des Brustraums und eine Elektrokardiografie. Die klinische Wahrscheinlichkeit kann empirisch beurteilt oder anhand von Prädiktionsregeln oder Scores vorgenommen werden. Beim Verdacht auf eine Lungenembolie kommen häufig der Wells-Score und der Revised-Geneva-Score zum Einsatz. Der Wells-Score für die Lungenembolie wird derzeit meist mit einem Cut-off von vier Punkten gehandhabt, der eine grobe Klassifizierung in eine wahrscheinliche oder unwahrscheinliche Lungenembolie ermöglicht. Der Wells-Score wird auch zur Diagnostizierung tiefer Venenthrombosen angewendet (Kasten 2).

Kasten 1:

Hauptrisikofaktoren für eine Lungenembolie

(modifiziert nach Goldhaber und Bounameaux)

Idiopathisch, primär, nicht provoziert

- ❖ Keine erkennbare Ursache
- ❖ Höheres Lebensalter (> 65 Jahre)
- ❖ Fernreisen
- ❖ Thrombophilie, z.B. Faktor-V-Leiden oder Prothrombin-Genmutation
- ❖ Übergewicht
- ❖ Zigarettenrauchen
- ❖ Bluthochdruck
- ❖ Metabolisches Syndrom
- ❖ Luftverschmutzung

Sekundär, provoziert

- ❖ Immobilisierung
- ❖ Postoperativ
- ❖ Trauma
- ❖ Orale Kontrazeptiva, Schwangerschaft, postmenopausale Hormonersatztherapie
- ❖ Krebserkrankungen
- ❖ Akute Erkrankungen wie Pneumonie, Herzinsuffizienz

Die Befunde der arteriellen Sauerstoffsättigung, die Elektrokardiografie und Röntgenaufnahmen des Brustraums haben eine niedrige Sensitivität und Spezifität zur Diagnose einer Lungenembolie und sind weder im Wells-Score noch im Geneva-Score enthalten. Allerdings kann ein Elektrokardiogramm zum Ausschluss einer Lungenembolie von Nutzen sein und beispielsweise auf ein akutes koronares Syndrom hinweisen.

Bestimmung des D-Dimers von Fibrin

Beim D-Dimer handelt es sich um ein Abbauprodukt des kreuzverlinkten Fibrins, dessen Konzentration sich bei Patienten mit akuter venöser Thromboembolie erhöht. Die Bestimmung des D-Dimers über einen quantitativen ELISA-Assay oder einen turbidimetrischen Assay ist hochsensitiv (> 95%) zum Ausschluss einer akuten tiefen Venenthrombose oder einer Lungenembolie. Eine Konzentration unter dem Grenzwert von 500 µg/l schliesst eine akute venöse Thromboembolie aus, zumindest bei Patienten mit niedriger oder mittlerer Wahrscheinlichkeit. D-Dimer-Bestimmungen weisen jedoch nur eine begrenzte Spezifität auf und sind daher bei bestimmten Patientengruppen weniger nützlich als andere Erhebungsverfahren. Dies trifft etwa auf Patienten mit hoher klinischer Wahrscheinlichkeit sowie auf Personen über 65 und schwangere Frauen zu.

Kompressionsultraschall

zur Diagnose tiefer Venenthrombosen

Der Kompressionsultraschall hat die Phlebografie als wichtigstes bildgebendes Verfahren zur Diagnose tiefer Venenthrombosen weitgehend verdrängt. In der klinischen Praxis erfolgt die Diagnose mit Kompressionsultraschall derzeit über drei alternative Vorgehensweisen:

- ❖ In einer ersten Variante werden nur die proximalen Venen oberhalb des Unterschenkels untersucht. Nach einer Woche wird der Kompressionsultraschall wiederholt, um klinisch relevante distale Thromben zu diagnostizieren, die proximal progredient sein könnten. Dieses Verfahren ist kostenintensiv und liefert nur eine geringe Ausbeute (nur 1–2% der Resultate sind bei der zweiten Untersuchung positiv).
- ❖ Als zweite Option kann ein vollständiger Kompressionsultraschall proximaler und distaler Venen angefertigt werden. Diese Vorgehensweise ist mit einer niedrigen Rate an venösen Thromboembolien nach drei Monaten verbunden. Allerdings erhalten dabei auch viele Patienten mit isolierten tiefen Venenthrombosen im distalen Unterschenkel Antikoagulanzen.
- ❖ Die dritte Möglichkeit besteht in einem Kompressionsultraschall der proximalen Venen. Mit diesem Verfahren kann eine tiefe Venenthrombose bei Patienten mit niedriger oder mittlerer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, wenn das Untersuchungsergebnis negativ ist. Bei Personen mit hoher klinischer Wahrscheinlichkeit sind bei einem negativen Ergebnis weitere bildgebende Untersuchungen (Ultraschall der distalen Venen, Phlebografie) oder eine Überwachung mit seriellem Ultraschall erforderlich. Diese Vorgehensweise ist mit ähnlichen Dreimonatsrisiken verbunden wie der vollständige Kompressionsultraschall, wobei aber 30 bis 50 Prozent weniger Patienten Antikoagulanzen erhalten.

Kasten 2:
Wells-Score zur Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit
(modifiziert nach Goldhaber und Bounameaux)

	Punkte
Wells-Score für tiefe Venenthrombosen	
Krebs	+1
Paralyse oder kürzlich vorgenommene Gipsabdrücke	+1
Bettruhe > 3 Tage oder chirurgischer Eingriff vor < 4 Wochen	+1
Schmerzen beim Betasten tiefer Venen	+1
Schwellung des gesamten Beins	+1
Unterschiede im Durchmesser betroffener Unterschenkel > 3 cm	+1
Eindrückbare Ödeme (nur betroffene Seite)	+1
Erweiterte oberflächliche Venen (betroffene Seite)	+1
Alternative Diagnose mindestens so wahrscheinlich wie tiefe Venenthrombose	-2
Wells-Score für eine Lungenembolie	
Vorherige pulmonale Embolie oder tiefe Venenthrombose	+1,5
Herzfrequenz > 100 Schläge/Minute	+1,5
Kurz zurückliegende Operation oder Immobilisierung	+1,5
Klinische Zeichen einer tiefen Venenthrombose	+3
Alternative Diagnose ist weniger wahrscheinlich als Lungenembolie	+3
Hämoptoe	+1
Krebserkrankung	+1

Multidetektor-CT-Angiografie zur Diagnose von Lungenembolien

Die CT-Angiografie hat die Ventilationsperfusionsszintigrafie (V/Q) der Lunge als wichtigstes bildgebendes Diagnoseverfahren in grossem Umfang ersetzt. Die Einzeldetektor-CT-Angiografie hat allerdings nur eine Sensitivität von etwa 70 Prozent, sodass bei negativem Ergebnis zusätzlich ein Kompressionsultraschall der proximalen Beinvenen erforderlich ist. Die Multidetektor-CT-Angiografie ist sensitiver. Mit diesem Verfahren kann daher eine Lungenembolie ohne Durchführung zusätzlicher bildgebender Verfahren ausgeschlossen werden. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass häufige CT-Angiografien eine erhöhte Inzidenz strahlenbedingter Krebserkrankungen verursachen könnten. Das Strahlungsrisiko ist vor allem bei schwangeren Frauen zu berücksichtigen.

Goldstandard

Derzeit werden die konventionelle Pulmonalisangiografie und die Phlebografie als Goldstandards zur Diagnose der Lungenembolie und tiefer Venenthrombosen erachtet. Da es sich dabei um invasive Untersuchungsverfahren handelt, sollten sie auf Patienten beschränkt werden, bei denen sonst keine klinische Diagnose erfolgen kann oder bei denen eine endovaskuläre Therapie der Lungenembolie in Betracht gezogen wird.

Behandlung

Prognostische Stratifizierung bei Lungenembolie

Patienten mit einer Lungenembolie werden zunächst entsprechend ihrer Prognose anhand des Pulmonary Embolism

Severity Index und seiner vereinfachten Form auf klinischer Basis stratifiziert.

Hochrisikopatienten (etwa 5% aller symptomatischen Patienten mit einer Kurzzeitmortalität von etwa 15%) sollten intensiv mit thrombolytischen Medikamenten, mit einem chirurgischen Eingriff oder einer Katheterembolektomie behandelt werden.

Patienten mit geringem Risiko (die meisten Lungenemboliepatienten mit einer Kurzzeitmortalität von etwa 1%) profitieren häufig von frühzeitiger Entlassung aus dem Krankenhaus oder von einer ambulanten Behandlung.

Patienten mit mittlerem Risiko (etwa 30% aller symptomatischen Patienten) sollten gegebenenfalls ins Krankenhaus eingeliefert werden und profitieren potenziell von einer thrombolytischen Behandlung.

Standardbehandlung bei tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien

Die Behandlung von Lungenembolien erfolgt abschnittsweise in einer Initialtherapie, einer frühen Erhaltungstherapie und einer langfristigen Sekundärprävention. Niedermolekulare Heparine und Fondaparinux (Arixtra®) sind sowohl bei tiefen Venenthrombosen als auch bei Lungenembolien die Eckpfeiler der Initialtherapie. Der Hauptvorteil der niedermolekularen Heparine besteht darin, dass sie in den meisten Fällen subkutan in festgelegten gewichtsadjustierten Dosierungen ohne weitere Überwachung gegeben werden können. Das Pentasaccharid Fondaparinux ist nahezu identisch mit der kleinsten natürlichen Heparinkomponente. Im Gegensatz zu den Heparinen, die aus dem Intestinaltrakt von Schweinen gewonnen werden, handelt es sich bei Fondaparinux um eine synthetische Substanz. Fondaparinux ist bei Lungenembolien und tiefen Venenthrombosen ebenso wirksam wie unfraktioniertes oder niedermolekulares Heparin. Niedermolekulares Heparin und Fondaparinux werden hauptsächlich über die Nieren eliminiert. Daher wird bei einer Kreatininclearance unter 30 ml/min zu besonderer Vorsicht geraten. Die therapeutischen Optionen bestehen hier in einer Dosisanpassung, einer Verlängerung des Injektionsintervalls, in einem Monitoring der FXa-Aktivität oder in der Anwendung unfraktionierten Heparins.

Die Gabe von Heparinen oder Fondaparinux sollte sich mindestens fünf Tage mit der Applikation von Vitamin-K-Antagonisten überschneiden. Erstere können abgesetzt werden, wenn die durch den Vitamin-K-Antagonisten induzierte INR (International Normalised Ratio) einen Wert von etwa 2,0 erreicht hat. Für Krebspatienten wird eine mindestens dreimonatige Behandlung mit niedermolekularem Heparin anstelle eines Vitamin-K-Antagonisten empfohlen.

Zu den Vitamin-K-Antagonisten gehören Substanzen mit kurzer Halbwertszeit wie Acenocoumarol (Sintrom®), mit mittlerer Halbwertszeit wie Warfarin (nicht im AK der Schweiz) oder Fluindion (nicht im AK der Schweiz) und mit langer Halbwertszeit wie Phenprocoumon (Marcoumar®). Aufgrund der unterschiedlichen Halbwertszeiten, der genetisch induzierten metabolischen Variabilität und der unterschiedlichen Zufuhr von Vitamin K über die Nahrung sowie aufgrund des niedrigen therapeutischen Indexes und potenzieller Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten ist bei der Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten eine eng-

Kasten 3:

Pharmakologische Prophylaxe gegen venöse Thromboembolien

(modifiziert nach Goldhaber und Bounameaux)

- ❖ Niedrig dosiertes unfraktioniertes Heparin, zwei- oder dreimal täglich
- ❖ Niedermolekulare Heparine
- ❖ Fondaparinux 2,5 mg/Tag bei orthopädischen und chirurgischen Eingriffen, in manchen Ländern auch bei akuten Erkrankungen (häufig auch Off-label-Anwendung bei Verdacht auf heparininduzierte Thrombozytopenie)

Nur in der Orthopädie

- ❖ Dabigatran (Pradaxa®)
- ❖ Rivaroxaban (Xarelto®)
- ❖ Apixaban (Eliquis®)
- ❖ Warfarin (nicht im AK der Schweiz)
- ❖ Acetylsalicylsäure (Aspirin®)
- ❖ Desirudin (nicht im AK der Schweiz)

maschige Überwachung erforderlich. Der therapeutische Zielwert der INR beträgt 2,5 (Bereich 2,0–3,0).

Sicherheit der antikoagulativen Behandlung

Bei allen Antikoagulanzen kann es – vor allem zu Behandlungsbeginn – zu Blutungen kommen. Die Häufigkeit schwerer Blutungen im Zusammenhang mit Vitamin-K-Antagonisten nimmt mit dem Alter zu. Mit klinischen Scores wie dem HEMORR₂HAGES-Score und dem RIETE-Score kann das Blutungsrisiko abgeschätzt werden. Die Sicherheit der Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten lässt sich durch eine verbesserte Patientencompliance, das Vermeiden potenziell wechselwirkender Medikamente sowie durch Einschränken des Alkoholkonsums erhöhen. Um die Sicherheit zu verbessern, sind zudem hohe Aufladungsdosen zu vermeiden. Die heparininduzierte Thrombozytopenie ist bei der Behandlung mit Heparinen eine gefürchtete Komplikation, die zwar sehr selten vorkommt (und noch seltener bei Fondaparinux), aber zu fatalen venösen und arteriellen thromboembolischen Folgen führen kann.

Behandlungsdauer nach tiefen Venenthrombosen und Lungenembolie

Die Dauer der antikoagulativen Behandlung sollte entsprechend dem Risiko eines thromboembolischen Rezidivs mit und ohne Behandlung sowie dem Risiko einer behandlungsinduzierten Blutung festgelegt werden.

Die Entscheidung über die optimale Behandlungsdauer kann auf einer individuellen Basis unter Berücksichtigung der klinischen Variablen, der D-Dimer-Konzentration einen Monat nach Beendigung der Antikoagulationstherapie oder des Vorliegens weiterer Thromben in den Beinvenen getroffen werden. Derzeit sollten alle Patienten mit tiefen Venenthrombosen oder Lungenembolien mindestens drei Monate lang mit Antikoagulanzen behandelt werden. Bei vorübergehenden oder reversiblen Risikofaktoren – vor allem wenn der Risikofaktor ein offensichtlicher Auslöser der venösen Thromboembolie war – kann die antikoagulative Behand-

lung gegebenenfalls abgesetzt werden. Bei Patienten ohne verursachenden Risikofaktor (idiopathische, nichtprovokierte Form) wird die antikoagulative Behandlung fortgeführt, solange das Nutzen-Risiko-Verhältnis günstig ist. Krebspatienten mit venösen Thromboembolien sollten Antikoagulanzen erhalten, bis die Erkrankung unter Kontrolle ist und voraussichtlich geheilt werden kann.

Prävention

Studienergebnisse zeigen die Wirksamkeit und Sicherheit der Prävention mit niedrigen fixierten Dosierungen verschiedener Antikoagulanzen. Für Patienten, die sich einer orthopädischen Operation unterziehen, wurden auch neue Antikoagulanzen ergänzend zu Warfarin, Heparinen und Fondaparinux zugelassen (Kasten 4).

Bei Risikopatienten, die keine pharmakologische Prophylaxe erhalten können, sollten mechanische Massnahmen wie Kompressionsstrümpfe oder eine pneumatische Kompression in Betracht gezogen werden. Auch Vena-cava-Filter können zur Primär- oder Sekundärprophylaxe verwendet werden. Der thrombotische Prozess wird damit jedoch nicht aufgehalten.

Während des Krankenhausaufenthalts ist die Prophylaxe für Patienten mit mittlerem oder hohem Thromboserisiko obligatorisch. Die Entscheidung, die Prophylaxe darüber hinaus fortzuführen, ist schwierig. Das Risiko für venöse Thromboembolien nimmt bei Patienten nach der Entlassung nur geringfügig ab. Bei Frauen bleibt es beispielsweise in den ersten zwölf Wochen nach einem chirurgischen Eingriff erhöht. Derzeit wird eine kontinuierliche Versorgung beim Übergang vom Krankenhaus in die häusliche Umgebung oder in die Rehabilitation angestrebt. So wird nach einer Hüftarthroplastik eine verlängerte Prophylaxe von bis zu fünf Wochen empfohlen.

Aus Studien geht hervor, dass in Hospitälern die verfügbaren Antikoagulanzen oft nicht in ausreichendem Umfang zur Prophylaxe eingesetzt werden. Dieses häufige Unterlassen der Prophylaxe wird weltweit beobachtet. In einer randomisierten kontrollierten Studie konnte mit einem computer-gestützten Entscheidungssystem und einer elektronischen Warnfunktion die Effektivität der Prophylaxe verbessert und die Rate von symptomatischen venösen Thromboembolien um mehr als 40 Prozent gesenkt werden. Steht kein computergestütztes System zur Verfügung, könnte auch das Krankenhauspersonal ein Screening auf Risikopatienten durchführen, die noch keine Prophylaxe erhalten haben. ❖

Petra Stölting

Quelle: Samuel Z Goldhaber, Henri Bounameaux: Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 1012; 379: 1835–1846.

Interessenkonflikte:

Die Autoren haben Gelder von verschiedenen Pharmaunternehmen erhalten.