

Venöser Thromboembolismus

Eine kurze Übersicht zu Abklärung und Therapie

Bei tiefer Venenthrombose und bei Lungenembolie ist die Abschätzung der Wahrscheinlichkeit anhand klinischer Kriterien für das weitere Vorgehen entscheidend.

BRITISH MEDICAL JOURNAL

Venöse Thromben können irgendwo im venösen Gefässbett entstehen, hauptsächlich betroffen sind jedoch die tiefen Venen in den Beinen, allenfalls im Beckenbereich und mit möglicher Verschleppung von Thrombusmaterial in die Lungen. Beide Ereignisse – zusammenfassend als venöser Thromboembolismus bezeichnet – haben inner- und ausserhalb des Spitals eine hohe Prävalenz mit einer grossen Morbiditäts- und auch Mortalitätslast. Die Ursachen für venösen Thromboembolismus können vererbt oder erworben sein. Risikofaktoren (Tabelle 1) können oft in bis zu 80 Prozent der Patienten eruiert werden, aber gewöhnlich ist mehr als ein Faktor am Geschehen beteiligt, wie die Autoren dieser konzisen Übersicht im «British Medical Journal» feststellen.

Tiefe Venenthrombose

Symptome einer tiefen Venenthrombose sind für gewöhnlich Schmerz, Rötung, Druckempfindlichkeit und eine Schwellung der betroffenen Gliedmasse. Zu den Untersuchungsbefunden gehören ein palpabler Venenstrang, Überwärmung, ipsilaterales Ödem oder oberflächliche Venenerweiterung. Die Differenzialdiagnosen umfassen die rupturierte Baker-Zyste, Muskelzerrungen und -dehnungen sowie eine infektiöse Zellulitis. Eine objektive Diagnose ist (wie bei der Lungenembolie auch) für ein optimales Management wichtig. Zwar ist die klinische Diagnose an sich nicht sehr präzise, aber Modelle, die sich auf die klinischen Anhaltspunkte stützen, können die Wahrscheinlichkeit einer tiefen venösen Thrombose auf ziemlich praktische und zuverlässige Weise abschätzen (z.B. das Punktesystem zur Abschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit bei Verdacht auf tiefe Venenthrombose in *Abbildung 1*).

Der Kompressionsultraschall bleibt das Verfahren der Wahl für

die nichtinvasive Abklärung bei Thromboseverdacht. Die Methode ist für proximale tiefe Venenthrombosen sehr sensitiv, aber bei isolierter Thrombose in der Tiefe der Wade weniger zuverlässig.

Neuere bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanz-Venografie könnten Thrombosen im Beckenbereich darstellen, der Stellenwert ist aber noch nicht wirklich festgelegt.

Der D-Dimer-Test als Hinweis auf Fibrinabbauprodukte kann zur Genauigkeit der nichtinvasiven Diagnostik beitragen. Die D-Dimer-Konzentrationen liegen bei fast allen Patienten mit tiefer Venenthrombose über 500 ng/ml. Für sich allein sind solche Konzentrationen nicht ausreichend, da sie zu wenig spezifisch sind und auch sonst bei hospitalisierten Patienten oder nach kurz zurückliegenden chirurgischen Eingriffen vorkommen können. Eine tiefe D-Dimer-Konzentration zusammen mit einer tiefen Vortestwahrscheinlichkeit macht die Diagnose einer tiefen Venenthrombose jedoch unwahrscheinlich. *Abbildung 1* gibt einige Hinweise zum Vorgehen bei Verdacht auf eine tiefe Venenthrombose.

Tabelle 1: Risikofaktoren für venösen Thromboembolismus

starke Risikofaktoren

Frakturen von Hüfte, Becken oder Bein; Hüft- oder Kniegelenkersatz; grosse chirurgische Eingriffe oder Traumen; Rückenmarkverletzungen

mittelstarke Risikofaktoren

arthroskopische Kniechirurgie; zentrale Venenkatheter; Malignome; kongestive Herzinsuffizienz oder respiratorisches Versagen; Hormonersatztherapie; orale Kontrazeptiva; paralytischer Hirnschlag; Postpartalperiode; vorangegangene Thromboembolien; Thrombophilie

schwache Risikofaktoren

Bettruhe für mehr als 3 Tage; Immobilität wegen Sitzens; zunehmendes Alter; laparoskopische Chirurgie; Adipositas; Antepartalperiode; Varizen

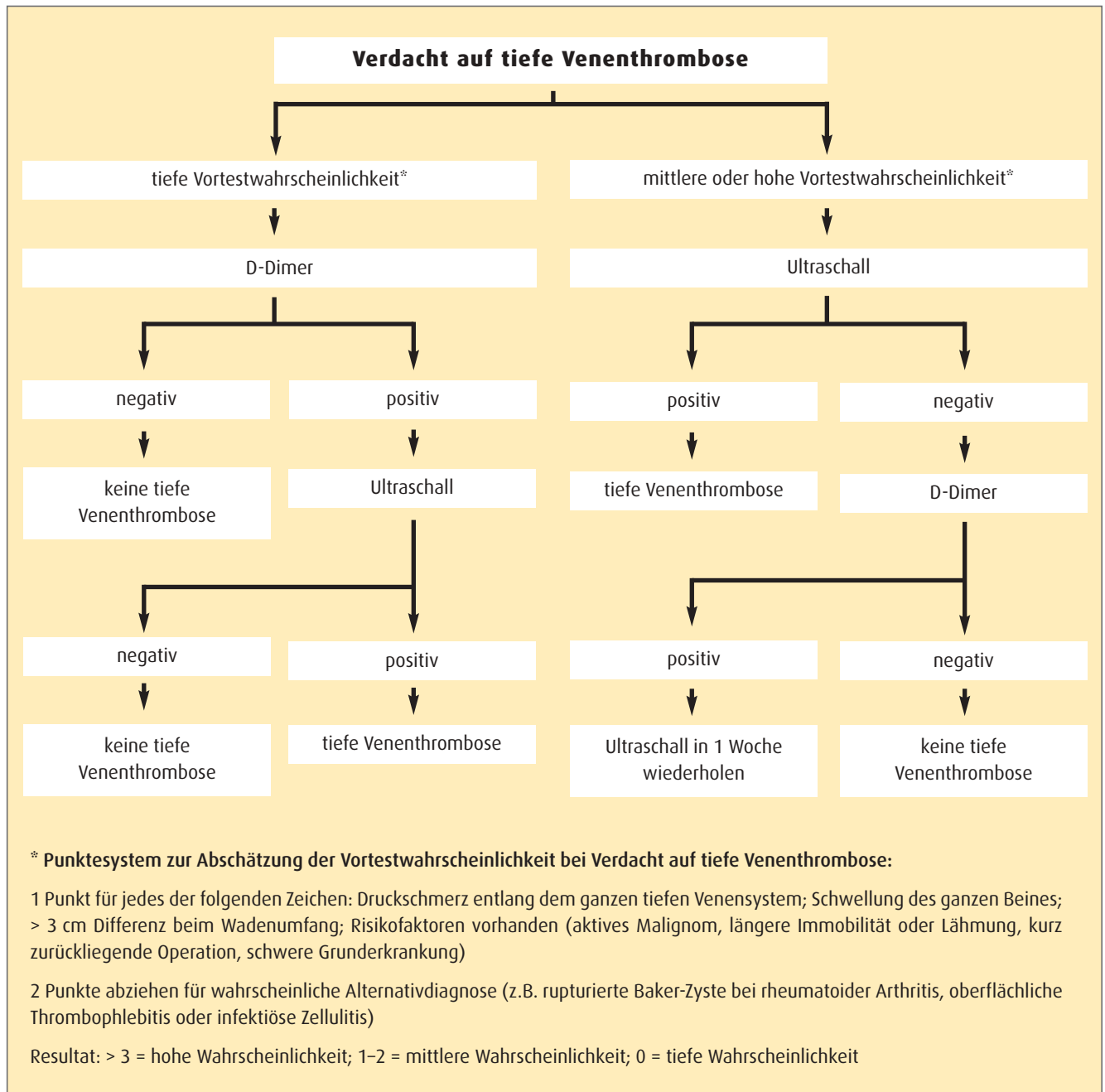


Abbildung 1: Vorgehen zur Diagnose einer tiefen Venenthrombose

Lungenembolie

Die Lungenembolie äussert sich gewöhnlich mit plötzlichem Beginn von Kurzatmigkeit mit blutigem Auswurf, atmungsabhängigem Brustschmerz oder Kollaps und Schock bei Fehlen anderer Ursachen. Solche Patienten sollten dringlich abgeklärt werden, da ein hohes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko besteht. Die meisten Lungenemboliepatienten haben bei der Untersuchung keine Beinbeschwerden, weniger als ein Drittel zeigt Zeichen für einen tiefen Venenthrombus. Umgekehrt haben aber viele Patienten mit manifester tiefer Venenthrombose klinisch stumme Lungenembolien. Die *Abbildung 2* fasst das Vorgehen bei Verdacht auf Lungenembolie zusammen. Häufigste Lungenemboliesymptome sind Dyspnoe (73%),

Pleuraschmerz (66%) und Husten (37%); häufigste Untersuchungsbefunde sind Tachypnoe (70%), Rasselgeräusche (51%) und Tachykardie (30%). In schweren Fällen können Kreislaufkollaps und Herzstillstand bei pulsloser elektrischer Aktivität vorkommen.

Im EKG ist nach einer Lungenembolie eine Sinustachykardie der häufigste Befund. Weniger häufig sind Vorhofflimmern, Rechtsschenkelblock oder andere Zeichen der Rechtsüberlastung und ein S₁Q₃T₃-Muster.

Die Bestimmung der D-Dimer kann auch bei einer Lungenembolie zur Diagnostik beitragen (*Abbildung 2*). Auch hier gilt es jedoch, die Vortestwahrscheinlichkeit anhand einiger klinischer Zeichen abzuschätzen.

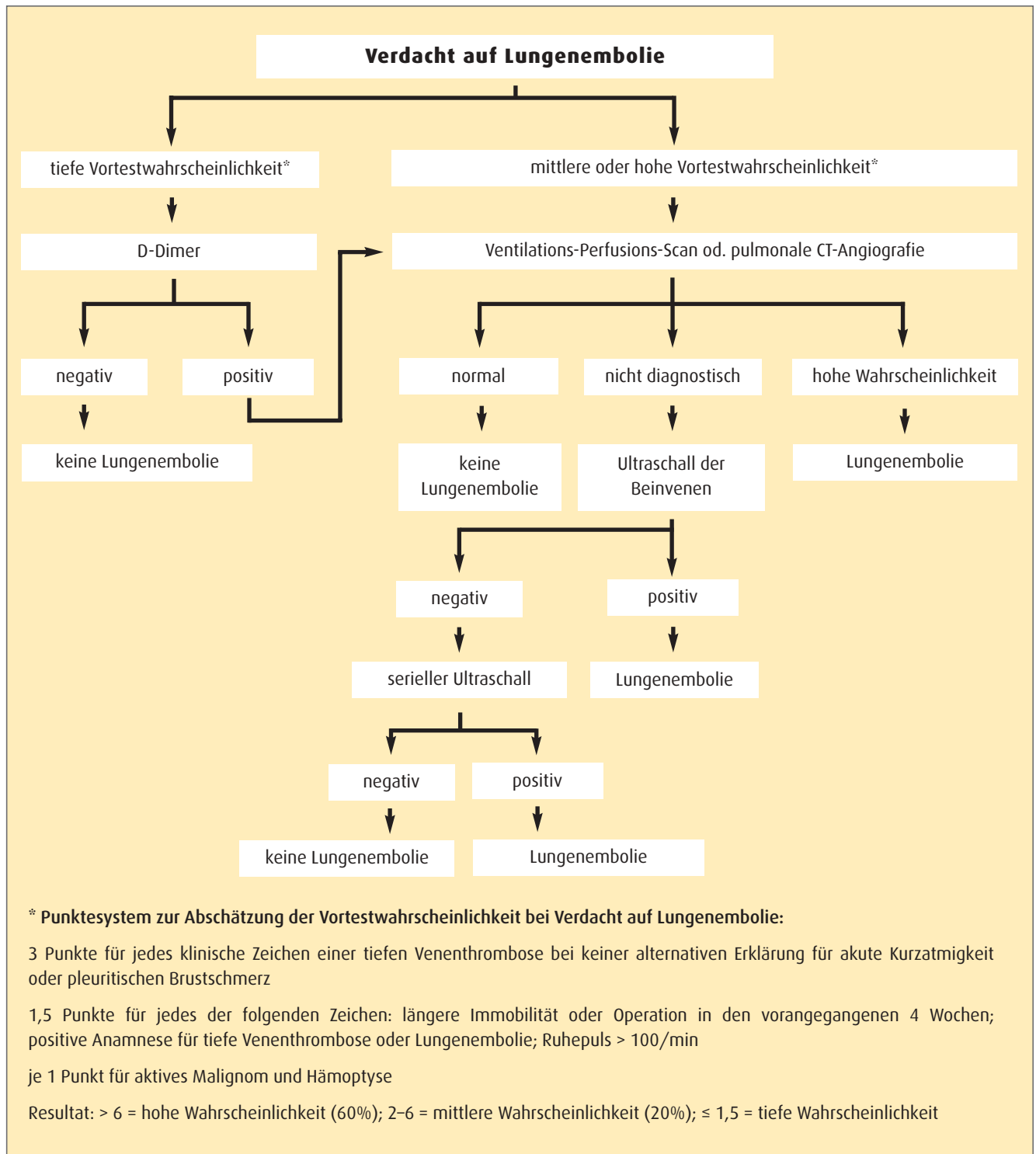


Abbildung 2: Vorgehen zur Diagnose einer Lungenembolie

Die pulmonale Angiografie ist die ideale Abklärungsmethode bei Lungenembolie, ist aber invasiv und hat ein Mortalitätsrisiko von 0,5 Prozent, weshalb der Ventilations-Perfusions-Scan weiter verbreitet ist. Ein normales Perfusionsszintigramm schließt eine Lungenembolie aus, bei den häufigen nicht ganz eindeutigen Scans kann jedoch trotzdem eine Lungenembolie vorliegen. Zunehmende Akzeptanz erfährt heute das Spiral-Computertomogramm mit intravenösem Kontrastmittel.

Wer ist thromboemboliegefährdet?

Venöse Thromboembolien kommen ambulant vor, sind aber häufiger eine Komplikation bei Hospitalisationen, zu deren längerer Dauer, Morbidität und Mortalität sie gewichtig beitragen. In Nordamerika sind jedes Jahr 100 Menschen pro 100 000 erstmalig von einer venösen Thromboembolie betroffen. Ein Drittel hat einen asymptomatischen Lungenembolus, die Übrigen haben eine tiefe Venenthrombose. Allerdings ist die Häufig-

Tabelle 2: Risikostratifizierung für Thromboembolien bei Chirurgiepatienten

geringes Risiko

unkomplizierte Eingriffe bei Patienten < 40 J. mit minimaler postoperativer Immobilität und ohne Risikofaktoren

mässiges Risiko

jegliche Eingriffe bei Pat. zwischen 40 und 60 J.; grössere Operationen bei Pat. < 40 J. ohne weitere Risikofaktoren; kleine Eingriffe bei Pat. mit 1 oder mehreren Risikofaktoren

hohes Risiko

grosse Eingriffe bei Pat. > 60 J.; grosse Operationen bei Pat. zwischen 40 und 60 J. mit 1 oder mehr Risikofaktoren

sehr hohes Risiko

grosse Operationen bei Pat. > 40 J. mit vorangegangenem Thromboembolismus, Krebs oder bekannter Hyperkoagulabilität; grosse orthopädische Eingriffe; elektive Neurochirurgie; multiple Traumata; akute Rückenmarkverletzung

keit ausgesprochen altersabhängig und beträgt weniger als 5/100 000 bei Kindern unter 15 Jahren und 450–600/100 000 bei 80-Jährigen. Bei Menschen ab 65 Jahren beträgt die Mortalität im Spital 21 Prozent und nach einem Jahr 39 Prozent, bei unter 40-Jährigen sind die Zahlen mit 2 Prozent respektive weniger als 10 Prozent deutlich tiefer.

Trotz Antikoagulation kommt es innert der ersten paar Monate häufig zu einem Rezidiv; nach sechs Monaten beträgt die Rate ungefähr 7 Prozent. Innert eines Monats liegt die Mortalität nach tiefer Venenthrombose bei 6 Prozent und nach Lungenembolie bei 12 Prozent. Viele Risikofaktoren für arterielle Thrombosen wie Diabetes oder Rauchen sind ebenfalls Risikofaktoren für venösen Thromboembolismus.

Tabelle 3: Vorteile niedermolekularer Heparine gegenüber nichtfraktioniertem Heparin

- zuverlässigere Dosis-Wirkungs-Beziehung
- Labormonitoring mittels aktivierter partieller Thromboplastinzeit nicht notwendig (Monitoring mittels anti-Xa-Aktivität möglich)
- Dosisanpassungen nicht notwendig
- geringere Inzidenz von Thrombozytopenien
- keine Blutungen
- kann vom Patienten auch zu Hause appliziert werden
- ökonomisch vorteilhaft

Die Frühsterblichkeit bei venösem Thromboembolismus ist eng assoziiert mit dem Erscheinungsbild als Lungenembolie, mit fortgeschrittenem Alter, mit Krebs und mit kardiovaskulären Grundleiden. Eine Aufstellung schwacher, mittelstarker und starker Risikofaktoren gibt *Tabelle 1*.

Idiopathische venöse Thromboembolien führen im weiteren Verlauf oft zur Aufdeckung okkultter Malignome, wie zum Beispiel Blut, der Niere, der Eierstöcke, des Pankreas, des Magens oder der Lunge. Ein erhöhtes Risiko besteht auch bei allen Zuständen, die unter dem Begriff der Thrombophilie zusammengefasst werden, also aktivierter Protein-C-Resistenz, Faktor-V-Leiden, Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombin-Mangel, Mutation 2021A des Prothrombingens sowie erhöhtem Spiegel von Plasma-Faktor VIII, Fibrinogen, Faktor IX, Faktor XI, Prothrombin, Homocystein, Lupusantikoagulans oder Antiphospholipidantikörpern. Risikofaktoren können auch interagieren, was zu einem erhöhten Thromboembolierisiko von Benutzerinnen oraler Kontrazeptiva führt, die auch Faktor-V-Leiden-Trägerinnen sind.

Vorbeugung und Therapie von venösen Thromboembolien

Um die Behandlung zu optimieren, sollten Patienten mit potenziellem venösem Thromboembolismus in Risikokategorien eingeteilt werden, wie dies *Tabelle 2* für Chirurgiepatienten zeigt. Entsprechend diesem Risikoprofil hat dann die Wahl und Bestimmung der Dauer der pharmakologischen Behandlung – nichtfraktioniertes Heparin, niedermolekulares Heparin, Antikoagulation – zu erfolgen. Oft wird die Massnahme gerade so lange durchgeführt, wie das vorübergehend erhöhte Risiko es erfordert, nicht selten dauert sie zwischen drei und sechs Monaten; gegen eine routinemässige Langzeittherapie spricht hingegen das Blutungsrisiko.

Die idiopathische venöse Thromboembolie wird im Allgemeinen sechs Monate lang behandelt, ausser es liegt ein anhaltendes Risiko vor, beispielsweise bei Krebsleiden, Immobilität oder multiplen Risikofaktoren.

Da tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien auf einer gemeinsamen pathophysiologischen Basis entstehen, ist die pharmakologische Therapie in den Grundzügen auch die gleiche. Die herkömmliche Behandlung mit nichtfraktioniertem Heparin weicht inzwischen effektiveren und sichereren Wirkstoffen.

Niedermolekulare Heparine

Der Einsatz niedermolekularer Heparine bei tiefer Venenthrombose und bei Lungenembolie ist heute fest etabliert. Viele Studien und Metaanalysen haben bestätigt, dass die Vertreter dieser Wirkstoffgruppe über eine höhere Wirksamkeit, ein besseres Sicherheitsprofil und ein vorteilhafteres Kosten-Nutzen-Verhältnis verfügen als nichtfraktioniertes Heparin (*Tabelle 3*). Dies hat zum Teil mit ihrer zielgenaueren Wirkungsweise zu tun: Nichtfraktioniertes Heparin wirkt auf Thrombin und auf den Faktor Xa in ähnlichem Ausmass, während niedermolekulare Heparine gezielter gegen den Faktor Xa wirken. Die einzelnen niedermolekularen Heparine sind jedoch sehr unterschied-

lich, weshalb Studienergebnisse mit dem einen nicht auf andere Vertreter der Wirkstoffgruppe übertragen werden dürfen. Die Einführung niedermolekularer Heparine hat die antithrombotische Therapie revolutioniert, da Routinemonitoring und Dosisanpassungen entfallen. Patienten mit unkomplizierter tiefer Venenthrombose können so auch ambulant weiter behandelt werden, was die Hospitalisationsdauer um etliche Tage verkürzt. Nach grossen orthopädischen Operationen haben sich niedermolekulare Heparine den Vitamin-K-Antagonisten ohne signifikante Unterschiede bei den Blutungskomplikationen als überlegen erwiesen.

Vitamin-K-Antagonisten

Traditionellerweise sind orale Antikoagulanzen die Therapie der Wahl zur Langzeitprophylaxe venöser Thromboembolien. Allerdings muss die Zeit bis zum Erreichen einer therapeutischen INR zwischen 2 und 3 mit Heparin überbrückt werden. Nach Spitalentlassung sollte die Antikoagulation für mindestens drei Monate weitergeführt werden, je nach Umständen auch länger. Patienten mit idiopathischem venösem Thromboembolismus ohne offensichtlichen Risikofaktor haben ein hohes Rezidivrisiko, das durch eine verlängerte Antikoagulation gesenkt werden kann. Dies ist jedoch immer gegen das erhöhte Blutungsrisiko zu gewichten. Derzeitige Empfehlungen sprechen sich bei der erstmaligen idiopathischen venösen Thromboembolie für eine Antikoagulation von mindestens sechs Monaten aus. Bei rezidivierenden Ereignissen, Thrombophilie und Krebs sollte die Antikoagulation mindestens ein Jahr, vielleicht auch unbefristet fortgeführt werden.

Fondaparinux

Fondaparinux (Arixtra®) ist ein synthetisches Pentasaccharid, das sich an Antithrombin anlagert und dessen Aktivität gegenüber Faktor Xa verstärkt, aber nicht gegen Thrombin wirkt. Vorteilhaft sind ein vorhersehbares Profil, lange Halbwertszeit (17 h) sowie fehlende Aktivität gegen Plättchen. Fondaparinux ist bei Lungenembolie mindestens so effektiv wie nichtfraktioniertes Heparin und bei tiefer Venenthrombose mindestens so effektiv wie niedermolekulare Heparine; nach orthopädischen Eingriffen ist es hinsichtlich der Risikoreduktion niedermolekularen Heparinen sogar überlegen. Die Autoren zitieren eine pharmakoökonomische Studie aus Grossbritannien, in der sich Fondaparinux gegenüber einem niedermolekularen Heparin als effektiver und kostensparender erwies.

Thrombolyse

Im Gegensatz zu Heparinen und Antikoagulanzen, die die Ausdehnung oder das Rezidiv eines Thrombus verhüten, sind Thrombolytika in der Lage, den Thrombus aufzulösen. Die Indikationen sind jedoch unklar, schreiben die englischen Autoren mit Hinweis auf neuere Richtlinien, die eine Thrombolyse oder Thrombektomie ausser zur Rettung der betroffenen Extremität nicht befürworten. Auch bei akuten Lungenembolien sind diese Therapien den schwersten Fällen mit hämodynamischer Instabilität vorbehalten.

Merksätze

- Der venöse Thromboembolismus – also tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien – kann im Spital und teilweise auch ambulant behandelt werden.**
- Wichtigste Risikofaktoren sind höheres Alter, kurz zurückliegende Operationen (v.a. orthopädische), Malignome und Thrombophilie.**
- Etablierte Therapien sind nichtfraktioniertes Heparin, niedermolekulare Heparine, Fondaparinux sowie Antikoagulanzen.**
- Die Wahl der eingesetzten Medikamente und die Therapiedauer hängen von der Ursache ab.**

Nichtpharmakologische Behandlungen

Kompressionsstrümpfe und pneumatische Kompression sind als Vorbeugemassnahmen gegen tiefe Venenthrombosen eingesetzt worden. Bei Patienten mit hohem Risiko für proximale Thrombusausdehnung oder -embolisation und Kontraindikation für eine Antikoagulation können Vena-cava-Filter via Vena jugularis oder femoralis eingesetzt werden. Das Verfahren ist zu erwägen bei rezidivierenden symptomatischen Lungenembolien und als Primärprophylaxe bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko. ■

Quelle:

Andrew D. Blann, Gregory Y.H. Lip (Haemostasis, Thrombosis and Vascular Biology Unit, University Department of Medicine, City Hospital, Birmingham/UK): Venous thromboembolism. *Brit med J* 2006; 332: 215-219.

Interessenkonflikte: Die Autoren der Originalpublikation deklarieren Forschungs- und Sponsorengelder sowie Reisevergütungen der Firmen AstraZeneca, SmithKline und Sanofi-Aventis.

Halid Bas