

Häufig und gefährlich

Thromboembolie und oberflächliche Thrombose

Mit einer 30 Tage-Mortalität von 6% nach tiefen Beinvenenthrombosen und 12% nach Lungenembolie, die unbehandelt sogar zu einer Mortalität von 26% führt, stellt die Thromboembolie ein erhebliches Risiko dar. Die neuen Antikoagulantien sind viel versprechend und werden die Therapie verändern.



PD Dr. med. Christina Jeanneret
Basel

Die Inzidenz der Thromboembolie wird auf 70–113 Fälle pro 100'000 pro Jahr geschätzt. Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz auf 3–500 Fälle/100'000 Personen an (70–79-jährige). Männer sind häufiger betroffen als Frauen. In 25–50% wird kein Risikofaktor gefunden, es handelt sich dabei um idiopathische Thromboembolien. In 15%–25% ist die Thromboembolie assoziiert mit Tumoren, in 20% tritt sie postoperativ auf. Die Rezidive nach Lungenembolie sind häufiger als nach Beinvenenthrombose. Die 30 Tage Mortalität beträgt 6% nach tiefer Beinvenenthrombose und 12% nach Lungenembolie. Unbehandelt führt die Lungenembolie in 26% zum Tode wie in einer 1960 durchgeführten und nach Einschluss von 54 Patienten abgebrochenen Studie gezeigt wurde [1].

Klinik und Diagnostik

Die Klinik der Thromboembolie ist facettenreich und nur bei proximaler Beinvenenthrombose mit deutlicher Beinschwellung und Schmerzen bzw. peripheren Lungenembolien mit atemabhängigen Thoraxschmerzen, wegweisend. Der häufig von Unerfahrenen verwendete Thrombose – Wells' Score (Tab. 1), angewendet in Kombination mit dem D-Dimertest ist hilfreich beim Bestimmen der Vortestwahrscheinlichkeit. Es ist dabei zu beachten, dass bettlägerige Patienten jedoch häufig keine Beinschwellungen aufweisen.

Vereinfachte Scores wurden ebenfalls für die Lungenembolie validiert (Prometheus Studie), Tabelle 2 fasst die Scores für die Vortestwahrscheinlichkeit der Lungenembolie zusammen, sie helfen in der Notfallsituation die weiteren diagnostischen Schritte einzuleiten [2]. Eine in der Schweiz durchgeführte Multizenterstudie beschreibt Risikoklassen I–IV zur Einschätzung der akuten Gefährdung, die Autoren empfehlen Patienten mit Grad III–IV zu hospitalisieren (Tab. 3) [3].

D-Dimere

D-Dimere entstehen durch Proteolyse des quervernetzten Fibrins, also bei frisch entstandenen Fibrinkomplexen, jedoch auch als Abbauprodukt älterer Gerinnsel. Da die Bildung von Fibrin nicht spezifisch ist für die Venenthrombose hat die D-Dimerbestimmung eine tiefe Spezifität. Die Sensitivität ist hoch, jedoch je nach Test verschieden. Latexagglutinations-

teste haben eine geringere Sensitivität als die mit ELISA Verfahren durchgeführten (um 95%). Wenn sie zusammen mit der oben beschriebenen Vortestwahrscheinlichkeitsbestimmung nach Wells zusammen angewendet werden, steigt die Sensitivität [4].

Oberflächliche Venenthrombose

In 17 % (Mittel bei Zusammenstellung von 15 Studien) findet sich gleichzeitig mit der oberflächlichen Venenthrombose eine tiefe Venenthrombose oder eine Lungenembolie [5]. Es gilt diese zu diagnostizieren bevor der Therapieentscheid gefällt wird. Wichtig ist auch die Ausdehnung der oberflächlichen Venenthrombose im Verhältnis zu Krosse oder der Perforansvenen bzw zum tiefen Venensystem zu bestimmen.

Die duplexsonographisch nachweisbaren oberflächlichen Thrombosen sind in Ihrer Ausdehnung wesentlich (im Durchschnitt 10 cm) weiter proximal nachweisbar als dies die Klinik vermuten lässt.

Duplexsonographie

Die B-Bildsonographie in der Duplexsonographie (siehe Abb. 1 a und 1b), insbesondere die Kompressionssonographie hat eine sehr gute Sensitivität (98%) und Spezifität (95%) wie bereits 1989 von

TAB. 1 Klinisches Modell zur Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit bei tiefer Beinvenenthrombose, Wells Score	
Klinik	Score: Punkte
Parese oder Gips – Immobilisation der unteren Extremität	1
Bettlägerigkeit (>3 Tage) oder grössere Operationen (>4 Wochen)	1
Aktives Tumorleiden (Therapie in den letzten 6 Monaten)	1
Lokalisierte Schmerzhaftigkeit entlang des tiefen Venensystems	1
Schwellung des ganzen Beines	1
Unterschenkschwellung (>3 cm) im Vergleich zur Gegenseite	1
Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1
Kollateral Kreislauf der oberflächlichen Venen (keine Varizen)	1
Andere Diagnose wahrscheinlich	-2
Vortestwahrscheinlichkeit: <0 Punkte: <5%; 1–2 Punkte: 15–40%; >2 Punkte: >75%	

nach: [16]

TAB. 2a Klinisches Modell zur Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit bei Lungenembolie (LE), vereinfachter Wells Score	
Klinik	Score: Punkte
Anamnese mit Thrombose oder Lungenembolie	1
Pulsrate > 100 / min	1
Hämoptyse	1
Bettlägerigkeit (> 3 Tage) oder grössere Operationen (> 4 Wochen)	1
Aktives Tumorleiden (Therapie in den letzten 6 Monaten)	1
Klinische Zeichen einer Beinvenenthrombose	1
Andere Diagnose weniger wahrscheinlich als LE	1
Vortestwahrscheinlichkeit: < 1 Punkt LE unwahrscheinlich, > 1 Punkt LE wahrscheinlich	

TAB. 2b Klinisches Modell zur Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit bei Lungenembolie (LE), vereinfachter revidierter Genfer Score	
Klinik	Score: Punkte
Anamnese mit Thrombose oder Lungenembolie	1
Pulsrate 75–94 / min	1
Pulsrate >94/ min	2
Fraktur oder grössere Operationen (innert 1 Monat)	1
Aktives Tumorleiden (Therapie in den letzten 6 Monaten)	1
Hämoptyse	1
Einseitige Beinschmerzen	1
Einseitige Beinschwellung und Druckdolenz des tiefen Beinvenensystems	1
Alter >65 Jahre	1
Vortestwahrscheinlichkeit < 2 Punkte LE unwahrscheinlich, > 2 Punkte LE wahrscheinlich	

TAB. 3 Gradierung für den Schweregrad der Lungenembolie als Entscheidungsmodell für die Hospitalisation	
Klinik	Score: Punkte
Alter	+1 pro Jahr
Männliches Geschlecht	+10
Aktives Tumorleiden oder Anamnese mit Tumorleiden	+30
Herzinsuffizienz	+10
Chronische Lungenerkrankung	+10
Pulsrate >110/ min	+20
Systolischer Blutdruck <100 mmHg	+30
Atemfrequenz >30 / Min	+20
Temperatur <36 C	+20
Veränderter Mentalstatus (Desorientiertheit, Lethargie, Stupor, Koma)	+60
PO2 Sättigung <90 %	+20
Punkte summe Score <66 = Risikoklasse I, 66–85 = Risikoklasse II, 86–105 = Risikoklasse III, 106–125 = Risikoklasse IV, >125 Risikoklasse V	

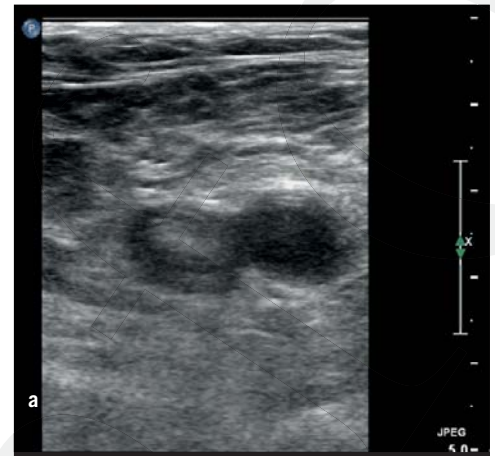


Abb. 1a+b: Tiefe Beinvenenthrombose Kompressionssonographie V. femoralis communis links (1a) Oberflächliche Venenthrombose der V. saphena magna in tiefes Venensystem hineinragend (1b)

Lensing et al publiziert [6]. Zusätzlich verbessern hämodynamische Tests mit Dopplersignal – Ableitung die Diagnose der tiefen Beinvenenthrombose [7]. Unterschenkelvenenthrombosen können sich innerhalb von 1–2 Wochen nach proximal ausdehnen, dies ist immerhin in 20% der Fall [8]. Die serielle Untersuchung entdeckt die mit grösserem Risiko behafteten Thrombosen.

Computertomographie (CT)

Sie wird als sogenannte „Spiral – CT“ Technik (grosses Untersuchungsfeld in kleiner Zeiteinheit) zur Diagnostik der abdominellen und pelvinen Venen eingesetzt, in Vergleichsstudien wurde eine gute Übereinstimmung mit etablierten Verfahren (Duplexsonographie, Phlebographie) gezeigt [9]. Nachteilig ist die hohe Strahlenbelastung (ca. 8 mSV) sowie die Notwendigkeit der Anwendung potentiell nephrotoxischer Kontrastmittel.

Therapie

Die wichtigsten Therapiemassnahmen sind die Kompression und die Blutverdünnung. Das Tragen der graduierten Kompressionsstrümpfe nach einer tiefen Venenthrombose entspricht einem Empfehlungsgrad 1 A nach den neuen ACCP Richtlinien. Die Blutverdünnungstherapie wird mit den neuen oralen Faktor Xa – und Thrombin Inhibitoren revolutioniert. Abbildung 2a und 2b

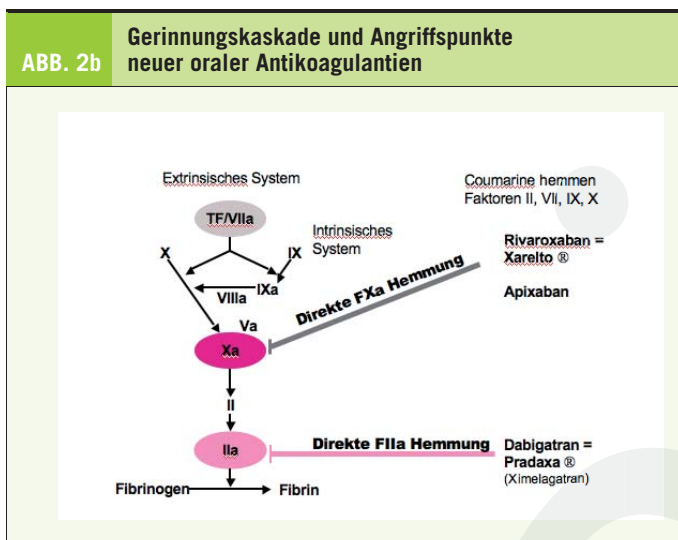
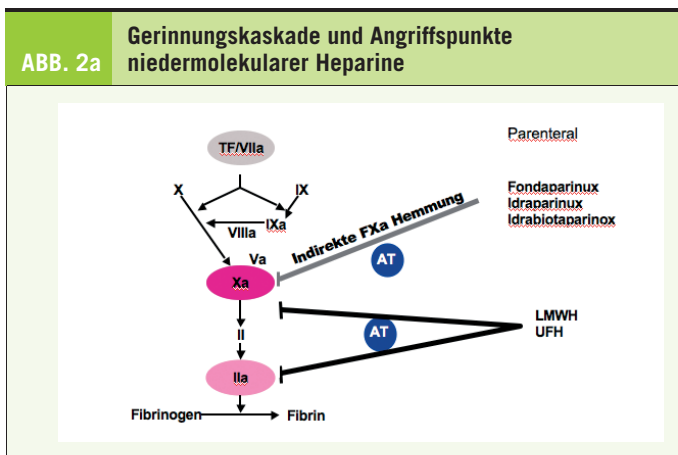
TAB. 4 Neue orale Antikoagulantien: Pharmakologische Eigenschaften				
Substanz	Dabigatranetexilat	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Markenname	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®	Lixiana®
Wirkansatz	II a	Xa	Xa	Xa
Prodrug	ja	nein	nein	nein
Bioverfügbarkeit	3–7 %	80–100%	ca. 50%	50%
Maximale Plasmakonzentration	2–3h	2–4h	1–3h	1–3h
Halbwertszeit	12–14h	7–13h	8–15h	9–11h
Renale Elimination	80 %	66%	25 %	33%
Enzyminduktion Medikamenteninteraktion	P-Glykoproteininhibitor Amiodaron, Verapamil, Chinidin	CYP 3A4 und P-Glykoprotein- inhibitor Azol-Antimykotika Protease- inhibitoren Makrolidantibiotika	CYP3A4- Inhibitor Makrolide	CYP3A4 und P-Glykoprotein- inhibitor Azol-Antimykotika, Proteasein- hibitoren, Makrolidantibiotika

TAB. 5 Klinische Studien Soforttherapie der Thromboembolie				
	Dabigatranetexilat	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Studienname	Re-COVER II	EINSTEIN – DVT EINSTEIN – PE	AMPLIFY	HOKUSAI-VTE
Design	Randomisiert doppelblind doppeldummy	Randomisiert offen	Randomisiert doppelblind doppeldummy	Randomisiert doppelblind doppeldummy
Dosis	2 x 150 mg	2 x 15 mg 3 Wochen dann 1 x 20 mg	2 x 5 mg oder 2 x 2.5 mg	1 x 60 mg
Therapiedauer	6 Monate	3, 6 oder 12 Monate	6 Monate	12 Monate
Heparintherapie initial	Obligat (>5 Tage)	Optional	Optional	Obligat (5–12 Tage)
Rezidivrate Thromboembolie	Dabigatran 2.4% vs Coumadin 2.1%	Rivaroxaban 2.1% vs Coumadin 3.0%	ongoing	ongoing
Grosse Blutungen	Dabigatran 1.6% vs Coumadin 1.9%	Rivaroxaban 0.8% vs Coumadin 1.2%		

TAB. 6 Klinische Studien Rezidivprophylaxe				
	Dabigatranetexilat	Dabigatranetexilat	Rivaroxaban	Apixaban
Studienname	RE-SONATE	RE-MEDY	EINSTEIN-EXT	AMPLIFY-EXT
Dosis	2 x 150 mg	2 x 150 mg	1 x 20 mg	2 x 5 mg oder 2 x 2.5 mg
Therapiedauer	6 Monate	6–36 Monate	6–12 Monate	12 Monate
Heparintherapie initial	Obligat (>5 Tage)	Optional	Optional	Obligat (5–12 Tage)
Rezidivrate TE	ongoing		Rivaroxaban 1.3% vs Placebo 7.1%	ongoing
Majorblutungen			Rivaroxaban 0.7% vs Placebo 0%	

zeigen die Angriffspunkte der einzelnen Substanzen in der Gerinnungskaskade. Die neuen oralen rasch wirkenden Antikoagulantien sind bereits für die Thromboseprophylaxe zugelassen. Die ersten Therapiestudien sind publiziert und werden die Therapie der Thromboembolie grundlegend verändern. Abbildung 4 zeigt die Gerinnungskaskade und die Angriffspunkte für die neuen oralen

Antikoagulantien (NOAK). Das aktuell für die Thrombose-therapie am besten studierte Medikament ist das Rivaroxaban, ein Faktor Xa Antagonist. Das Dabigatran (Faktor II Antagonist = Thrombininhibitor) hat den Nachteil der 12 stündlichen Verabreichung. Es werden weitere Substanzen folgen, wie zBsp das Apixaban. Tabellen 4–6 fassen die aktuell untersuchten NOAK zusammen. Zu



entwickelt, welches es erlaubt, für jeden Patienten im Einzelnen das Rezidivrisiko zu bestimmen [14]. Im Internet kann diese individuelle Risikoberechnung heruntergeladen werden, sie hilft im Einzelfall die Entscheidung über die Therapiefortführung zu treffen. Die für die Berechnung verwendeten Parameter sind männliches Geschlecht, proximale tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie und erhöhter D-Dimerwert.

Therapie der oberflächlichen Thrombose

In der kürzlich publizierten placebo-kontrollierten CALISTO Studie wurde bei umschriebenen nicht ins tiefe Venensystem sich fortsetzenden oberflächlichen Thrombosen die Therapie mit Fondaparinux versus Placebo geprüft und ein signifikanter Unterschied bezüglich Thrombusausdehnung und Auftreten von Thromboembolien gefunden. Die Therapiedauer war mit 6 Wochen relativ lang, die Dosis andererseits mit 2.5 mg Fondaparinux einmal täglich, subkutan verabreicht, gering (Prophylaxedosis) [15].

PD Dr. Christina Jeanneret

Universitätsspital Basel
Spitalstrasse 21, 4031 Basel
christina.jeanneret@ksbh.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

beachten sind die Interaktionen, die Ausscheidungswege und die unterschiedlichen häufig nicht voraussagbaren Veränderungen der Gerinnungsteste. Ebenso werden spezifische Antidote und Gerinnungsteste entwickelt werden müssen [10].

Dauer der Antikoagulation

Die neuesten ACCP - Richtlinien [11] empfehlen die Thromboembolie (TE) mit reversiblen Risikofaktor mindestens 3 Monate zu antikoagulieren (Empfehlungsgrad 1 A), die idiopathischen Thrombosen sollen nach 3 Monaten re-evaluiert werden (Empfehlungsgrad 1A) bezüglich Langzeitantikoagulation (Empfehlungsgrad 1 C). Letzteres ist in der Schweiz meist erst nach einem ersten Rezidiv der Fall. Die lebenslange Antikoagulation soll nur bei Patienten mit tiefem Blutungsrisiko empfohlen werden. Bei Patienten mit tumorassoziierter Thrombose soll gemäss der Studie von Lee et al [12] einen Monat lang Niedermolekulares Heparin in therapeutischer Dosis appliziert werden, danach soll die Dosis auf 75% reduziert werden.

Rezidive

Die 6 Monate Rezidivrate für Thrombose beträgt 7% und ist abhängig vom Restthrombusload nach Absetzen der Antikoagulation [13]. Die Rezidive nach Lungenembolie sind häufiger als nach Beinvenenthrombose. Eichinger et al haben ein Rezidiv - Risiko Berechnungs-Programm für idiopathische Thromboembolien

Take-Home Message

- ◆ Die oberflächliche Venenthrombose muss zwingend duplexsonographisch abgeklärt werden
- ◆ Fondaparinux in Prophylaxedosis 2.5 mg für 4–6 Wochen verabreicht ist die Therapie der Wahl für die oberflächliche Venenthrombose
- ◆ Die Thromboembolie ist häufig, sie führt unbehandelt zum Tode
- ◆ Die klinische Vortestwahrscheinlichkeit kann mit einfachen Scores für die Thromboembolie bestimmt werden
- ◆ Rezidive nach Absetzen der Antikoagulation sind bei idiopathischen Thromboembolien häufig und können mit einer Risikoabschätzung (Risk Calculator) für jeden einzelnen Patienten berechnet werden
- ◆ Die neuen oralen Antikoagulantien (direkte Anti Faktor Xa und Faktor II Inhibitoren) sind viel versprechend und werden die Thromboembolie – Therapie verändern

Literatur

1. Barritt, D. and S. Jordan, Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet*, 1960. 1: p. 1309-1312.
2. Douma, R., et al., Performance of 4 Clinical Decision Rules in the Diagnostic Management of Acute Pulmonary Embolism A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.*, 2011. 154: p. 709-718.
3. Aujesky, D., et al., Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*, 2011. 378: p. 41-48.
4. Aschwanden, M., et al., D-Dimer Schnelltest und klinische Untersuchung bei Verdacht auf tiefe Beinvenenthrombose. *SMW*, 1998. 128(Suppl 96): p. 7.
5. Jeanneret, C., T. Baldi, and R. Jenelten, Die oberflächliche Thrombophlebitis: ein Überblick. *Schweiz Med Forum*, 2006. 6: p. 190-195.
6. Lensing, A., et al., Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *New England Journal of Medicine*, 1989. 320: p. 342-345.
7. Killewich, L., et al., Diagnosis of deep venous thrombosis. A prospective study comparing duplex scanning to contrast venography. *Circulation*, 1989. 79(4): p. 810-814.
8. Labropoulos, N., et al., Early thrombus remodelling of isolated calf deep vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2002. 23(4): p. 344-348.
9. Shah, A., et al., Assessment of deep venous thrombosis using routine pelvic CT. *AJR Am J Roentgenol*, 1999. 173(3): p. 659-663.
10. Czihal, M. and U. Hoffmann, Therapie der venösen Thromboembolie mit neuen oralen Antikoagulantien. *Phlebologie*, 2011. 4: p. 196-202.
11. Kearon, C., et al., Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease* American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *CHEST*, 2008. 133: p. 454S-545S.
12. Lee, A. and M. Levine, Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation*, 2003. 107(23 Suppl 1): p. 17-21.
13. Siragusa, S., et al., Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression Ultra Sonography (DACUS) study. *Blood*, 2008. 112: p. 511-515.
14. Eichinger, S., et al., Risk Assessment of Recurrence in Patients With Unprovoked Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism The Vienna Prediction Model. *Circulation*, 2010. 121: p. 1630-1636.
15. Decousus, H., et al., Fondaparinux for the Treatment of Superficial-Vein Thrombosis in the Legs. *N Engl J Med* 2010. 363: p. 1222-132.
16. Wells, P., et al., Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet*, 1995. 345: p. 1326-1330.