DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 35, S. 49; Ausgabe 07 / 2001

Beinvenenthrombose und Lungenarterienembolie. Ein lokaler Diagnostik- und Therapie-Standard

DER ARZNEIMITTELBRIEF hat immer wieder über Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie der Beinvenenthrombose und der Lungenarterienembolie berichtet, die in Originalarbeiten, Übersichten und Metaanalysen publiziert worden sind (1, 2, 5-9). Auch im Jahre 2000 ist eine wichtige Metaanalyse in der Cochrane Library erschienen zum Einsatz von niedermolekularem Heparin (NMH; 3). Metaanalysen der Cochrane Library werden nach vorgegebenen Regeln von unabhängigen Arbeitsgruppen erstellt. So ist sichergestellt , daß nur Untersuchungen einbezogen werden, die wissenschaftlichen Anforderungen im Aufbau und in der Analyse genügen und die, was besonders wichtig ist, vergleichbar sind. Diese Metaanalyse hat z.B. ergeben, daß NMH zur Therapie thromboembolischer Erkrankungen in bestimmten Situationen ebenso wirksam sind wie das seit Jahren verwendete unfraktionierte Heparin (UFH). Sie können mit Erfolg angewendet werden, auch wenn – anders als in Deutschland heute noch üblich – während der initialen Phase der Behandlung keine Bettruhe eingehalten wird.

In die Metaanalyse wurden 14 Studien einbezogen, in denen randomisiert NMH bzw. UFH zur Therapie von Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien untersucht worden waren. Die Ergebnisse nach Behandlung mit NMH waren im Hinblick auf Rezidivthrombosen, Embolien oder Letalität sogar eher günstiger. Die Verweildauer im Krankenhaus konnte bei Verwendung von NMH deutlich kürzer sein. In einigen Studien wurden die Patienten gar nicht stationär aufgenommen, auch dann nicht, wenn eine venöse Thrombose im Oberschenkel oder eine Lungenembolie vorlag, sondern nur, wenn es die Schwere der Symptome erforderte. Voraussetzung für eine ambulante Therapie ist jedoch, daß auch hierbei eine präzise Einstellung der Antikoagulanzientherapie mit zu Beginn täglicher Kontrolle der Gerinnungsparameter gewährleistet ist. Über 2 der 14 Studien haben wir 1997 berichtet (7). In der ersten, der COLUMBUS-Studie (10), erlitten während der ersten 12 Wochen 5,3% der Patienten, die mit NMH behandelt wurden ein Rezidiv und 4,9% der Patienten unter UFH. Die mittlere Verweildauer im Krankenhaus bei Therapie mit UFH bzw. NMH war 9,4 bzw. 6,4 Tage. In der zweiten, der THÉSÉE-Studie (11), erreichten innerhalb der ersten 8 bzw. 90 Tage 2,9% bzw. 7,1% der Patienten unter UFH versus 3% bzw. 5,9% der Patienten unter NMH mindestens einen der Endpunkte Rezidivembolie, größere Blutung oder Tod. Speziell auch aus den Studien von Levine, M., et al. (12) und Koopman, M.M.W., et al. (13) geht hervor, daß man diese Patienten sofort mobilisieren, ja gegebenenfalls sogar nach Hause schicken kann.

Ein Task Force Report der European Society of Cardiology zur Diagnostik und Therapie der Lungenembolie wurde im European Heart Journal veröffentlicht (4). Es handelt sich – ebenso wie die ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy (2) – um eine sehr umfassende und kritische

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Darstellung der gesamten Literatur zu allen anstehenden Fragen. Ein u.a. wichtiger Punkt aus dieser Übersicht ist, daß heute die Bestimmung von Fibrin-Spaltprodukten (D-Dimeren) im Blut zur Diagnostik thromboembolischer Erkrankungen eingesetzt werden sollte. Diese Untersuchung hat eine Sensitivität von 100%. Sind die D-Dimere negativ, liegt keine Thromboembolie vor.

Die entscheidenden Untersuchungen, die im weiteren Verlauf eine Thromboembolie nachweisen oder ausschließen, sind die Doppler-Sonographie der Beinvenen, die Lungenszintigraphie und die Pulmonalisangiographie bzw. das Spiral-CT. Aus Untersuchungen ist bekannt, daß mit der Doppler-Sonographie bei ca. 50% der Patienten, bei denen eine Lungenembolie vorliegt, eine tiefe Beinvenenthrombose gefunden wird. Diesen Patienten kann die Pulmonalisangiographie erspart werden. Ein normaler Doppler-Sonographie-Befund schließt eine Lungenembolie nicht aus; in diesen Fällen ist – bei Verdacht – eine Pulmonalisangiographie bzw. ein Spiral-CT erforderlich (s. Abb. 2). Bei 25% der Patienten mit Verdacht auf Lungenembolie kann eine normale Lungenszintigraphie diese Diagnose ausschließen. Bei weiteren 25% ist – bei hohem klinischen Verdacht und typischem szintigraphischen Befund – die Diagnose so sicher, daß die Antikoagulanzientherapie eingeleitet werden kann.

Auch die Echokardiographie hat ihren Platz in der Diagnostik der Lungenembolie und zwar zur Differentialdiagnose anderer Erkrankungen, die ebenfalls thorakale Beschwerden machen können: Aortendissektion, Perikarderguß, akute Herzinsuffizienz (Klappenabriß), Herzinfarkt usw. Zur speziellen Diagnostik der Lungenembolie ist die Methode weder sensitiv noch spezifisch genug. Ob sie in der Lage ist, Patienten zu definieren, bei denen – wegen Rechtsherzbelastung – eine thrombolytische Behandlung sinnvoll ist ohne daß Hypotension oder Schock vorliegen, ist noch nicht ausreichend geklärt.

Thrombolytische Therapie ist angezeigt bei Patienten mit massiver Lungenembolie, d.h. mit Hypotension und Schock. Bei massiver Lungenembolie sind die meisten Kontraindikationen relativ. Der thrombolytischen Therapie muß allerdings eine sichere Diagnose zugrunde liegen. Bei Patienten ohne Rechtsherz-Belastung ist sie nicht angezeigt.

Eine Kontraindikation gegen die Anwendung von Heparin ist eine heparininduzierte Thrombozytopenie bei einer früheren Behandlung (14). Bei diesen Patienten ist es auch gefährlich, mit oralen Antikoagulanzien zu beginnen ohne gleichzeitige Gerinnungshemmung mit einem Medikament, das sofort wirksam ist. Als Heparinersatz bietet sich u.a. Hirudin an. Auf die Dauer der Antikoagulanzientherapie sind wir in einer früheren Übersicht ausführlich eingegangen (8).

Die Lungenembolie ist die häufigste Ursache mütterlicher Letalität in der *Schwangerschaft*. Die Diagnostik ist dadurch erschwert, daß die Spezifität einer erhöhten Konzentration von D-Dimeren im Blut noch geringer ist als außerhalb der Schwangerschaft. Bei Schwangeren kommen schon normalerweise häufiger Fibrinspaltprodukte vor ohne daß eine Thrombose vorliegt. Auch die Sorge der Schwangeren vor Strahlenbelastung bei der Röntgendiagnostik ist zu berücksichtigen. Ein Röntgenbild der Thoraxorgane belastet den Fötus mit weniger als 10 µGy; eine Lungenszintigraphie mit etwa 100 µGy, ein Spiral-CT mit 10-300 µGy und eine pulmonale Angiographie mit 2000-4000 µGy. Strahlenbelastungen von weniger als 50 µGy sind für den Fötus nicht schädigend (nach 4). Die

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Antikoagulation wird in der Schwangerschaft mit UFH oder NMH durchgeführt. Orale Antikoagulanzien sind kontraindiziert. Die Dosierungen von Heparin sind nicht anders als außerhalb der Schwangerschaft. Bei Beginn der Wehen wird die Heparintherapie unterbrochen. Manche Autoren empfehlen auch, daß die Geburt eingeleitet wird, um gezielt 24 h zuvor die Heparintherapie beenden zu können. Bei Patientinnen, die eine Lungenembolie innerhalb von drei Monaten vor der Geburt hatten, kann peripartal auch Heparin i.v. gegeben werden mit Unterbrechung 4-6 h vor der Entbindung. Eine Epiduralanästhesie bei Patient(inn)en, die während der 24 h zuvor Heparin erhalten haben, wird nicht empfohlen, obwohl das Risiko, ein epidurales Hämatom zu entwickeln, wahrscheinlich sehr niedrig ist.

Es gibt auch Berichte über thrombolytische Therapie während der Schwangerschaft; meistens wurde Streptokinase benutzt. Streptokinase passiert die Plazenta nicht aber 8% der Mütter erleiden Blutungen. Das Risiko kann man vertreten angesichts des Risikos einer massiven Lungenembolie, die ansonsten nur mit Heparin behandelt wird. Nur bei akuter Lebensgefahr kann eine thrombolytische Behandlung unter der Geburt gewagt werden.

An Hand der Literaturübersichten haben sich die Inneren Abteilungen des Krankenhauses Reinickendorf (Vivantes, Berliner Klinik GmbH) nach kritischer Diskussion und nach Anpassung an die lokalen Möglichkeiten zu einem gemeinsamen Standard der Diagnostik und Therapie von Beinvenenthrombosen und Lungenembolien entschieden (s. Abb. 1 und 2; Tab. 1-3). Er wird den Ärzten mehr oder weniger verpflichtend vorgeschlagen und ist im Intranet dieses Krankenhauses stets verfügbar. Er soll hier zur Anregung vorgestellt werden, einen ähnlichen schriftlichen Standard für den eigenen ärztlichen Bereich zu erstellen. Solche Standards können wohl am ehesten wissenschaftlich begründete Verfahrensweisen in den klinischen Alltag einbringen.

Literatur

1. Wells, P.S., et al.: Lancet 1995, **345**, 1326.
2. Sixth American College of Chest Physicians (ACCP) Consensus Conference on Antithrombotic Therapy: Chest 2001, **119** Suppl.1. 1S-344S; s.a.www.chestnet.org
3. van den Belt, A.G.M., et al.: Cochrane Library 3, 2000.
4. Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism: Eur. Heart J. 2000, **21** , 1301.
5. AMB 1995, **29**, 61.
6. AMB 1996, **30**, 17.
7. AMB 1997, **31**, 84.
8. AMB 1999, **33**, 54a.
9. AMB 2001, **35**, 7.
10. The COLUMBUS Investigators: N. Engl. J. Med. 1997, **337**, 657.
11. Simonneau, G., et al. (THÉSÉE Study Group = **T**inzaparine ou **HE**parine **S**tandard: **E**valuations dans L **E**mbolie Pulmonaire: N. Engl. J. Med. 1997, **337**, 663.
12. Levine, M., et al.: N. Engl. J. Med. 1996, **334**, 677.
13. Koopman, M.M.W., et al.(TASMAN Study Group): N. Engl. J. Med. 1996, **334**, 682.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

14. Warkentin, T.E., und Kelton, J.G.: N. Engl. J. Med. 2001, **344**, 1286; s.a.AMB 2001, **35**, 36a.

Tabelle 3
Anpassen der UFH-Dosis an die APTT*. Perfusor-Spritze: 25000 I.E. UFH in 50 ml (2 ml/h)

APTT (normal 27-35 sec)	**Wiederholungsbolus** (I.E.)	**Infusionsstopp** (in Minuten)	**Änderung der Infusionsrate** (ml/h)	**Zeitpunkt der nächsten APTT-Kontrolle**
< 50	5000	0	+ 0,3	6 h später
50-59	0	0	+ 0,2	6 h später
60-85 (= Zielbereich)**	0	0	0	am nächsten Morgen
86-95	0	0	- 0,1	am nächsten Morgen
96-120	0	30	- 0,2	6 h später
> 120	0	60	- 0,3	6 h später

* = Startbolus: 5000 I.E. UFH i.v. gefolgt von 25000-35000 I.E. UFH über die nächsten 24 h; erste Kontrolle der APTT nach 6 h; Dosisanpassung s. Tabelle. ** = Der Therapiebereich von 60-85 sec entspricht einem Heparin-Spiegel von 0,35-0,7 I.E./ml bezogen auf die Anti-Faktor-Xa-Aktivität. APTT = Aktivierte partielle Thromboplastinzeit. Bei Verwendung von NMH richtet sich die Dosis nach dem Körpergewicht. Dosierungs-Tabellen finden sich in den Fachinformationen zu den einzelnen NMH-Präparaten.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.