

Gefäßmedizin Zeitschrift für

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

Behandlung bei akuter tiefer Beinvenenthrombose und Pulmonalembolie

Canova CR

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2014;

11 (3), 15-21

Homepage:

www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
für Phlebologie und
dermatologische Angiologie**



**Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin**



**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)**



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

SITZ GUT, TUT GUT!

EINFACH SCHLUSS MIT
HÄMORRHOIDALLEIDEN!

EASY-TO-USE
AKUT
THERAPIE

✓ Einfache Einnahme

✓ Auf eine Akut-Therapie abgestimmt

✓ Wirkt gezielt von innen



Eine Innovation von Dioscomb®, **Österreichs Nr. 1** bei Venenpräparaten*

*IQVIA Hinausverkauf aus der Apotheke in Einheiten YTD April 2026

Fachkurzinformation: Bezeichnung des Arzneimittels: Dioscomb® 1000 mg Filmtabletten; **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 1000 mg mikronisierte Flavonoide, bestehend aus 900 mg Diosmin und 100 mg anderen Flavonoiden, dargestellt als Hesperidin. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Magnesiumstearat, Talkum, Maisstärke, Gelatine, mikrokristalline Zellulose (Typ 102). Filmüberzug: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172), Macrogol 3350, partiell hydrolysiertes Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Maltodextrin, Guargalactomannan (E412), Hypromellose (E464), mittelkettige Triglyzeride. **Anwendungsgebiete:** Dioscomb ist bei Erwachsenen angezeigt zur: Behandlung von chronischer Veneninsuffizienz der unteren Extremitäten bei folgenden funktionellen Symptomen: schwere Beine und Schwellungen, Schmerzen, nächtliche Krämpfe der unteren Extremitäten. Symptomatische Behandlung von akuten Hämorrhoidalbeschwerden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Kapillarstabilisierende Mittel; Bioflavonoide, Diosmin, Kombinationen. ATC-Code: C05CA53. **Inhaber der Zulassung:** ExtractumPharma zrt. H-1044 Budapest, Megyeri út 64. Ungarn. **Zulassungsnummer:** 141737 **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 07/2024; **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Über Wirkung und mögliche unerwünschte Wirkungen dieses Arzneimittels informieren Gebrauchsinformation, Arzt oder Apotheker.

ERWO
P H A R M A

Behandlung bei akuter tiefer Beinvenenthrombose und Pulmonalembolie

C. R. Canova

Kurzfassung: Venöse Thromboembolien (VTE) umfassen die Manifestationsformen der Lungenarterienembolie oder Pulmonalembolie (PE). Venöse Thrombosen (VT) sind am häufigsten in der unteren Extremität lokalisiert, sie kommen regelmäßig mit einer jährlichen Inzidenz von 0,1–0,3 % vor und können beim Vorliegen einer PE fatal enden. Das Therapieziel der Antikoagulation in der Akutphase ist das Verhindern der Thrombose- und PE-Ausdehnung. Bei hämodynamischer Instabilität aufgrund von PE muss lysiert werden. Das Therapieziel bei VTE außerhalb der Akutphase ist mittelfristig die Verhinderung von Rezidiven und längerfristig das Verhindern chronischer postthrombotischer Folgen wie der Claudicatio intermittens venosa und chronischer venöser Stasefolge wie Ulcus cruris. Dies kann neben der langfristigen Kompressionstherapie in speziellen Situationen wie der ilio-femorale oder deszendierenden Beckenbeinvenenthrombose durch thrombusentfernende Maßnahmen operativ oder auch kathetertechnisch erreicht werden. Die VTE-Therapie ist heute anspruchsvoller geworden, da verschiedene Manifesta-

tionsformen und Umstände des Auftretens die Wahl der Therapie und Dauer der Antikoagulation beeinflussen. Differenzierte und interdisziplinäre Beurteilungen und Abwägen der verschiedenen Therapiemodalitäten sind zielführend.

Schlüsselwörter: Venöse Thromboembolie, Pulmonalembolie, Lungenarterienembolie, ilio-femorale Thrombose, deszendierende Beckenbeinvenenthrombose, Antikoagulation, Lysetherapie, kathetertechnische thrombusentfernende Therapie

Abstract: Treatment of Acute Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Venous thromboembolism (VTE) describes deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) emerging mostly of thrombosis of the lower limb. It is a common disorder with an estimated annual incidence of 0.1–0.3% and can be fatal in case of massive or submassive PE. Anticoagulant treatment goal in the acute phase is to prevent extension of DVT and/or PE. First line therapy in high risk PE is systemic intravenous throm-

bolytic treatment. Another reason to treat is prevention of VTE recurrences and prevention of postthrombotic morbidity e. g. as intermittent venous claudication because of persistent iliac vein occlusion or as chronic venous ulcers because of postthrombotic vein valve insufficiency and venous hypertension. Beside compression therapy the invasive thrombus removal approaches by surgical thrombectomy or today more often by catheter-directed therapy (CDT) lead to a markedly better outcome correlating with load of residual thrombus especially in ilio-femoral DVT. VTE treatment becomes challenging because of different treatment possibilities and the different aspects of risk stratification in the acute and longterm course. Knowhow of conventional and newer including invasive treatment strategies is needed. **Z Gefäßmed 2014; 11 (3): 15–21.**

Key words: venous thromboembolism, pulmonary embolism, ilio-femoral deep vein thrombosis, anticoagulation, systemic intravenous thrombolytic treatment, catheter-directed therapy (CDT)

■ Hintergrund

Die Bezeichnung „venöse Thromboembolie (VTE)“ fasst mögliche Manifestationsformen wie Venenthrombosen (VT) und Lungenarterienembolien oder Pulmonalembolie (PE) als eine Krankheitsentität zusammen. Sie kommen regelmäßig mit einer jährlichen Inzidenz von 0,1–0,3 % vor und können bei Vorliegen von PE fatal enden. Der Begriff VTE impliziert einen ätiologischen Zusammenhang und eine Gemeinsamkeit der Risikokonstellationen und Risikofaktoren, aber auch eine Gemeinsamkeit der Behandlungsmöglichkeiten. Diese sind heute vielfältig und differenziert, sodass die Beurteilung in der Akutphase wie auch im Verlauf der Behandlung individuell auf die Patientensituation angepasst und auch interdisziplinär abgestimmt werden soll.

Daneben haben wir uns an Richtlinien und Leitlinien zu orientieren, die in den USA und in europäischen Ländern den ortsüblichen Standards angepasst werden können.

Das Ziel dieses Artikels ist es, die verschiedenen Therapieoptionen anhand von evidenzbasierten Empfehlungen zu beleuchten und zu werten.

■ Behandlungsziele beim Vorliegen einer venösen Thromboembolie

Grundsätzlich soll eine venöse Thromboembolie bildgebend gesichert sein, bevor eine entsprechende Behandlung begonnen wird. Als bildgebende Abklärung werden vor allem die sonographische Dokumentation einer Thrombose jeglicher Lokalisation und jeglichen Ausmaßes, je nach Möglichkeit die sonographische Darstellung von Lungenarterienembolien (PE), der computertomographische Nachweis von Lungenarterienembolien oder Thrombosen der V. cava/Beckenbeinvenen oder der szintigraphische Nachweis von Lungenarterienembolien angewendet. Weniger häufig kommen der computer- oder magnetresonanztomographische und der phlebographische Nachweis von Beinvenenthrombosen zur Anwendung. Das Behandlungsziel der venösen Thromboembolie in der Akutphase ist die Verhinderung der Thromboseausdehnung und der Lungenarterienembolien – wobei bereits 50–60 % der Patienten mit Beinvenenthrombosen zum Thrombosediasenzeitpunkt Lungenarterienembolien aufweisen [1] – sowie im Verlauf die Verhinderung eines Rezidivereignisses. Außerdem haben wir heute den Anspruch, die postthrombotischen Folgen nach Beckenbeinvenenthrombosen, wie Claudicatio intermittens venosa oder chronische venöse Insuffizienzzeichen an der Haut – etwa Pigmentverschiebungen –, die Atrophie blanche und Ulcera cruris zu verhindern. Durch unsere therapeutischen Maßnahmen wollen wir deshalb nicht mehr nur die weitere Ausdehnung der Thrombosen und Lungenarterienembolien begrenzen, sondern, wenn möglich, die Thrombusmasse reduzieren und je nach Situation sogar entfernen.

Eingelangt und angenommen am 14. Juli 2014

Aus der Praxis Angiologie Graubünden/Chur und dem Spital Schiers

Korrespondenzadresse: Dr. med. Corina R. Canova, Angiologie Graubünden/Chur, Abteilung Gefäßmedizin, Spital Schiers, CH-7000 Chur, Masanserstraße 2; E-Mail: corina.canova@angio-gr.ch

■ Behandlungsmöglichkeiten der venösen Thromboembolie

Heute stehen uns verschiedene medikamentöse, antikoagulierende Optionen zur Verfügung. Seit 1960 [2] ist die Behandlung von venösen Thromboembolien Pflicht, placebokontrollierte Studien sind nicht mehr opportun.

Als antikoagulierende Substanzen stehen uns Medikamente, die auf die plasmatische Gerinnung wirken, zur Verfügung.

Heparin wurde 1916 vom Medizinstudenten McLean aus der Leber (Hepar) extrahiert und 1918 von seinem Lehrer Howell als Heparin bezeichnet, die ersten Versuche am Menschen sind mit 1935 datiert [3, 4]. Heparine sind körpereigene Polysaccharide, die gerinnungshemmend über Antithrombin III, das als Proteaseinhibitor die Gerinnungsfaktoren wie Thrombin (Faktor II) und Faktor Xa hemmt, wirken. Da Heparine nicht im Magen-Darmtrakt resorbiert werden, müssen sie parenteral (intravenös oder subkutan) verabreicht werden.

Heute stehen uns das unfractionierte ursprüngliche Heparin mit langen Polysaccharidketten (bis 30.000 Dalton) aus 18–70 Monosacchariden und die niedermolekularen Heparine mit einem Molekulargewicht zwischen 4000 und 6000 Dalton aus 18–20 Monosacchariden zur Verfügung. Beide wirken über die gleiche Pentasaccharid-Sequenz (vgl. Abbildung in: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199709043371007> [zuletzt gesehen 21.7.2014] [5]).

Seit 2002 ist als Weiterentwicklung der parenteralen Antikoagulantien mit Wirkung auf den Faktor II (Thrombin) und den Faktor Xa ein parenteral zu verabreichendes Pentasaccharid auf dem Markt. Es entstand als Weiterentwicklung der oben erwähnten „Heparin“-Polysaccharide durch Reduktion der Saccharidanzahl auf die antikoagulierende Fünfersequenz [6, 7].

Daneben verwenden wir seit 1941 zur oralen Antikoagulation Kumarinderivate, in Europa heute vor allem die Präparate Phenprocoumon mit langer Halbwertszeit und Acenocoumarol mit kürzerer Halbwertszeit [8, 9]. Diese wirken über die Hemmung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, wobei die Gerinnungsfaktoren innerhalb von 1–5 Tagen unterschiedlich rasch gehemmt werden (zuerst VII, dann IX, X und II). Dadurch tritt die volle antikoagulierende Wirkung frühestens nach 5 Tagen ein, während zu Beginn wegen einer zusätzlich hemmenden Wirkung auf das gerinnungshemmende Protein C initial eine prokoagulatorische Wirkung auftreten kann. Eine Antikoagulation mit einem Kumarinderivat soll deshalb zu Beginn – mindestens während der ersten 5 Tage, sicher aber solange, bis der Ziel-INR-Wert 24–48 Stunden erreicht ist – mit einem Heparinpräparat kombiniert werden.

Seit 2009 können wir „neue orale Antikoagulantien“ (NOAK) oder, heute häufiger „direkte orale Antikoagulantien“ (DOAK) bezeichnet, orale Anti-Faktor Xa und direkte orale Thrombininhibitoren einsetzen [10–14]. Der Vorteil dieser neuen oralen Antikoagulantien liegt darin, dass sie ohne Gerinnungskontrollen in einer fixen Dosis täglich verabreicht werden können, in ihrer kurzen Wirksamkeit mit rascher Steuerbarkeit für allfällige Interventionen sowie der Möglichkeit, das Medika-

ment in prophylaktischer oder therapeutischer Dosierung (wie wir es heute beim niedermolekularen Heparin kennen) einzusetzen. Die kurze Halbwertszeit kann aufgrund der kürzeren Wirkdauer auch ein Nachteil sein. Insbesondere bei unzuverlässiger Einnahme ist die antikoagulierende Wirkung rasch nicht mehr aktiv.

Neben der medikamentösen Behandlung wird bei der Beinvenenthrombose eine Kompressionstherapie empfohlen.

Medikamentöse Behandlung der venösen Thromboembolie

Die medikamentöse Behandlung der venösen Thromboembolie umfasst die Antikoagulation mit den oben erwähnten antikoagulierenden Substanzen (mit dem vordergründigen Ziel, das Thrombusausmaß zu begrenzen, das heißt, eine weitere Thromboseausdehnung zu verhindern) sowie die intravenöse Lysetherapie (mit dem vordergründigen Ziel, die Thrombusmaße zu reduzieren), die vor allem bei Lungenarterienembolien und heute nicht mehr bei Beckenbeinvenenthrombosen angewendet wird.

Die Antikoagulation bei Beckenbeinvenenthrombosen jeglichen Ausmaßes (auch Unterschenkelvenenthrombosen) und von Lungenarterienembolien darf heute noch mit einem Kumarinderivat überlappend mit Heparin erfolgen. Als Kumarinderivat wird bei uns vor allem Phenprocoumon und eher seltener Acenocoumarol (kürzere Halbwertszeit) verwendet [8, 9], weil evidenzbasiert wohl wegen der längeren Halbwertszeit die INR-Werte mit Phenprocoumon häufiger und stabiler im therapeutischen Bereich sind, sei es in Hausarztordinationen oder in Antikoagulationskliniken. Warfarin ist dem Phenprocoumon ebenbürtig, wird aber in Europa seltener verwendet. In der Regel wird niedermolekulares Heparin eingesetzt, sofern die Nierenfunktion mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsfraktion von > 30 ml/min vorhanden ist, weil sonst das Heparin kumuliert und die Blutungsgefahr steigt. Als Ziel sollen INR-Werte um 2,5 (Range 2,0–3,0) angestrebt werden [15, 16].

In verschiedenen Studien wurde die Ebenbürtigkeit der Wirksamkeit der neuen oder direkten oralen Antikoagulantien mit geringeren großen Nebenwirkungen (außer für gastrointestinale Blutungen) für die Behandlung der Beinvenenthrombosen und der Lungenarterienembolien gezeigt, sodass diese Substanzen jetzt auch für die Behandlung der venösen Thromboembolie als anerkannt betrachtet und die entsprechend bereits zugelassenen Substanzen wie Rivaroxaban (2 × 15 mg pro Tag für 3 Wochen und ab dann 20 mg pro Tag), Dabigatran (2 × 150 mg pro Tag) und Apixaban (2 × 10 mg pro Tag für 7 Tage, ab dann 2 × 5 mg pro Tag) in den entsprechenden Ländern eingesetzt werden dürfen [10–14]. Bei Niereninsuffizienz wird in Europa eine Dosisanpassung empfohlen (Tab. 1).

Die Dauer der Antikoagulation ist selbstredend bei jeder der verwendeten Substanzen gleich. Früher richtete sich die Dauer der Antikoagulation vor allem nach dem Ausmaß einer Thrombose und dem Vorliegen von Lungenarterienembolien, während heute mehr Gewicht auf die Umstände des Auftretens einer Thrombose – provoziert oder unprovoziert – und auf die Anzahl venöser thromboembolischer Ereignisse gelegt

Tabelle 1: Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz

Substanz	Kreatinin-Clearance > 50 ml/min	Kreatinin-Clearance 30–49 ml/min	Kreatinin-Clearance 15–29 ml/min
Rivaroxaban	15 mg 2 x für 3 Wochen dann 20 mg	15 mg 2 x für 3 Wochen dann 20 mg	15 mg 2 x für 3 Wochen dann 15 mg (vorsichtig!)
Dabigatran	150 mg 2 x	110 mg 2 x	nicht empfohlen
Apixaban	10 mg 2 x für 7 Tage dann 5 mg 2 x	Evt. Reduktion auf 2,5 mg Alter > 80 Jahre, Gewicht < 60 kg und Kreatinin < 133 µmol/L	nicht empfohlen < 15 ml/min

Tabelle 2: Therapiedauerempfehlungen

		Dauer der Antikoagulation	Zusatzargumente
Thromboseausmaß	– distal: Unterschenkel inklusive Muskelvenen – proximal: mit und ohne Lungenarterienembolie	– 3 Monate (wenn überhaupt antikoaguliert wird) – 3 Monate oder unbefristet – 3 Monate oder unbefristet	– unklar, in CH eher ja – hängt von Restthrombose ab (Sonographiekontrolle) – hängt von pulmonaler arterieller Druckerhöhung ab (Echokardiographiekontrolle)
Thrombosaufreten idiopathisch – provoziert	– provoziert (in Risikosituation) – idiopathisch – idiopathisch mit Blutungsrisiko	– 3 Monate (oder solange Risikosituation anhält) – min. 3 Monate oder unbefristet – 3 Monate	– Risiko-Nutzen abwägen
Thromboselokalisation	– rezidivierend unilokulär – rezidivierend multilokulär	– min. 3 Monate – unbefristet	
Patientencharakteristika	– keine Thrombophilie – Thrombophilie – Karzinom	– min. 3 Monate – unbefristet – längerfristig	– 1–5 Jahre

wird. Außerdem spielen die Stabilität der Antikoagulations-einstellung und die Zuverlässigkeit und Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme bei der Therapieentscheidung eine Rolle. Als empfohlene Mindaldauer wird mehrheitlich 3 Monate angegeben, während bei unprovozierten Thrombose- und Lungenembolieereignissen bereits bei Erstmanifestation eine unbefristete Antikoagulation zumindest erwogen werden soll, zumal ein Rezidivereignis bei fehlender und somit nicht-präventierbarer Risikosituation mit hoher Wahrscheinlichkeit zu erwarten ist [17]. Tabelle 2 zeigt eine Zusammenstellung möglicher Therapiedauerempfehlungen, angepasst an die Risikosituation und -konstellation. Jede Indikation zur längerfristigen unbefristeten Antikoagulation soll regelmäßig re-evaluiert werden. Karzinompatienten scheinen von einer Antikoagulation mit Heparinen während mindestens 6 Monaten zu profitieren [18], danach wird mit Kumarinderivaten bei aktiver Karzinomkrankung unbefristet und mindestens bis 6 Monate nach Erreichen einer kompletten Remission behandelt [17, 18]. Die neuen Antikoagulantien sind bei Karzinompatienten noch nicht untersucht worden.

Intravenöse systemische Lysetherapie bei Lungenarterienembolien

Lungenarterienembolien treten in der Regel als Folge von venösen Thrombosen auf. 50 % der Patienten mit proximaler Beinvenenthrombose weisen bereits bei Diagnosestellung der Thrombose Lungenarterienembolien auf, *vice versa* kann bei ca. 70 % der Patienten mit Lungenarterienembolien eine tiefe Beinvenenthrombose gefunden werden [19]. Obwohl wir

von einer Krankheitsentität sprechen, sind die Manifestationsformen nicht identisch. Rezidivereignisse nach Lungenarterienembolien sind 3× häufiger als nach Beinvenenthrombosen (Rezidivereignis als Lungenarterienembolie nach früherer Lungenarterienembolie ca. 60 % und nach früherer Beinvenenthrombose ca. 20 %) [1, 19–21]. Außerdem können Lungenarterienembolien in 7–11 % fatal enden. Deswegen sind neben den üblichen antikoagulierenden Methoden Akuttherapien, wie die intravenöse Lysetherapie zur Entlastung der rechtskardialen Druckerhöhung mit potenziellem Herz-Kreislaufstillstand, in Anwendung. Die Indikationsstellung zur intravenösen Lysetherapie hängt vom Schweregrad der Lungenarterienembolie ab. Verschiedene Stadieneinteilungen werden verwendet (Tab. 3, 4). Die Beschreibung nicht-massiv = „low risk“, submassiv = „intermediate risk“ und massiv = „high risk“ hat sich im Sinne einer Mortalitätsrisikoabschätzung und somit zur Lyseindikationsstellung etabliert [19, 22–24]. Bei submassiven (mittleres Risiko) und massiven (hohes Risiko) Lungenarterienembolien ist in der Akutphase die Durchführung einer Echokardiographie „bedside“ zeitsparend und diagnostisch. Submassive Lungenarterienembolien führen zu einer rechtskardialen Belastung bei noch stabiler Kreislaufsituation, während massive Pulmonalembolien zur hämodynamischen Instabilität führen. Die intravenöse Lysetherapie wird heute in der Regel mit rekombinantem tissue-Plasminogen-Aktivator (rtPA) parallel mit Heparin verabreicht (Tab. 5). Die Gabe von rtPA zeigte eine raschere angiographische und hämodynamische Verbesserung als Streptokinase oder Urokinase [25, 26].

Tabelle 3: Einteilungskriterien: Veränderungen der arteriellen Blutgase und der Hämodynamik. Einteilung nach: [Grosser KD. Akute Lungenembolie. Behandlung nach Schweregraden. Dtsch Arztebl 1988; 85: B587–B594].

Aufgrund von Veränderungen der arteriellen Blutgase und der Hämodynamik	
Grad I	– keine hämodynamischen Auswirkungen – keine pathologische arterielle Blutgase
Grad II	– mäßige hämodynamische Auswirkungen, d. h. pulmonaler arterieller Mitteldruck 15–20 mmHg – pathologische arterielle Blutgase: PaO ₂ erniedrigt, aber > 60 mmHg
Grad III	– hämodynamische Auswirkungen – pathologische arterielle Blutgase: PaO ₂ < 60 mmHg
Grad IV	– größere hämodynamische Auswirkungen, d. h. arterielle Hypertonie, Schock – pathologische arterielle Blutgase: Hypoxie, Hyper- oder Hypokapnie, pH-Entgleisung

pe mit Hirnblutungshäufigkeit von 2,0 % vs. 0,2 % und klinischer Verschlechterung bei nur 3,4 % in der konventionellen Antikoagulationsgruppe. Diese Resultate sprechen für ein zurückhaltendes Vorgehen bei Patienten mit intermediärem Risiko, das heißt bei submassiven Lungenarterienembolien. Die aktuellen Empfehlungen, bei diesen Patienten Lysetherapie nur bei Versagen der konventionellen Antikoagulation einzusetzen, kann derzeit unterstützt werden, obwohl eine Meta-Analyse im JAMA 2014 Hinweise darauf gibt, dass eine feinere Risikostratifizierung die statistischen Zahlen zugunsten der Lyse verändern würde – insbesondere wenn Patienten > 65 Jahre mit größerem Blutungsrisiko nicht mehr lysiert und damit aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen würden [27].

Katheterassoziierte Thrombolyse von Pulmonal-embolien

Die kathetergesteuerte Thrombolysetherapie, „catheter-directed therapy“ (CDT), umfasst verschiedene lokale Lysemög-

Tabelle 4: Schweregradeinteilung nach ESC. Mod. nach [19].

Klinische Situation	Frühsterblichkeit		
	niedrig (< 1 %)	mittel (3–15 %)	hoch (> 15 %)
Schock oder Hypotonie	nein	nein	ja (definiert Therapie)
RV-Dysfunktion	nein	nein/ja*	möglich
Troponin erhöht	nein	nein/ja*	möglich
Therapieart	Antikoagulation	Antikoagulation oder bei Versagen Lyse/invasiv	Thrombolyse oder Embolektomie
Therapieort	Ambulante Behandlung oder frühe Entlassung	Stationäre Behandlung, evt. Intensivtherapie	Stationäre Behandlung, Intensivtherapie

*mind. 1 der beiden Kriterien

Die thrombolytische Therapie gilt aufgrund der raschen Verbesserung der hämodynamischen Situation heute bei massiven = Hochrisiko-Pulmonalembolien als Erstlinientherapie bei Patienten mit kardiogenem Schock oder persistierender Hypotonie mit wenigen absoluten Kontraindikationen, während diese Therapie bei geringem Risiko nicht empfohlen wird und die Datenlage bei intermediärem Risiko = submassiven Embolien noch unklar bleibt.

Die bislang größte Studie zur Lysetherapie bei intermediärem Risiko, die PEITHO-Studie, zeigt eine Mortalität in der Thrombolysegruppe von 1,2 % vs. 1,8 % in der Placebogrup-

pe mit Hirnblutungshäufigkeit von 2,0 % vs. 0,2 % und klinischer Verschlechterung bei nur 3,4 % in der konventionellen Antikoagulationsgruppe. Diese Resultate sprechen für ein zurückhaltendes Vorgehen bei Patienten mit intermediärem Risiko, das heißt bei submassiven Lungenarterienembolien. Die aktuellen Empfehlungen, bei diesen Patienten Lysetherapie nur bei Versagen der konventionellen Antikoagulation einzusetzen, kann derzeit unterstützt werden, obwohl eine Meta-Analyse im JAMA 2014 Hinweise darauf gibt, dass eine feinere Risikostratifizierung die statistischen Zahlen zugunsten der Lyse verändern würde – insbesondere wenn Patienten > 65 Jahre mit größerem Blutungsrisiko nicht mehr lysiert und damit aus dem Studienkollektiv ausgeschlossen würden [27].

Chirurgische pulmonale Embolektomie

Die erste erfolgreiche chirurgische pulmonale Embolektomie wurde 1924 durchgeführt. Solche Eingriffe waren reserviert für Lungenemboliepatienten mit Herz-Kreislaufstillstand und kardiopulmonaler Reanimation. Heute finden sie ihren Platz noch bei Patienten mit massiven Pulmonalembolien und ungenügendem Ansprechen auf die intravenöse Lysetherapie oder Kontraindikationen, wie zum Beispiel offenes Foramen ovale und intrakardiale Thromben [28, 29]. In spezialisierten kardiochirurgischen Zentren kann die Indikation je nach lokaler Situation etwas breiter gestellt werden.

Thrombusreduzierende/thrombusentfernende Therapien der Beckenbeinvenenthrombosen

Das Behandlungsziel der thrombusentfernenden Therapie bei Beckenbeinvenenthrombosen ist neben der Verhinderung der Thromboseausdehnung vor allem die Verbesserung der Langzeitprognose betreffend chronischer venöser Stasefolgen bis hin zum Ulcus cruris venosum und betreffend hämodynamischer Folgen im Sinne der Claudicatio intermittens venosa

Tabelle 5: Lyseschemata bei Pulmonalembolien. Mod. nach [19].

Verbreichungsart und Dosis	
Streptokinase	– 250.000 IE als Ladedosis über 30 Minuten – Gefolgt von 100.000 IE/h während 12–24 Stunden unter Gerinnungskontrollen – Beschleunigtes Schema: 1,5 Mio IE über 2 Stunden i. v.
Urokinase	– 4400 IE als Ladedosis über 10 Minuten – Gefolgt von 4400 IE/h während 12–24 Stunden unter Gerinnungskontrollen – Beschleunigtes Schema: 3 Mio IE über 2 Stunden i. v.
rtPA	– 100 mg über 2 Stunden – oder 0,6 mg/kg KG über 15 Minuten (maximale Dosis 50 mg)

bei nicht-rekanalisierten Beckenvenenthrombosen und, wenn möglich, die Reduktion des Rezidivrisikos.

Als Behandlungsansätze werden die intravenöse Langzeitlysebehandlung und neu in Analogie zu den Lungenarterienembolien neben der chirurgischen Thrombektomie auch kathetergesteuerte Thrombolysetherapie mit verschiedenen lokalen Lysemöglichkeiten – wie die pharmakologische Thrombolyse, die Thrombusfragmentation – kombiniert pharmakomechanisch (Thrombolyse, Thrombusfragmentation und ultraschall-unterstützt z. B. EKOS) die perkutane Thrombektomie und die Ballonangioplastie und Stenteinlage untersucht und diskutiert.

Die intravenöse Lysetherapie der Beckenbeinvenenthrombose scheint zwar das Potenzial zu haben, postthrombotische Folge zu verhindern, jedoch zum Preis ausgedehnter Blutungsnebenwirkungen und wird heute aufgrund schonenderer Verfahren nicht mehr empfohlen [30].

Die chirurgische Thrombektomie der Beckenbeinvenenthrombose, insbesondere kombiniert mit einer lokalen Lysetherapie der femoralen bis poplitealen Venen und eventuell kombiniert mit einer intraoperativen Stenteinlage bei allfälligem Beckenvenensporn, ist eine heute noch gängige Möglichkeit der invasiven thrombusentfernenden kombinierten Behandlung [31].

Als neuere Methoden stehen die kathetertechnisch wenig invasiven, perkutanen, thrombusentfernenden Techniken zur Verfügung, die, wie oben erwähnt, im englischen Sprachgebrauch als „catheter-directed therapy“ (CDT) zusammengefasst werden. Diese vielversprechenden Behandlungsmöglichkeiten müssen aber ihre Wertigkeit noch in Studien beweisen, es muss die Wirksamkeit gegenüber Risiko und Kosten abgewogen werden. Die Problematik der vorliegenden und wahrscheinlich auch der zukünftigen Studien ist einerseits die Indikationsstellung zur invasiven Thrombosebehandlung, andererseits die Logistik einer anspruchsvollen und apparatetechnisch hochspezialisierten Therapie und nicht zuletzt die oft

nicht vergleichbare individuelle klinische Präsentation eines Thrombosepatienten. Alle diese Argumente haben dazu geführt, dass die randomisiert durchgeführten Studien heterogen in der Patientenpopulation und auch im therapeutischen Vorgehen mit deutlichen methodologischen Mängeln den heutigen Anforderungen von evidenzbasierten Daten nicht entsprechen können [32, 33].

Evident ist aber, dass das Ausmaß der Thrombusentfernung parallel mit der Reduktion der postthrombotischen Morbidität geht. Die postthrombotischen Stasefolgen nach CEAP und die Lebensqualität nach Villalta-Score korrelieren direkt mit dem Ausmaß des residuellen Thrombus nach kathetergesteuerter Thrombolyse bei ilio-femorale Beinvenenthrombosen [34].

Die Rezidivhäufigkeit wird beeinflusst durch die Art der Thrombosemanifestation. Mit vermehrten Rezidiven rechnen wir in steigender Häufigkeit (1,5–4-fach erhöht) bei männlichem Geschlecht, bei geringem transienten Risiko, bei idiopathisch aufgetretener venöser Thromboembolie, bei rezidivierenden und multilokulären Ereignissen, bei der ilio-femorale Lokalisation, bei Karzinomen und bei Thrombophilien, insbesondere dem Antiphospholipid-Antikörpersyndrom (APLA) [35]. Von diesen Rezidivprädiktoren kann invasiv einzig bei der ilio-femorale Thromboselokalisation mit vorliegendem Beckenvenensporn wirklich kurativ gewirkt werden.

Mit oben genannten Behandlungszielen vor Augen – Reduktion der Thromboseausdehnung, Reduktion des Rezidivrisikos, Reduktion postthrombotischer Stasefolgen – stellt sich die Frage, welcher Patient konventionell antikoagulatorisch und welcher Patient invasiv, heute vorzugsweise kombiniert kathetertechnisch, pharmakomechanisch behandelt werden soll, beziehungsweise welcher Patient von einer invasiven Therapie akut und mittel- bis langfristig profitiert.

Zur Beantwortung dieser Frage – bei zurückhaltender Indikationsstellung zur invasiven Therapie – hilft uns die Erkenntnis,

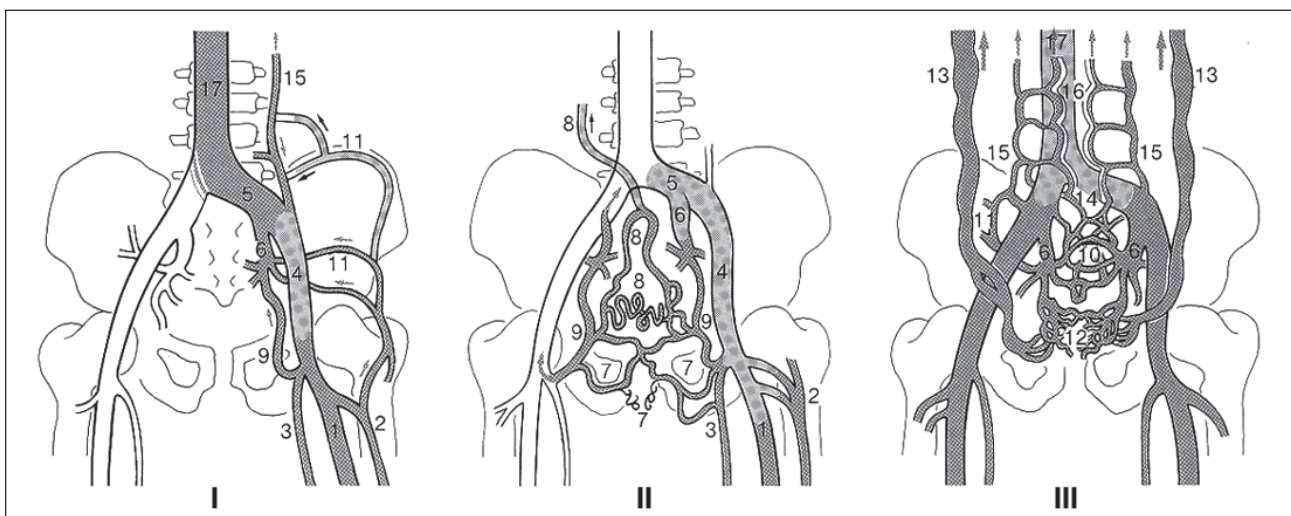


Abbildung 1: Thrombose: Kollateralisation. Typische Abflussbefunde bei distalem (I), komplettem (II), einseitigem äußeren Beckenvenenverschluss und bei beiderseitigem proximalen Verschluss mit Einbeziehung der unteren Hohlvene (III). 1. V. femoralis; 2. V. femoris profunda; 3. V. saphena magna; 4. V. iliaca externa; 5. V. iliaca communis; 6. V. iliaca interna; 7. Vv. pubicae et pudendales; 8. Vv. epigastricae et inf. mit Anschluss; 9. V. obturatoria; 10. Plexus praesacralis; 11. Vv. gluteales inf. et sup.; 12. Plexus uterinus et ovaricus (Pl. uterovesicalis); 13. Gonadalvene (V. ovarica/testicularis); 14. Anastomosen zum Plexus epiduralis; 15. V. lumbalis ascendens; 16. Plexus epiduralis; 17. V. cava inferior. Nachdruck aus: [Weber J et al. Funktionelle Phlebologie: Phlebologie, Funktionstests, interventionelle Radiologie. Thieme Verlag, Stuttgart; New York; 1990; 421]; mit freundlicher Genehmigung des Thieme Verlags.

dass femorale bis popliteale Beinvenenthrombosen basierend auf den unterschiedlichen klinischen Verläufen nicht gleichzusetzen mit und wahrscheinlich auch nicht gleich zu behandeln sind wie die ilio-femorale deszendierenden Beckenbeinvenenthrombosen [36]. Diesen liegt vor allem bei jungen Patienten oft eine anatomische Anlagevariante oder eine ilio-kavale Anomalie zugrunde, die nach Thrombusentfernung kathetertechnisch mit Stenteinlage behandelt werden kann.

Die Indikation zur invasiven thrombusentfernenden Therapie mit wenn möglich gleichzeitiger Behandlung einer zugrundeliegenden anatomischen Ursache im V. cava- und Beckenvenenbereich soll heute bei der deszendierenden Beckenbeinvenenthrombose erwogen werden. Bei diesen Thrombosen kann betreffend Rezidivrisiko, Lebensqualität inklusive Arbeitsfähigkeit und damit verbundenen sozio-ökonomischen Folgen und postthrombotischer Morbidität durch eine adäquate thrombusentfernende Therapie mit selbstredend nachfolgender oraler Antikoagulation für mindestens 3 Monate der größte Nutzen erreicht werden.

Die anatomische Situation der ilio-femorale Venen ist anspruchsvoll und variantenreich, wie auch das entsprechende Kollateralisierungspotenzial (Abb. 1). Die Beurteilung der Einzelsituation braucht entsprechende Kenntnisse und Erfahrung. Die Therapieindikation soll im interdisziplinären Team (Chirurgie und interventionelle Angiologie/Radiologie) gestellt werden. Diese hochspezialisierte Therapie soll an Orten mit entsprechenden klinischen, apparatetechnischen und invasiven Kenntnissen und nach Möglichkeit an Studien oder mindestens Register angeschlossen erfolgen. Die Wahl der thrombusentfernenden Therapie richtet sich nach den örtlichen Möglichkeiten, wobei heute die kathetertechnischen ultraschallunterstützten pharmakomechanischen Methoden Vorteile aufzuweisen scheinen. Ob die invasive Behandlung auch auf ascendierende Thrombosen ausgedehnt werden soll, ist heute noch fraglich und in der Literatur nicht gestützt.

■ Zusammenfassung

Die Behandlung der venösen Thromboembolie ist vielschichtig und differenziert geworden. Die venöse Thromboembolie umfasst als Krankheitsentität die venösen Thrombosen (am häufigsten Thrombosen der unteren Extremität) und die Lungenarterienembolien (Pulmonalembolien). Die Pulmonalembolien sind häufig bei Beinvenenthrombosen vorhanden und können in 10 % der Fälle fatal enden. Eine intravenöse Lysebehandlung ist bei Pulmonalembolien mit hohem Risiko heute Erstwahltherapie mit nachfolgender Antikoagulation. Zur Antikoagulation stehen uns herkömmliche Antikoagulantien, wie das parenteral zu verabreichende Heparin und die oralen Kummerinderivate, sowie neuere Substanzen, wie das parenterale Pentasaccharid Fondaparinux und die direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) wie Anti-Faktor Xa oder direkte Thrombinhemmer, zur Verfügung. Die Thrombosen der unteren Extremität werden heute nach Schweregrad und Ausdehnung vorzugsweise in ilio-femorale oder deszendierende Beckenbeinvenenthrombosen und ascendierende oder femorale/popliteale/kruale und isolierte Unterschenkelvenenthrombosen unterschieden.

Meist sind eine Antikoagulation und eine Kompressionstherapie ausreichend, wobei sich die Dauer der Antikoagulation nach Patientencharakteristika (persistierende Risikosituation?), Art des Auftretens (idiopathisch oder provoziert) sowie Häufigkeit (Rezidiv unilokulär oder multilokulär) orientiert. Bei den ilio-femorale Thrombosen sind postthrombotische Folgen wie Claudicatio intermittens venosa, Stasefolgen wie Ulcus cruris venosum, persistierende Beschwerden, Rezidive und Arbeitsfähigkeitseinschränkung häufig. Deswegen und aufgrund häufig vorhandener zugrundeliegender anatomischer Varianten ilio-kaval wird heute eine invasive thrombusentfernende Therapie mit gleichzeitiger Behandlung bei vorliegender anatomischer Variante grundsätzlich empfohlen. Diese soll interdisziplinär abgestützt und an Orten mit entsprechender Erfahrung und apparatetechnischer Ausrüstung erfolgen.

■ Relevanz für die Praxis

- Unter dem Begriff „venöse Thromboembolie“ wird ein großes Spektrum unterschiedlicher klinischer Situationen von unterschiedlicher klinischer Relevanz (Akutgefäß und Spätfolgen) zusammengefasst.
- Darstellen der unterschiedlichen Behandlungsmöglichkeiten der venösen Thromboembolie
- Das evidenzbasierte Behandlungsspektrum soll individuell auf die Patientensituation angepasst zur Anwendung kommen.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin bestätigt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107 (23 Suppl 1): I22–I30.
2. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism – a controlled trial. *The Lancet* 1960; 1309–12.
3. McLean J. The thrombolytic action of cephalin. *Am J Physiol* 1916; 41: 250.
4. Howell WH, Holt E. The new fractions in blood coagulation. Heparin and proanthrombin. *Am J Physiol* 1918; 47: 328–41.
5. Jeffrey I, Weitz MD. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688–99.
6. Barrowcliffe TW, Johnson A, Eggleton CA, Kemball-Cook G, Thomas DP. Anticoagulant activities of high and low-molecular-weight heparins fractions. *Br J Haematol* 1979; 41: 573–82.
7. Weitz JI. Drug Therapy: Low molecular weight heparin. *N Engl J Med* 1997; 337: 688–99.
8. Fihn SD, Gadisseur AAP, Rosendaal FR, et al. Comparison of Control and Stability of oral Anticoagulation Therapy using Acenocoumarol versus Phenprocoumon. *Thromb Haemost* 2003; 90: 260–6.
9. Laporte S, Quenet S, Mismetti P, et al. Compliance and Stability of INR of two oral Anticoagulants with different Half-lives: a randomised trial. *Thromb Haemost* 2003; 89: 458–67.
10. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. EINSTEIN Investigators: Oral Rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–510.
11. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, et al. EINSTEIN-PE Investigators: Oral Rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–97.
12. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799–808.
13. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, et al; PLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699–708.
14. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, et al; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129: 764–72.
15. Ridker PM, Goldhaber SZ, Glynn RJ, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348: 1425–34.
16. Kearon C, Ginsberg JS, Gent M, et al. 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: 631–9.
17. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Guttermann DD, Schünemann HJ for the American

- College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. *Chest* 2012; 141 (Suppl): 7s–47s.
18. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation* 2012; 126: 448–54.
19. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC): Torbicki A, Perrier A, Bassand JP, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008; 29: 2276–315.
20. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002; 122: 1440–56.
21. Moser KM, Fedullo PF, Littejohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994; 271: 223–5.
22. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002; 88: 407–14.
23. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Estimated case fatality rate of pulmonary embolism, 1979 to 1998. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1197–9.
24. Busse LW, Vourlekis JS. Submassive pulmonary embolism. *Crit Care Clin* 2014; 30: 447–73.
25. Meyer G, Sors H, Charbonnier B, Kasper W, Bassand JP, et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 239–245.
26. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, Markis J, Sharma GV, et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988; 2: 293–8.
27. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA* 2014; 311: 2414–21.
28. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legallery P, Didier-Petit K, et al. Management of unsuccessful thrombolysis after acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2007; 80: 184–8.
29. Yalamanchili K, Fleisher AG, Lehrman SG, Axelrod HI, Lafaro RJ, et al. Open pulmonary embolectomy for treatment of major pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 2004; 129: 1018–23.
30. Watson LI, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD002783.
31. Blättler W, Jon Larijader H, Schmidli J, et al. Combined regional thrombolysis and surgical thrombectomy for treatment of iliofemoral vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2004; 40: 620–5.
32. Aharifi M, Mehdipour M, Sharifi J, et al. Endovenous therapy for deep venous thrombosis: the Torpedo trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 76: 316–25.
33. Ender T, Haig Y, Sandset PM, et al. on behalf of the CaVenT Study Group. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 31–8.
34. Comerota AJ, Grewal N, Assi Z, et al. Postthrombotic morbidity correlates residual thrombus following catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2012; 55: 768–73.
35. Henke PK, Comerota AJ. Update on etiology, prevention and therapy of postthrombotic syndrome. *J Vasc Surg* 2011; 53: 500–9.
36. Meissner MH, Gloviczki P, Wakefield TW. Early Thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: Clinical Practice Guidelines of the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2012; 55: 1449–62.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung