

Bad Krozingen, im Dezember 2010

Liebe Kolleginnen und Kollegen,  
meine Damen und Herren,

*in den letzten Jahren hat sich die Indikation zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern ausgeweitet, vor allem seit wir gelernt haben, dass paroxysmales Vorhofflimmern genauso schwer wiegt wie permanentes Vorhofflimmern. Zur Abschätzung, ob in Einzelfällen doch auf eine Antikoagulation verzichtet werden kann, hat uns der CHADS<sub>2</sub>-Score gute Dienste geleistet.*

*Aufgrund neuerer Analysen wurde der CHADS<sub>2</sub>-Score in den neueren ESC-Leitlinien nun auf den CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score ausgeweitet. Die wichtigsten Unterschiede zum CHADS<sub>2</sub>-Score liegen in der Höherbewertung des Alters sowie in der Einbeziehung von Geschlecht und begleitender vaskulärer Erkrankung. Gemäß dem Euro Heart Survey besteht entsprechend dem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score bei über 70 % der Patienten mit Vorhofflimmern eine klare Indikation zur Antikoagulation, während dies nach dem CHADS<sub>2</sub>-Score nur bei knapp unter 50 % der Patienten der Fall gewesen wäre. Die neuen Leitlinien der ESC weiten somit die Indikation zur Antikoagulation bei Vorhofflimmern weiter aus.*

*Eine zusätzliche Neuerung liegt darin, dass Aspirin in keinem Fall mehr die bevorzugte Therapie ist. Bei CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scores von 0 – 1 wird Aspirin zwar noch als Therapieoption in Betracht gezogen, bevorzugt wird jedoch die Antikoagulation bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von 1 bzw. keine antithrombotische Therapie bei einem CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von 0.*

*Die neuen Leitlinien bieten auch einen Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos an und unterstreichen damit, dass im Einzelfall immer eine individuelle Entscheidung getroffen werden muss, die sowohl das thrombotische Risiko als auch das Blutungsrisiko mit einbezieht. Eine umfassende Darstellung und Diskussion der neuen Leitlinien finden Sie in diesem Heft im Beitrag von Dr. Allgeier, den ich zur Lektüre empfehle.*

*Mit den besten Wünschen zu den bevorstehenden Festtagen*

Ihr

Franz-Josef Neumann

**Fortbildung**

**4**

*Thromboembolie bei Vorhofflimmern  
Teil 1: Neue Risikoscores  
(ESC-Leitlinie 2010)*

**Frühbesprechung**

**11**

*Visuelle Halluzinationen und Sopor  
in der Kardiologie*

**17**

*Zusammenfassung der diesjährigen  
neuen S2-Leitlinien „Diagnostik und  
Therapie der Venenthrombose und  
der Lungenembolie“*

# Thromboembolie bei Vorhofflimmern

## Teil 1: Neue Risikoscores (ESC-Leitlinie 2010)

J. Allgeier

### Epidemiologische Daten

Vorhofflimmern ist mit einer Prävalenz von 1-2 % in den Industrieländern die häufigste Herzrhythmusstörung. Die Prävalenz steigt mit dem Alter von < 0,5 % bei den unter 50-Jährigen auf über 10-15 % bei den über 80-Jährigen (1). Jede vierte Person, die das 40. Lebensjahr erreicht, wird im weiteren Verlauf des Lebens Vorhofflimmern entwickeln. Insgesamt wird die Anzahl der Vorhofflimmer-Patienten in den nächsten Jahren mit steigendem Durchschnittsalter deutlich zunehmen (2). Vorhofflimmern ist neben der damit verbundenen Symptomatik (Palpitationen, Schwindel, eingeschränkte Leistungsfähigkeit und Lebensqualität) mit einer Verdoppelung der Mortalität und einer ca. 5-fach erhöhten Rate an Schlaganfällen assoziiert (3). Etwa 20 % aller Schlaganfälle sind auf Vorhofflimmern zurückzuführen, weltweit sind das bis zu 3 Millionen Ereignisse pro Jahr (4, 5). Dabei verlaufen die kardioembolisch beding-

ten Schlaganfälle häufig besonders schwer mit bleibenden Behinderungen. Das Risiko ist unabhängig davon, ob permanentes, rezidivierend persistierendes oder paroxysmales Vorhofflimmern vorliegt (6, 7).

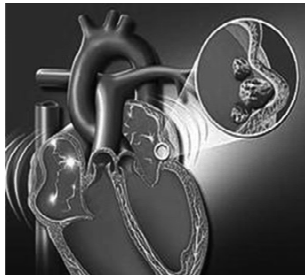
Analysen der Daten verschiedener Kohorten von Vorhofflimmer-Patienten und der nicht antithrombotisch behandelten Patienten in klinischen Studien haben eine ganze Reihe von Risikofaktoren für ein thromboembolisches Ereignis bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern identifizieren können (8, 9) (siehe Tabelle 1).

### Der CHADS<sub>2</sub>-Score

Verschiedene Score-Systeme zur Risikoabschätzung und damit Hilfestellung zur Indikationsstellung für eine antithrombotische Therapie wurden in den letzten zwei Jahrzehnten publiziert. Nach dem Motto „...keep it simple“ hat sich in den Leitlinien und in der klinischen Praxis in den letzten Jahren der rein klinisch orientierte CHADS<sub>2</sub>-Score (siehe Tabelle 2) etab-

**Tabelle 1:** Klinische und echokardiographische Kriterien zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern (RR = relatives Risiko)

KLINISCHE KRITERIEN	ECHO-KRITERIEN
Schlaganfall/TIA (RR 2,5)	LV-Funktion
Alter (pro 10y) (RR 1,4)	LA-Größe/-Funktion
Diabetes (RR 1,7)	Spontan-Kontrast (RR 3,7)
Hypertonie (RR 1,6)	LAA-Fluss <20 cm/s (RR 1,7)
Herzinsuffizienz (RR 1,4)	Aortale Plaques (RR 2,1)



liert. Er wurde 2001 an einer Population von Vorhofflimmer-Patienten der Vorhofflimmer-Investigators und der SPAF-Kohorte (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) abgeleitet und validiert (10). Mit steigender Punktzahl nimmt das Risiko für einen Schlaganfall ohne antithrombotische Therapie zu (siehe Tabelle 3). Nach den Leitlinien der American Heart Association (AHA) und der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) 2006 (11) besteht bei einem CHADS<sub>2</sub>-Score  $\geq 2$  (hohes Schlaganfallrisiko) die Indikation zur oralen Antikoagulation (Ziel-INR 2,0-3,0). Bei niedrigem Risiko (Score 0) ist ASS oder keine Therapie indiziert, bei mittlerem Risiko (Score

1) ist - je nach individueller Einschätzung und Blutungsrisiko - alternativ ASS oder eine orale Antikoagulation möglich. Die SPAF-Arbeitsgruppe hat in einem Vergleich des CHADS<sub>2</sub>-Score mit anderen Score-Systemen festgestellt, dass die Kategorisierung von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern zum Teil zu erheblich unterschiedlichen Ergebnissen führt. Insgesamt war der prädiktive Wert bezüglich der korrekten Vorhersage des Schlaganfallrisikos nur moderat (c-Statistik  $\approx 0,6$ ) (12).

### Ein neuer Score?

In der bisher nur online publizierten ESC-Leitlinie 2010 (13) zur Therapie des Vorhofflimmerns wird jetzt ein aktualisierter Risikoscore vorgestellt. Dabei haben folgende Überlegungen und aktuelle Studienergebnisse die Autoren zur Modifikation des CHADS<sub>2</sub>-Score veranlasst:

- Frauen mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern haben im Vergleich zu Männern ein erhöhtes thromboembolisches Risiko (relatives Risiko 1,6 bis 1,9). Das zeigen die Daten verschiede-

**Tabelle 2:** CHADS<sub>2</sub>-Score (10)

	Points
Congestive Heart Failure	1
Hypertension	1
Age > 75	1
Diabetes	1
Stroke/TIA	1

**Tabelle 3:** Schlaganfallrisiko nach dem CHADS<sub>2</sub>-Score

CHADS <sub>2</sub> -Score	Patients (n=1733)	Adjusted stroke rate (%/year) (95 % confidence intervall)
0	120	1,9 (1,2 - 3,0)
1	463	2,8 (2,0 - 3,8)
2	523	4,0 (3,1 - 5,1)
3	337	5,9 (4,6 - 7,3)
4	220	8,5 (6,3 - 11,1)
5	65	12,5 (8,2 - 17,5)
6	5	18,2 (10,5 - 27,4)

**Tabelle 4:** Relatives Risiko für thromboembolische Ereignisse ohne Antikoagulation von Frauen im Vergleich zu Männern (\* Zeit ohne Vitamin-K-Antagonisten in Personen-Jahre) (14)

	Zeit ohne VKA (py)*	Frauen (%)	Relatives Risiko
ATRIA-Studie	15.494	44	1,6
SPAF	3.977	28	1,6
Framingham	2.844	48	1,9

ner Kohorten von Vorhofflimmer-Patienten (siehe Tabelle 4), wobei insbesondere ältere Frauen > 75 Jahre ein hohes Risiko haben (14). So lag in der ATRIA-Kohorte (AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial fibrillation) das thromboembolische Risiko in dieser Altersgruppe ohne Antikoagulation bei > 6 % pro Jahr.

• Insgesamt wird die Altersabhängigkeit des Thromboembolierisikos bei Vorhofflimmern nach dem CHADS<sub>2</sub>-Score unterschätzt. So zeigen ebenfalls die Daten der ATRIA-Kohorte (13.557 Vorhofflimmer-Patienten), dass der Nutzen einer Antikoagulation mit zunehmendem Alter steigt (15). Der NET-clinical-Benefit (verhinderte Schlaganfälle abzüglich der durch Antikoagulation induzierten intrakraniellen Blutungen) ist bei den über 75-bis 80-Jährigen am größten. In der BAFTA-Studie (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged), die nur über 75-jährige Vorhofflimmer-Patienten einschloss, führte eine Antikoagulation (INR 2,0-3,0) im randomisierten Vergleich zu ASS zu einer relativen Risikoreduktion bezüglich des primären Endpunktes (Schlaganfall, sonstige Embolie, intrakutane Blutung) von 52 % (16). Insgesamt wird das Blutungsrisiko unter Antikoagulation bei älteren Pa-

tienten eher überschätzt. So müsste ein über 70-jähriger Patient mehr als 300 Mal pro Jahr stürzen, damit eine hierdurch verursachte intrakranielle Blutung den Nutzen einer Antikoagulation aufwiegt (13).

• Atherosklerotische Begleiterkrankungen, wie z. B. ein abgelaufener Myokardinfarkt, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) oder der Nachweis einer ausgeprägten Atheromatose der Aorta, erhöhen das thromboembolische Risiko zusätzlich.

• Schließlich ordnet eine Risikostratifizierung nach dem bisherigen CHADS<sub>2</sub>-Score über ein Drittel der Patienten einem Score von 1, das heißt einem mittleren Risiko, zu (17). Damit können sie nach der bisherigen Leitlinie sowohl mit ASS oder einer Antikoagulation behandelt werden, was zu einer gewissen Therapieunsicherheit führt. Hier wäre eine differenziertere Risikozuordnung wünschenswert, zumal aktuellere Studien zeigen, dass auch Vorhofflimmer-Patienten aus dieser Risikogruppe von einer Antikoagulation signifikant profitieren. So war die relative Wahrscheinlichkeit, ohne Schlaganfall zu überleben, in einem Kollektiv von über 1.000 Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit einem

CHADS<sub>2</sub>-Score von 1 unter einer Antikoagulation um 64 % erhöht gegenüber keiner Therapie (18). In einer sehr aktuellen Studie aus Korea war die Schlaganfallrate bei Patienten mit Vorhofflimmern und einem CHADS<sub>2</sub>-Score von 1 in einem Zeitraum von zwei Jahren unter Antikoagulation im Vergleich zu ASS oder keiner Therapie hochsignifikant reduziert (4,2 % versus 12,9 % bzw. 20,9 %; p = 0,008 bzw. p < 0,001) (19).

**Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score**

Die Autoren der aktuellen ESC-Leitlinie 2010 haben aufgrund dieser Überlegungen einen überarbeiteten Risikoscore, den sogenannten CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score vorgestellt (siehe Tabelle 5). Das Akronym setzt sich als mnestische Hilfe wiederum aus den Anfangsbuchstaben der einzelnen Risikofaktoren zusammen.

**Haupt-Risikofaktoren:** Neben einem bereits abgelaufenen thromboemboli-

schen Ereignis wird jetzt auch ein Lebensalter > 75 Jahre hinzu gezählt und mit 2 Risikopunkten bewertet.

**Klinisch relevante Neben-Risikofaktoren:** Mit einem Risikopunkt bewertet werden jetzt zusätzlich weibliches Geschlecht, Alter > 65 Jahre und atherosklerotische Begleiterkrankung (z. B. abgelaufener Myokardinfarkt, PAVK, ausgeprägte Atheromatose der Aorta). Neben der klinischen Symptomatik geht auch eine Ejektionsfraktion < 40 % als Herzinsuffizienz-Kriterium mit einem Punkt in die Wertung ein. Wie bereits im CHADS<sub>2</sub>-Score werden weiterhin Hypertonie und Diabetes mellitus als ein Risikopunkt gewertet. Somit ergibt sich jetzt ein maximaler Summen-Score von 9 Punkten, der wiederum in Tabellenform dargestellt werden kann. Validiert an einem deutlich größeren Kollektiv von Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (n = 7.329) steigt das Schlaganfallrisiko mit zunehmender Punktzahl (siehe

**Tabelle 5:** CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score nach der ESC-Leitlinie 2010 (13)

„Major‘ risk factors	„Clinically relevant ‚non-major‘ risk factors
<i>Previous stroke, TIA or systemic embolism Age ≥ 75 years</i>	Heart failure or moderate to severe LV systolic dysfunction (e.g. LV EF ≤ 40 %) Hypertension - Diabetes mellitus Female sex - Age 65 - 74 years Vascular disease
Risk factors	Score
Congestive heart failure/LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke/TIA/thromboembolism	2
Vascular disease	1
Age 65 - 74	1
Sex Category (i. e. female sex)	1
<b>Maximum score</b>	<b>9</b>

**Tabelle 6:** Schlaganfall-Risiko nach dem CHADS<sub>2</sub>-VASc-Score und daraus abgeleitete Empfehlung zur antithrombotischen Therapie

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score	Patients	Adjusted stroke rate (%/year)	
0	1	0 %	keine Therapie o. ASS
1	422	1,3 %	VKA (INR 2,0-3,0) o. ASS
2	1.230	2,2 %	
3	1.730	3,2 %	
4	1.718	4,0 %	
5	1.159	6,7 %	
6	679	9,8 %	
7	294	9,6 %	
8	82	6,7 %	
9	14	15,2 %	

**Abbildung 1:** Empfehlung zur Antikoagulation nach der aktuellen ESC-Leitlinie 2010

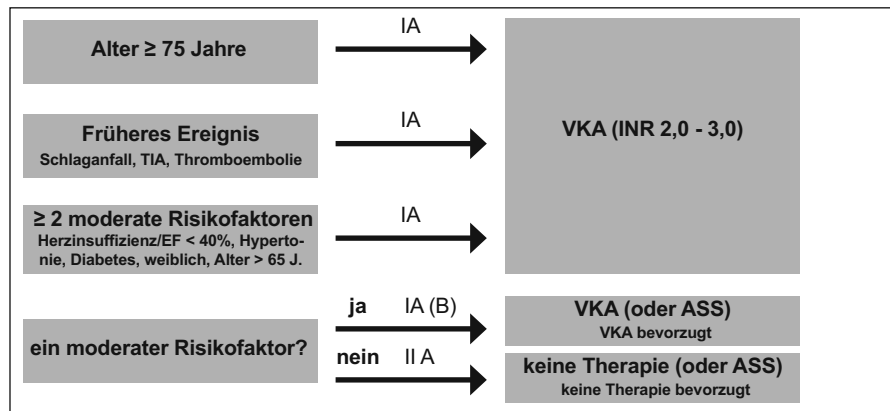
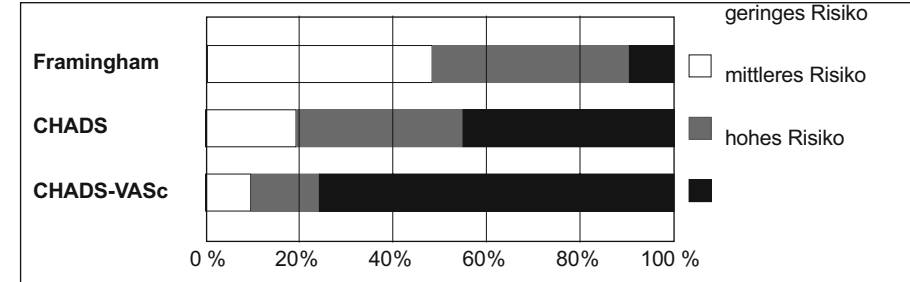


Tabelle 6) und kann damit als differenziertere Grundlage zur Indikationsstellung für eine Antikoagulation dienen. Die Empfehlung zur Antikoagulation bzw. antithrombotischen Therapie nach der ESC-Leitlinie 2010 ist in der Abbildung 1 nochmals zusammengefasst.

**Konsequenzen des neuen Score**

Da bereits ab einem Score von 2 eine Antikoagulation empfohlen wird (das entspricht einem Schlaganfallrisiko von 2,2 % pro Jahr), stellt die neue Leitlinie eindeutig eine Ausweitung der Indikationsstellung zur Antikoagulation dar. Eine Risikostratifizierung nach dem neuen Score führt im Vergleich zu den älteren

**Abbildung 2:** Risiko-Stratifizierung von 1.084 Vorhofflimmer-Patienten des EuroHeartSurvey nach unterschiedlichen Score-Systemen (20)



**Tabelle 7:** Klinische Kriterien zur Abschätzung des Blutdruckrisikos nach ESC-Leitlinie 2010

Letter	Clinical characteristic	Points awarded
H	Hypertension	1
A	Abnormal renal and liver function (1 point each)	1 or 2
S	Stroke	1
B	Bleeding	1
L	Labile INRs	1
E	Elderly (e.g. Age > 65 years)	1
D	Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2
		<b>Maximum 9 points</b>

Score-Systemen zu einer massiven Verschiebung hin zu höheren Risikokategorien. Dies ist exemplarisch an einem Kollektiv von Vorhofflimmer-Patienten des Euro Heart Survey dargestellt (siehe Abbildung 2). Als Konsequenz resultiert hieraus eine Empfehlung zur Antikoagulation bei über 75 % der Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern (20). Bei den wenigen Patienten mit einem Score von 0 besteht kein erhöhtes Schlaganfallrisiko, sodass diese Patienten auch sicher ohne jegliche antithrombotische Therapie geführt werden können. Nur noch etwa 10 % der Patienten verbleiben in der mitt-

leren Risikokategorie, in der weiterhin alternativ ASS oder eine Antikoagulation möglich sind, wobei eine Antikoagulation nach Meinung der Autoren bevorzugt werden sollte. Allerdings ist das Schlaganfallrisiko auch in dieser Kategorie mit ca. 2 % pro Jahr so niedrig, dass hier eine individuelle Abwägung des Nutzens, auch in Bezug auf das individuelle Blutungsrisiko, erfolgen sollte.

**Der HASBLED-Score**

Generell steht dem Nutzen einer Antikoagulation das damit verbundene Blutungsrisiko gegenüber. Deshalb wurde in der aktuellen Leitlinie ein

weiterer Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos vorgestellt. Dieser sogenannte HASBLED-Score (wiederum ein Akronym der einzelnen Kriterien, siehe Tabelle 7) wurde ebenfalls an einem großen Kollektiv (n = 3.978) von Vorhofflimmer-Patienten des Euro Heart Survey validiert. Bei einem HASBLED-Score  $\geq 3$  besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko. In diesem Fall sollte jede Form von antithrombotischer Therapie (Thrombozyten-Aggregations-Hemmung oder Antikoagulation) besonders vorsichtig und unter engmaschiger Kontrolle erfolgen. In welcher Form wird aber in der Leitlinie nicht weiter spezifiziert und bleibt damit wieder der individuellen Entscheidung überlassen.

### Abschließende Wertung

Abschließend lässt sich sagen, dass diese Score-Systeme auf der Grundlage größerer und aktuellerer Patientenkollektive das thromboembolische Risiko bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern und das Blutungsrisiko unter Antikoagulation differenzierter vorhersagen. Allerdings macht es das bisher sehr einfache CHADS<sub>2</sub>-Score-System komplizierter. Die Einbeziehung neuer Risikofaktoren kann aus den vorgestellten Daten nachvollzogen werden und präzisiert sicherlich das thromboembolische Risiko. Die Ausweitung der Indikationsstellung zur Antikoagulation ist aber nur zum Teil nachvollziehbar. So stellt sich die Frage, ob eine Antikoagulation bei CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score von 1 (d. h. bei einem Schlaganfallrisiko von 1,3 %) tatsächlich schon erfolgen sollte. Weiterhin bleibt es der individuellen ärzt-

lichen Entscheidung überlassen, auch in Abwägung mit dem Blutungsrisiko und nach Aufklärung des Patienten (soweit möglich), die individuelle richtige Therapie mit dem größten Nutzen für den Patienten festzulegen. Die neuen Score-Systeme können hier auch nur eine Hilfestellung sein. Letztendlich gilt weiterhin „Primum nihil nocere, secundum cavere, tertium sanare“ (nach Largus et al. 50 n. C.).

In der nächsten Ausgabe des HZ-Aktuell wird im 2. Teil über neue Therapiealternativen zur Thromboembolie-Prophylaxe bei Vorhofflimmern berichtet.

### Literatur:

- (1) Go AS et al. *JAMA* 2001;285:2370
- (2) Miyasaka Y et al. *Circulation* 2006;114:119
- (3) Wolf PA et al. *Stroke* 1991;22:983
- (4) Rosamond W et al. *Circulation* 2008;117:e25
- (5) Marini C et al. *Stroke* 2005;36:1115
- (6) Hart RG et al. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:183
- (7) Friberg L et al. *EJH* 2010;31:967
- (8) Watson et al. *Lancet* 2009;373
- (9) Medi C et al. *Stroke* 2010;41:2705
- (10) Gage et al. *JAMA* 2001;285:2864
- (11) Fuster et al. *EJH* 2006;27:1979 (ESC-Leitlinie 2006)
- (12) Fang MC et al. *JACC* 2008;51:810
- (13) Camm AJ et al. *EJH* 2010 (ESC-Leitlinie at [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines))
- (14) Fang et al. *Circulation* 2005;112:1687
- (15) Singer et al. *Ann Intern Med* 2009;151:297
- (16) Mant J et al. (for the BAFTA-Study-group) *Lancet* 2007;370:493-503
- (17) Nieuwlaat R et al. *EJH* 2006;27:3018
- (18) Gorin L et al. *Thromb Haemost* 2010;103:833-840
- (19) Lee BH et al. *J Cardiovasc Elektrophysiol* 2010 in press
- (20) Lip G et al. *CHEST* 2010;137:263

## Visuelle Halluzinationen und Sopor in der Kardiologie

### Kasuistik

Eine 83-jährige Patientin wird uns aus einem externen Krankenhaus mit neu aufgetretenem AV-Block 3. Grades angemeldet. Da die fraktionierte Gabe von 3 mg Atropin intravenös die Bradykardie nicht beseitigen konnte, wird um Übernahme der symptomatischen Patientin noch in der Nacht gebeten. Aus der Vorgeschichte sei lediglich eine mit Citalopram behandelte Depression bekannt. Allerdings war es in den letzten Minuten plötzlich zum Auftreten visueller Halluzinationen gekommen. Auf dem vom Notarzt begleiteten Transport in unser Haus wurde die Patientin dann zunehmend verwirrt und agitiert, sodass die Ruhigstellung mit Midazolam erforderlich war. Bei der Aufnahme fand sich eine hämodynamisch stabile, jedoch nun soporöse Patientin. Der AV-Block 3. Grades mit einem bradykarden ventrikulären Ersatzrhythmus (35/min) war weiterhin nachweisbar. Auffällig war neben dem Sopor in der körperlichen Untersuchung nur eine bilaterale Mydriasis sowie retrospektiv eine ungewöhnlich warme und trockene Haut. Der Blutzuckerspiegel lag im Normbereich. Unter dem primären Verdacht einer Benzodiazepin-Überdosierung wurde mittels Flumazenil antagonisiert, jedoch ohne Effekt. Unter der Vorstellung, dass der AV-Block 3. Grades möglicherweise zu einem Sturz mit Hirnblutung geführt hatte, die die Vigilanzminderung

hätte erklären können, wurde eine Computertomographie des Schädels durchgeführt. Auch hier fand sich kein wegweisender Befund. Erst die neuerliche Betrachtung der Ereignisabfolge ließ uns an ein durch Atropin bedingtes „anticholinerges Syndrom“ denken.

Dieser Fall bewog mich dazu, das „anticholinerge Syndrom“, das sich im klinischen Alltag unabhängig vom Spezialgebiet zeigen kann, näher zu beleuchten.

### Pathophysiologie

Das „anticholinerge Syndrom“ tritt auf bei Verabreichung „antimuskarinerg wirkender Substanzen“. Dies sind im Klinikalltag insbesondere Pharmaka, wobei man in der Literatur über 600 verschiedene Einzelsubstanzen findet, die antimuskarinerge Wirkungen aufweisen sollen. Nicht zu vergessen sind aber auch die Nachtschattengewächse wie beispielsweise Stechapfel, Tollkirsche und Engelstropete, die im Rahmen von Vergiftungen ein „anticholinerges Syndrom“ verursachen können. Die typischen Symptome sind bedingt durch die kompetitive Hemmung der muskarinergen Acetylcholinrezeptoren und deren Verteilungsmuster im menschlichen Organismus. Hieraus resultieren parasympholytische Effekte im Gastrointestinaltrakt, an den Bronchien, dem Herzen, den Schweiß- und Speicheldrüsen, dem Ziliarkörper des Auges und im zen-

tralen Nervensystem (ZNS). Meist tritt beim „anticholinergen Syndrom“ eine Kombination aus zentralen und peripheren anticholinergen Wirkungen auf. Trotz der viel zitierten Zahl von über 600 anticholinerg wirkenden Substanzen findet sich in der Literatur keine Komplettauflistung der entsprechenden Präparate. Nichtsdestotrotz möchte ich hier eine Auflistung vorstellen, die im „Journal of the American Geriatric Society“ im Jahre 2008 publiziert wurde (Tabelle 1). Hier wird einerseits dem Ausmaß der „anticholinergen Wirkung“ und andererseits der ZNS-Gängigkeit der Substanz Beachtung geschenkt (siehe Legende). Ohne vollständig auf die Aufstellung eingehen zu wollen, erkennt man als wesentliche und erwartete Gruppe die Antidepressiva, die Antipsychotika sowie die Anxiolytika mit erheblichen Unterschieden in der anticholinergen Potenz der Einzelsubstanzen. Vielleicht etwas überraschender finden sich beispielsweise aber auch Vertreter der Antihistaminika und Medikamente zur Behandlung der Harninkontinenz in der Auflistung, deren zentrale anticholinerge Effekte man in der Rezeptierung möglicherweise nicht immer bedenkt. Noch überraschender wird es in der Gruppe der minimal anticholinerg wirkenden Medikamente (Gruppe 0/+), die unter anderem auch Analgetika, Antibiotika und typische Präparate des kardiologischen Alltags umfasst. Beim Gesunden wird die solitäre Verschreibung eines Präparates dieser Tabellenspalte sicherlich kein „zentrales anticholinerges Syndrom“ aus-

lösen, die Kombination verschiedener Präparate könnte, insbesondere beim älteren Menschen, jedoch in diesem Symptomenkomplex münden.

### Symptome

Als Frühsymptom findet sich häufig eine Sinustachykardie. Dieses und auch die übrigen Symptome lassen sich aus Kenntnis der Muskarinrezeptor-Verteilung im Organismus herleiten. Hilfreich ist auch eine Merkhilfe aus dem angloamerikanischen Sprachraum, die die folgenden Sätze umfasst: „*Dry as bone*“ („trocken wie ein Knochen“) als Hinweis auf die unterbundene Sekretion der Schweißdrüse; „*hot as hell*“ („heiß wie die Hölle“) steht für die erhöhte Körpertemperatur als Folge der gestörten Wärmeabgabe durch die fehlende Schweißbildung; ebenso ist „*red as a beet*“ („rot wie eine Runkelrübe“), was die rosige Haut durch Vasodilatation beschreibt, Ausdruck des Versuchs, die überschüssige Körperwärme abzugeben; „*blind as a bat*“ („blind wie eine Fledermaus“) spielt auf die Akkomodationsstörung und die Lichtempfindlichkeit aufgrund der Mydriasis an; „*full as a flask*“ („voll wie ein Transportbehälter“) bezieht sich auf den Harnverhalt durch Erschlaffung des Detrusormuskels und Kontraktion des Harnblasensphinkters. Zuletzt ist noch „*mad as a hatter*“ (frei übersetzt: „eine Meise haben“) anzuführen, was auf die zentralnervösen Symptome hinweist, hierzu gehören Agitation, Angst- und Verwirrtheitszustände, visuelle Halluzinationen, paranoide Psychosen, Krämpfe und verminderte Vigilanzzustände mit

**Tabelle 1:** Auflistung häufig verschriebener Medikamente und Wertung ihrer anticholinergen Effekte in Bezug zur Referenzsubstanz Atropin sowie Angabe der ZNS-Gängigkeit. Es handelt sich um In-vitro-Daten unter Einsatz einer typischen Medikamentendosis des jeweiligen Präparates. 0 = keine anticholinerge Wirkung zu erwarten. 0/+ = keine oder minimale Wirkung. + / ++ / +++ = geringe, mittelschwere bzw. schwere anticholinerge Effekte. N = keine oder minimale ZNS-Verteilung. S = vermutete oder geringe ZNS-Verteilung. H = hohe ZNS-Gängigkeit.

Kategorie	0	0/+ (kein o. minimal)	+ (0,5 - 5 pmol/ml)	++ (5 - 15 pmol/ml)	+++ (> 15 pmol/ml)
Analgetische und antientzündliche Erreger	Acetaminophen Aspirin Codein Ibuprofen Morphin Tramadol	Celecoxib (H) Fentanyl (H) Hydrocodon (H) Propoxyphen (H)	-	-	-
Antidepressiva	Bupropion Sertralin Trazodon Venlafaxin	Duloxetin (H)	Citalopram (H) Escitalopram (H) Fluoxetin (H) Mirtazapin (H)	Nortriptylin (H) Paroxetin (H)	Amitriptylin (H) Doxepin (H)
Antidiabetische Erreger	Glipizid Pioglitazon Rosiglitazon	Metformin (?)	-	-	-
Antihistaminika	Cetirizin Fexofenadin Loratadin	-	-	Diphenhydramin (H)	-
Antinfektiva	Ciprofloxacin Sulfamethoxazol Trimethoprim	Amoxicillin (S) Cephalexin (S) Levofloxacin (S)	-	-	-
Antipsychotika	Aripiprazol Haloperidol Perphenazin Risperidon Ziprasidon	-	Quetiapin (H)	Chlorpromazin (H) Olanzapin (H)	Clozapin (H) Thioridazin (H)
Anxiolytika und Sedativ-Hypnotika	Alprazolam Buspiron Lorazepam Oxazepam Zaleplon Zolpidem	Diazepam (H)	Temazepam (H)	-	-
Kardiovaskuläre Erreger	Amlodipin Atenolol Atorvastatin Diltiazem Enalapril Hydrochlorothiazid Lisinopril Losartan Lovastatin Metoprolol Nifedipin Nitroglyzerin Propranolol Simvastatin Valsartan	Digoxin (S) Furosemid (S)	-	-	-

Kategorie	0	0/+ (kein o. minimal)	+ (0,5 - 5 pmol/ml)	++ (5 - 15 pmol/ml)	+++ (> 15 pmol/ml)
Kognition steigende Erreger	Galantamin Memantin Rivastigmin	Donepezil (H)	-	-	
Gastrointestinale und Darmerreger	Bisacodyl Famotidin Loperamid Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol	Diphenoxylat (S) Lansoprazol (?)	Ranitidin (S)	-	Atropin (H) Dicyclomin (H) L-Hyoscyamin (H)
Sonstige Erreger	Baclofen Carbidopa Clopidogrel Darbepoetin Dipyridamol Epoetin Levodopa Levothyroxin Megestrol Warfarin	-	-	-	-
Stimmungsaufheller und Antikonvulsiva	Carbamazepin Gabapentin Lamotrigin Valproat	Topiramate (H)	Lithium (H)	-	-
Harninkontinenz-erreger	-	-	-	Oxybutynin (ausgedehnte Freisetzung) (H)	Tolterodin (S)

**Tabelle 2:** Zusammenstellung einiger wichtiger Differenzialdiagnosen eines „zentralen anticholinergen Syndroms“.

Überwiegend somnolente Symptomatik	Überwiegend delirante Symptomatik
ICB, Hirnödeme, Hirntumor Postiktaler Dämmerzustand	Durchgangssyndrom
Metabolische Ursachen: Störungen im Säure-Basen-Haushalt, Azidose, Exsikkose	Delirium tremens/Entzugssyndrom
Vergiftungen	Maligne Hyperthermie
Endokrine Störungen: Hypo-/Hyperglykämie Hypothyreose, Addison-Krise	Initialphase eines SIRS
Fieber, Sepsis	Akute Drogenintoxikation
Hypoxie	Medikamentenüberhang
Hyperkapnie	Akute Psychose

SIRS „systemic inflammatory response syndrome“, ICB intrakranielle Blutung.

zuletzt sogar Auftreten komatöser Zustandsbilder.

### Diagnostik

Zeigt sich das klinische Vollbild mit all seinen zentralen und peripheren Facetten im Kontext einer typischen medikamentösen Therapie, fällt die Diagnose nicht schwer. Komplizierter wird es bei einer vorbestehenden chronischen Behandlung mit Anticholinergika, da hierbei die periphere Symptomatik häufig weniger ausgeprägt ist und lediglich die zentralnervösen Beschwerden in Erscheinung treten. Plötzlich findet man sich vor einer breiten Differenzialdiagnose wieder. Einen Auszug hieraus stellt Tabelle 2 dar, ohne Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben. Bleibt trotz einer gründlichen Anamnese und Basisdiagnostik die Krankheitsursache unklar und scheint ein „anticholinerges Syndrom“ möglich, so ist die Durchführung eines Physostigminversuchs gerechtfertigt (siehe nächster Absatz).

### Therapie

Aufgrund der häufig bestehenden Vigilanzminderung ist die Durchführung der Basismaßnahmen angezeigt, die die Sicherung der Atemwege, der Atmung und des Kreislaufs umfassen (Stichwort: ABC). Es sollte ein intravenöser Zugang und nach Möglichkeit ein EKG-Monitoring vorliegen. Letzteres gilt vor allem für die Trizyklikaintoxikation mit einem verbreiterten QRS-Komplex. In diesem Fall wäre die Applikation von Natriumbikarbonat zu prüfen, dessen Einsatz im Tiermodell die Rezep-

torbindung der trizyklischen Antidepressiva am schnellen Natriumkanal des Myokards vermindert und den nach intrazellulär gerichteten Natriumgradienten erhöht und somit die Arrhythmiegefahr minimiert. Findet sich eine Hyperthermie, wäre diese unter Einsatz von Antipyretika und externer kühlender Verfahren zu therapieren. Bei Krampfanfällen sind Benzodiazepine angezeigt, ebenso bei Erregungszuständen, bei denen der Einsatz von Antipsychotika das „zentrale anticholinerge Syndrom“ noch verstärken kann. Wie bereits erwähnt, kommt als spezifische Therapie der kompetitive Acetylcholinesterase-Hemmer Physostigmin zur Anwendung, der durch Hemmung des Acetylcholinabbaus dessen Konzentration am Rezeptor erhöht. Im Gegensatz zu den anderen verfügbaren Acetylcholinesterase-Hemmern ist Physostigmin Blut-Hirn-Schranken-gängig. Eine relative Kontraindikation besteht aufgrund der parasympathomimetischen Effekte, zum Beispiel bei einer vorbekannten chronisch obstruktiven Pneumopathie (COPD) oder Vorliegen eines Asthma bronchiale, einer intestinalen Obstruktion, einer Epilepsie, aber auch kardialen Reizleitungsstörungen. Zur Vermeidung eines „cholinergen Syndroms“ oder eines Krampfanfalls sollte die intravenöse Verabreichung von initial 0,5 bis maximal 2 mg Physostigmin nur sehr langsam erfolgen (mindestens über fünf Minuten). Bestätigt sich die Diagnose, ist aufgrund der kurzen Halbwertszeit des Physostigmins (ca. 15 Minuten) entweder die neuerliche Bolusgabe



oder die kontinuierliche Verabreichung (am Perfusor) angezeigt. Lag vor Gabe des Physostigmins kein „anticholinerges Syndrom“ vor, kann entsprechend das erwähnte „cholinerge Syndrom“ auftreten. Dieses reicht bis zum Krampfanfall, kann jedoch zudem auch Bradykardien, Erbrechen, Diarrhoe, Harnabgang, Bronchospasmus und die gesteigerte Schweiß- und Tränensekretion umfassen. Die Pupillen weisen hierbei eine Miosis auf. Tritt das „cholinerge Syndrom“ auf, können die genannten Effekte durch Atropin antagonisiert werden. Es empfiehlt sich eine intravenöse Startdosis, die der Hälfte der verabreichten Physostigmindosis entspricht.

### Zurück zur Kasuistik

Nach Einlage einer passageren Schrittmachersonde in den rechten Ventrikel wurde Physostigmin (2 mg) langsam intravenös injiziert. Kurz darauf konnte ein plötzliches Erwachen der Patientin beobachtet werden. Im Verlauf musste bei erneuter „Eintrübung“ nochmals Physostigmin als Bolus gefolgt von einer kontinuierlichen Gabe verabreicht werden. Während der Hospitalisation wurde dann, aufgrund des kompletten AV-Blocks, noch ein 2-Kammer-Schrittmachersystem implantiert.

Als Ursache für das „anticholinerge Syndrom“ unserer Patientin sind die vorbestehende „anticholinerge Begleitmedikation“ (Citalopram) und die Verabreichung von Atropin, als Prototyp einer „anticholinergen Substanz“, zu nennen.

H. Lehmann

## Zusammenfassung der diesjährigen neuen S2-Leitlinien „Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie“

### Venenthrombose

Bei der Erkennung und Therapie der tiefen Venenthrombose (TVT) geht es darum, eine Lungenembolie und das postthrombotische Syndrom (PTS) zu verhindern. Bei jedem klinischen Verdacht auf eine tiefe Beinvenenthrombose sollte diese schnellstmöglich abgeklärt werden, sodass eine therapeutische Entscheidung getroffen werden kann. Anamnese und körperliche Untersuchung reichen hierzu nicht aus. Zur Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit (KW) einer Venenthrombose können diese beitragen, besondere Bedeutung haben aber die klinischen Scores nach Wells\* erlangt.

Der Wells-Test berücksichtigt klinische Parameter wie Tumor, Lähmungen oder Immobilisation eines Beines in der Anamnese, Schmerzen und Schwellungen. Dafür werden jeweils Punkte vergeben. Bei einem Gesamtpunktwert ab 2 ist die Wahrscheinlichkeit für eine tiefe Venenthrombose hoch, bei weniger als zwei Punkten dagegen niedrig. Ein D-Dimer-Test zur weiteren Klärung sollte nur nach vorheriger Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit durchgeführt werden. Ist der D-Dimer-Test negativ und die klinische Wahrscheinlichkeit einer Venenthrombose gering, ist eine Beinvenenthrombose ausgeschlossen.

**Tabelle 1:** Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Venenthrombose (TVT) nach Wells\*

Klinische Charakteristik	Score
Aktive Krebserkrankung	1,0
Lähmung oder kürzliche Immobilisation der Beine	1,0
Bettruhe (>3 Tage); große Chirurgie (<12 Wochen)	1,0
Schmerz / Verhärtung entlang der tiefen Venen	1,0
Schwellung ganzes Bein	1,0
US-Schwellung >3 cm gegenüber Gegenseite	1,0
Eindrückbares Ödem am symptomatischen Bein	1,0
Kollateralvenen	1,0
Frühere, dokumentierte TVT	1,0
Alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich wie tiefe Venenthrombose	-2,0

Score  $\geq 2,0$ : Wahrscheinlichkeit für TVT hoch

Score < 2,0: Wahrscheinlichkeit für TVT nicht hoch

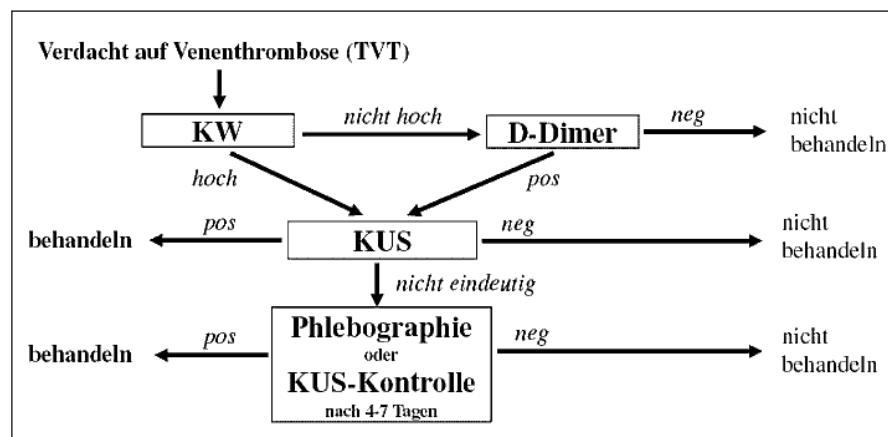
sen und eine weitere Diagnostik nicht erforderlich. Bei mittlerer bis hoher klinischer Wahrscheinlichkeit (positivem D-Dimer-Test) ist eine Kompressions-Sonographie der Venen obligat. Bestätigt diese eine tiefe Beinvenenthrombose wird eine Antikoagulationstherapie eingeleitet. Bei negativem Sonographiebefund ist keine Therapie notwendig. Ist die Sonographie nicht eindeutig, wird eine Phlebographie in geübter Hand oder alternativ eine Wiederholung der Ultraschalluntersuchung nach vier bis sieben Tagen empfohlen.

Ein diagnostischer Algorithmus (siehe Abbildung 1) kann als Hilfe dienen.

Bei einer gesicherten tiefen Beinvenenthrombose sollte sofort mit einer therapeutischen Antikoagulationstherapie begonnen werden. Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit einer tiefen Venenthrombose sollte schon vor den diagnostischen Tests mit der

Behandlung begonnen werden. Als Mittel der ersten Wahl wird jetzt außer niedermolekularen Heparinen (NMH) auch Fondaparinux empfohlen. Vorteile gegenüber unfraktioniertem Heparin (UFH) sind die unkomplizierte Anwendbarkeit (nur 2x täglich zu applizieren) und das Fehlen von Laborkontrollen mit nachfolgender Dosisanpassung. Zudem führen NMH viel seltener zur Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) Typ II als UFH. Dieses Risiko wird für Fondaparinux ebenfalls als minimal eingeschätzt. Es sind Certoparin, Enoxaparin, Nadroparin und Tinzaparin zur Therapie der tiefen Beinvenenthrombose zugelassen (siehe Tabelle 3). Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $\leq 30$  ml/min) und im Rahmen Gefäßrekanalisierender Maßnahmen sollte unfraktioniertes Heparin eingesetzt werden. Die initiale, parenterale Antikoagulation sollte mindestens fünf

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Venenthrombose



KW = Klinische Wahrscheinlichkeit  
KUS = Kompressionsultraschall

Tage durchgeführt werden und immer so lange, bis ein INR-Wert von über 2,0 unter der parallel eingeleiteten oralen Antikoagulation mit einem Vitamin K-Antagonisten über mindestens 24 Stunden erreicht worden ist. Die Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten sollte am 1. oder 2. Tag begonnen werden. Der Zielbereich der International Normalized Ratio (INR) liegt zwischen 2,0 und 3,0. Nach einer ersten idiopathischen Venenthrombose im Unterschenkel wird eine orale Antikoagulation über drei Monate und nach einer idiopathischen Thrombose proximal (ab Vena poplitea) eine Behandlung von mehr als drei Monaten bzw. unbegrenzt empfohlen. Für die Dauer der Antikoagulation sind vor allem das individuelle Risiko für Rezidivthrombosen und das Blutungsrisiko des jeweiligen Patienten maßgeblich. Eine Risiko-Nutzen-Analyse bei zeitlich unbegrenzter Antikoagulation sollte regelmäßig stattfinden (siehe Tabelle 4).

Bei aktiver Krebserkrankung kommen die ersten 3-6 Monate niedermolekulare Heparine zum Einsatz, da sie bezüglich der Rate an thromboembolischen Rezidiven bei vergleichbarer Mortalität und Blutungsrate überlegen sind. Art und Dauer der nachfolgenden Antikoagulation sollten sich nach der Aktivität des Tumorleidens und dem Blutungsrisiko richten. Bei jungen Patienten kann eine Thrombophilie-Diagnostik durchgeführt werden, nur in wenigen Fällen wird die Entscheidung über die Dauer der Antikoagulation beeinflusst. Die Abklärung bezüglich Thrombophilie hat

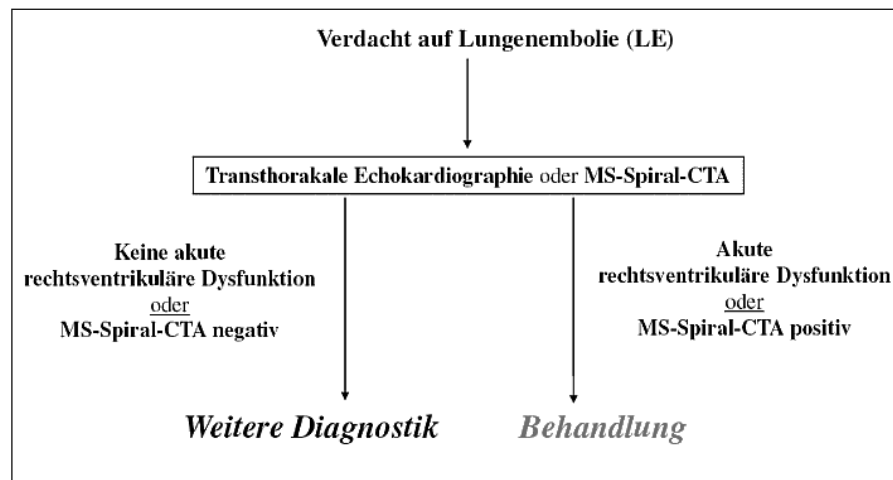
jedoch keine Bedeutung für die Diagnostik und initiale Therapie der akuten Venenthrombose.

Bei einer akuten ilio-femorale (deszendierenden) Thrombose sollte eine lokale Ursache abgeklärt werden, z. B. ein Malignom bei älteren Menschen (> 50 Jahre) sowie speziell bei jüngeren Patienten eine anatomische Variante oder Fehlanlage der Venen. Eine Kompressionstherapie mittels Kompressionsverband nach Fischer oder mittels Kompressionsstrumpf ist so früh wie möglich einzusetzen, um die Häufigkeit und Schwere eines postthrombotischen Syndroms zu verringern. Die Dauer der Kompressionstherapie richtet sich nach dem Ergebnis der phlebologischen Kontrolluntersuchungen, die nach 3-6 Monaten und dann in 6- bis 12-monatigen Intervallen stattfinden sollten. Eine langfristige Kompressionsbehandlung (ca. 2 Jahre) reduziert die Inzidenz eines PTS um etwa die Hälfte. Bei nicht bis proximal reichendem Ödem ist ein Unterschenkelkompressionsstrumpf der Klasse II ausreichend.

Früher galt eine strenge Bettruhe für Patienten mit akuter tiefer Bein- und Beckenvenenthrombose als obligat. Bei adäquater Antikoagulation lassen sich dadurch aber weder die Frequenz noch der Schweregrad von Lungenembolien (LE) gegenüber einer beibehaltenen symptomadaptierten Mobilität vermindern. Heutzutage sollen keine Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose immobilisiert werden, es sei denn zur Linderung starker Schmerzen. Die Mobilität ist Grundvoraussetzung für die ambu-

lante Behandlung. Dabei sind auch die Lokalisation (z. B. Bein oder Becken) und die Morphologie (z. B. ein flottierender Thrombus) der Thrombose nicht von Bedeutung. Eine stationäre Betreuung erscheint deshalb heute nur noch dann indiziert, wenn begleitende Krankheiten bzw. Krankheitssymptome dazu zwingen oder wenn eine Thrombus beseitigende Maßnahme durchgeführt wird. Besonderheit Schwangerschaft: Die initiale Antikoagulation der Venenthrombose in der Schwangerschaft und im Wochenbett soll primär mit niedermolekularem Heparin erfolgen. Die Antikoagulation soll mindestens bis zum Ende des Wochenbettes fortgeführt werden. Während der Stillzeit kann anstelle von niedermolekularem Heparin auf Warfarin bzw. Phenprocoumon übergegangen werden unter Beachtung der Emp-

**Abbildung 2:** Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Lungenembolie mit hohem klinischen Risiko (instabiler Patient)



MS-Spiral-CTA = Mehrschicht-Spiral-Computertomographie-Angiographie

fehlungen zur Vitamin K-Prophylaxe des Säuglings.

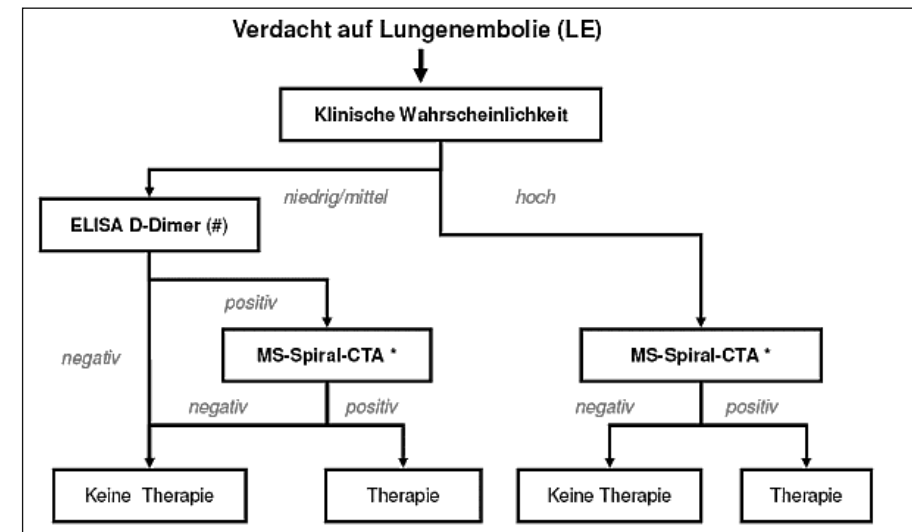
### Lungenembolie

Bei der Erkennung und nachfolgender Diagnostik einer Lungenembolie ist es wichtig, den Patienten zuvor klinisch zu beurteilen und entweder als hämodynamisch stabil oder instabil zu bewerten, da die konsekutive Diagnostik unterschiedlich verläuft. Hämodynamisch instabil bedeutet, das ein Schock oder ein systolischer Blutdruck von unter 100 mmHg oder ein Puls von über 100 Schlägen pro Minute vorliegt. Der Patient ist damit ein Hochrisikopatient und muss intensivmedizinisch behandelt und überwacht werden. Wichtig: Bis zu 90 % aller Todesfälle ereignen sich innerhalb von 1 bis 2 Stunden nach Symptombeginn.

Zur Diagnostik bei Verdacht auf Lungenembolie gibt es zwei Algorithmen - für den instabilen und stabilen Patienten (siehe Abbildungen 2 und 3). Um bei Hochrisikopatienten die Diagnose zu sichern, ist ein hochauflösendes Spiral-CT nur dann primär angezeigt, wenn es ohne nennenswerten Zeitverlust und Aufwand für den Kranken verfügbar ist. Ansonsten wird auch in der neuen Leitlinie apparativ als erstes auf eine Echokardiographie gesetzt. Eine rechtsventrikuläre Überlastung spricht dann bei den Hochrisikopatienten für eine Lungenembolie und das Fehlen des Zeichens gegen diese Komplikation.

Bei einem hämodynamisch stabilen Patienten sollte als erstes mit Hilfe des Wells-Scores (siehe Tabelle 2) die klinische Wahrscheinlichkeit für eine Lungenembolie eingeschätzt werden. Bei hoher Wahrscheinlichkeit erübrigt sich ein D-Dimer-Test. Ob eine Lungenembolie vorliegt, wird dann sofort mit einem kontrastmittelgestützten Mehrzeilen-Spiral-CT abgeklärt. Bei niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit rechtfertigt ein positiver D-Dimer-Test den Einsatz des Spiral-CTs. Ist jedoch eine qualifizierte Kompressions-Sonographie der tiefen Venen in beiden unteren Extremitäten zeitnah möglich, kann

**Abbildung 3:** Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Lungenembolie ohne hohes klinisches Risiko (stabiler Patient)



(#) Bei niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit (oder bei „unwahrscheinlicher LE“, d.h.  $\leq 4$  Punkte nach dem dichotomisierten Wells-Score) kann der Ausschluss einer LE auch mit einem qualitativen „Bedside-Test“ anstelle eines ELISA's erfolgen. Bei hospitalisierten Patienten ist der diagnostische Stellenwert der D-Dimer-Bestimmung gering.

(\*) Die Mehrschicht-Spiral-CT-Angiographie (MS-Spiral-CTA) gilt als positiv, wenn mehr als ein subsegmentaler Thrombus oder mindestens ein proximal liegender Thrombus nachgewiesen wird. Wenn anstatt einer Mehrschicht-Spiral-CTA ein Einzelschicht-CT der „älteren“ Generation durchgeführt wurde, ist bei negativem Befund zusätzlich ein Kompressionsultraschall der unteren Extremitäten erforderlich, um eine LE sicher auszuschließen.

Tabelle 2: Validierte Scores zur Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie

Revidierter Genfer Score Le Gal*		Wells-Score Wells*	
Variable	Punkte	Variable	Punkte
<b>Prädisponierende Faktoren</b>		<b>Prädisponierende Faktoren</b>	
Alter >65 Jahre	+1		
Frühere TVT oder LE	+3	Frühere TVT oder LE	+1,5
Operation oder Knochenfraktur innerhalb des letzten Monats	+2 +1,5	Frische Operation oder Immobilisation	
Aktive Krebserkrankung	+2	Krebserkrankung	+1
<b>Symptome</b>		<b>Symptome</b>	
Einseitiger Beinschmerz	+3		
Hämoptyse	+2	Hämoptyse	+1
Klinische Zeichen		Klinische Zeichen	
Herzfrequenz 75-94 Schläge pro Minute	+3	Herzfrequenz >100 Schläge pro Minute	+1,5
≥95 Schläge pro Minute	+5		
Schmerz bei Palpation entlang einer tiefen Beinvene, einseitiges Ödem	+4	Klinische Zeichen einer TVT	+3
		<b>Klinische Einschätzung</b>	
		Alternative Diagnose unwahrscheinlicher als LE	+3
<b>Klinische Wahrscheinlichkeit</b>		<b>Klinische Wahrscheinlichkeit</b>	
niedrig	0 bis 3	niedrig	0 bis 1
mittel	4 bis 10	mittel	2 bis 6
hoch	≥ 11	hoch	≥ 7
		<b>Klinische Wahrscheinlichkeit (dichotomisiert)</b>	
		LE unwahrscheinlich	0-4
		LE wahrscheinlich	> 4

TVT = Venenthrombose, LE = Lungenembolie

diese viele „positive“ Patienten identifizieren. Ist eine TVT nachgewiesen, ist keine weitere Diagnostik für eine Therapieentscheidung notwendig und es kann auf ein Spiral-CT verzichtet werden. Dies ist vor allem bei Patienten, denen die dabei notwendige Kontrastmittelapplikation, etwa aufgrund einer schwereren Niereninsuffizienz, nicht zugemutet werden kann, von Vorteil. Zur Abklärung kann auch die Lungenszintigraphie (Kombination von Perfusions- und Ventilationsszintigraphie) eingesetzt werden. Für die Akuttherapie der Lungenembolie (LE) stehen einerseits

die alleinige Antikoagulation und andererseits die rekanalisierenden Verfahren zur Verfügung. In jedem Fall schließt sich eine längere Phase der Sekundärprophylaxe mit Vitamin K-Antagonisten an.

Die Therapie der Lungenembolie gliedert sich in drei Risikogruppen:

- **hohes Risiko:** Hämodynamisch instabiler Patient mit Schock -> *systemische Thrombolyse, dann Antikoagulation*
- **mittleres Risiko:** Hämodynamisch stabiler Patient mit rechtsventrikulärer Dysfunktion -> **Antikoa-**

### gulation; in ausgewählten Fällen systemische Thrombolyse

- **niedriges Risiko:** Hämodynamisch stabiler Patient ohne rechtsventrikuläre Dysfunktion -> **Antikoagulation.**

Die initiale Therapie mit Antikoagulantien unterscheidet sich nicht von der Therapie der tiefen Beinvenenthrombose (siehe oben). Ebenfalls ist die Dauer der Antikoagulation im

Verlauf dieselbe (siehe Tabelle 4). Die systemische Thrombolyse ist zweifelsfrei in ihrer Wirksamkeit belegt und wird bei Hochrisikopatienten mit Schock eingesetzt. Es stehen Streptokinase, Urokinase und rekombinanter Gewebe-Plasminogenaktivator (rtPA) als Lysetherapeutikum zur Verfügung. Die klinische Dynamik der Lungenembolie gibt das Ausmaß an, inwieweit Kontraindikationen für

Tabelle 3: Initiale Antikoagulation bei Venenthrombose und Lungenembolie (Stand: Juni 2010)

Wirkstoff	Präparat	Hersteller	Dosierung (s.c.)	Zeitintervall
<b>NM-Heparine</b>				
Certoparin	Mono-Embolex® 8000 IE Therapie	Novartis	8000 IE	2x tgl.
Dalteparin	Fragmin® Fragmin®	Pfizer Pfizer	100 IE /kg KG S200 IE /kg KG	2x tgl. 1x tgl.
Enoxaparin	Clexane®	Sanofi-Aventis	1,0 mg /kg KG	2x tgl.
Nadroparin	Fraxiparine® Fraxodi®	GlaxoSmithKline GlaxoSmithKline	0,1 ml /10 kg KG 0,1 ml /10kg KG	2x tgl. 1x tgl.
Reviparin	Clivarin® Clivarodi®	Abbott Abbott	0,5 /0,6 o. 0,9 ml nach KG 0,6 ml bei KG >60 kg	2x tgl. 1x tgl.
Tinzaparin	innohep®	LEO Pharma	175 IE/ kg KG	1x tgl.
<b>Pentasaccharid</b>				
Fondaparinux	Arixtra®	GlaxoSmithKline	7,5 mg KG <50 kg: 5 mg KG >100 kg: 10 mg	1x tgl. 1x tgl. 1x tgl.
<b>UF-Heparine</b>				
Heparin-Calcium	Heparin-Calcium-5000-ratiopharm®	ratiopharm	<b>Erwachsene:</b> initial 5000 IE i.v., dann fortlaufend	
Heparin-Natrium	Heparin-Natrium-5000-ratiopharm®	ratiopharm	1000 IE/h als Dauerinfusion oder gleiche Dosis	
	Heparin-Natrium Braun 25000 IE/5 ml	B. Braun Melsungen	verteilt auf 2-3 Einzeldosen pro Tag s.c.	
	Heparin-Natrium Braun "Multi" 10000 IE/ml	B. Braun Melsungen	<b>Kinder:</b> initial 50 IE/ kg KG, dann 20 IE/ kg KG/h	
	Heparin-Natrium LEO 25000 IE/5ml	LEO Pharma		
	Heparin-Rotex-medica 25000 IE/5ml	ROTEXMEDICA		

NM-Heparine = Niedermolekulare Heparine, IE = Internationale Einheiten, KG = Körpergewicht  
Die Gebrauchsinformationen der Hersteller sowie die substanzspezifischen und landesspezifischen Zulassungen sind zu beachten.

**Tabelle 4:** Empfohlene Dauer der Antikoagulation nach Venenthrombose oder Lungenembolie nach The 8thACCP Conference on Antithrombotic & Thrombolytic Therapy\*

Indikation	Dauer	Empfehlung <sup>1</sup>
Erstes Ereignis bei <i>transientem</i> Risikofaktor (z.B. Operation)	3 Monate	[1A]
bei <i>idiopathischer</i> Genese – <u>distal</u>	3 Monate	[2B]
bei <i>idiopathischer</i> Genese – <u>proximal</u> dann bei geringem Blutungsrisiko u. gutem Monitoring	> 3 Monate zeitlich unbegrenzt	[1A] [1A]
bei <i>aktiver Krebskrankheit</i> NMH dann NMH oder VKA	3 – 6 Monate zeitlich unbegrenzt	[1A] [1C]
Rezidiv bei <i>idiopathischer</i> Genese	zeitlich unbegrenzt	[1A]
Risiko-Nutzen-Analyse bei zeitlich unbegrenzter Antikoagulation regelmäßig !		[1C]

NMH = niedermolekulares Heparin; VKA = Vitamin-K-Antagonist

distal = Unterschenkelvenen;

proximal = V. poplitea, Oberschenkel- und Beckenvenen sowie V. cava inferior

#### 1 Evidenzgrad [ ]:

1 / 2 = starke /schwache Empfehlung

A = exzellente Studienlage, z.B. 2 Studien mit Evidenzgrad I (= randomisierte kontrollierte Studien)

B = gute Studienlage, z.B. 1 Studie mit Evidenzgrad I

C = schlechte Studienlage, z. B. Studien mit Evidenzgrad II (= Kohorten- oder Outcome-Studien)

Das Vorliegen einer laborchemisch charakterisierten Thrombophilie hat in den meisten Fällen keinen Einfluss auf die Dauer der Antikoagulation.

die Thrombolyse berücksichtigt werden können. Die systemische Thrombolyse führt binnen kurzer Zeit zu einer Reduktion der Thrombusmasse in der pulmonalarteriellen Strombahn und entlastet damit den rechten Ventrikel. Während der Thrombolyse erfolgt die begleitende Antikoagulation mit unfraktioniertem (nicht mit niedermolekularem) Heparin. Als mechanische Maßnahmen kommen die offene Operation an der Herz-Lungen-Maschine oder die kathetergestützte Thrombusfragmentation, gegebenenfalls in Kombination mit lokaler Thrombolyse, in Betracht. Wesentliche Nachteile mechanischer Verfahren sind die eingeschränkte

Verfügbarkeit, die Invasivität und das geringere Evidenzniveau dieser Maßnahmen. Deshalb werden diese Maßnahmen heutzutage kaum durchgeführt. Für die Gruppe mit mittlerem Risiko (hämodynamisch stabile Patienten mit rechtsventrikulärer Dysfunktion) ist die optimale Therapie noch ungeklärt. Eine systemische Thrombolyse ist auf Patienten ohne Kontraindikationen beschränkt, ist diskussionsbedürftig und wird von Haus zu Haus unterschiedlich gehandhabt. Bei stabilen Patienten ohne rechtsventrikuläre Dysfunktion ist eine Antikoagulation ausreichend (siehe Thrombolyse).

M. Haß

\* Tabellen und Abbildungen aus der S2-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie“ (VASA European Journal of Vascular Medicine 2010; 39:78/AWMF Leitlinienregister, Registernummer 065 – 002, Klassifikation S2 Stand: 01.06.2010, gültig bis 01.06.2015).