

Diplomarbeit

**Diagnostik und Behandlung der venösen
Thromboembolie in der Schwangerschaft**

eingereicht von

Caroline Hochnetz

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Innere Medizin

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Angiologie

unter der Anleitung von

Priv.Doz.DDr. Philipp Jud

Univ.Ass.Dr. Katharina Kurzmann-Gütl

Graz, 27.05.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, am 27.05.2025

Caroline Hochnetz eh.

Danksagungen

Hiermit möchte ich all jenen danken, die mich während meiner Studienzeit und insbesondere bei der Erstellung meiner Diplomarbeit stets unterstützt haben.

An erster Stelle gilt mein großer Dank meinen Betreuer*innen, Priv.Doz.DDr. Philipp Jud und Univ.Ass.Dr. Katharina Kurzmann-Gütl, für ihre außergewöhnliche Unterstützung und fachliche Hilfe während der Entwicklung meiner Diplomarbeit. Sie waren stets erreichbar, gaben zeitnah konstruktive Rückmeldungen und standen mir mit wertvollem Rat sowie großer Geduld zur Seite.

Ebenso möchte ich mich herzlich bei meiner Familie, all meinen Freunden und besonders bei meinem Partner bedanken, die mir während meiner gesamten Studienzeit sowie bei der Erstellung dieser Diplomarbeit immer beistanden. Ihre unermüdliche Unterstützung, motivierenden Gespräche, hilfreichen Ratschläge und die gemeinsamen Erlebnisse, die mir stets Ausgleich verschafften, haben mir diesen Weg überhaupt erst ermöglicht.

Zusammenfassung

Die venöse Thromboembolie (VTE) umfasst Venenthrombosen und Lungenembolien und ist eine häufige und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, wobei eine Schwangerschaft als anerkannter Risikofaktor gilt. Diagnostische und therapeutische Maßnahmen bei VTE während der Schwangerschaft stellen eine besondere Herausforderung dar, da schwangerschaftsbedingte physiologische Veränderungen sowie etwaige Auswirkungen auf das ungeborene Kind zu berücksichtigen sind. Einerseits ist aufgrund diverser hämostaseologischer Veränderungen in der Schwangerschaft die diagnostische Aussagekraft des D-Dimers minimiert und andererseits ist aufgrund der Expositionsgefahr gegenüber Röntgenstrahlung auch die Indikation zum Einsatz von bildgebenden Modalitäten streng zu stellen. Zudem unterscheiden sich auch die Behandlungsmethoden einer VTE bei Schwangeren im Vergleich zur Normalbevölkerung. Aufgrund der Plazentagängigkeit vieler antikoagulatorischer Medikamente und der damit verbundenen potenziellen Schädigung für das Ungeborene besteht eine unzureichende Datenlage zu diversen antikoagulatorischen Medikamenten. Weiters ist peripartal das erhöhte Blutungsrisiko zu beachten. Um die Besonderheiten in der Schwangerschaft zu berücksichtigen, wurden Diagnostikalgorithmien und Therapieempfehlungen zur VTE geschaffen, wovon einige noch in größeren Studien evaluiert werden. Zu diversen Aspekten bestehen jedoch noch Unklarheiten darüber, welche Bedeutung sie künftig in der Diagnostik und Therapie von VTE während der Schwangerschaft tatsächlich haben werden.

In dieser Arbeit wird auf die physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft eingegangen und es werden die Unterschiede in der Diagnostik sowie Therapie der VTE zwischen der Allgemeinbevölkerung und Schwangeren verglichen.

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um einen Literaturreview. Die Recherche nach aktueller Literatur und dem neuesten Wissensstand zu diesem Thema erfolgte in den Datenbanken PubMed, Embase, UpToDate und Google Scholar. Darüber hinaus wurden Informationen aus Leitlinien, Fachbüchern und medizinischen Websites entnommen.

Abstract

Venous thromboembolism (VTE) comprising vein thrombosis and pulmonary embolism is a common and potentially life-threatening condition, with pregnancy being a recognized risk factor. Diagnostic and therapeutic actions for VTE during pregnancy represent a specific challenge, as pregnancy-related physiological changes and potential effects on the unborn child must be carefully considered. Due to various hemostaseological changes during pregnancy, the diagnostic value of the D-dimer may be minimized and the use of possible imaging techniques may also be limited due to the risk of exposure to X-rays. In addition, treatment strategies for VTE in pregnant women differ from those used in general population. Due to the placental permeability of many anticoagulant drugs and the associated potential harm to the unborn child, there is insufficient data on various anticoagulant drugs. Furthermore, the increased bleeding risk during the peripartum period needs to be considered. Diagnostic algorithms and treatment recommendations for VTE have been developed to address the specific considerations of pregnancy. However, some of these recommendations are still under evaluation in larger studies and their future role in the diagnosis and treatment of VTE during pregnancy needs to be elucidated.

This thesis is a literature review which encompasses the physiological changes during pregnancy and compares the differences in diagnostics and therapy of VTE between the general population and pregnant women. The search for current literature and the latest evidence on this topic was conducted using the PubMed, Embase, UpToDate and Google Scholar databases. In addition, guidelines, specialist books and reputable medical websites were also consulted.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen und deren Erklärung.....	- 1 -
Abbildungsverzeichnis.....	- 4 -
Tabellenverzeichnis.....	- 5 -
1 Einleitung.....	- 6 -
2 Material und Methoden.....	- 7 -
3 Physiologie der Schwangerschaft.....	- 8 -
3.1 Kardiovaskuläre und hämodynamische Veränderungen.....	- 8 -
3.2 Hämatologische Veränderungen.....	- 9 -
3.3 Veränderungen des Respirationstraktes.....	- 10 -
3.4 Pharmakokinetische Veränderungen.....	- 11 -
4 Venöse Thromboembolie.....	- 12 -
4.1 Allgemeines und Epidemiologie zur tiefen Venenthrombose.....	- 13 -
4.2 Allgemeines und Epidemiologie zur Lungenembolie.....	- 14 -
4.3 Ätiologie und Pathogenese der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie.....	- 15 -
4.3.1 Thrombusformation.....	- 15 -
4.3.2 Thrombophilie.....	- 17 -
4.3.3 Tiefe Beinvenenthrombose.....	- 19 -
4.3.4 Lungenembolie.....	- 20 -
4.4 Klinik und Komplikationen der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie.....	- 22 -
4.4.1 Tiefe Venenthrombose.....	- 22 -
4.4.2 Lungenembolie.....	- 23 -
4.5. Oberflächliche Venenthrombose.....	- 25 -
4.6 Schwangerschaftsspezifische Charakteristika zur tiefen Venenthrombose und Lungenembolie.....	- 25 -
4.6.1 Symptomatik.....	- 27 -
5 Diagnostik der venösen Thromboembolie in der Normalbevölkerung.....	- 28 -
5.1 Tiefe Venenthrombose.....	- 28 -
5.1.1 Klinische Vortestwahrscheinlichkeit.....	- 28 -
5.1.2 Sonografie.....	- 29 -
5.1.3 Erweiterte Bildgebung.....	- 32 -
5.2 Lungenembolie.....	- 33 -
5.2.1 Hämodynamische Instabilität.....	- 34 -
5.2.1.1 Transthorakale Echokardiografie.....	- 34 -
5.2.1.2 Computertomografische Pulmonalisangiografie.....	- 36 -
5.2.1.3 Triple-POCUS.....	- 37 -
5.2.2 Hämodynamische Stabilität.....	- 38 -
5.2.2.1 Basisdiagnostik.....	- 38 -
5.2.2.2 Vortestwahrscheinlichkeit.....	- 39 -
5.2.2.3 Computertomografische Pulmonalisangiografie.....	- 40 -
5.2.2.4 V/Q-Szintigrafie.....	- 40 -
5.2.2.5 Laborwerte.....	- 41 -
5.2.2.6 Weitere bildgebende Verfahren.....	- 41 -
5.2.2.7 Risikostratifizierung nach Diagnosestellung.....	- 42 -
6 Therapie.....	- 44 -
6.1 Antithrombotische Medikation.....	- 44 -
6.1.1 Antikoagulanzen.....	- 45 -

6.1.1.1 Unfraktioniertes Heparin	- 45 -
6.1.1.2 Niedermolekulares Heparin	- 48 -
6.1.1.3 Fondaparinux.....	- 50 -
6.1.1.4 Parenterale direkte Thrombininhibitoren	- 51 -
6.1.1.5 Vitamin-K-Antagonisten	- 52 -
6.1.1.6 Direkte orale Antikoagulanzen	- 54 -
6.1.2 Fibrinolytika	- 56 -
6.2 Interventionelle Verfahren venöser Thromboembolien.....	- 58 -
6.2.1 Lokale Thrombolyse bei tiefer Venenthrombose	- 58 -
6.2.2 Pharmakomechanische katheterbasierte Thrombolyse bei tiefer Venenthrombose	- 59 -
6.2.3 Interventionelle kathetergestützte Therapie der Lungenembolie	- 59 -
6.2.4 Vena-cava-Filter	- 59 -
6.2.5 Pulmonale Thrombendarteriektomie	- 60 -
6.3 Kompressionstherapie	- 60 -
6.4 Therapie der venösen Thromboembolie in der Allgemeinbevölkerung ...	- 62 -
6.4.1 Tiefe Beinvenenthrombose.....	- 62 -
6.4.2 Lungenembolie.....	- 64 -
6.4.3 Oberflächliche Venenthrombose	- 66 -
7 Diagnostik und Therapie der venösen Thromboembolie in der Schwangerschaft.....	- 67 -
7.1 Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose	- 67 -
7.1.1 LEFt-Score	- 67 -
7.1.2 D-Dimer.....	- 68 -
7.1.3 Sonografie.....	- 69 -
7.1.4 MR-Phlebografie	- 69 -
7.2 Diagnostik der Lungenembolie	- 71 -
7.2.1 YEARS-Algorithmus und Geneva-Score	- 71 -
7.2.2 Sonografie.....	- 74 -
7.2.3 Computertomografische Pulmonalisangiografie.....	- 75 -
7.2.4 Perfusionsszintigrafie der Lunge	- 76 -
7.3 Therapie der venösen Thromboembolie	- 78 -
7.3.1 Tiefe Beinvenenthrombose.....	- 79 -
7.3.2 Lungenembolie.....	- 80 -
7.3.3 Oberflächliche Venenthrombose	- 81 -
8 Diskussion.....	- 83 -
Literaturverzeichnis	- 86 -

Abkürzungen und deren Erklärung

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ADP	Adenosindiphosphat
APC	Aktiviertes Protein-C
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ASH	American Society of Hematology
AT	Antithrombin
BGA	Blutgasanalyse
BNP	Brain-natriuretic peptide
°C	Grad Celsius
CT	Computertomografie
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CTPA	Computertomografische Pulmonalisangiografie
CW-Doppler	Continuous-Wave-Doppler
CYP	Cytochrom
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzen
dv-KUS	Duplexunterstützter vollständiger Kompressionsultraschall
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EKG	Elektrokardiogramm
EW	Einwohner*innen
F(a)	(Aktivierter) Gerinnungsfaktor
FKDS	Farbkodierte Duplexsonografie
g	Gramm
GP	Glykoprotein
h	Stunde
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
IE	Internationale Einheit
Ig	Immunglobulin
INR	International Normalized Ratio

kg	Kilogramm
kV	Kilovolt
LE	Lungenembolie
Lig.	Ligamentum
m²	Quadratmeter
mg	Milligramm
mGy	Milligray
min	Minute
Mio.	Million(en)
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MR-/MRT	Magnetresonanz-/Magnetresonanztomographie
NMH	Niedermolekulares Heparin
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NT-proBNP	N-terminales Fragment des brain-natriuretic peptide
OVT	Oberflächliche Venenthrombose
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PESI	Pulmonary Embolism Severity Index
POCUS	Point-of-Care-Ultraschall
PTZ	Prothrombinzeit
sPESI	Simplified Pulmonary Embolism Severity Index
TF	Tissue Factor
t-PA	Tissue Plasminogen Activator
TVT	Tiefe Venenthrombose
U	Units
UFH	Unfraktioniertes Heparin
V.	Vena
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
V/Q-SPECT	Ventilations-Perfusions-Single-Photon-Emissionscomputertomographie
V/Q-Szintigrafie	Ventilations-Perfusions-Szintigrafie
VTE	Venöse Thromboembolie

Vv.

Venae

vWF

Von-Willebrand-Faktor

µl

Mikroliter

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Physiologische hämostaseologische Veränderungen während der Schwangerschaft.....	- 10 -
Abbildung 2: Ausschnitt der plasmatischen Gerinnungskaskade	- 17 -
Abbildung 3: Lungenembolie-Pathophysiologie des Schockereignisses	- 22 -
Abbildung 4: Kompressionsultraschall. a: Unauffälliger Befund; b: Tiefe Venenthrombose	- 30 -
Abbildung 5: Schematische Darstellung der Venen der unteren Extremität	- 31 -
Abbildung 6: Diagnostikalgorithmus bei Verdacht auf eine tiefe Venenthrombose in der Normalbevölkerung	- 33 -
Abbildung 7: CTPA mit Füllungsdefekt (Pfeile) bei Lungenembolie	- 37 -
Abbildung 8: Diagnostikalgorithmus bei Lungenembolieverdacht und hämodynamisch instabilen Patient*innen	- 38 -
Abbildung 9: Diagnostikalgorithmus bei Lungenembolieverdacht und hämodynamisch stabilen Patient*innen.....	- 42 -
Abbildung 10: Diagnostikalgorithmus bei Verdacht auf eine tiefe Venenthrombose in der Schwangerschaft.....	- 71 -
Abbildung 11: YEARS-Algorithmus.....	- 72 -
Abbildung 12: Diagnostikalgorithmus bei Lungenembolieverdacht in der Schwangerschaft.....	- 77 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen der tiefen Venenthrombose.....	- 19 -
Tabelle 2: Differentialdiagnosen der tiefen Beinvenenthrombose.....	- 23 -
Tabelle 3: Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie in der Schwangerschaft und postpartal	- 27 -
Tabelle 4: Wells-Score.....	- 29 -
Tabelle 5: Vereinfachter Wells-Score.....	- 39 -
Tabelle 6: PESI und sPEI.....	- 43 -
Tabelle 7: Risikostratifizierung der Lungenembolie	- 44 -
Tabelle 8: Dosierung von niedermolekularen Heparinen	- 49 -
Tabelle 9: Vorteile von niedermolekularen Heparinen gegenüber unfraktionierten Heparinen	- 50 -
Tabelle 10: HESTIA-Kriterien.....	- 66 -
Tabelle 11: Modifizierter Geneva-Score.....	- 74 -

1 Einleitung

Jährlich erkrankt durchschnittlich eine von 1000 Personen an einer tiefen Venenthrombose (TVT) [1]. Mindestens 10% der Betroffenen entwickeln in weiterer Folge eine symptomatische Lungenembolie (LE), wobei ein Fünftel der Fälle tödlich verläuft [1,2]. Der Begriff venöse Thromboembolie (VTE) umfasst Venenthrombosen und LE [1]. In den meisten Fällen sind die tiefen Bein- und Beckenvenen von einer TVT betroffen. Venöse Thrombosen können jedoch auch in den Arm-, Schulter- sowie Jugularvenen und selten in Organvenen auftreten [2–4]. Neben dem tiefen Venensystem können auch oberflächliche Venenabschnitte von einer Thrombose betroffen sein, welche als oberflächliche Venenthrombose (OVT) bezeichnet wird [5]. Bei einer LE kommt es zu einer Verlegung der arteriellen Lungenstrombahn durch einen Embolus, welcher meist aus den tiefen Bein- oder Beckenvenen stammt [3].

Während einer Schwangerschaft ist das thromboembolische Risiko im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen gleichen Alters um das Drei- bis Zehnfache gesteigert [6]. Aufgrund der erhöhten Prävalenz wie auch Inzidenz für VTE sowie der herausfordernden Diagnostik und Therapie in der Schwangerschaft ist das Ziel dieser Diplomarbeit den aktuellen Wissensstand zur diagnostischen Vorgehensweise und sicheren medikamentösen Behandlung einer VTE bei Schwangeren darzustellen und zusammenzufassen.

Zu Beginn dieser Arbeit werden physiologische Veränderungen während der Schwangerschaft beschrieben, welche das Auftreten einer VTE begünstigen, die klinische Diagnosestellung erschweren und apparative Diagnostik sowie Therapie herausfordernd gestalten. Im Anschluss erfolgt eine detaillierte Darstellung des Krankheitsbildes der VTE, einschließlich Ätiologie, Pathogenese, Epidemiologie, Symptomatik und möglicher Folgen. Zudem werden die Besonderheiten der VTE während der Schwangerschaft dargelegt sowie die diagnostischen Möglichkeiten einer TVT sowie LE in der Allgemeinbevölkerung und bei Schwangeren erläutert. Darüber hinaus werden die verschiedenen Therapieoptionen vorgestellt und sowohl das Behandlungsregime der Allgemeinbevölkerung als auch die schwangerschaftsspezifischen Therapiekonzepte dargestellt. Die leitliniengerechten Algorithmen sind zur besseren Veranschaulichung abgebildet.

2 Material und Methoden

Der Fokus dieser Diplomarbeit liegt auf der Ausarbeitung, Darlegung und Zusammenfassung der aktuellen Datenlage zum Thema „Diagnostik und Behandlung der venösen Thromboembolie in der Schwangerschaft“.

Diese Diplomarbeit ist als Literaturreview konzipiert. Es wurde eine umfassende Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed, Embase, UpToDate und Google Scholar mit dem Ziel durchgeführt, die aktuellste Literatur mit dem neuesten Wissensstand zu vergleichen. Zudem wurden Fachbücher, Leitlinien und medizinische Websites hinzugezogen.

Die Suche erfolgte nach dem PICO-Schema (*population, intervention, comparison, outcome*) und wurde mit Schlagworten in englischer Sprache formuliert. Zur Optimierung der Recherche wurden Synonyme und die booleschen Operatoren „OR“ und „AND“ verwendet. Die Literaturrecherche in den Datenbanken erfolgte sowohl als „einfache Suche“ als auch als „erweiterte Suche“ („advanced search“). Die Recherche orientierte sich an folgenden thematischen Schlüsselbegriffen, zu denen jeweils passende Suchbegriffe und Synonyme gewählt wurden: Diagnostik venöser Thromboembolien (in der Schwangerschaft), hämostaseologische Veränderungen während der Schwangerschaft, Kompressionsultraschall bei tiefer Venenthrombose, YEARS-Algorithmus, PESI (Pulmonary Embolism Severity Index), modifizierter Geneva-Score, LEfT-Score (left leg symptoms, edema, first trimester) Lungenembolie und Lungensultraschall, triple-POCUS (Point-of-Care-Ultraschall), Echokardiographie bei hämodynamisch instabiler Lungenembolie, Hestia-Kriterien, oberflächliche Venenthrombose (in der Schwangerschaft), Therapie venöser Thromboembolien (in der Schwangerschaft).

Zur Überprüfung der Rechtschreibung und sprachlichen Optimierung des Textes wurde folgendes Tool verwendet: ChatGPT (kostenlose Version) von OpenAI; <https://chatgpt.com/>

Zur inhaltlichen Korrektur komplexerer Abschnitte wurde folgendes Tool verwendet: Perplexity.ai (Perplexity Pro) von Perplexity AI, Inc.; <https://www.perplexity.ai/>

3 Physiologie der Schwangerschaft

3.1 Kardiovaskuläre und hämodynamische Veränderungen

Im Verlauf der Schwangerschaft kommt es durch Wasser- und Natriumretention zu einem Anstieg des Flüssigkeitsvolumens im Körper, was zu einer Zunahme des Plasmavolumens führt. Darüber hinaus nimmt auch die Erythrozytenmasse im Laufe der Schwangerschaft zu. Ursächlich hierfür ist der erhöhte Sauerstoffbedarf, welcher einen Anstieg des Plasmaerythropoetins bewirkt und somit eine gesteigerte Erythropoese zur Folge hat. Die Zunahme der Erythrozytenmasse beträgt ca. 15-20%. Die eben erwähnten Mechanismen führen letztlich zu einer Zunahme des Blutvolumens um fast 50% [7]. Der Blutdruck und periphere Gefäßwiderstand sinken aufgrund des erhöhten Progesteronspiegels zu Beginn der Schwangerschaft ab, wobei der Tiefpunkt im zweiten Trimester erreicht wird [7,8]. Das Hormon Progesteron reduziert den Gefäßmuskeltonus, wodurch der Gefäßwiderstand und folglich der arterielle Mitteldruck abnehmen [8]. Östrogen bedingt eine Venodilatation, deren Folge eine venöse Stase ist [9]. Während der Schwangerschaft nimmt die Elastizität des Gefäßsystems, einschließlich der Pulmonalgefäße, zu. Dadurch bleiben sowohl der pulmonalarterielle Druck als auch der Lungenkapillarverschlussdruck (Wedge-Druck), der dem enddiastolischen Druck des linken Ventrikels entspricht, trotz der bestehenden Hypervolämie konstant [7].

Um dem metabolischen Bedarf während der Schwangerschaft gerecht zu werden, wird einerseits das Herzzeitvolumen um 30-50% erhöht und andererseits der Blutfluss umverteilt. Die Zunahme des Herzzeitvolumens ist durch den Anstieg des Blutvolumens, Abfall des systemischen Gefäßwiderstandes und die Erhöhung der mütterlichen Herzfrequenz um ca. 15-20 Schläge pro Minute bedingt. Aufgrund des stetigen Anstiegs der uterinen Durchblutung vergrößern sich die Durchmesser der Arteriae (Aa.) uterinae sowie der Spiralarterien. Folglich kommt es zu einer Umverteilung des Blutflusses [7].

3.2 Hämatologische Veränderungen

Wie in 3.1 beschrieben, nehmen während der Schwangerschaft das Plasmavolumen und die Erythrozytenmasse zu. Jedoch ist der Anstieg des Plasmavolumens im Vergleich zur Erythrozytenmasse höher, was einen Verdünnungseffekt des Blutes zur Folge hat. Von einer physiologischen Schwangerschaftsanämie spricht man bis zu einem Hämoglobinwert von ca. 11g/dl [7]. Die Thrombozytenzahl liegt während der Gravidität im Normbereich oder etwas unter der Norm. Die häufigste Ursache für eine milde Thrombozytopenie ist die sogenannte schwangerschaftsassozierte Thrombozytopenie, welche eine physiologische Reaktion im Sinne eines vermehrten Thrombozytenumsatzes auf die Schwangerschaft darstellt [10]. Die Leukozytenzahl ist meist aufgrund einer reaktiven Neutrophilie leicht erhöht [7]. Während der Schwangerschaft ist die Gerinnung im Sinne einer Hyperkoagulabilität verändert (siehe Abbildung 1). Durch Veränderungen der Gerinnungsfaktoren, worunter es u.a. zu einer Verringerung von Protein-S und Antithrombin (AT) sowie zu einer Erhöhung von Fibrinogen, von-Willebrand-Faktor (vWF) und Prothrombin kommt, besteht eine gesteigerte Gerinnbarkeit des Blutes während der Gravidität. Der Gerinnungsfaktor VII (F) ist um mehr als 1000% und die Faktoren VIII, IX, X und XII um mehr als 100% höher als im Vergleich zu den Werten vor der Schwangerschaft [11]. Diese verstärkte Koagulationsbereitschaft soll in Kombination mit Blutvolumenveränderungen, Uteruskontraktionen und Freisetzung von plazentaren Faktoren die Mutter vor massivem, peripartalem Blutverlust schützen [7].

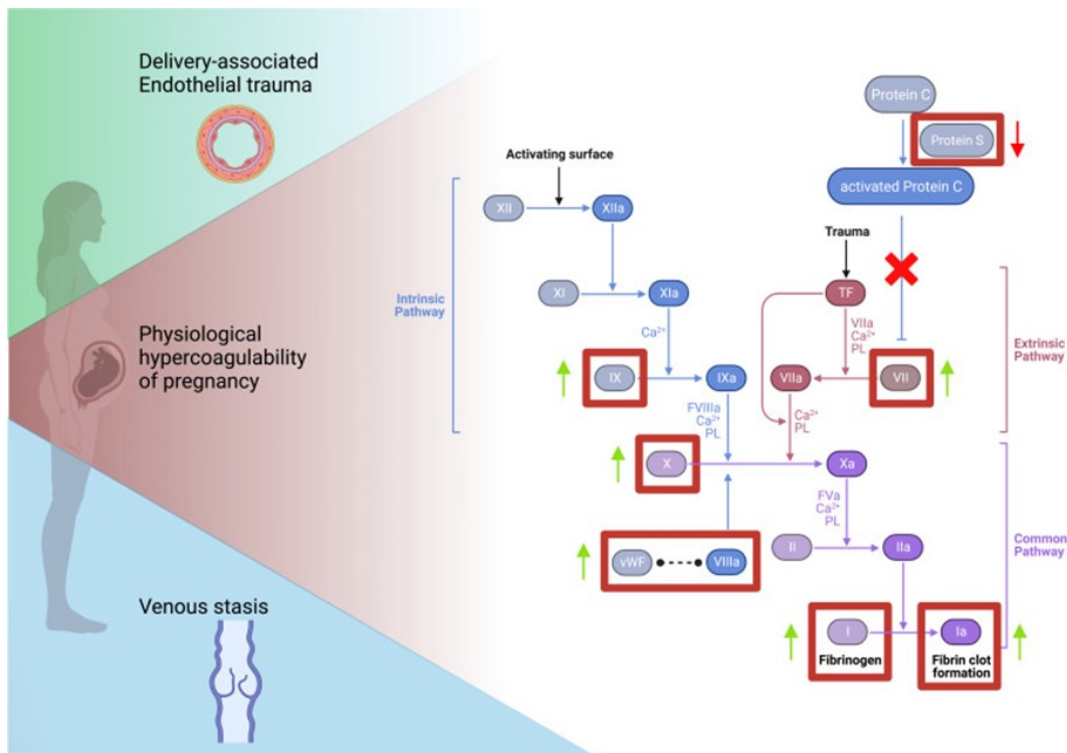


Abbildung 1: Physiologische hämostaseologische Veränderungen während der Schwangerschaft [9]

TF=Tissue Factor; vWF=Von-Willebrand-Faktor

3.3 Veränderungen des Respirationstraktes

Im Rahmen der Schwangerschaft führen hormonelle und anatomische Einflüsse zu Veränderungen am Respirationstrakt. Dies wirkt sich unter anderem auf die Lungenfunktion aus [7].

Die Größenzunahme des Uterus führt zu einer Anhebung des Zwerchfells, wodurch es zu einer Abnahme der funktionellen Residualkapazität, des expiratorischen Reservevolumens und des Residualvolumens um 20-40% kommt [7,12]. Das expiratorische Reservevolumen bezeichnet jenes Lungenvolumen, welches nur bei tiefer Ausatmung abgeatmet wird und bei gesunden Erwachsenen rund 1000ml beträgt. Das nach maximaler Ausatmung in der Lunge verbleibende Volumen von ca. 1100ml bei Gesunden wird als Residualvolumen bezeichnet. Die funktionelle Residualkapazität umfasst das Lungenvolumen, welches sich aus dem expiratorischen Reservevolumen und dem Residualvolumen zusammensetzt [3]. Weitere schwangerschaftsspezifische Veränderungen sind der verringerte Atemwegswiderstand und der um ca. 20-25% erhöhte Sauerstoffbedarf

[7,12]. Außerdem bewirkt der steigende Progesteronspiegel über Beeinflussung der zentralen Atemsteuerung einen Anstieg der Ventilation, entsprechend einer Hyperventilation. Das Atemminutenvolumen steigt im Laufe der Schwangerschaft um bis zu 50% an [7].

3.4 Pharmakokinetische Veränderungen

Der erhöhte Progesteronspiegel bewirkt bei schwangeren Frauen eine verzögerte Magenentleerung. Zudem steigt während der Schwangerschaft der pH-Wert im Magen in den alkalischen Bereich an. Diese physiologischen Veränderungen können sich auf die Absorption von oral verabreichten Arzneimitteln auswirken. Die aktuelle Studienlage besagt jedoch, dass diese Veränderungen bei den meisten oralen Medikamenten keine relevanten Auswirkungen auf deren Bioverfügbarkeit oder therapeutische Wirkung haben. Bei parenteraler Arzneimittelgabe hingegen führt das erhöhte Herzzeitvolumen und die verstärkte Gewebedurchblutung zu einer gesteigerten Absorption. Ähnliches gilt für inhalierte Medikamente, da sowohl der pulmonale Blutfluss als auch die Atemfrequenz in der Schwangerschaft erhöht sind [11].

Das Verteilungsvolumen vieler Arzneimittel ist während der Schwangerschaft durch das erhöhte Blutvolumen, die Verdünnung der Plasmaproteine und die Zunahme der Fettspeicher vergrößert. Dies führt zu einer stärkeren Verteilung in verschiedene Gewebe und folglich zu niedrigeren Plasmaspiegeln [11].

Die Leber ist das wichtigste Organ für die Verstoffwechslung von Arzneimitteln. In der Schwangerschaft nimmt die Aktivität der hepatischen Enzyme Cytochrom (CYP)P450, CYP1A2 und CYP2C19 ab, was zu einer verminderten Metabolisierung von Medikamenten führt, die Substrate dieser Enzyme sind. Daraus kann bei Schwangeren eine potenziell erhöhte Toxizität dieser Arzneimittel resultieren. Andere CYP-Enzyme wie CYP3A4, CYP3A5 und CYP2D6 zeigen in der Schwangerschaft jedoch eine erhöhte Aktivität. Deren Substrate werden verstärkt metabolisiert, was möglicherweise zu geringeren Plasmaspiegeln oder subtherapeutischen Konzentrationen von Arzneimitteln führen kann [11].

Die Niere stellt das wichtigste Organ für die Ausscheidung von Medikamenten dar. Aufgrund der gesteigerten renalen Durchblutung während der Schwangerschaft ist die glomeruläre Filtrationsrate um 30-50% erhöht, was zu einer verstärkten

Elimination von Arzneimitteln bzw. deren Metaboliten führt. Zusätzlich ist auch die Aktivität von jenen Nierentransportern, welche an der Arzneimittlexkretion beteiligt sind, erhöht [11].

Vor allem im zweiten und dritten Trimenon kann es durch die genannten physiologischen Veränderungen zu einem verringerten Medikamentenspiegel im Plasma kommen. Dies kann eine Dosisanpassung erforderlich machen, um subtherapeutische Werte zu vermeiden. Ein Beispiel hierfür ist Heparin, welches bei schwangeren Frauen niedrigere Plasmakonzentrationen erreicht als bei Nichtschwangeren [11].

4 Venöse Thromboembolie

Der Begriff VTE umfasst sowohl Venenthrombosen, die eine Verlegung eines venösen Gefäßes durch einen Thrombus darstellen, als auch LE, welche durch Okklusion eines arteriellen Lungengefäßes mit einem verschleppten, thrombotischen Material, einem Embolus, entstehen. In der Folge können Gewebeschäden resultieren. Die Blutgerinnung und somit die Interaktion von pro- und antikoagulatorischen Faktoren ist bei gesunden Menschen fein abgestimmt. Dadurch wird einerseits das Entstehen von Thrombosen mit ihren Folgen vermieden und andererseits ein größerer Blutverlust nach Verletzungen verhindert. Zur Thrombose kann es entweder durch ein Ungleichgewicht der Hämostase oder unter bestimmten thrombosebegünstigenden Umständen kommen [1].

Über 90% der TVT betreffen die Bein- und Beckenvenen, während etwa 5-7% die Arm-, Schulter- und Jugularvenen betreffen [3,4]. Letztere sind meist durch die Anlage eines zentralvenösen Zugangs bzw. Implantation eines Herzschrittmachers oder Defibrillators bedingt [5]. Selten treten Organvenenthrombosen wie beispielsweise Portal- oder Mesenterialvenenthrombosen mit einer Inzidenz von 0,05-0,5% bzw. 0,01-1,5% auf. Weitere Beispiele für Organvenenthrombosen sind Sinus-, Leber-, Milz- und Nierenvenenthrombosen [2]. Es können jedoch auch oberflächliche Venenabschnitte von einer Thrombose betroffen sein. Diese Form der VTE wird als OVT bezeichnet [5]. Häufig ist eine OVT von Entzündungszeichen begleitet, weshalb sie auch unter dem Begriff

Thrombophlebitis bekannt ist. Eine OVT entsteht oft auf dem Boden einer Varikose und kann durch mechanische Ursachen (wie Druck aufgrund enger Kleidung) begünstigt werden oder aber auch iatrogen, beispielsweise durch Blutabnahmen oder Venenverweilkanülen bedingt sein [2].

4.1 Allgemeines und Epidemiologie zur tiefen Venenthrombose

Unter der TVT versteht man eine Gerinnselbildung in den tiefen Leitvenen, wodurch es zu einem partiellen oder vollständigen venösen Gefäßverschluss kommt. Folglich verringert sich der Blutabfluss in Richtung des Herzens und es kommt zu einem Rückstau des venösen Blutes. Die Inzidenz beträgt in Deutschland rund 1:1000 Einwohner*innen (EW) pro Jahr, wobei diese mit dem Alter deutlich ansteigt und auf bis zu 1:100 EW pro Jahr geschätzt wird [3].

Die TVT der Beine wird in die proximale und distale Beinvenenthrombose unterschieden. Befindet sich der Thrombus in der Vena (V.) poplitea oder proximal davon, handelt es sich um eine proximale Thrombose. Befindet er sich in den tiefen Unterschenkelvenen, liegt eine distale Thrombose vor. Proximale Beinvenenthrombosen sind aufgrund ihres erhöhten Risikos für eine LE als gefährlicher zu betrachten. Liegt zudem eine Beckenvenenbeteiligung vor, besteht eine um 30-40% erhöhte Gefahr für eine LE im Vergleich zu einer isolierten Oberschenkelvenenthrombose [3]. Außerdem wird nach wie vor im klinischen Sprachgebrauch, trotz Abraten der aktuellen Leitlinien aufgrund fehlender Einheitlichkeit, häufig ein Etagenmodell der TVT angewandt [4]:

1-Etagen-TVT: isolierte Unterschenkelvenenthrombose

2-Etagen-TVT: Poplitealvenenthrombose

3-Etagen-TVT: Oberschenkelvenenthrombose (proximales Thrombusende unter dem Ligamentum [Lig.] inguinale)

4-Etagen-TVT: Beckenvenenthrombose (proximales Thrombusende ober dem Lig. inguinale).

Reicht eine Thrombose über mehrere Etagen, bezeichnet man diese auch als Mehretagenthrombose [13].

Des Weiteren wird auch das Thrombuswachstum in verschiedene Formen eingeteilt. Die ascendierende Form macht ca. 90% der Fälle aus und wächst von distal nach proximal. Die deszendierende Form liegt in ca. 10% der Fälle vor,

breitet sich von proximal nach distal aus und wird meist durch Kompression von außen, z.B. durch Tumore oder Hämatome, verursacht. Sehr selten liegt die sogenannte polytope Form vor, bei welcher es zu kleinsten Thromben an verschiedenen Venenklappen kommt [3].

Bei rund einem Viertel der Oberschenkelvenenthrombosen sind die Beckenvenen infolge einer Aszension des Thrombus mitbeteiligt. Aufgrund des May-Venensporns, auch May-Thurner-Syndrom genannt, ist die linke V. iliaca communis häufiger als die rechte betroffen. Unter dem May-Venensporn versteht man einen intraluminalen Bindegewebsstrang in der linken V. iliaca communis. Dieser entsteht aufgrund der chronischen Kompression der linken Beckenvene zwischen Wirbelsäule und der darüber kreuzenden rechten Arteria (A.) iliaca communis [3].

4.2 Allgemeines und Epidemiologie zur Lungenembolie

Die LE ist eine Pulmonalarterienverlegung aufgrund eines Embolus. In ca. 90% der Fälle stammt der Embolus aus den tiefen Bein- und Beckenvenen, gelegentlich kommt er aus dem rechten Herzen, der V. cava superior, der V. cava inferior oder den Arm- und Jugularvenen [3,4]. Selten handelt es sich um Fett-, Luft-, Fruchtwasser- oder Fremdkörperembolien [3]. Die embolische Gefäßverlegung führt u.a. zu einem erhöhten pulmonalen Druck, was eine Rechtsherzinsuffizienz zur Folge haben kann. Diese wiederum kann eine Abnahme des Herzminutenvolumens sowie des systemischen Blutdrucks nach sich ziehen [5].

Mindestens 10% aller Patient*innen mit einer TVT entwickeln eine symptomatische LE [2]. Darüber hinaus zeigte eine systematische Übersichtsarbeit, dass bei etwa einem Drittel von Patient*innen mit TVT eine asymptomatische LE vorliegt. Die Prävalenz asymptomatischer LE variiert dabei je nach Lokalisation der TVT. Bei proximaler TVT liegt sie im Durchschnitt bei etwa 36%, bei Beteiligung der Beckenvenen kann sie sogar 50% oder mehr betragen. Im Gegensatz dazu ist die Häufigkeit bei einer distalen TVT geringer und beträgt etwa 13% [14]. Die 28-Tage-Letalität der LE beläuft sich auf ca. 15% [1]. Jedoch haben sich die Prognose und Mortalität der LE in den letzten zwei Dekaden durch Fortschritte in Bildgebung und Behandlung verbessert [15].

Die LE kann anhand verschiedener Scores in Schweregrade eingeteilt werden. Der am besten validierte Score zur Bestimmung der 30-Tages-Mortalität ist der Pulmonary Embolism Severity Index (PESI), welcher u.a. das Alter, diverse Komorbiditäten sowie kardiopulmonale Beeinträchtigungen berücksichtigt. Der PESI klassifiziert das Mortalitätsrisiko in fünf Kategorien, die von sehr geringem bis zu sehr hohem Risiko reichen. Da das Ergebnis des PESI relevant für das weitere Procedere ist, findet er vor allem zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer LE Anwendung [15]. Rund 60% aller LE-Fälle entfallen auf LE mit niedrigem oder moderat-niedrigem Risiko, die insgesamt eine gute Prognose aufweisen, während etwa 40% moderat-hohe oder Hochrisiko-LE betreffen [4]. Da die Symptomatik mannigfaltig und abhängig vom Schweregrad ist, wird die LE häufig übersehen. Bei rund zwei Drittel der an einer LE versterbenden Personen wird die Diagnose erst nach dem Tod durch die Patholog*innen gestellt [4].

4.3 Ätiologie und Pathogenese der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie

4.3.1 Thrombusformation

Thrombozyten sind kernlose Zellen, welche von Megakaryozyten abstammen. Sie haben eine mittlere Lebensdauer von sieben bis zehn Tagen und sind bei einem Gesunden in einer Konzentration von rund 200.000-400.000 Thrombozyten/ μ l Blut vorhanden. Thrombozyten besitzen zwei Hauptformen von Granula: α -Granula und elektronendichte Granula. α -Granula enthalten Gerinnungs- und Wachstumsfaktoren, Adhäsionsmoleküle, Immunmodulatoren, Zytokine und Integrine. Elektronendichte Granula sind kleiner und enthalten Stoffe, wie z.B. Adenosindiphosphat (ADP) und Serotonin, welche an der Thrombozytenaggregation mitbeteiligt sind [1].

Liegt eine Schädigung der Gefäßwand vor, werden subendotheliale Strukturen wie z.B. der vWF oder Kollagen freigelegt und somit ein Kontakt mit Blutbestandteilen ermöglicht. Ein Oberflächenrezeptor der Thrombozyten (Glykoprotein [GP] Ib-IX-V-Komplex) kann den vWF binden und folglich ist eine Adhäsion der Thrombozyten an der geschädigten Stelle möglich. Darüber hinaus führt diese Bindung durch Auslösen einer Signalkaskade zum Übergang des GPIIb/IIIa-Rezeptors in den aktiven Zustand. Letztlich führt die Bindung mehrerer Agonisten sowie

Adhäsionsmoleküle an verschiedenen thrombozytären Rezeptoren zur Thrombozytenaktivierung. Weitere Beispiele für wichtige Rezeptoren neben dem GPIIb/IIIa-Rezeptor, sind die 7-Transmembran-Rezeptoren, welche durch Agonisten stimuliert werden. P2Y₁₂ sowie P2Y₁ sind Vertreter der Adenosinrezeptoren und somit der ADP-induzierten Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten [1].

Die Aktivierung der Thrombozyten führt zur Degranulation, Synthese von Mediatoren und Bindung an andere Adhäsionsmoleküle oder Blutplättchen. Der oben genannte aktivierte GPIIb/IIIa-Rezeptor ermöglicht die interzellulären Verbindungen zwischen den Thrombozyten, indem er hochaffin im Plasma gelöstes Fibrinogen bindet. Im Rahmen der Thrombozytenaggregation entsteht ein instabiler Thrombus, welcher durch die plasmatische Blutgerinnung stabilisiert bzw. verfestigt wird [1].

Durch eine Gefäßschädigung wird auch der Tissue Factor (TF) freigelegt. Dieser bindet und aktiviert den FVII, wobei diese Reaktion zur Aktivierung des FX führt. Dieser wiederum bewirkt die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin und aktiviert die Kofaktoren FV und FVIII. Außerdem bewirkt der FVIIa/TF-Komplex die Aktivierung von FIX. Dieser verstärkt zusammen mit den aktivierten Kofaktoren die Umwandlung von FX zu FXa. Folglich entstehen größere Mengen an Thrombin, welches lösliches Fibrinogen in unlösliches Fibrin umwandelt [1]. Aus dem „weißen“ Plättchentrombus entwickelt sich der „rote“ Thrombozyten-Fibrin-Thrombus mit eingeschlossenen Erythrozyten [3]. Den beschriebenen Ausschnitt der plasmatischen Gerinnungskaskade stellt Abbildung 2 dar.

Normalerweise ist die Hämostase fein moduliert, sodass die Ausdehnung eines Thrombus durch antikoagulatorische Mechanismen begrenzt wird. Bestandteil dieser gerinnungshemmenden Prozesse sind AT, TF-Inhibitor-Protein, Protein-C sowie Protein-S [1]. AT bindet und inaktiviert hocheffizient Thrombin und FXa. Darüber hinaus hemmt es auch andere Gerinnungsfaktoren wie beispielsweise FIXa [3]. Protein-C und sein Kofaktor Protein-S werden in der Leber Vitamin-K-abhängig synthetisiert. Durch die Bindung von Thrombin an den Endothelzell-Rezeptor Thrombomodulin wird Protein-C aktiviert. Dieses geht mit Protein-S, Phospholipiden sowie Calcium Komplexbindungen ein und inaktiviert FVa und FVIIIa [2]. Des Weiteren induziert Protein-C die Fibrinolyse durch Inaktivierung eines Fibrinolyse-spezifischen Inhibitors [3]. Die Fibrinolyse stellt über die

Thrombusauflösung die Gefäßdurchlässigkeit sicher. Aktiviert wird das Fibrinolyse-System u.a. durch FXIIa, Gewebstreptokinogenaktivator (t-PA) sowie Urokinase, indem Plasminogen in das aktive Plasmin umgewandelt wird [2]. Letzteres bindet Fibrin und spaltet proteolytisch unlösliche Fibrinpolymere in wasserlösliche Spaltprodukte [3].

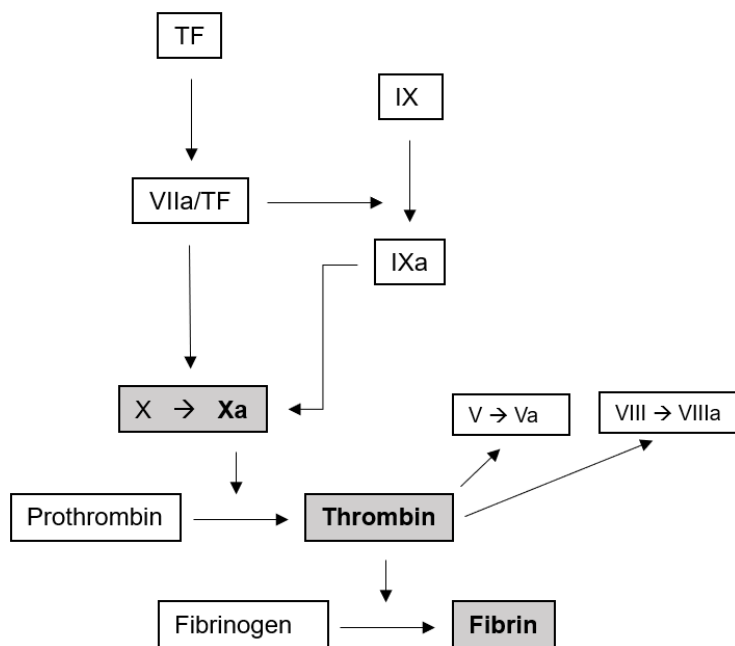


Abbildung 2: Ausschnitt der plasmatischen Gerinnungskaskade [1]
 a=aktivierter (Gerinnungsfaktor); TF=Tissue Factor

4.3.2 Thrombophilie

Ist das Gleichgewicht der fein abgestimmten Hämostase wie z.B. bei Thrombophilien gestört, kann ein erhöhtes Thromboserisiko bestehen [1]. Die beiden häufigsten angeborenen Thrombophilien sind die Faktor-V-Leiden-Mutation und die Prothrombin-G20210A-Mutation, wohingegen das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom die häufigste erworbene Form darstellt [6].

Die Faktor-V-Leiden-Mutation ist durch eine Punktmutation am FV bedingt, wodurch dieser Gerinnungsfaktor nicht durch das aktivierte Protein-C (APC) gespalten und inaktiviert werden kann. Die Prävalenz der heterozygoten Faktor-V-Mutation beträgt ca. 10%, die der homozygoten Mutation nur rund 0,02% [3].

Heterozygote Träger*innen haben ein um bis zu siebenfach erhöhtes Risiko für VTE im Vergleich zur Normalbevölkerung, wobei dieses bei zusätzlichen Risikofaktoren, wie beispielsweise einer Schwangerschaft, steigt. Bei der

homozygoten Faktor-V-Mutation ist das VTE-Risiko um das 25-fache erhöht [2]. Die Prothrombin-G20210A-Mutation führt zu einem erhöhten Plasmaspiegel von Prothrombin, welches enzymatisch zu Thrombin aktiviert wird und lösliches Fibrinogen in unlösliches Fibrin umwandelt [3]. Bei heterozygoter Ausprägung besteht ein 2,5-fach erhöhtes Thromboserisiko [2]. Da die homozygote Prothrombin-G20210A-Mutation äußerst selten auftritt (Prävalenz: 0,01%), ist die Abschätzung des damit assoziierten Thromboserisikos mit einer statistischen Unsicherheit verbunden. Abhängig von der jeweiligen Quelle wird eine Risikoerhöhung um das 10- bis 20-Fache beschrieben. Unabhängig von der genauen Quantifizierung besteht jedoch Einigkeit darüber, dass das Thromboserisiko bei Vorliegen der homozygoten Mutation erheblich erhöht ist [6]. Beim Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom liegen verschiedene Autoantikörper gegen Phospholipide, welche u.a. Bestandteil von Zellmembranen sind, und assoziierte GP vor. Vertreter dieser Autoantikörper sind das Lupusantikoagulans sowie Antikörper gegen das Phospholipid Cardiolipin oder das assoziierte β 2-GP-I [2]. Diese Immunglobuline (Ig) führen einerseits zu einer Behinderung der Gerinnung (z.B. über die Hemmung der Prothrombinkomplex-Bildung durch Lupusantikoagulanzen) und andererseits zu einer Aktivierung der Thrombozytenadhäsion [3]. In Summe besteht jedoch eine erhöhte Thromboseneigung mit einer rund 16-mal höheren Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses im Vergleich zur Normalbevölkerung [3,6]. Das Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom wird in eine primäre Form ohne erkennbaren Auslöser und in eine sekundäre Form unterteilt, wobei letztere bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und insbesondere beim systemischen Lupus Erythematoses auftritt und vorwiegend junge Frauen betrifft [3].

Weitere angeborene oder erworbene Thrombophilien sind der AT-Mangel sowie der Mangel an Protein-C und seinem Ko-Faktor Protein-S [2]. Beim hereditären AT-Mangel wird zwischen einem quantitativen (Typ I) und qualitativen (Typ II) Defekt unterschieden. Beim Typ I ist die AT-Konzentration um ca. 50% vermindert, während beim Typ II eine veränderte Molekülkonfiguration vorliegt [3]. Das Thromboserisiko ist bei heterozygoten Träger*innen des AT-Mangelsyndroms etwa 25-fach erhöht [2]. Ursachen für einen erworbenen AT-Mangel sind Proteinverluste im Rahmen von Enteropathien oder eines nephrotischen Syndroms sowie der

Einsatz diverser Chemotherapeutika. Beim hereditären Protein-C-Mangel wird ebenfalls zwischen einem quantitativen und qualitativen Typ differenziert. Der hereditäre Protein-S-Mangel wird in drei Typen, je nach Aktivität des Proteins, eingeteilt. Klinisch dominieren bei beiden Mangelzuständen Thrombosen bereits in jungen Jahren, da das Risiko für thrombotische Ereignisse um das Sechs- bis Zehnfache erhöht ist [2,3]. Ursächlich für einen sekundären Protein-C- und -S-Mangel können Vitamin-K-Antagonisten (VKA), Vitamin-K-Mangel oder eine disseminierte intravasale Gerinnung sein [3].

4.3.3 Tiefe Beinvenenthrombose

Eine venöse Thrombose entsteht am leichtesten unter Bedingungen wie venöser Stase, niedrigem Sauerstoffpartialdruck und hochregulierten proinflammatorischen Genen [5]. Ursächlich für die Ausbildung einer venösen Thrombose ist die sogenannte Virchow-Trias, zu der Gefäßwandveränderungen, ein verlangsamter Blutstrom (Stase) sowie eine veränderte Blutzusammensetzung bzw. Hyperkoagulabilität gerechnet werden [3]. Jene Veränderungen begünstigen die Aktivierung von Thrombozyten, die daraufhin u.a. proinflammatorische Mikropartikel freisetzen. Letztere stimulieren neutrophile Granulozyten, woraufhin diese prothrombotische, netzartige Strukturen ausbilden und die Thrombozytenaggregation sowie Bildung von Thrombin fördern [5]. Das Eintreten der Virchow-Trias wird durch diverse Risikofaktoren begünstigt, welche in Tabelle 1 aufgeführt sind [2].

Gefäßwandveränderungen	Stase	Hyperkoagulabilität
Mechanische Traumen: -operative Eingriffe -stumpfes/offenes Trauma -Injektionen -Kathetersysteme -Kompression von außen (Tumor, enge Kleidung)	Immobilität: -lange Reisedauer (z.B. Langstreckenflug) -Gipsverbände -Bettruhe	Thrombophilie
Ionisierende Strahlung (Radiatio)	Herzinsuffizienz	Paraneoplastisches Syndrom
Thermische Traumen (Verbrennungen)	Varikosis	Erhöhte Blutviskosität, Zellvermehrung
	pAVK	Hormonelle Dysbalance

Tabelle 1: Ursachen der tiefen Venenthrombose [2]

pAVK=Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Der Wandaufbau von venösen Gefäßen ist wie bei Arterien dreischichtig und setzt sich aus Tunica intima, media und adventitia zusammen. Im Vergleich zu Arterien ist die Wand von Venen jedoch dünner. Eine Besonderheit des venösen Systems sind die taschenförmigen Venenklappen, welche den venösen Blutstrom in Richtung des Herzens lenken [2]. An den Extremitäten nimmt die Anzahl der Venenklappen von distal nach proximal ab. Zu den Venen, die in der Regel keine Venenklappen aufweisen, gehören die obere und untere Hohlvene sowie die Venen innerer Organe [2,3]. An den Extremitäten existieren ein oberflächliches, epifasiales und ein tiefes, subfasiales, teilweise paarig angelegtes Venensystem, die durch die Fascia superficialis getrennt werden. Diese beiden Systeme stehen jedoch durch sogenannte Perforansvenen, welche die Faszie durchdringen, miteinander in Verbindung. Normalerweise gelangt das Blut von Haut und subkutanem Gewebe in die oberflächlichen Venen und anschließend über die Perforansvenen in das tiefe Venensystem, welches parallel zu den Arterien verläuft. Befindet sich jedoch ein Thrombus in einer tiefen Vene, was zu einem partiellen oder vollständigen Verschluss führt, kann das venöse Blut nicht oder nur in geringem Maße abfließen. Trotzdem strömt weiterhin Blut in die Vene ein, was einen Blutstau mit Druckerhöhung (venöse Hypertonie) distal der Thrombose und eine Ödembildung zur Folge hat. Durch die Volumenüberlastung sowie Überdehnung der tiefen Vene ist die Entstehung einer Klappeninsuffizienz möglich, wodurch ein retrograder Blutfluss über die Perforansvenen zu den oberflächlichen Venen induziert werden kann. Auch die Perforansvenen können sich aufgrund der erhöhten Volumenbelastung überdehnen und klappeninsuffizient werden [2].

4.3.4 Lungenembolie

Eine LE entsteht, wenn sich ein venöser Thrombus von seinem Ursprungsort löst und über die V. cava, den rechten Vorhof und rechten Ventrikel in arterielle Lungengefäße embolisiert. Mögliche Ursachen für die überaus seltenen nicht-thrombotischen LE sind Luft-, Fruchtwasser-, Fremdkörper- und Fettembolien, die iatrogen, bei Einreißen der Fruchtblase am Plazentarand und nach schweren Traumata oder Operationen auftreten können. Der Embolus führt zu einer Verlegung der arteriellen Lungenstrombahn, was eine Reihe von pathophysiologischen Folgen hat. Durch die embolisch bedingte Obstruktion und

die Freisetzung von vasokonstriktorisches Mediatoren infolge der Verlegung steigt der pulmonale Gefäßwiderstand an. Die vasoaktiven Botenstoffe können auch in nicht betroffenen Abschnitten zu einer Vasokonstriktion führen [5]. Durch die Gefäßverlegung sowie Vasokonstriktion werden Teile der Lunge nicht mehr ausreichend perfundiert, aber weiterhin ventiliert. Luft gelangt in die Alveolen, jedoch kann kein Gasaustausch über die Kapillaren stattfinden. Dieses Phänomen wird als erhöhte Totraumventilation bezeichnet [3]. Als Folge der Vasokonstriktion besteht nicht nur in den von der Embolie betroffenen Lungenarealen ein Missverhältnis zwischen Ventilation und Perfusion. Dies erklärt, warum auch kleinere LE zu schweren Störungen des Gasaustauschs führen können. Neben der Vasokonstriktion kann es auch zu einer neurohumoral bedingten Bronchokonstriktion und somit zu einem erhöhten Atemwiderstand kommen. Dies hat zur Folge, dass perfundierte Lungenareale schlechter belüftet werden und nicht oxygeniertes Blut in den Körperkreislauf gelangt, wodurch der Sauerstoffpartialdruck sinkt. Die resultierende Hypoxämie führt zu einer reaktiven Hyperventilation. Eine weitere pathophysiologische Folge der LE ist die Abnahme der Compliance verursacht durch Lungenblutung, Lungenödem oder Surfactantverlust [5].

Durch den erhöhten Druck in den Lungenarterien kommt es zu einem Rückstau des Blutes und folglich zu einer akuten Volumenbelastung des rechten Ventrikels. Letztere führt zur rechtsventrikulären Dilatation und Dysfunktion. Darüber hinaus bewirkt die erhöhte Spannung der rechten Ventrikelwand eine Kompression der rechten Koronararterie, deren Folge eine gestörte Sauerstoffversorgung des Myokards ist. Zusätzlich führt die Volumenbelastung zu einer Vorwölbung des interventrikulären Septums in Richtung des linken Ventrikels. Dadurch werden die Dehnbarkeit und Füllung des linken Ventrikels beeinträchtigt, woraus eine linksventrikuläre diastolische Dysfunktion resultiert. Die rechtsventrikuläre Dysfunktion reduziert die Vorlast des linken Ventrikels, während die linksventrikuläre diastolische Dysfunktion die Füllung verringert. Folglich sinkt das Herzzeitvolumen [5]. Ist es mittels peripherer Vasokonstriktion nicht möglich den Blutdruck trotz reduzierten Herzzeitvolumens auszugleichen, kommt es zum Blutdruckabfall und in weiterer Folge zum Schock (siehe Abbildung 3) [3].

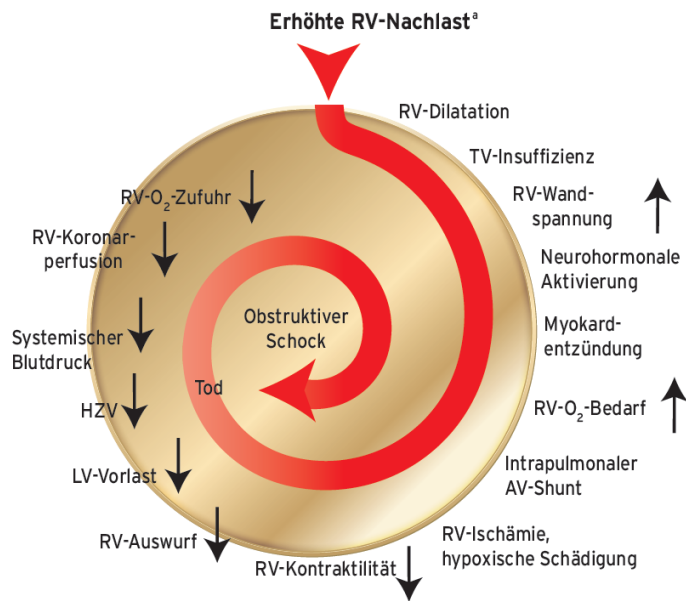


Abbildung 3: Lungenembolie-Pathophysiologie des Schockereignisses [16]

AV-Shunt=Arteriovenöser-Shunt; HZV=Herzzeitvolumen; LV=Linker Ventrikel; RV=Rechter Ventrikel; TV=Trikuspidalklappe

4.4 Klinik und Komplikationen der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie

4.4.1 Tiefe Venenthrombose

Das klinische Bild einer tiefen Beinvenenthrombose ist äußerst variabel. Die Symptomatik reicht von Ödemen am betroffenen Bein über starke, krampfartige Schmerzen bei Bewegung bis hin zur selten auftretenden Zyanose, bedingt durch den venösen Rückstau [3]. Weitere mögliche Beschwerden einer TVT der Beine umfassen Rötung, Überwärmung und sichtbare Kollateralvenen [2,5]. Letztere entstehen aufgrund des venösen Hypertonus, welcher zu einer Umkehr des Blutflusses von den tiefen zu den oberflächlichen Venen führen kann. Zudem sind selten auch asymptomatische Verläufe bei einer TVT möglich [2].

Mögliche Differentialdiagnosen, welche neben der TVT bei Ödemen sowie Bein- oder Wadenschmerzen in Betracht gezogen werden können, sind in Tabelle 2 gelistet.

Das klinische Bild einer selten auftretenden TVT der oberen Extremität kann sich - je nach Lokalisation und Ausdehnung der Thrombose - durch eine verstärkte Venenzeichnung, Umfangsdifferenz zwischen den Armen oder Schwellung der Fossa supraclavicularis zeigen [2,5].

Das Beschwerdebild von Organvenenthrombosen reicht von unspezifischen, eher diskreten Symptomen bis hin zu fulminanten Verläufen. Eine Sinusvenenthrombose kann sich durch Hirndruckzeichen wie starke Kopfschmerzen, Bewusstseinsintrübung oder Übelkeit sowie durch Herdsymptome wie Sprachstörungen und motorische oder sensible Ausfälle äußern. Bei Vorliegen einer Mesenterialvenenthrombose können abdominale Beschwerden wie Bauchschmerzen auftreten. Mögliche klinische Zeichen einer Nierenvenenthrombose sind Flankenschmerzen, Oligurie, Hämaturie und Proteinurie [2].

Die wichtigste Frühkomplikation der tiefen Beinvenenthrombose ist die LE. Die wesentlichste Spätkomplikation stellt das postthrombotische Syndrom dar, unter welchem man eine chronisch-venöse Insuffizienz mit ihren Folgen (z.B. Ulcera crurum) Jahre nach dem akuten Ereignis versteht. Eine besonders fulminante Form der TVT ist die sogenannte Phlegmasia coerulea dolens, welche gehäuft bei Malignomen auftritt. Dabei kommt es zur Thrombosierung der gesamten Venen einer Extremität, die eine rasche Ödembildung und einen Anstieg des Gewebedruckes zur Folge hat. Hierdurch kommt es schließlich zu einer Verminderung der arteriellen Versorgung der betroffenen Extremität, was mit einer hohen Amputations- und Mortalitätsrate einhergeht [3].

Ödeme	Bein- oder Wadenschmerzen
Chronisch-venöse Insuffizienz	Chronisch-venöse Insuffizienz
Orthostase, Immobilität	Thrombophlebitis
Medikamente (z.B. Ca ²⁺ -Antagonisten)	Arteriopathien (akute Okklusion, pAVK)
Kardial (z.B. Herzinsuffizienz)	Lymphangiopathien
Endokrine Störungen	Periphere Nervenerkrankungen
Leber-, Nieren-, Darmerkrankungen	Elektrolytstörungen (Mangelzustände)
Lymphödem	Stoffwechselerkrankungen
Erysipel	Erkrankungen oder Verletzungen des Bewegungsapparates

Tabelle 2: Differentialdiagnosen der tiefen Beinvenenthrombose [17]

pAVK=Periphere arterielle Verschlusskrankheit

4.4.2 Lungenembolie

Die klinische Manifestation einer LE ist oft unspezifisch. Die häufigsten Symptome sind Dyspnoe und Tachypnoe, welche bei mehr als 70% der Betroffenen auftreten. Kleine LE können asymptomatisch verlaufen, während größere Embolien neben

Dyspnoe und Tachypnoe in etwa 30% der Fälle auch eine Tachykardie sowie in ca. 8% eine Synkope verursachen können [2]. Weitere Beschwerden, insbesondere bei massiven LE, sind Hypotonie, Zyanose, gestaute Halsvenen, kardiogener Schock, bis hin zum Multiorganversagen und Herz-Kreislauf-Stillstand [3,5]. Dieses klinische Bild betrifft weniger als 5% aller von einer LE betroffenen Patient*innen [15].

Im Rahmen einer LE kann es zu weiteren akuten Komplikationen wie einem hämorrhagischem Lungeninfarkt oder einer paradoxen Embolie kommen [2]. Ein hämorrhagischer Lungeninfarkt kann bei gleichzeitig bestehender Linksherzinsuffizienz, welche mit einem erhöhten pulmonalvenösen Druck einhergeht, auftreten. Letzterer führt zu einer Abnahme des Perfusionsdrucks der Bronchialarterien, welche als Gefäßäste der Aorta das Lungengewebe versorgen. Folglich kommt es zu einer Minderdurchblutung der Lunge, woraus eine Gewebehypoxie mit nachfolgender Nekrose resultiert. Aufgrund des noch geringfügig vorhandenen Blutflusses in den Bronchialarterien kommt es zu Einblutungen aus den gestauten Kapillaren in das Infarktareal [3]. Betroffene klagen über sehr starke Thoraxschmerzen, da die Nerven der Pleura im zugrunde gehenden Lungengewebe mitbetroffen sind [5]. Als paradoxe Embolie bezeichnet man den Vorgang, bei dem aufgrund des erhöhten Drucks im rechten Vorhof embolisches Material über ein wiedereröffnetes oder persistierendes Foramen ovale vom rechten in den linken Vorhof und somit in den arteriellen Kreislauf gelangt [2].

Eine langfristige Komplikation stellt die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) dar [2]. Dabei entwickeln sich aufgrund einer unvollständigen Thrombusregression in den Pulmonalarterien Stenosen und Arteriopathien mit Intimaverdickungen an den Stellen früherer Emboli [4].

Mögliche Differentialdiagnosen der akuten LE sind Pneumonie, Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Perikardtamponade, Spontanpneumothorax, Pleuritis, Fremdkörperaspiration, Glottisödem, Laryngospasmus, Mediastinalemphysem, Intoxikation, Hyperventilation, Asthma etc. [3,17].

4.5. Oberflächliche Venenthrombose

Entsteht eine Thrombose in oberflächlichen Venenabschnitten, wird dies als OVT bezeichnet. Oft gehen Thrombosierungen oberflächlicher Venen mit entzündlichen Veränderungen der Venenwand einher. Stehen die Entzündungszeichen klinisch im Vordergrund, wird primär der Begriff Thrombophlebitis verwendet. Betrifft die OVT das Lumen einer varikös veränderten oberflächlichen Vene, spricht man von einer Varikothrombose [2,18].

Wie zu Beginn dieses Kapitels kurz beschrieben, entsteht eine OVT meist durch Druck oder iatrogene Maßnahmen [2]. Seltener führt die venöse Stase infolge variköser Veränderungen von V. saphena magna oder parva zu einer OVT [18].

Sind zur selben Zeit mehrere unterschiedliche Venenabschnitte von kurzstreckigen Thrombophlebitiden betroffen, könnte dies eine Begleiterscheinung von beispielsweise malignen Erkrankungen oder Vaskulitiden sein. Diese klinische Sonderform wird als Thrombophlebitis migrans benannt [2].

Pathophysiologisch treten zunächst entzündliche Veränderungen der Venenwände auf, welche anschließend von einer Thrombenbildung gefolgt werden können [18]. Letzterer liegt, wie bei einer TVT, die sogenannte Virchow-Trias zugrunde [2].

Kennzeichen einer Thrombophlebitis sind strangförmige, derbe Verdickungen der betroffenen Venenabschnitte sowie Rötung und Druckschmerz [5]. Bei umfangreichem Befund kann es teilweise auch zu Fieber und einem reduzierten Allgemeinzustand kommen [18].

4.6 Schwangerschaftsspezifische Charakteristika zur tiefen Venenthrombose und Lungenembolie

In der Schwangerschaft ist das Risiko an einer VTE zu erkranken drei- bis zehnmal höher als bei nicht schwangeren Frauen gleichen Alters, wobei das Risiko mit Fortschreiten der Schwangerschaft ansteigt und seinen Höhepunkt zwei Wochen postpartum hat [6]. In rund 80% der VTE-Fälle während der Schwangerschaft handelt es sich um eine isolierte TVT und in 20% kommt es zu einer LE [4]. Die Häufigkeit der symptomatischen, tiefen Beinvenenthrombose liegt zwischen 5 und 30 pro 10.000 Schwangerschaften, wobei die asymptomatische TVT um das Zehnfache häufiger sei. Die Inzidenz der letal verlaufenden Embolien

wird auf 1:100.000 Schwangerschaften geschätzt. Damit zählt die VTE neben der Präeklampsie und Blutungsereignissen zu den drei häufigsten maternalen Todesursachen in den Industriestaaten [7].

In der Schwangerschaft besteht eine Hyperkoagulabilität sowie Hypofibrinolyse. Dies ist durch eine Reihe von Veränderungen in der Hämostase bedingt. Die Menge und Aktivität einiger Gerinnungsfaktoren, wie in Kapitel 3.2 beschrieben, nimmt signifikant zu, der Fibrinogenspiegel ist zum Zeitpunkt der Geburt um 200% höher als vor der Schwangerschaft und zusätzlich nehmen die physiologische Antikoagulation sowie die fibrinolytische Aktivität deutlich ab. Des Weiteren reagieren Thrombozyten während der Gestation sensibler auf Agonisten wie ADP und Thrombin, was eine verstärkte Thrombozytenaggregation zur Folge hat. Diese Veränderung der Thrombozyten ist teilweise auf prothrombotisch wirkende Nanopartikel zurückzuführen, welche von Trophoblastzellen der Plazenta freigesetzt werden [9].

Hormonelle Veränderungen wie der Anstieg von Östrogen, Progesteron und Relaxin führen zu einer Vasodilatation, wodurch sich der venöse Gefäßdurchmesser vergrößert und sich folglich die Blutflussgeschwindigkeit verringert. Zusätzlich werden die Beckenvenen durch den graviden Uterus komprimiert, was den venösen Rückfluss reduziert. Außerdem bewirken die erhöhten Östrogen- und Progesteronspiegel eine reduzierte AT-Aktivität und steigern die Synthese von Gerinnungsfaktoren. Auch die Gefäßwand verändert sich im Rahmen der Schwangerschaft, indem der Elastingehalt abnimmt und die Anzahl glatter Muskelzellen zunimmt [9]. Somit sind bei Schwangeren die Gefäßwände anfälliger für Verletzungen, der venöse Blutfluss reduziert und die Hämostase in Richtung Koagulation verschoben, was das Auftreten von einer VTE begünstigt [7,9].

Jedoch sind nicht die physiologischen Schwangerschaftsveränderungen per se ursächlich für die Thromboseentstehung, sondern vielmehr die Kombination aus diversen Risikofaktoren mit den genannten Veränderungen [7]. Risikofaktoren für die Entstehung einer VTE in der Schwangerschaft sind in Tabelle 3 gelistet. Diese Risikofaktoren führen bei den ohnehin prädisponierten Schwangeren über eine zusätzliche Viskositätszunahme des Blutes, Aktivierung der Blutgerinnung oder Abnahme des Blutflusses letztlich zur Entstehung einer Thrombose [7].

Erwähnenswert ist, dass bei mehr als der Hälfte aller VTE in der Schwangerschaft eine Thrombophilie zugrunde liegt [6].

Risiken	Bereinigte Odds Ratio (95 %-Konfidenzintervall)
Alter 25 bis 34 Jahre	1,52 (1,46–1,59)
Alter >35 Jahre	1,74 (1,63–1,87)
Dunkle Hautfarbe	1,10 (1,04–1,16)
Rauchen	1,44 (1,29–1,62)
Thrombophilie	44,50 (41,35–47,89)
Kardiovaskuläre Erkrankungen	1,98 (1,80–2,18)
Hypertonie	1,12 (1,02–1,23)
Adipositas	2,10 (1,91–2,32)
Sectio caesarea	1,14 (1,10–1,18)
Postpartale Blutungen	1,45 (1,33–1,57)
Transfusionen	2,42 (2,21–2,66)
Diabetes mellitus	1,05 (0,93–1,18)

Tabelle 3: Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie in der Schwangerschaft und postpartal [19]

4.6.1 Symptomatik

Die Symptomatik der TVT und LE in der Schwangerschaft unterscheidet sich im Wesentlichen nicht von der Allgemeinbevölkerung [4]. Jedoch leiden Schwangere aufgrund physiologischer Veränderungen, wie in Kapitel 3 beschrieben, vermehrt an Beschwerden wie Dyspnoe, Unterschenkelödemen, Ruhetachykardie, Palpitationen und Husten ohne Vorliegen eines thromboembolischen Ereignisses [6]. Gerade im zweiten und dritten Trimenon sind Ödeme aufgrund schwangerschaftsbedingter Veränderungen des Herz-Kreislauf-Systems häufig ein Normalbefund. Ebenso geben aufgrund der veränderten Lungenfunktion bis zu 50% aller Schwangeren Atemnot an [7]. Somit ist es eine Herausforderung, anhand des klinischen Erscheinungsbildes das Risiko für das Vorliegen einer VTE abzuschätzen. Vor allem bei einer LE ist das aufgrund ihrer hohen Morbidität und Mortalität von großer Bedeutung [6].

Der Großteil der Schwangeren mit einer TVT präsentiert sich mit einer einseitigen Symptomatik bestehend aus Wadenschmerzen, eindrückbaren Ödemen und einer Umfangszunahme des betroffenen Beines. In der Allgemeinbevölkerung ist das linke Bein von einer TVT aufgrund des May-Thurner-Syndroms etwas häufiger betroffen, bei Schwangeren ist diese Prädominanz noch stärker ausgeprägt. 88%

aller tiefen Beinvenenthrombosen und 95% aller iliofemorale Thrombosen betreffen das linke Bein. Eine mögliche Erklärung ist der zusätzliche Druck durch den graviden Uterus auf die linke V. iliaca neben der Kompression durch die rechte Beckenarterie. Des Weiteren treten in der Schwangerschaft die iliofemorale und vor allem die isolierte iliakale TVT häufiger im Vergleich zur Normalbevölkerung auf. Aufgrund dessen kann sich eine TVT auch durch Schmerzen im Bereich des Gesäßes, Rückens oder Oberschenkels bemerkbar machen. Die eben genannten proximalen tiefen Beinvenenthrombosen sind mit einem erhöhten Embolierisiko vergesellschaftet. Die LE kann sich bei Schwangeren durch eine Reihe von möglichen Symptomen wie Husten, pleuritischen Brustschmerzen, Dyspnoe, Ruhetachykardie, Palpitationen sowie Synkopen äußern. Diese Beschwerden können von Veränderungen der Vitalparameter begleitet sein, wie einem Abfall der Sauerstoffsättigung, niedrigem systolischen Blutdruck und einer niedrigen Körpertemperatur [6].

5 Diagnostik der venösen Thromboembolie in der Normalbevölkerung

5.1 Tiefe Venenthrombose

5.1.1 Klinische Vortestwahrscheinlichkeit

Besteht aufgrund der Symptomatik der Verdacht auf eine TVT, sollte als erster Schritt die klinische Vortestwahrscheinlichkeit mit einem validierten Score ermittelt werden. Der am besten evaluierte Score ist der Wells-Score. Anhand dieses Scores kann das Risiko für das Vorliegen einer TVT der Beinvenen in zwei Kategorien – „hoch“ oder „nicht hoch“ – eingestuft werden. Das Ergebnis der klinischen Vortestwahrscheinlichkeit bestimmt die weitere diagnostische Vorgehensweise [3]. Tabelle 4 stellt zur Abschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit den Wells-Score dar.

Klinische Charakteristika	Punkte
Aktive Krebserkrankung	1
Lähmung/Immobilisation der Beine	1
Bettruhe (>3 Tage); große Operation (vor <12 Wochen)	1
TVT in der Anamnese	1
Schmerz/Verhärtung entlang der tiefen Venen	1
Schwellung des gesamten Beins	1
Schwellung am ipsilateralen Unterschenkel >3cm	1
Ödem am symptomatischen Bein	1
Kollateralvenen	1
Alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich wie eine TVT	-2
Thrombosewahrscheinlichkeit	> 2 Punkte = hoch ≤ 2 Punkte = nicht hoch

Tabelle 4: Wells-Score [3]

TVT=Tiefe Venenthrombose

Ergibt der Wells-Score einen Wert ≤ 2 Punkte, sollte zum sicheren Ausschluss einer TVT eine D-Dimer-Bestimmung durchgeführt werden [3]. Unter D-Dimeren versteht man ein Fibrinabbauprodukt, das zur laborchemischen Abklärung einer VTE verwendet werden kann. Der obere Grenzwert von D-Dimeren in der Allgemeinbevölkerung beträgt $\leq 0,5\text{mg/L}$ [20]. Da der D-Dimer-Test über eine hohe Sensitivität von mehr als 97% sowie einen hohen negativen prädiktiven Wert verfügt, ist bei einem negativen Ergebnis keine weitere diagnostische Abklärung nötig. Allerdings hat die D-Dimer-Testung nur eine geringe Spezifität und eignet sich daher nicht zum sicheren Nachweis einer TVT. Besteht eine hohe klinische Vortestwahrscheinlichkeit (Wells-Score: > 2 Punkte), so hat keine D-Dimer-Messung zu erfolgen [3]. Klinische Zeichen, wie Druck- und Dehnungsschmerzzeichen, darunter die Meyer-Druckpunkte (entlang der V. saphena magna), das Payr-Zeichen (Druckschmerz der Plantarmuskulatur), das Homans-Zeichen (Wadenschmerz bei Dorsalflexion des Fußes) und Druckschmerzen an der Oberschenkelinnenseite und Wade, haben nur eine geringe Sensitivität zur Diagnose einer TVT [3].

5.1.2 Sonografie

Bei einem erhöhten D-Dimer-Wert oder einem Wells-Score von > 2 Punkten stellt der duplexunterstützte, vollständige Kompressionsultraschall der tiefen Venen (dv-

KUS) den Goldstandard dar, um eine TVT zu bestätigen oder auszuschließen. Für die Beurteilung der Becken- und Subclavicularvenen, die der Kompression nicht zugänglich sind, ist ergänzend eine farbkodierte Duplexsonografie (FKDS) erforderlich [3]. Sonografische Zeichen einer TVT sind:

- Vene ist nicht komprimierbar (Hauptkriterium, siehe Abbildung 4)
- Thrombus ist im Lumen der Vene sichtbar
- unter Farbdoppler sind keine Flusssignale vorhanden
- größerer Durchmesser der Vene im Seitenvergleich [5].

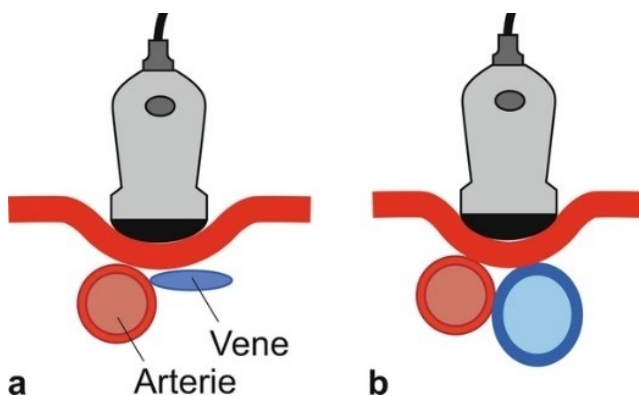


Abbildung 4: Kompressionsultraschall. a: Unauffälliger Befund; b: Tiefe Venenthrombose [3]

Der komplette dv-KUS der Beine wird wie folgt von proximal nach distal (vom Oberschenkel bis zum Knöchel) im Seitenvergleich durchgeführt: Nach Aufsetzen der Ultraschallsonde quer zum Leistenband werden A. femoralis communis und V. femoralis communis mittels Kompression, Farb- und Doppler-Modus voneinander unterschieden. Nach Identifikation der Vene wird diese so weit wie möglich nach distal, bis zu den Venen im Unterschenkel, verfolgt und zentimeterweise komprimiert. Zusätzlich können der Farbmodus sowie der Doppler-Modus eingesetzt werden. Bei Verfolgung der V. femoralis communis nach distal stellen sich die Abzweigungen der V. saphena magna und V. femoralis profunda dar. Vor dem Zusammenfluss dieser Venen distal der Verzweigungen handelt es sich um die V. femoralis superficialis. Distal des Adduktorenkanals ist die korrekte Bezeichnung V. poplitea, welche durch Verschieben der Schallsonde in die Kniekehle verfolgt werden kann. Die V. poplitea wird durch den Zusammenfluss der Venae (Vv.) tibiales anteriores, Vv. tibiales posteriores und Vv. fibulares gebildet [21]. Die tiefen Beinvenen sind in Abbildung 5 schematisch dargestellt.

Vergleichbar zur unteren Extremität kann auch zur Abklärung einer TVT der oberen Extremität ein dv-KUS an den Armen erfolgen, wobei ebenfalls von proximal nach distal (von subclaviculär bis zum Handgelenk) vorgegangen wird. Neben dem kompletten dv-KUS, welcher die umfassendste Methode zum Nachweis einer TVT darstellt, sind noch andere Untersuchungsprotokolle verfügbar. Eine reduzierte Variante stellt der Point-of-Care-Ultraschall (POCUS) dar, wobei der dv-KUS nur bis zum Knie durchgeführt wird. Noch begrenzter ist die Untersuchung im Rahmen des 2-Punkt-KUS. Hierbei findet lediglich eine Kompressionssonografie der V. femoralis je 1-2cm über und unter den saphenofemorale Verzweigungen sowie der V. poplitea statt [22]. Wird anstatt des kompletten dv-KUS der unteren Extremität ein beschränktes Untersuchungsprotokoll durchgeführt, ist laut der aktuellen Leitlinie eine Wiederholung der Sonografie innerhalb von vier bis sieben Tagen erforderlich [4]. Die Sensitivität sowie auch die Spezifität der Sonografie betragen bei der proximalen TVT 95-100%. Liegen gute Schallbedingungen vor, nehmen bei der distalen TVT die Sensitivität und Spezifität ähnlich gute Werte an [3].

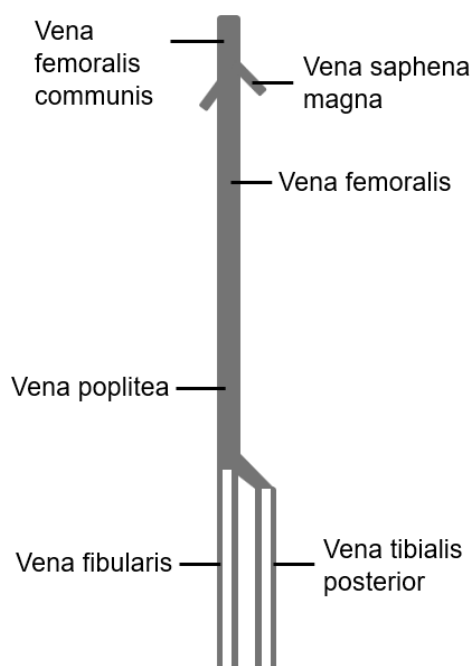


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Venen der unteren Extremität [22]

5.1.3 Erweiterte Bildgebung

Da heutzutage die Sonografie das diagnostische Mittel der Wahl ist, werden die Computertomografie (CT)- oder Magnetresonanz (MR)-Venografie nur in Einzelfällen eingesetzt [23]. Die CT-Venografie hat ähnlich hohe Werte bezüglich Sensitivität und Spezifität wie die Sonografie und ist technisch einfacher durchzuführen als eine konventionelle Phlebografie. Die CT-Angiografie kann nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung bei zusätzlichem Verdacht auf eine LE geeignet sein, um eine LE sowie eine tiefe Beinvenenthrombose in Kombination abzuklären [23]. Weiters empfiehlt die aktuelle Leitlinie die CT-Venografie in Erwägung zu ziehen, wenn der Verdacht auf eine Thrombose in den Beckenvenen oder der V. cava inferior besteht [4]. Bei geplanten interventionellen oder operativen Eingriffen rät die aktuelle Guideline zur MR-Venografie. Diese Bildgebung ermöglicht eine dreidimensionale Darstellung der tiefen Venen und auch der proximalen Venen wie der Hohlvenen in hoher Auflösung und kann somit bei der Auswahl der Therapieoptionen helfen [4]. Die konventionelle Phlebografie wurde weitgehend verdrängt [3]. Abbildung 6 stellt den leitliniengerechten diagnostischen Ablauf bei Verdacht auf eine TVT in der Allgemeinbevölkerung dar.

Da bei einer OVT die Möglichkeit einer Ausdehnung in das tiefe Venensystem besteht, kann es als Komplikation zu einer TVT mit der Gefahr einer LE kommen [5]. Bei rund einem Drittel der Betroffenen ist dies der Fall, weshalb bei einer OVT eine alleinige Blickdiagnose nicht ausreicht [18]. Die S2k-Leitlinie empfiehlt am betroffenen Bein das gesamte tiefe Venensystem sonografisch zu untersuchen, um die Ausdehnung des Thrombus und seinen Abstand zu einer möglichen Einmündung in eine tiefe Vene zu bestimmen [4].

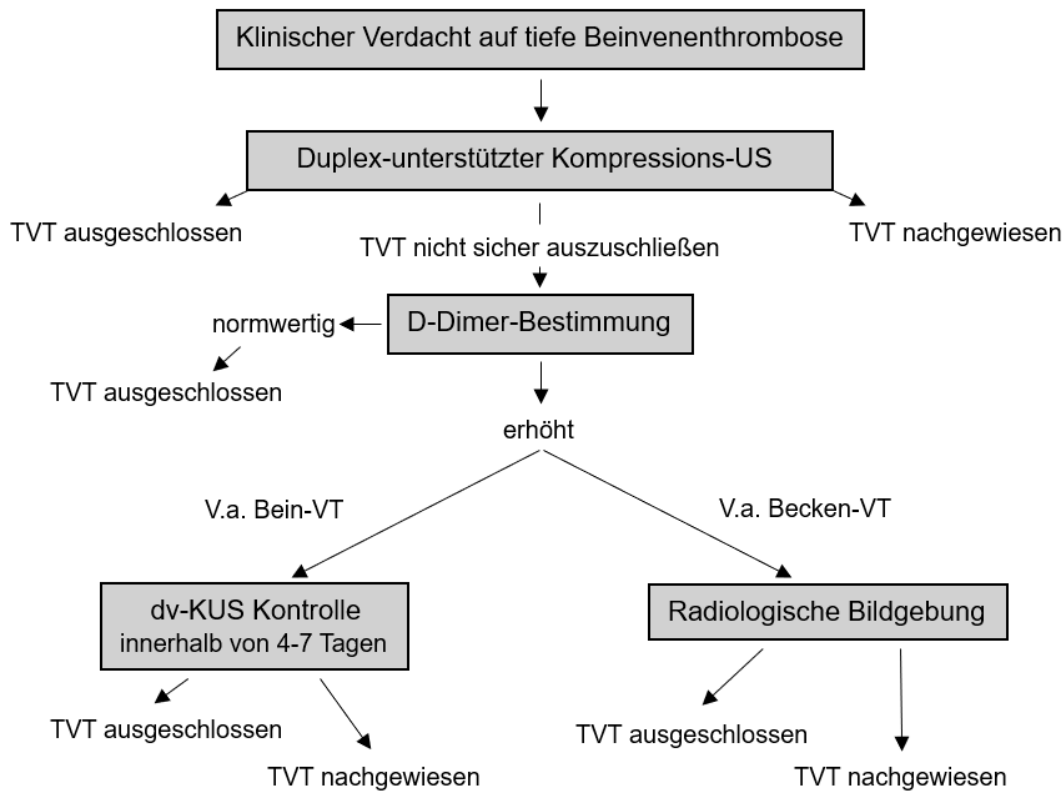


Abbildung 6: Diagnostikalgorithmus bei Verdacht auf eine tiefe Venenthrombose in der Normalbevölkerung [4]

dv-KUS=Duplexunterstützter vollständiger Kompressionsultraschall; TVT=Tiefe Venenthrombose; US=Ultraschall; VT=Venenthrombose

5.2 Lungenembolie

Bei Verdacht auf eine LE hat der schnelle Ausschluss oder Nachweis der Diagnose aufgrund der hohen Mortalität oberste Priorität [3]. Daher sollte zunächst ermittelt werden, ob sich die betroffene Person in einem hämodynamisch stabilen oder instabilen Zustand befindet. Definitionsgemäß liegt eine hämodynamisch instabile Situation vor, wenn eine persistierende Hypotonie, ein Schockereignis oder ein Atem-Kreislauf-Stillstand auftritt. Hämodynamisch instabile Patient*innen sind von Beginn an intensivmedizinisch zu betreuen sowie schnellstmöglich zu diagnostizieren und therapieren. Bei hämodynamisch stabilen Personen mit Verdacht auf eine LE besteht das Ziel darin, einerseits unnötige und unter Umständen körperlich belastende Diagnostik bei Patient*innen ohne LE zu vermeiden und andererseits eine LE nicht zu übersehen [4].

5.2.1 Hämodynamische Instabilität

Weniger als 5% der diagnostizierten LE-Fälle sind hämodynamisch instabil, betroffene Patient*innen weisen jedoch eine hohe Mortalitätsrate mit 41% bei Vorliegen eines obstruktiven Schocks und 74% bei Auftreten eines Herz-Kreislauf-Stillstands auf [15]. Die persistierende Hypotonie ist definiert als ein systolischer Blutdruck von unter 90mmHg oder dessen Abfall um mehr als 40mmHg über einen Zeitraum von mehr als 15 Minuten ohne das Vorliegen von Ursachen wie Volumenmangel, Arrhythmien oder Sepsis. Ein Schockereignis liegt vor, wenn der systolische Blutdruck unter 90mmHg beträgt, keine Hypovolämie besteht und eine Hypoperfusion der Endorgane, z.B. Oligo- oder Anurie, Laktatanstieg etc., vorhanden ist. Bei hämodynamisch instabilen Patient*innen sind umgehend atmungs- und kreislaufunterstützende Maßnahmen durchzuführen bzw. eine kardiopulmonale Reanimation im Falle eines Herz-Kreislauf-Stillstands einzuleiten. Da die Prognose maßgeblich vom Therapiebeginn abhängt, ist jegliche zeitaufwendige Diagnostik zu vermeiden. Daher hat die transthorakale Echokardiografie, welche schnell und direkt am Krankenbett möglich ist, initial einen hohen Stellenwert. Ziel ist es, bei Kreislaufinstabilität schnellstmöglich abzuklären, ob Zeichen einer Rechtsherzbelastung vorliegen und dementsprechend der diagnostische Algorithmus der LE anzuwenden ist. Fehlen diese Zeichen, kann eine massive LE als alleinige Ursache für das kritische klinische Zustandsbild ausgeschlossen werden und folglich hat eine umgehende Abklärung anderer Differentialdiagnosen zu erfolgen [4].

5.2.1.1 Transthorakale Echokardiografie

Die transthorakale Echokardiografie ist ein schnell verfügbares und nichtinvasives bildgebendes Verfahren, welches ohne Kontrastmittel und Strahlung auskommt [24]. Sie ermöglicht auch den Nachweis oder Ausschluss anderer relevanter Differentialdiagnosen, welche ursächlich für die hämodynamische Instabilität sein können, wie beispielsweise eine Perikardtamponade, ein Linksherzversagen oder akute Klappeninsuffizienzen [4]. Bei Verdacht auf eine schwere LE mit daraus resultierender hämodynamischer Instabilität gibt es eine Vielzahl an echokardiografischen Zeichen, welche direkt oder indirekt für eine LE sprechen. Das *60/60 sign* ist ein dopplerechokardiografisches Kriterium, unter welchem man das gleichzeitige Auftreten einer Pulmonalfluss-Akzelerationszeit von <60ms und

eines Druckgradienten der Trikuspidalregurgitation von $<60\text{mmHg}$ versteht. Die Sensitivität wird mit 41% und die Spezifität mit 91% angegeben [24].

Als *McConell-Zeichen* wird die Hypokinesie der freien rechtsventrikulären Wand bei erhaltener apikaler rechtsventrikulärer Bewegung bezeichnet. Die Sensitivität wird mit rund 35% und die Spezifität mit 94% beziffert. Die Kombination aus *McConell-Zeichen* und *60/60 sign* hingegen erhöht die Sensitivität der LE-Diagnose mittels Echokardiografie, ohne die Spezifität zu beeinträchtigen [24].

Unter dem *D-sign* versteht man die Darstellung des linken Ventrikels als D-förmigen Hohlraum in der parasternal kurzen Achse. Dies ist durch den erhöhten rechtsventrikulären Druck während der Diastole bedingt, wodurch das interventrikuläre Septum seine Konvexität verliert und abflacht. Die Sensitivität paradoxer Septumbewegungen ist mit nur 28% gering, die Spezifität jedoch mit 96% hoch [24].

Zu einer rechtsventrikulären Dilatation kann es im Rahmen einer LE aufgrund der erhöhten rechtsventrikulären Nachlast kommen. Eine rechtsventrikuläre Dilatation liegt vor, wenn der Basisdurchmesser $>42\text{mm}$ und der Durchmesser in der Mitte des rechten Ventrikels $>35\text{mm}$ beträgt. Die Sensitivität beläuft sich auf 50%, die Spezifität auf 98%. Weiters kann auch anhand des Verhältnisses zwischen rechtem und linkem Ventrikel auf eine rechtsventrikuläre Dilatation geschlossen werden, sofern dieses einen Wert $>1,0$ annimmt. Die Sensitivität wird ebenfalls mit 50% angegeben, die Spezifität mit 86% [24].

Das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie lässt sich nichtinvasiv mittels Continuous-Wave (CW)-Doppler-Messung der Trikuspidalregurgitation-Spitzengeschwindigkeit überprüfen. Mit dieser Methode kann der pulmonalarterielle Druck zuverlässig geschätzt werden [24].

Weiters kann es unter Umständen gelingen, Emboli im rechten Herzen oder in den zentralen Anteilen der Pulmonalarterien sonografisch darzustellen [24].

Liegen keine dieser genannten Belastungszeichen des rechten Herzens vor, kann laut Leitlinie eine massive LE als Ursache für die hämodynamische Instabilität ausgeschlossen und nach alternativen Diagnosen gesucht werden. Wird jedoch mittels transthorakaler Echokardiografie eine akute Rechtsherzbelastung nachgewiesen, so hat ohne jeglichen Zeitverzug primär eine computertomografische Pulmonalisangiografie (CTPA) oder alternativ eine erweiterte sonografische Untersuchung der tiefen Beinvenen und der Lunge, ein

sogenannter Triple-POCUS, zu erfolgen. Wird neben der echokardiografischen Feststellung einer akuten Rechtsherzbelastung auch embolisches Material bildgebend nachgewiesen und/oder eine TVT der Beinvenen diagnostiziert, so gilt die VTE als bewiesene Ursache für die klinische Instabilität. Laut Leitlinie ist keine weitere Diagnostik durchzuführen, sondern umgehend die Behandlung einzuleiten [4].

5.2.1.2 Computertomografische Pulmonalisangiografie

Die Thorax-CT mit Kontrastmittelgabe ist das diagnostische Verfahren der Wahl bei Verdacht auf eine LE. Dies gilt grundsätzlich auch für hämodynamisch instabile Situationen, es sei denn, der klinische Zustand oder die fehlende unmittelbare Verfügbarkeit verhindern den umgehenden Einsatz der CTPA [4].

Multidetektorgeräte bilden die einzelnen Lungenabschnitte mit einer Schichtdicke von weniger als 1mm ab und bieten eine höhere Auflösung der Pulmonalarterien als die konventionelle Pulmonalisangiografie. Ein Vorteil der CTPA ist die Möglichkeit, die Untersuchung nach kaudal fortzusetzen, um die Becken- und Beinvenen hinsichtlich der Emboliequelle mitabzubilden. Ein weiterer Vorzug der CTPA ist, dass neben den Lungengefäßen auch das Herz, bzw. der rechte Ventrikel, gut beurteilbar sind. Eine Sonderform stellt die „Triple-rule-out-CT“ zum Ausschluss der drei Hauptursachen von Thoraxschmerzen - LE, akutes Koronarsyndrom und akutes Aortensyndrom - dar. Hierbei erfolgt eine Elektrokardiogramm (EKG)-synchroner Bildaufzeichnung sowie eine zeitlich abgestimmte Verabreichung des Kontrastmittels, um die thorakale Aorta und Lungengefäße zu kontrastieren [5]. Ist in der CT-Angiografie ein Embolus sichtbar, wie in Abbildung 7, gilt die LE als gesichert. Fällt der CT-Befund negativ aus, kann eine klinisch relevante LE mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden. Laut Leitlinie sollte zur Sicherung der Verdachtsdiagnose einer LE bei klinisch instabilen Patient*innen nach erfolgter Echokardiografie umgehend eine CTPA durchgeführt werden. Auf eine „Triple-rule-out-CT“ sollte aufgrund der höheren Strahlenbelastung sowie größeren Kontrastmittelmengen routinemäßig verzichtet werden [4].

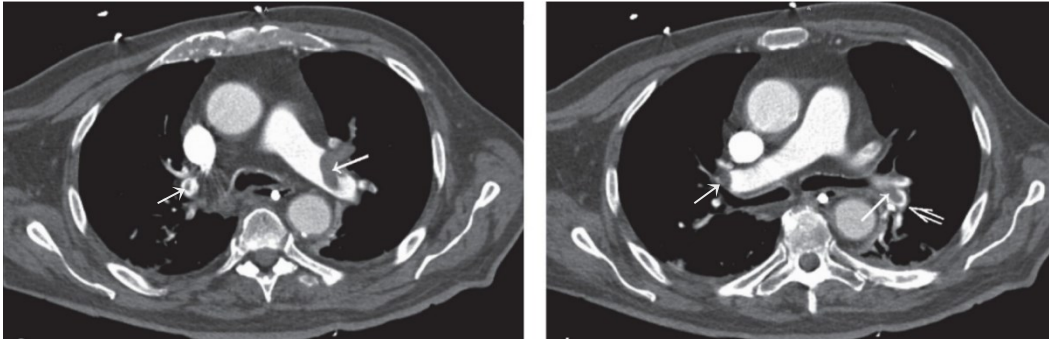


Abbildung 7: CTPA mit Füllungsdefekt (Pfeile) bei Lungenembolie [2]

5.2.1.3 Triple-POCUS

Der Triple-POCUS setzt sich aus Echokardiografie (siehe 5.2.1.1), Sonografie der Lungen und dv-KUS der Beinvenen (siehe 5.1.2) zusammen [4]. Anhand der sonografischen Untersuchung der Lungen ist der Nachweis peripherer LE möglich. Charakteristische Zeichen einer LE im Ultraschall sind dreieckige oder runde hypoechogene, subpleurale Parenchymläsionen, bei welchen unter Farbdoppler keine Vaskularisation sichtbar ist [25]. Um die Diagnose einer LE leitliniengerecht stellen zu können, müssen zumindest zwei dieser typischen Läsionen mit einem Durchmesser von mehr als 5mm im Lungenparenchym nachgewiesen werden [4]. Für den Nachweis einer VTE anhand des Triple-POCUS werden die Sensitivität mit 90% und die Spezifität mit 86% angegeben. Weiters stellt diese sonografische Untersuchungskombination eine gute Möglichkeit dar, um vulnerable Personengruppen mit Verdacht auf eine LE - wie beispielsweise Schwangere, Kinder oder Personen mit schwerer Niereninsuffizienz - vor invasiver Diagnostik sowie Strahlen- und Kontrastmittelbelastung zu bewahren. Der Triple-POCUS weist jedoch auch einige Nachteile auf. Erstens kann der echokardiografische Nachweis einer rechtsventrikulären Dysfunktion auch durch andere, nicht akute Erkrankungen, wie beispielweise eine chronische Lungenerkrankung, bedingt sein. Zweitens können physikalische Umstände, wie ein Emphysem oder adipöses Gewebe, die Ultraschallqualität limitieren und folglich die diagnostische Aussagekraft einschränken. Drittens ist ein*e Anwender*in mit entsprechender Erfahrung und Expertise erforderlich, da ansonsten die oben genannte Sensitivität sowie Spezifität nicht erreicht werden und es zu Fehlinterpretationen und in weiterer Folge zu Fehldiagnosen kommen kann [4]. In Abbildung 8 ist der

leitliniengerechte Diagnostikalgorithmus bei Patient*innen mit Verdacht auf eine LE und hämodynamischer Instabilität abgebildet:

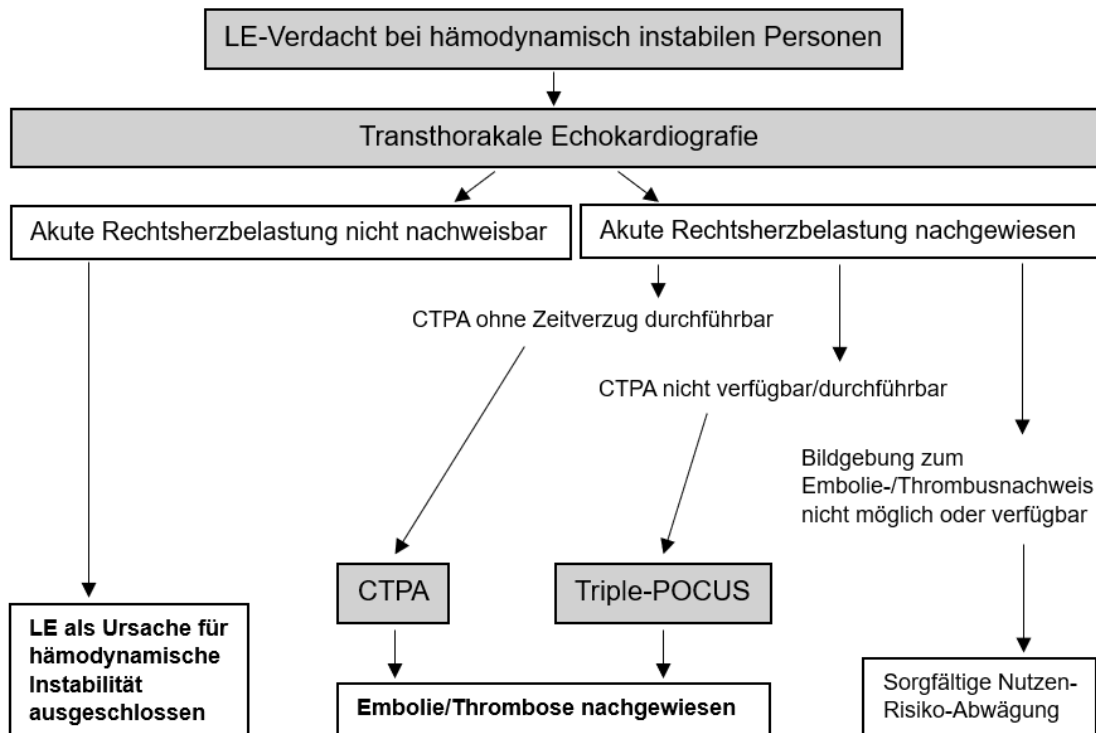


Abbildung 8: Diagnostikalgorithmus bei Lungenembolieverdacht und hämodynamisch instabilen Patient*innen [4]

CTPA=Computertomografische Pulmonalisangiografie; LE=Lungenembolie; Triple-POCUS=Triple-Point-of-Care-Ultraschall

5.2.2 Hämodynamische Stabilität

Wird die Kreislaufsituation von Patient*innen mit Verdacht auf eine LE als stabil eingeschätzt und werden insbesondere die klar definierten Kriterien für die hämodynamische Instabilität nicht erfüllt, sollte neben der Basisdiagnostik, welche einen ersten klinischen Gesamteindruck vermittelt, die Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer LE erfolgen [4].

5.2.2.1 Basisdiagnostik

Bei einem LE-Verdacht kann die Basisdiagnostik, welche neben der Erhebung der Vitalparameter auch das EKG, die Blutgasanalyse (BGA) und das Thorax-Röntgen umfassen kann, eine erste Orientierung bieten. Jedoch ist die Basisdiagnostik zur Diagnosestellung nicht ausreichend. EKG-Veränderungen, die im Rahmen einer LE auftreten können, sind beispielsweise pathologische S- und Q-Zacken in den

Ableitungen I und III (S_IQ_{III}-Typ), ST-Hebungen oder T-Negativierungen in den Ableitungen V1 und V2, Vorhofflimmern, veränderte P-Wellen im Sinne eines P-pulmonale oder Lagetypänderungen. Mögliche Auffälligkeiten in der BGA sind ein erniedrigter Sauerstoffpartialdruck oder ein niedriger Kohlenstoffdioxidpartialdruck bei Hyperventilation [3]. Ein Thorax-Röntgen wird primär durchgeführt, wenn andere Differentialdiagnosen wie Pneumothorax oder Pleuraerguss als Ursache einer plötzlich aufgetretenen Dyspnoe in Betracht gezogen werden. Bei einer LE zeigen sich im Röntgenbild nur selten pathologische Veränderungen wie Zeichen einer fokalen Minderdurchblutung (Westermarck-Zeichen), eine vergrößerte rechte Unterlappenarterie (Palla-Zeichen) oder keilförmige Verdichtungen an der Lungenbasis (Hampton's Hump). Diese radiologischen Befunde sind jedoch für die Diagnosestellung nicht ausreichend [3,5].

5.2.2.2 Vortestwahrscheinlichkeit

Bei hämodynamisch stabilen Patient*innen kann das weitere diagnostische Procedere durch Ermitteln der klinischen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer LE mithilfe standardisierter Scores geplant werden [3]. Laut aktueller Leitlinie empfohlene Scores sind der Wells-Score sowie der revidierte Geneva-Score [4]. In Tabelle 5 sind die vereinfachten Wells-Kriterien gelistet:

Kriterium	Punkte
Klinische Zeichen einer TVT	1
Immobilisation >3 Tage <i>oder</i> Operation ≤4 Wochen	1
Herzfrequenz >100 Schläge/Min.	1
VTE in der Anamnese	1
Hämoptysen	1
Maligne Erkrankung	1
Andere Diagnosen unwahrscheinlich	1
Beurteilung	
LE unwahrscheinlich	0-1 Punkte
LE wahrscheinlich	≥ 2 Punkte

Tabelle 5: Vereinfachter Wells-Score [3]

LE=Lungenembolie; TVT=Tiefe Venenthrombose; VTE=Venöse Thromboembolie

Je nach Ergebnis des Wells-Scores ist eine Bestimmung des D-Dimer-Spiegels durchzuführen oder zu unterlassen. Die D-Dimer-Bestimmung eignet sich lediglich als sogenannter „Ausschlusstest“, da erhöhte D-Dimer-Werte nicht nur bei LE

aufgrund des gesteigerten endogenen Fibrinabbaus, sondern auch bei anderen Erkrankungen wie Myokardinfarkt, Pneumonie oder Sepsis vorliegen können [5]. Weiters steigt der D-Dimer-Spiegel auch mit dem Alter, weshalb altersadaptierte Grenzwerte für Personen über 50 Jahre verwendet und mit folgender Formel bestimmt werden können: $\text{Alter} \times 10 \mu\text{g/l}$ [3]. Die aktuelle Leitlinie empfiehlt die Bestimmung des D-Dimer-Spiegels nur bei hämodynamisch stabilen Patient*innen mit geringer Vortestwahrscheinlichkeit. Bei normwertigen D-Dimeren ($<0,5 \mu\text{g/ml}$) und zuvor ermittelter geringer Vortestwahrscheinlichkeit gilt eine LE als ausgeschlossen. Besteht hingegen eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit, so ist keine D-Dimer-Bestimmung durchzuführen, da aufgrund der mangelnden Spezifität immer eine Bildgebung vonnöten ist [4].

5.2.2.3 Computertomografische Pulmonalisangiografie

Liegt eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit oder ein erhöhter D-Dimer-Spiegel vor, so hat vorzugsweise eine CTPA (siehe 5.2.1.2) oder Ventilations-Perfusions-Szintigrafie (V/Q-Szintigrafie) zu erfolgen, um eine LE sicher nachzuweisen oder auszuschließen [4].

5.2.2.4 V/Q-Szintigrafie

Die V/Q-Szintigrafie stellt eine Alternative zur CT-Angiografie dar, insbesondere bei Kontraindikationen gegen Kontrastmittel. Im Rahmen der Perfusionsszintigrafie werden kleine Albuminaggregate, welche Gammastrahlung emittieren, injiziert. Diese verbleiben in den Lungengefäßen und ermöglichen die Darstellung der Lungenperfusion. Ein Perfusionsdefekt deutet auf einen reduzierten oder fehlenden Blutfluss im betroffenen Areal hin. Bei der Ventilationsszintigrafie wird radioaktiv markiertes Gas inhaliert, wodurch die Ventilation beurteilbar wird. Durch die Hinzunahme der Ventilationsszintigrafie wird die Spezifität der Perfusionsszintigrafie erhöht [5].

Der typische lungenszintigrafische Befund einer LE setzt sich aus segmentalen Perfusionsdefekten bei normaler Ventilation zusammen. Bei pathologischen Ventilationsszintigrammen liegt den Perfusionsproblemen eine andere Ursache zugrunde. Eine LE gilt als unwahrscheinlich, wenn die Perfusionsszintigrafie unauffällig ausfällt [5].

Schwächen der planaren V/Q-Szintigrafie umfassen eine mögliche Variabilität bei der Interpretation, die Angabe der Ergebnisse als Wahrscheinlichkeitsverhältnisse, die teilweise eingeschränkte Verfügbarkeit und die fehlende Möglichkeit bei LE-Ausschluss eine alternative Diagnose zu stellen. Nachteile der dreidimensionalen V/Q-Single-Photon-Emissionscomputertomographie (V/Q-SPECT) sind Abweichungen im Verfahren und die ebenfalls nicht gegebene Möglichkeit nach Ausschluss einer LE Differentialdiagnosen zu liefern [16].

5.2.2.5 Laborwerte

Kardiale Biomarker wie Serum-Troponin, brain-natriuretic peptide (BNP) und dessen N-terminales Fragment (NT-proBNP), können bei einer LE durch erhöhte Myokardbelastung und rechtsventrikuläre Mikroinfarkte ansteigen [5]. Diese eignen sich zwar nicht zur Diagnose einer LE, aber sie dienen zur weiteren Risikostratifizierung und Erhöhungen sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert [2].

5.2.2.6 Weitere bildgebende Verfahren

Ist weder eine CTPA noch eine V/Q-Szintigrafie durchführbar, sollten gemäß der Leitlinie sonografische Verfahren wie die Echokardiografie (siehe 5.2.1.1), der Lungensonographie (siehe 5.2.1.3) und der dv-KUS (siehe 5.1.2) als alternative diagnostische Methoden zum Nachweis oder Ausschluss einer LE herangezogen werden. Darüber hinaus wird die Sonografie der Beinvenen auch bei bereits gesicherter LE empfohlen, um das Vorliegen einer TVT sonografisch zu überprüfen und die Emboliequelle zu identifizieren [4]. Auch eine echokardiografische Untersuchung sollte trotz erfolgter Diagnosestellung einer LE durchgeführt werden um Schweregrad, Prognose sowie Mortalität abschätzen zu können [3]. Echokardiografische Zeichen einer Rechtsherzbelastung verschlechtern die Prognose einer LE. Die Mortalität gilt um das bis zu Fünffache erhöht, wenn eine pathologische rechts- zu linksventrikuläre Relation mit einem Verhältnis größer als 1:1 vorliegt [4].

Ein weiteres bildgebendes Verfahren, welches jedoch nicht die diagnostische Methode der Wahl zur Abklärung einer LE darstellt, ist die MR-Angiografie in Kombination mit einer Lungen-MR-Perfusion [4]. Die MRT mit gadoliniumhaltigem Kontrastmittel ermöglicht einen zuverlässigen Nachweis einer TVT und zentralen

LE. Weniger zuverlässig ist die MR-Untersuchung bei der Detektion von segmentalen oder subsegmentalen LE [5].

Eine bildgebende Diagnostik, welche heutzutage im Akutsetting aufgrund der hohen diagnostischen Güte der CTPA nur noch in Ausnahmefällen - wie etwa bei revaskularisierenden Interventionen - angewendet wird, ist die Pulmonalisangiografie. Eine LE gilt in der Pulmonalisangiografie als nachgewiesen, wenn Füllungsdefekte in mehr als einer Projektion erkennbar sind [5].

Abbildung 9 stellt den leitliniengerechten Diagnostikalgorithmus bei hämodynamisch stabilen Patient*innen mit Verdacht auf eine LE dar.

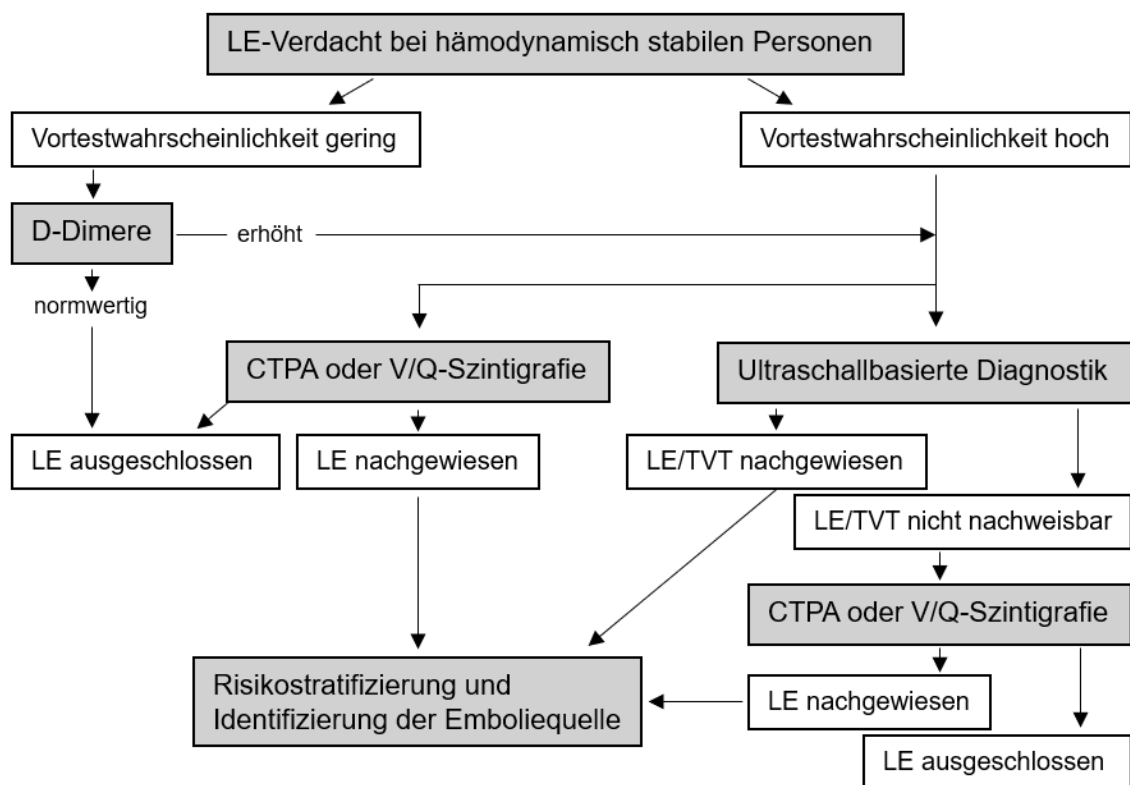


Abbildung 9: Diagnostikalgorithmus bei Lungenembolieverdacht und hämodynamisch stabilen Patient*innen [4]

CTPA=Computertomografische Pulmonalisangiografie; LE=Lungenembolie; TVT=Tiefe Venenthrombose; V/Q-Szintigrafie=Ventilations-Perfusions-Szintigrafie

5.2.2.7 Risikostratifizierung nach Diagnosestellung

Die Leitlinie empfiehlt nach der Diagnosestellung einer LE eine initiale Risikostratifizierung um das weitere therapeutische Vorgehen an den

Schweregrad der LE und das individuelle Mortalitätsrisiko anpassen zu können. Indices zur Bestimmung der 30-Tages-Mortalität bei einer diagnostizierten LE sind beispielsweise der PESI und dessen vereinfachte Version, der sPESI, wie in Tabelle 6 dargestellt [4].

Parameter	PESI	sPESI
Alter	in Jahren	1 Punkt (wenn >80 Jahre)
Männlich	+ 10 Punkte	
Maligne Erkrankung	+ 30 Punkte	1 Punkt
Chronische Herzinsuffizienz	+ 10 Punkte	1 Punkt
Chronische Lungenerkrankung	+ 10 Punkte	
Puls ≥ 110 Schläge/Min.	+ 20 Punkte	1 Punkt
Systolischer Blutdruck <100mmHg	+ 30 Punkte	1 Punkt
Atemfrequenz >30 Atemzüge/Min.	+ 20 Punkte	
Körpertemperatur <36°C	+ 20 Punkte	
Bewusstseinsstörungen	+ 60 Punkte	
Sauerstoffsättigung <90%	+ 20 Punkte	1 Punkt
	Gesamtpunkte	Gesamtpunkte
30-Tage-Mortalität [%]	<u>Klasse I: ≤ 65</u> sehr niedrig $\leq 1,6\%$ <u>Klasse II: 66-85</u> niedrig 1,7-3,5% <u>Klasse III: 86-105</u> moderat 3,2-7,1% <u>Klasse IV: 106-125</u> hoch 4-11,4% <u>Klasse V: >125</u> sehr hoch 10-24,5%	<u>sPESI = 0 Punkte</u> 1,0% <u>sPESI ≥ 1 Punkt(e)</u> 10,9%

Tabelle 6: PESI und sPESI [2]

PESI=Pulmonary Embolism Severity Index; sPESI=Simplified Pulmonary Embolism Severity Index

Anhand der Kreislaufsituation, des sPESI, der rechtsventrikulären Funktion und kardialer Biomarker (siehe 5.2.2.5) erfolgt die Risikostratifizierung der LE in die Kategorien hoch, intermediär-hoch, intermediär-niedrig und niedrig. Die Frühmortalität beträgt bei einer Hochrisiko-LE über 20% und bei einer Niedrigrisiko-LE unter 1% [4]. Die Risikostratifizierung der LE zeigt Tabelle 7.

Risiko	Schock oder Hypotonie	sPESI≥1	Rechtsventrikuläre-Dysfunktion	Kardiale Biomarker
Hoch	Ja	Ja	Ja	Erhöht
Intermediär-hoch	Nein	Ja	Ja	Erhöht
Intermediär-niedrig	Nein	Ja	Keine Dysfunktion+normale Biomarker ODER Dysfunktion oder erhöhte Biomarker	
Niedrig	Nein	Nein	Nein	Normal

Tabelle 7: Risikostratifizierung der Lungenembolie [4]

sPESI= Simplified Pulmonary Embolism Severity Index

6 Therapie

6.1 Antithrombotische Medikation

Antithrombotische Medikamente werden je nach Angriffspunkt im Prozess der Thrombusformation in drei Wirkstoffgruppen klassifiziert: antiaggregatorische, antikoagulatorische und fibrinolytische Arzneistoffe. Antikoagulanzen wie auch Fibrinolytika finden sowohl bei arteriellen als auch venösen thrombotischen Ereignissen in Akutsituationen Anwendung. Antiaggregatorische Medikamente hingegen werden zur Prophylaxe und Therapie im arteriellen Stromgebiet eingesetzt, da jene Thromben reich an Thrombozyten sind. Bei venösen Thromben stellt Fibrin den Hauptbestandteil dar, weshalb Aggregationshemmer wenig wirksam sind und stattdessen antikoagulatorische Medikamente das Mittel der Wahl zur Behandlung und Verhinderung einer VTE darstellen [26].

Vertreter der Klasse der Thrombozytenaggregationshemmer sind der irreversible Cyclooxygenase-1-Hemmer Acetylsalicylsäure, ADP-Rezeptorantagonisten wie Clopidogrel und Prasugrel, und Dipyridamol, welches über eine Phosphodiesterasehemmung sowie Blockade der thrombozytären Adenosinaufnahme eine Thrombozytenaktivierung verhindert. Weitere Wirkstoffe sind GPIIb/IIIa-Rezeptorantagonisten wie Eptifibatid oder Tirofiban und Vorapaxar, ein Proteaseaktivierter-Rezeptor-1-Antagonist. Da antiaggregatorische Arzneimittel bei venösen Thrombosen nicht angewandt werden, sondern bei arteriellen thrombotischen Ereignissen wie einem Myokardinfarkt, ischämischen

Insult oder einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) zum Einsatz kommen, werden die oben genannten Vertreter nicht näher beschrieben [26].

6.1.1 Antikoagulanzen

Antikoagulatorische Medikamente sind in oraler und parenteraler Darreichungsform verfügbar. Zu den parenteralen Antikoagulanzen zählen unfractioniertes Heparin (UFH), niedermolekulares Heparin (NMH), Fondaparinux und parenterale direkte Thrombinhemmer. Zur Gruppe der oralen Antikoagulanzen gehören VKA und direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) [26].

6.1.1.1 Unfractioniertes Heparin

UFH ist ein Makromolekül, welches sich abwechselnd aus D-Glukuronsäure und N-Acetyl-D-Glucosamin-Resten zusammensetzt und chemisch als Polymer klassifiziert wird. Gewonnen wird es aus mastzellreichem Säugetiergewebe, meist aus Dünndarmschleimhaut von Schweinen [26].

UFH aktiviert AT und beschleunigt dessen hemmende Wirkung auf Thrombin und FXa. AT ist ein Serin-Protease-Inhibitor, welcher in der Leber synthetisiert wird. Durch die Bindung von UFH erfolgt eine Konformationsänderung des AT, wodurch die Rate, mit welcher FXa inaktiviert wird, ansteigt. Außerdem bewirkt UFH eine Potenzierung der Thrombinhemmung, indem es gleichzeitig an AT und Thrombin bindet und dadurch die Ausbildung von stabilen Thrombin-AT-Komplexen fördert. Das Verhältnis zwischen Thrombin- und FXa-Hemmung liegt bei einer UFH-induzierten AT-Aktivierung bei 1:1 [26].

Die Clearance von UFH ist dosisabhängig, da es an Endothelzellen und Makrophagen bindet. Bei geringen Dosierungen erfolgt eine schnelle Bindung sowie die durch Makrophagen durchgeführte Depolymerisation, wodurch folglich eine kürzere Halbwertszeit besteht. Bei Gabe höherer Dosen ist die Halbwertszeit verlängert, da das Endothel wie auch die Makrophagen mit UFH gesättigt sind [26]. Im Allgemeinen wird die Halbwertszeit mit ca. 45 Minuten bis eine Stunde angegeben [27]. Des Weiteren bindet UFH neben AT auch an andere Plasmaproteine, wodurch seine antikoagulatorische Wirkung verringert wird. Ein Beispiel hierfür ist die Bindung an Akutphaseproteine, deren Spiegel bei Kranken erhöht sein kann. Grundsätzlich ist die Plasmakonzentration von UFH-bindenden Proteinen von Person zu Person unterschiedlich, weshalb die

gerinnungshemmende Wirkung von definierten UFH-Dosen nicht vorhersagbar und eine Überwachung der Antikoagulation vonnöten ist. Wird bei akuten Thrombosen keine therapeutische Wirkung erreicht, so wird das Auftreten von Rezidivthrombosen begünstigt. Bei übermäßiger Antikoagulation hingegen steigt das Blutungsrisiko [26].

Die Überwachung der Antikoagulation erfolgt über die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT). Für die meisten aPTT-Reagenzien gilt eine zwei- bis dreifache Verlängerung des Ausgangswertes als therapeutischer UFH-Spiegel [26]. Das Monitoring der UFH-Therapie mittels aPTT ist jedoch aufgrund der interindividuell variierenden Dosis-Wirkungs-Beziehung herausfordernd. Sehr häufig, mit beschriebenen Raten von bis zu 60-70% laut Garcia et al. [27], liegt die aPTT trotz engmaschiger Überwachung und Dosisanpassungen außerhalb des therapeutischen Bereichs. Daher wird empfohlen, die therapeutische Dosierung anhand von Nomogrammen festzulegen, da so die Wahrscheinlichkeit größer ist, dass die aPTT innerhalb der ersten 24 Stunden im therapeutischen Bereich liegt und das Risiko für ein VTE-Rezidiv somit geringer ausfällt. Die Bestimmung der aPTT erfolgt in der Regel vier bis sechs Stunden nach Therapiebeginn, da die UFH-Konzentration zu diesem Zeitpunkt das Steady-State im Plasma erreicht haben sollte. Bei Personen mit einer bereits vorbestehenden aPTT-Verlängerung, etwa aufgrund von Lupus-Antikoagulanzen, müssen unter Umständen andere Tests zur Überwachung der UFH-Therapie gewählt werden [27].

UFH kann zur Thromboseprophylaxe in subkutaner Verabreichungsform mit zwei bis drei Gaben von 5000IE pro Tag eingesetzt werden, wobei kein Monitoring der Antikoagulation nötig ist. Bei der Gabe von UFH zur Therapie einer VTE muss jedoch immer eine Überwachung der Gerinnung erfolgen [26]. Im Rahmen der Akuttherapie wird zu Beginn ein UFH-Bolus mit 80IE/kg intravenös verabreicht, woraufhin eine Infusion mit einer Rate von 15-20IE/kg pro Stunde erfolgen sollte. Im weiteren Verlauf kann die Dosierung durch Überwachung der Antikoagulation individuell an die zu behandelnde Person angepasst werden [4]. Die Wirkung von UFH tritt bei intravenöser Gabe sofort und bei subkutaner Verabreichung nach etwa zwei bis vier Stunden ein [27].

Limitationen bezüglich des Einsatzes von UFH umfassen die dosisabhängige Clearance, die schlechte Bioverfügbarkeit bei Gabe niedriger Dosierungen, die variable Gerinnungshemmung und die fehlende Fähigkeit, an aktivierte

Thrombozyten gebundenen FXa sowie an Fibrin gebundenes Thrombin zu hemmen [26].

Mögliche Kontraindikationen für den Einsatz von UFH sind aktive, klinisch relevante Blutungen, eine ausgeprägte Blutungsneigung, eine Thrombozytenzahl $<50.000/\mu\text{l}$, schwere Traumata, invasive Eingriffe, anamnestisch intrakranielle Blutungen, intrakranielle oder spinale Tumore, unkontrollierter arterieller Hypertonus sowie spinale oder epidurale Anästhesie. Da es sich hierbei nicht um absolute Kontraindikationen handelt, muss stets eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung bezüglich des Gebrauchs von UFH vorgenommen werden [27].

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Blutungen, wobei das Risiko mit steigender UFH-Dosis, zusätzlicher Gabe anderer antithrombotischer Medikamente oder kürzlich erfolgten Operationen zunimmt. Bei kritischen Blutungen kann UFH durch die intravenöse Gabe von Protaminsulfat, das UFH hochaffin bindet, neutralisiert werden. Dabei gilt, dass 1mg Protaminsulfat 100IE UFH neutralisiert. Weitere mögliche unerwünschte Wirkungen sind die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT), Osteoporose und eine Erhöhung der hepatischen Transaminasen. Ursächlich für das Eintreten einer HIT ist die Ausbildung von Thrombozyten-aktivierenden IgG-Antikörpern durch die Bindung von UFH an das Plasmaprotein Plättchen-Faktor-4. Üblicherweise fällt die Thrombozytenzahl um $\geq 50\%$ ab oder nimmt einen Wert $\leq 100.000/\mu\text{l}$ innerhalb von fünf bis zehn Tagen nach Behandlungsbeginn mit UFH an. Bei Verdacht auf eine HIT muss die Gabe von UFH sofort beendet werden und eine adäquate medikamentöse Antikoagulation aufgrund des erhöhten Risikos für das Auftreten einer VTE, bedingt durch die Thrombozytenaktivierung, erfolgen. Geeignete Präparate sind parenterale Thrombininhibitoren sowie Fondaparinux oder DOAK [26].

Dennoch weist UFH auch vorteilhafte Eigenschaften auf, wie einen schnellen Wirkungseintritt sowie -verlust, wodurch ein rasches Absetzen und somit ein schnelles Aufheben der Wirkung bei Bedarf ermöglicht wird. Weiters hat die Nierenfunktion im Vergleich zu anderen Antikoagulanzen einen geringen Einfluss auf die Ausscheidung von UFH, weshalb es auch bei chronischen Nierenerkrankungen und Nierenversagen eingesetzt werden kann. Außerdem besteht die Möglichkeit einer schnellen und vollständigen Antagonisierung und UFH kann die Plazentaschranke nicht passieren und in der Muttermilch nicht

akkumulieren [27]. Heutzutage wird UFH jedoch vor allem bei Patient*innen mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz oder Nierenversagen eingesetzt, wenn andere Antikoagulanzen kontraindiziert sind [4].

6.1.1.2 Niedermolekulares Heparin

NMH wird mittels kontrollierter Depolymerisation aus UFH gewonnen und besteht aus kleineren Heparinfragmenten. Das durchschnittliche Molekulargewicht von 5000 Dalton entspricht etwa einem Drittel des Molekulargewichts von UFH [26]. Der zugrundeliegende Mechanismus der gerinnungshemmenden Wirkung beruht - wie bei UFH - auf der Aktivierung von AT. Da jedoch die Hälfte oder mehr der NMH-Ketten zu kurz sind, um eine gleichzeitige Bindung von AT und Thrombin zu ermöglichen, erfolgt eine stärkere FXa-Hemmung als Thrombinhemmung [26]. Das Verhältnis der FXa- zu Thrombinhemmung reicht je nach NMH-Präparat von 2:1 bis 4:1, da sie durch verschiedene Verfahren aus UFH gewonnen werden und sich daher in ihren Molekulargewichten unterscheiden. Ob und inwiefern dies eine klinische Relevanz hat, ist derzeit unklar. Zu den NMH-Präparaten zählen Certoparin, Dalteparin, Enoxaparin, Nadroparin, Reviparin und Tinzaparin [26,27]. Im Gegensatz zu UFH wird NMH auch im Rahmen der Akuttherapie meist subkutan verabreicht, da es eine Bioverfügbarkeit von 90% aufweist. Besteht jedoch die Notwendigkeit eines besonders schnellen Wirkungseintritts, so ist eine intravenöse Gabe möglich [26].

Ein Vorteil der kürzeren Heparinketten von NMH ist deren geringere Bindung an Endothelzellen, Makrophagen und Plasmaproteine, wodurch die Clearance dosisunabhängig und die Halbwertszeit mit rund vier Stunden länger ist als bei UFH. Die Ausscheidung von NMH erfolgt renal, weshalb es bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz zur Akkumulation kommen kann. Aufgrund der verminderten Bindung an Plasmaproteinen ist die Dosisreaktion von NMH besser vorhersehbar und das Auftreten von Resistenzen selten. Insgesamt ist somit die antikoagulatorische Wirkung von NMH kalkulierbar, wodurch routinemäßig weder bei der Thromboseprophylaxe noch bei der Akuttherapie eine Überwachung der Gerinnung nötig ist. Indikationen zur Monitorisierung der Antikoagulation nach NMH-Gabe mittels Anti-Xa-Spiegel sind eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz, Adipositas, Schwangerschaft sowie auch Kindes- und Säuglingsalter. Die Anti-Xa-Spitzenwerte liegen drei bis vier Stunden nach Verabreichung therapeutischer

Dosen optimalerweise bei 0,5-1,2IE/ml. Bei prophylaktischem Einsatz betragen die Anti-Xa-Spitzenwerte 0,2-0,5IE/ml [26].

Bei der subkutanen Anwendung von NMH zur Thromboseprophylaxe sowie zur Behandlung eines thromboembolischen Ereignisses unterscheiden sich die Dosierungen je nach Präparat, wie in Tabelle 8 angegeben [26].

Wirkstoff	Therapeutische Antikoagulation	Thromboseprophylaxe
Certoparin	8.000IE zweimal täglich	3.000IE einmal täglich
Dalteparin	100IE/kg zweimal täglich <i>oder</i> 200IE/kg einmal täglich	2.500-5.000IE einmal täglich
Enoxaparin	100IE/kg zweimal täglich	2.000-4.000IE einmal täglich
Nadroparin	95IE/kg zweimal täglich	2.850IE einmal täglich
Reviparin	10.307IE einmal täglich	1.750IE einmal täglich
Tinzaparin	175IE/kg einmal täglich	3.500IE einmal täglich

Tabelle 8: Dosierung von niedermolekularen Heparinen [28]

IE=Internationale Einheit

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen nach Gabe von NMH sind Blutungen, wobei das Risiko geringer ist als bei UFH. Bei Auftreten von schweren Blutungen kann Protaminsulfat als Antagonist eingesetzt werden. Dieses bindet jedoch nur längere Heparinketten, wodurch die antikoagulatorische Wirkung von NMH nur teilweise aufgehoben werden kann. Weitere selten auftretende unerwünschte Wirkungen sind Osteoporose und die HIT, wobei das Risiko für letztere fünfmal geringer ist als bei Gabe von UFH. Relevant ist, dass bei Vorliegen einer HIT nicht von UFH auf NMH umgestiegen werden darf, da die meisten HIT-Antikörper eine Kreuzreaktivität mit NMH aufweisen [26].

Aufgrund der in Tabelle 9 genannten Vorteilen von NMH im Vergleich zu UFH hat NMH bei den meisten Indikationen UFH ersetzt [26].

Vorteil	Konsequenz
Bessere Bioverfügbarkeit und längere Halbwertszeit nach subkutaner Gabe	Für die Prophylaxe oder Behandlung ist kein intravenöser Zugang vonnöten
Dosisunabhängige Clearance	Leichteres Dosierungsschema
Berechenbare Gerinnungshemmung	Keine Koagulationsüberwachung nötig
Geringeres Risiko für HIT	Einsatz von NMH sicherer als von UFH
Geringeres Risiko für Osteoporose	Längerfristige Verabreichung von NMH sicherer als von UFH

Tabelle 9: Vorteile von niedermolekularen Heparinen gegenüber unfraktionierten Heparinen [26]

HIT=Heparin-induzierte Thrombozytopenie; NMH=Niedermolekulares Heparin;

UFH=Unfraktioniertes Heparin

Darüber hinaus ist NMH nicht plazentagängig und tritt nur in sehr geringem Maße in die Muttermilch über, wodurch kein Risiko während der Schwangerschaft sowie für gestillte Säuglinge besteht [9,27].

Mögliche nachteilige Eigenschaften von NMH im Vergleich zu UFH sind die längere Wirkdauer, welche ein rasches Aufheben der Wirkung erschwert, die Verlängerung der Halbwertszeit bei Patient*innen mit Nierenversagen sowie die eingeschränkte Möglichkeit der Antagonisierung durch Protaminsulfat [27].

6.1.1.3 Fondaparinux

Fondaparinux ist ein synthetisches Analogon der in UFH und NMH vorkommenden AT-bindenden Pentasaccharidsequenz. Fondaparinux stellt eine parenteral zu verabreichende Alternative zur Thromboseprophylaxe oder Akuttherapie einer VTE dar [26]. Weiters kann es auch zur Behandlung einer OVT eingesetzt werden [29]. Seine gerinnungshemmende Wirkung basiert, wie bei UFH und NMH, auf der Aktivierung von AT. Aufgrund seiner kurzen Kettenlänge katalysiert Fondaparinux jedoch nur die FXa-Hemmung und nicht die Thrombinhemmung. Fondaparinux wird ausschließlich subkutan verabreicht, wobei es eine Bioverfügbarkeit von 100% und eine Halbwertszeit von 17 Stunden aufweist. Die Elimination erfolgt dosisunabhängig, da es weder zu einer Bindung an Endothelzellen noch an Plasmaproteine kommt. Die Ausscheidung von Fondaparinux findet über die Nieren statt, weshalb vor seinem Einsatz die Nierenfunktion zu überprüfen ist [26]. Beträgt die Kreatinin-Clearance weniger als 30ml/min, ist Fondaparinux kontraindiziert; bei Werten zwischen 30 und 50ml/min ist die Dosis zu reduzieren [29].

Bei Gabe von Fondaparinux zur Thromboseprophylaxe beträgt die Dosis einmal täglich 2,5mg [26]. Zur Behandlung einer TVT oder LE beträgt die einmal pro Tag zu verabreichende Dosis 7,5mg, wobei diese bei einem Körpergewicht unter 50kg bzw. über 100kg angepasst werden sollte [4]. Bei der akuten Therapie einer VTE zeigt Fondaparinux gleich wirksame Effekte wie UFH oder NMH, aber mit dem Vorteil, dass kein Risiko für das Auftreten einer HIT sowie keine Kreuzreaktivität zu HIT-Antikörpern besteht [26]. Dies beruht auf der synthetischen Herstellung von Fondaparinux im Vergleich zu UFH und NMH, welche aus tierischen Extrakten gewonnen werden. Darüber hinaus beeinflusst Fondaparinux weder die aPTT noch die Thrombozytenfunktion oder -aggregation [29]. Ein Nachteil von Fondaparinux ist das Fehlen von einem sicher wirksamen Antidot bei kritischen Blutungen [26]. Laut Empfehlung der Leitlinie ist Fondaparinux in der medikamentösen Therapie der VTE gegenüber UFH zu präferieren [4].

6.1.1.4 Parenterale direkte Thrombininhibitoren

Thrombinhemmer binden an Thrombin, wodurch in weiterer Folge die Interaktion mit seinen Substraten blockiert wird. Vertreter der direkten Thrombinhemmer sind Lepirudin, Desirudin, Argatroban und Bivalirudin [26].

Lepirudin kann bei Patient*innen mit einer HIT eingesetzt werden. Zur Thromboseprophylaxe wird Lepirudin in subkutaner Form verabreicht, im Rahmen der Akuttherapie als fortlaufende Infusion. Die Halbwertszeit beträgt nach intravenöser Gabe 60 Minuten. Da die Ausscheidung über die Nieren erfolgt, besteht die Gefahr der Akkumulation bei eingeschränkter Nierenfunktion. Zudem ist eine Überwachung der Antikoagulation mittels aPTT-Bestimmung erforderlich [26].

Argatroban kann, ebenso wie Lepirudin, bei Auftreten einer HIT zur Antikoagulation verwendet werden. Da Argatroban nicht renal eliminiert wird, eignet es sich für den Einsatz bei Personen mit Niereninsuffizienz. Bei Leberinsuffizienz ist jedoch Vorsicht geboten, da Argatroban hepatisch metabolisiert wird. Die Verabreichung erfolgt als kontinuierliche Infusion, die Halbwertszeit beträgt 45 Minuten und die Gerinnung wird mit aPTT-Bestimmungen überwacht [26].

Desirudin kann zur Thromboseprophylaxe nach Durchführung einer elektiven Hüftarthroplastik eingesetzt werden [26].

Bivalirudin kann als Alternative zu Heparin im Herzkatheter-Labor verwendet werden [26].

6.1.1.5 Vitamin-K-Antagonisten

Die Wirkstoffe Phenprocoumon, Acenocoumarol und Warfarin gehören zur Gruppe der oralen Antikoagulanzen und werden auch als Cumarine benannt [26]. In Österreich sind nur Phenprocoumon und Acenocoumarol zugelassen [30]. Sie hemmen die Vitamin-K-abhängige Synthese der Gerinnungsfaktoren Prothrombin, FVII, FIX und FX sowie der antikoagulatorischen Proteine-C und -S. Dadurch werden die Gerinnungsfaktoren nicht vollständig synthetisiert und sind folglich reduziert oder gar nicht biologisch aktiv. Die antikoagulatorische Wirkung der VKA tritt jedoch verzögert ein, da die neu gebildeten Gerinnungsfaktoren mit fehlender bzw. verminderter Funktionalität zunächst die im Plasma noch vorhandenen biologisch aktiven Faktoren ersetzen müssen. Die Halbwertszeit von Prothrombin beträgt 72 Stunden, jene von FX 24 Stunden. Daher ist die alleinige Verabreichung von VKA zur Akuttherapie bei einer VTE nicht ausreichend und die zusätzliche Gabe eines schnell wirksamen parenteralen Antikoagulans erforderlich [26]. Die überlappende parenterale Antikoagulation kann bei Erreichen der Ziel-International Normalized Ratio (INR), welche zur Monitorisierung des antikoagulatorischen Effekts von VKA verwendet wird, beendet werden [4]. Die Initialdosis von Acenocoumarol sollte 2-4mg pro Tag betragen, jene von Phenprocoumon 6-9mg pro Tag [30]. Nach oraler Einnahme von VKA erfolgt eine beinahe vollständige gastrointestinale Absorption. Im Blut wird der Großteil an Albumin gebunden und nur jener kleine ungebundene Teil ist biologisch wirksam. Die Wirkungsdauer von Warfarin beträgt rund vier bis fünf Tage, die von Phenprocoumon sieben bis zehn Tage und die von Acenocoumarol ein bis drei Tage. Die Metabolisierung erfolgt hepatisch über das Enzym CYP2C9. Es sind jedoch Allelvarianten bekannt, wodurch CYP2C9 weniger wirksam ist und es folglich zu einem Anstieg des Blutungsrisikos kommen kann. Rund ein Viertel aller Kaukasier weist Allelvarianten auf, welche für CYP2C9 kodieren. In der afroamerikanischen sowie asiatischen Bevölkerung sind weniger Personen von solchen Allelvarianten betroffen. Das Blutungsrisiko bei Personen unter Therapie mit VKA und veränderten CYP2C9-Enzymen ist im Vergleich zur Normalbevölkerung 1,8- bis 1,9-mal höher. Dementsprechend ist bei den

Betroffenen eine geringere Dosierung zu wählen [26]. Neben der Genetik haben auch Ernährungsgewohnheiten wie der übermäßige Verzehr von Vitamin-K-reichem Gemüse oder sehr fettarme, einseitige Diäten sowie Medikamente wie z.B. Aspirin, Antiepileptika oder Antibiotika und chronische Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie der Leber Einfluss auf die antikoagulatorische Wirkung der VKA [31]. Aufgrund dessen ist eine Überwachung der Gerinnung erforderlich. Diese kann durch Bestimmung der Prothrombinzeit (PTZ) erfolgen. Die neuere, standardisierte Methode zur Überwachung der Antikoagulation ist die INR. Diese berechnet sich aus dem Quotienten der individuellen PTZ durch die durchschnittliche physiologische PTZ der Normalbevölkerung, multipliziert mit dem internationalen Sensitivitätsindex. Für die meisten Indikationen der VKA beträgt die Ziel-INR 2-3. Auch bei längerfristiger Therapie hat eine regelmäßige Kontrolle der Gerinnung zu erfolgen, da VKA eine enge therapeutische Breite aufweisen [26].

Die Hauptnebenwirkungen der VKA sind Blutungen. Mindestens die Hälfte aller Blutungskomplikationen tritt bei Überschreiten des therapeutischen Bereichs der INR auf [26]. Bei Blutungsereignissen sind die VKA abzusetzen, wobei stets eine individuelle Einschätzung des Blutungs- zu Thromboserisikos zu erfolgen hat. Handelt es sich um eine schwere Blutung, ist die intravenöse Gabe von 5-10mg Vitamin-K sowie von Prothrombinkomplex-Konzentrat in einer an die INR angepassten Dosierung indiziert. Dabei werden 25 U/kg bei einem INR-Wert von 2 bis <4, 35 U/kg bei einer INR von 4 bis 6 und 50 U/kg bei einer INR >6 verabreicht. Liegt keine (schwere) Blutung bei erhöhten INR-Werten vor, sollten bei einer INR von >5,0 bis <9,0 die nächsten zwei VKA-Dosen ausgesetzt und häufigere INR-Kontrollen durchgeführt werden. Beträgt der INR-Wert $\geq 9,0$, sollte bei fehlender (starker) Blutung eine orale Vitamin-K-Gabe erfolgen [32]. Eine seltene Nebenwirkung von VKA ist die Hautnekrose. Diese kann häufiger bei Personen mit angeborenem oder erworbenem Protein-C- bzw. -S-Mangel auftreten. Meist zwei bis fünf Tage nach Behandlungsbeginn erscheinen an Beinen, Zehen, Gesäßregion oder Brust erythematöse Läsionen, welche zentral zunehmend nekrotisieren. Der zugrundeliegende Mechanismus der Hautnekrose besteht darin, dass VKA zu einem schnelleren Abfall des Protein-C-Spiegels als der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren führen. Dadurch entfällt die wichtige gerinnungshemmende Wirkung von Protein-C. Folglich befinden sich die

betroffenen Personen in einer prothrombotischen Situation, wodurch sich Thromben in der Mikrozirkulation des Fettgewebes bilden. Dies führt in weiterer Folge zur Nekrose [26]. Durch eine ausreichend lange überlappende Antikoagulation mit therapeutischen Heparindosen sollte ein abrupter Abfall des Protein-C-Spiegels verhindert werden, bevor es zu einer Abnahme der Gerinnungsfaktoren FII, FIX und FX kommt. Bei Risikopersonen mit vorbestehendem Protein-C-Mangel sollte die VKA-Dosis schrittweise über ein oder mehrere Wochen erhöht werden [31]. Bei Auftreten von Hautnekrosen sollte die Therapie mit VKA abgesetzt und durch UFH oder NMH ersetzt werden. Um die Heilung zu beschleunigen, können Protein-C-Konzentrate oder Fresh-Frozen-Plasma verabreicht werden [26].

VKA sind in der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimester und peripartal, kontraindiziert, da sie plazentagängig sind und zu fetalen Missbildungen, zentralnervösen Anomalien sowie Blutungen führen können. Besonders im ersten Trimester ist das Risiko der charakteristischen Embryopathie, bestehend aus nasaler Hypoplasie und getüpfelten Epiphysen, hoch. Zentralnervöse Anomalien, bedingt durch VKA, sind zu jeder Zeit in der Schwangerschaft möglich. Da nicht nur die schwangere Frau, sondern auch der Fetus bei einer Therapie mit VKA antikoaguliert wird, besteht ein Risiko für fetale Blutungen. Besonders groß ist die Gefahr zum Zeitpunkt der Geburt, da es beim Durchtritt des Geburtskanals zu einem fetalen Kopftrauma und in weiterer Folge zu intrakraniellen Blutungen kommen kann. In die Muttermilch tritt Warfarin nicht über und Phenprocoumon sowie Acenocoumarol nur in geringen Mengen [26].

6.1.1.6 Direkte orale Antikoagulanzen

DOAK umfassen die FXa-Hemmer Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban sowie den Thrombinhemmer Dabigatran. Die antikoagulatorische Wirkung der DOAK ist gut kalkulierbar, weshalb keine routinemäßige Überwachung der Gerinnung erforderlich ist und fixe Dosierungsschemata je nach Indikation angewandt werden können. Üblicherweise erfolgt je nach Substanz und Indikationsstellung eine ein- bis zweimalige Gabe pro Tag. Die Halbwertszeit von Rivaroxaban beträgt sieben bis elf Stunden, von Apixaban zwölf Stunden, von Edoxaban neun bis elf Stunden und von Dabigatran zwölf bis siebzehn Stunden. Je nach Wirkstoff gibt es zudem Unterschiede in der Bioverfügbarkeit sowie Elimination, wobei Letztere bei allen

DOAK zumindest teilweise über die Nieren erfolgt [26]. Deshalb kann bei eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisreduktion erforderlich sein [3]. Vergleicht man DOAK hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit mit VKA, zeigt die aktuelle Studienlage, dass DOAK ein günstigeres Nutzen-Risiko-Profil aufweisen und daher bevorzugt werden sollten. Unter einer Therapie mit DOAK bei Patient*innen mit einer VTE lässt sich ein signifikant geringeres Risiko für rezidivierende VTE, schwere Blutungen, klinisch relevante nicht schwere Blutungen sowie gastrointestinale und intrakranielle Blutungen beobachten [33]. Darüber hinaus sind DOAK mindestens ebenso wirksam wie VKA [3]. Einer Metaanalyse zufolge, welche DOAK mit Warfarin bei Patient*innen mit VTE verglich, konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität festgestellt werden [33].

Für die Behandlung einer TVT können sowohl Rivaroxaban als auch Apixaban ab Therapiebeginn eingesetzt werden. Die Startdosis für Rivaroxaban beträgt zweimal täglich 15mg, für Apixaban zweimal täglich 10mg. Bei Dabigatran und Edoxaban ist hingegen initial eine mindestens fünftägige Therapie mit UFH, NMH oder Fondaparinux erforderlich. Dabigatran wird mit einer zweimaligen Gabe von 150mg pro Tag verabreicht, Edoxaban mit einmal täglich 60mg [4]. Grundsätzlich hat kein routinemäßiges Gerinnungsmonitoring zu erfolgen, es sei denn, es bestehen spezifische Fragestellungen zum Beispiel betreffend Therapieadhärenz, möglicher Überdosierung oder vor operativen Eingriffen [26]. Die FXa-Hemmer Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban können anhand der Anti-Xa-Aktivität überwacht werden, der Thrombinhemmer Dabigatran mittels der verdünnten Thrombinzeit. Darüber hinaus besteht auch die Möglichkeit, Spitzen- und Talspiegel der einzelnen Substanzen zu bestimmen [4].

Die häufigsten Nebenwirkungen von DOAK sind, wie bei allen Antikoagulanzen, Blutungen, wobei unter der Therapie mit DOAK schwere Blutungsereignisse seltener auftreten als unter VKA. Für kleinere Blutungen kann das Auslassen von ein bis zwei Medikamenteneinnahmen ausreichen. Bei schweren Blutungen hingegen ist das Absetzen der gerinnungshemmenden Medikation und je nach Bedarf die Gabe von Flüssigkeit und Blutprodukten notwendig. Weiters sollte nach Möglichkeit die Blutungsquelle identifiziert und versorgt werden. Aktivkohle kann eine weitere Resorption der antikoagulatorisch wirkenden Medikation verhindern, wenn die letzte Einnahme eines DOAK nicht länger als zwei bis vier Stunden

zurückliegt. Für lebensbedrohliche Blutungen gibt es ein Antidot für Dabigatran, Idarucizumab, welches hochaffin an Dabigatran bindet und dieses über die Niere eliminiert. Die gerinnungshemmende Wirkung der FXa-Hemmer kann mit dem Antidot Andexanet alfa oder Prothrombinkomplex-Konzentraten aufgehoben werden [26].

Da DOAK die Plazentaschranke überwinden können, sind sie während der Schwangerschaft kontraindiziert. Die Datenlage zur Anwendung in der Stillzeit ist aktuell noch unzureichend, sodass der Einsatz von DOAK hier nicht empfohlen ist [26].

6.1.2 Fibrinolytika

Fibrinolytika werden eingesetzt um Thromben aufzulösen und die Perfusion wiederherzustellen. Sie können entweder systemisch oder direkt an den Thrombus über einen Katheter verabreicht werden. Die systemische Fibrinolytika-Gabe kommt bei akuten Krankheitsbildern wie einem Myokardinfarkt, ischämischen Insult oder einer massiven LE zum Einsatz. Die Thrombolysen mittels Katheter kann zur Therapie von peripheren arteriellen Thrombosen und proximalen tiefen Beinvenenthrombosen angewandt werden. In manchen Fällen werden zusätzlich Instrumente verwendet, um den Thrombus zu fragmentieren und zu entfernen. Vertreter der Fibrinolytika umfassen folgende Wirkstoffe: Streptokinase, Anistreplase, Urokinase, Alteplase, Tenecteplase und Reteplase. Diese bewirken eine Umwandlung von Plasminogen in aktives Plasmin, welches die Fibrinnetze der Thromben zu löslichen Fibrinolyseprodukten abbaut. Die endogene Fibrinolyse wird einerseits durch Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren und andererseits durch Plasmininhibitoren reguliert. Durch Verabreichung von Fibrinolytika steigt der Plasminspiegel über die Plasmakonzentration der Plasmininhibitoren. Freies, nicht reguliertes Plasmin kann neben Fibrin auch Gerinnungsfaktoren abbauen. Dadurch wird die Gerinnbarkeit des Blutes reduziert, wobei jedoch im Umkehrschluss das Risiko für Blutungen zunimmt [26].

Streptokinase ist kein Enzym, sondern ein Bindungspartner von Plasminogen. Der entstehende Streptokinase-Plasminogen-Komplex führt zu einer Konformationsänderung von Plasminogen, wodurch dessen aktive Stelle freigelegt wird. Dieser Komplex mit verändertem Plasminogen wandelt andere Plasminogenmoleküle in aktives Plasmin um. Streptokinase führt nach

Verabreichung als Infusion einerseits zum Abbau des Fibrinnetzes in einem Thrombus und andererseits zu einer herabgesetzten Blutgerinnung. Bei rund 5% der mit Streptokinase behandelten Personen kommt es zu allergischen Reaktionen wie Hautausschlag, Fieber oder Schüttelfrost. Selten treten anaphylaktische Reaktionen auf [26]. Das Dosierungsschema bei LE sieht entweder die Gabe von 250.000IE über 30 Minuten, gefolgt von 100.000IE pro Stunde über einen Zeitraum von 12 bis 24 Stunden, *oder* alternativ die Verabreichung von 1,5 Millionen (Mio.) IE über zwei Stunden vor [4].

Anistreplase ist ein Komplex bestehend aus Streptokinase und Plasminogen. Auch Anistreplase führt nach Verabreichung als Infusion oder Bolus zur Thrombolyse sowie Hypokoagulabilität. Weiters kann es ebenfalls bei rund 5% zu allergischen Reaktionen und in Ausnahmefällen zur Anaphylaxie kommen [26]. In Österreich ist Anistreplase nicht zur Therapie der LE zugelassen [30].

Urokinase ist eine zweikettige Serinprotease, welche durch Spaltung Plasminogen direkt in Plasmin umwandelt. Urokinase bewirkt, wie Streptokinase oder Anistreplase, eine Thrombusauflösung sowie den Abbau von Gerinnungsfaktoren. Das Potential für allergische Reaktionen ist im Vergleich zu Streptokinase und Anistreplase geringer. Des Weiteren wird Urokinase oftmals als Katheterlyse bei einer TVT angewandt [26]. Das Dosierungsschema bei LE umfasst entweder 4.400IE/kg Körpergewicht über zehn Minuten, gefolgt von 4.400IE/kg Körpergewicht und Stunde für 12 bis 24 Stunden, *oder* alternativ 3 Mio. IE für zwei Stunden [4].

Alteplase stellt eine rekombinante Form von t-PA dar. Die Affinität von Alteplase ist für Fibrin höher als für Fibrinogen, wodurch die katalytische Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin durch Alteplase in Anwesenheit von thrombotischen Fibrinnetzen um das Zwei- bis Dreifache höher ist als bei Fibrinogen. Dies erklärt, warum es nach Gabe einer Alteplase-Infusion vorwiegend zur Thrombolyse kommt [26]. Das Dosierungsschema bei LE umfasst entweder die Gabe eines 10-mg-Bolus über ein bis zwei Minuten mit anschließender 90-mg-Infusion über zwei Stunden, *oder* eine Infusion von 100mg über zwei Stunden *oder* 0,6 mg/kg Körpergewicht über 15 Minuten [4].

Tenecteplase ist eine t-PA-Variante, welche nach Bolusgabe zu einer Fibrin-spezifischen Plasminogenaktivierung führt. Reteplase stellt ein rekombinantes t-

PA-Derivat dar, welches ebenfalls als Bolus verabreicht wird [26]. Beide Wirkstoffe sind in Österreich nicht zur Therapie der LE zugelassen [30].

Eine systemische Thrombolyse bei LE verringert in kurzer Zeit die Masse des pulmonalarteriellen Embolus und führt infolgedessen zu einer Entlastung des rechten Ventrikels. Der größte therapeutische Erfolg ist bei Thrombolyse innerhalb von 48 Stunden nach Symptombeginn zu erwarten. Allerdings kann die systemische Gabe eines Fibrinolytikums auch noch Tage später, gemäß Leitlinie innerhalb von 6 bis 14 Tagen, positive Effekte zeigen. Ein wesentlicher Nachteil der systemischen Thrombolyse ist das erhöhte Risiko schwerer Blutungen, insbesondere intrakranieller Blutungen. Aufgrund dessen empfiehlt die Leitlinie den Einsatz der systemischen Thrombolyse ausschließlich bei hämodynamisch instabilen Patient*innen, da diese Gruppe vor allem in den ersten Tagen stark gefährdet ist, einen tödlichen Verlauf einer LE zu erleiden [4].

Absolute Kontraindikationen gegen die Anwendung einer systemischen Thrombolyse umfassen aktive Blutungen oder ein intrakranielles Blutungsereignis in der Anamnese, einen ischämischen Insult in den letzten sechs Monaten, eine zentralnervöse Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko, weniger als drei Monate zurückliegende Kopfverletzungen/ schwere Traumata/ Operationen, hämorrhagische Diathesen sowie bekannte Allergien gegen Fibrinolytika [4].

6.2 Interventionelle Verfahren venöser Thromboembolien

6.2.1 Lokale Thrombolyse bei tiefer Venenthrombose

Die lokale Thrombolyse ist ein endovenöses Verfahren zur gezielten Auflösung von Thromben mittels eines Fibrinolytikums. Die therapeutische Antikoagulation verhindert bei einer TVT zwar einerseits die Progression und andererseits das Rezidivieren der Thrombose, jedoch führt sie nicht zur Auflösung der bestehenden Thromben. Rekanalisierende Maßnahmen wie die lokale Thrombolyse reduzieren die Thrombusmasse mit dem Ziel, Beschwerden zeitnahe zu lindern, die Venenklappenfunktion zu erhalten und sowohl die Inzidenz als auch den Schweregrad des postthrombotischen Syndroms zu verringern. Die lokale Thrombolyse ist eine effektive Intervention, jedoch mit dem Nachteil eines erhöhten Blutungsrisikos. Wird sie mit einem mechanischen

Thrombektomieverfahren kombiniert, kann die Dauer und Dosis der Lysetherapie deutlich reduziert und das Blutungsrisiko gesenkt werden. [4].

6.2.2 Pharmakomechanische katheterbasierte Thrombolysen bei tiefer Venenthrombose

Pharmakomechanische Interventionen sind eine Kombination aus Katheterlyse und mechanischen Verfahren wie beispielweise der Saug-Thrombektomie, Thrombus-Mazeration oder ultraschallgestützten Thrombolysen. Die katheterbasierte Thrombolysen erfolgt nach einem Low-Dose-Protokoll mit z.B. Alteplase. Die pharmakomechanische katheterbasierte Thrombolysen kann zur Therapie einer ausgedehnten femoralen sowie iliakalen TVT oder einer TVT der oberen Extremität angewandt werden [5].

6.2.3 Interventionelle kathetergestützte Therapie der Lungenembolie

Endovaskuläre Interventionen stellen eine mögliche Therapiealternative bei einer LE dar, wenn eine systemische Thrombolysen indiziert, aber erfolglos oder aufgrund von Kontraindikationen nicht möglich ist. Dabei wird entweder ein Fibrinolytikum kathetergesteuert gezielt in die betroffene pulmonalarterielle Strombahn eingebracht, wodurch aufgrund der lokalen Applikation geringere Dosen eines Fibrinolytikums erforderlich sind und somit das Blutungsrisiko im Vergleich zur systemischen Thrombolysen reduziert wird. Alternativ kann der Embolus mithilfe endovaskulärer Kathedertechniken direkt aus der Pulmonalarterie entfernt bzw. fragmentiert werden, wodurch die rechtsventrikuläre Belastung über eine Verkleinerung des Embolus verringert und folglich die Rechtsherzfunktion verbessert werden kann [4].

6.2.4 Vena-cava-Filter

In wenigen Fällen kann nach strenger Indikationsstellung die interventionelle Anlage eines V.cava-Filters erfolgen, um embolisches Material aufzufangen und somit einer LE vorzubeugen. Die zwei Hauptindikationen für den Einsatz eines V.cava-Filters sind therapierefraktäre rezidivierende VTE und das Vorliegen von Kontraindikationen gegen eine antikoagulatorische Therapie. Selten wird ein V.cava-Filter bei Patient*innen mit Rechtsherzinsuffizienz und kontraindizierter

Fibrinolyse oder zur Rezidivprophylaxe bei Hochrisikopersonen implantiert. Jedoch schützt ein V.cava-Filter nicht vollständig vor einer LE, da einerseits kleine bis mittelgroße Thromben den Filter passieren können und sich andererseits mit der Zeit größere venöse Kollateralen ausbilden, über welche embolisches Material in die Lungenstrombahn gelangen kann. Weiters erhöht sich das Risiko für das Eintreten einer TVT oder Cavathrombose, da der Filter einen möglichen Ausgangspunkt für eine Thrombusformation darstellt [5].

Es besteht die Möglichkeit einer temporären V.cava-Filter-Anlage, welche bei Personen mit kurzzeitig erhöhtem Risiko für eine LE, beispielsweise perioperativ bei VTE und erhöhtem Blutungsrisiko in der Anamnese, eingesetzt werden kann [5].

6.2.5 Pulmonale Thrombendarteriektomie

Die chirurgische pulmonale Embolektomie stellt eine Behandlungsoption bei einer LE mit zentral lokalisierten Emboli und hämodynamischer Instabilität dar, sofern eine systemische Thrombolyse kontraindiziert ist oder erfolglos war. Dabei werden die Lungenarterien chirurgisch eröffnet, um das embolische Material zu entfernen. Allerdings handelt es sich bei diesem Eingriff um eine große Operation, welche eine Sternotomie, tiefe Hypothermie und den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine erfordert. Die perioperative Letalität ohne vorausgegangene kardiopulmonale Reanimation beträgt 6,8% und ist mit jener der Thrombolyse vergleichbar. Erfolgte jedoch vor dem chirurgischen Eingriff eine kardiopulmonale Reanimation, liegt die Krankenhausmortalität bei 46% [4].

Weiters entwickeln rund 2 bis 4% der Betroffenen einer akuten LE eine CTEPH als Langzeitkomplikation und leiden unter einer anhaltenden Dyspnoe. Mit einer chirurgischen Thrombendarteriektomie kann in den meisten Fällen die pulmonale Hypertonie vollständig oder zumindest partiell behoben werden. [5].

6.3 Kompressionstherapie

Die Kompressionstherapie mittels Kompressionsverbänden oder -strümpfen hat einen abschwellenden sowie analgetischen Effekt [3]. Das langfristige Ziel einer Kompressionsbehandlung bei TVT besteht darin, die Inzidenz und Schwere des postthrombotischen Syndroms zu reduzieren [4]. Wird ein Kompressionsverband

oder -strumpf innerhalb der ersten 24 Stunden nach Diagnosestellung einer TVT der Beine verordnet, kann das Risiko für die Entstehung eines postthrombotischen Schadens signifikant gesenkt werden [5]. Durch die Kompression des von der Thrombose betroffenen Beins wird der venöse Rückstrom verstärkt und somit die venöse Rekanalisation begünstigt. Die Leitlinie empfiehlt nach Diagnosestellung einer TVT und bei bestehender Stauungssymptomatik den frühzeitigen Einsatz einer Kompressionsbehandlung an der betroffenen Extremität. Grundsätzlich sind unter korrekter Anwendung Kompressionsverbände wie Kompressionsstrümpfe als gleichwertig zu betrachten. Initial werden jedoch in der Regel Kompressionsverbände mit Kurzzugbinden empfohlen [4]. Im weiteren Verlauf erfolgt meist ein Wechsel zu Kompressionsstrümpfen [3]. Die Strumpflänge ist an das Ausmaß der Schwellung anzupassen. Bei Unterschenkelödemen sind Wadenstrümpfe ausreichend, bei Oberschenkelschwellungen sind Strümpfe indiziert, welche von Fuß bis Leiste reichen [4].

Die Dauer der Kompressionstherapie richtet sich nach klinischen und apparativen Erhebungen, wie beispielsweise einer anhaltenden Schwellungsneigung oder einer reduzierten Venenfunktion und beträgt häufig sechs bis zwölf Monate [3]. Laut Leitlinie sollte eine Reevaluation der Kompressionsbehandlung nach drei bis sechs Monaten erfolgen [4]. Da die Strümpfe mit der Zeit an Elastizität verlieren, sollten sie etwa alle drei Monate getauscht werden [5].

Der Einsatz einer Kompressionstherapie ist nur bei mobilen Patient*innen sinnvoll und sollte ausschließlich tagsüber erfolgen, da der orthostatische Druck auf die Beine im Liegen stark abnimmt. Vor Beginn der Behandlung müssen Kontraindikationen wie eine pAVK, Phlegmasia coerulea, Phlegmasia alba dolens, septische Phlebitis und dekompensierte Herzinsuffizienz ausgeschlossen werden. Bei Auftreten von Beschwerden unter der Kompressionstherapie wie Missempfindungen, Taubheitsgefühl, Blau- oder Weißverfärbungen, Schmerzen oder motorischen Störungen im Fuß- oder Zehenbereich ist die Kompression zumindest zu lockern oder abubrechen [4].

6.4 Therapie der venösen Thromboembolie in der Allgemeinbevölkerung

Bei einer akuten VTE ist die zentrale Maßnahme der Akuttherapie die Antikoagulation. Antikoagulanzen verringern effektiv das Risiko einer letalen LE und das Entstehen eines postthrombotischen Syndroms [3].

Die antikoagulatorische Therapie einer VTE erfolgt in drei Behandlungsphasen:

1. Initialtherapie in therapeutischer Dosierung über 5 bis 21 Tage.
2. Erhaltungstherapie mit therapeutischen Dosen über mindestens 3 bis 6 Monate.
3. Sekundärprophylaxe nach Bedarf, eventuell zeitlich unbegrenzt. Diese Behandlungsphase wird unter einer Nutzen-Risiko-Abwägung entweder in Therapie- oder Niedrigdosen oder als medikamentöse VTE-Prophylaxe in Risikosituationen durchgeführt [4].

6.4.1 Tiefe Beinvenenthrombose

Die Ziele der Therapie einer TVT bestehen darin, ein weiteres Thrombuswachstum zu verhindern, eine Embolisation in die arterielle Lungenstrombahn abzuwenden, die akute Stauungssymptomatik zu lindern sowie das Auftreten eines postthrombotischen Syndroms und einer Rezidivthrombose zu vermeiden. Bis zu 90% der thrombosierte venösen Gefäße rekanalisieren durch postthrombotisch einsetzende Organisationsprozesse. Dabei entstehen jedoch häufig schwere Schäden am betroffenen Venenabschnitt, die durch Klappenverluste, Wandverdickungen, den damit einhergehendem Elastizitätsverlust und die Ausbildung intraluminaler Septen gekennzeichnet sind [2].

Die Behandlung einer TVT erfolgt bevorzugt ambulant [3]. Eine stationäre Aufnahme ist angezeigt, wenn eine schwere Grunderkrankung, eine ausgeprägte Symptomatik, ein hohes Risiko für eine Thrombusprogression und LE als Komplikation, eine aktive Blutung oder ein hohes Blutungsrisiko vorliegen.

Grundvoraussetzung für eine ambulante Behandlung der TVT ist die Gewährleistung, dass alle indizierten diagnostischen und therapeutischen Schritte zeitgerecht im ambulanten Rahmen durchführbar sind [4].

Die Therapie einer TVT besteht aus einer antikoagulatorischen Medikation in den bereits erwähnten drei Behandlungsphasen sowie, wenn möglich, einer physikalischen Therapie mittels Kompressionsverbände und -strümpfe und

Mobilisierung [3]. Laut Leitlinie kann bei einer deszendierenden iliofemorale Thrombose mit schwerer Stauungssymptomatik eine Rekanalisation in Betracht gezogen werden, sofern kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht [4].

Nach Diagnosestellung ist unverzüglich eine antikoagulatorische Therapie einzuleiten. Sofern keine Kontraindikationen vorliegen, sind orale Antikoagulanzen zu bevorzugen, wobei vorrangig DOAK einzusetzen sind. Wie in Kapitel 6.1.1.6 beschrieben, können die FXa-Hemmer Apixaban und Rivaroxaban von Beginn an als Therapie einer TVT eingesetzt werden. Eine Behandlung mit Apixaban in einer erhöhten Startdosis ist für sieben Tage durchzuführen, eine mit Rivaroxaban für 21 Tage. In der Phase der Erhaltungstherapie ist die Dosis von Apixaban auf zweimal täglich 5mg und von Rivaroxaban auf einmal täglich 20mg zu reduzieren. Der FXa-Inhibitor Edoxaban und der Thrombinhemmer Dabigatran können erst in der Erhaltungstherapie eingesetzt werden, da sie eine vorausgehende zumindest fünftägige Initialtherapie mit parenteralen Antikoagulanzen erfordern, bevorzugt NMH oder Fondaparinux. Auch bei der Verwendung von VKA ist eine initiale Therapie mit UFH, NHM oder Fondaparinux notwendig. Im weiteren Verlauf wird die Dosierung anhand des Zielbereichs des INR-Werts von zwei bis drei individuell angepasst. Die spezifischen Dosierungen der einzelnen Substanzen sind in Kapitel 6.1.1 in den jeweiligen Unterpunkten angeführt [4].

Für adipöse Patient*innen können Apixaban, Rivaroxaban, VKA, NMH und Fondaparinux verwendet werden, wobei hinsichtlich der Dosierung die entsprechenden Herstellerangaben zu beachten sind. Aufgrund der unzureichenden Datenlage sind Dabigatran und Edoxaban ab einem BMI von $>40\text{kg/m}^2$ nicht empfohlen. Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz ist unter einer Therapie mit DOAK die Nierenfunktion regelmäßig zu kontrollieren. Bei Nierenversagen wird der Einsatz von DOAK laut Leitlinie nicht empfohlen. In diesem Fall sind Heparine die Mittel der Wahl. Eine Therapie mit Antikoagulanzen bei Patient*innen mit Lebererkrankungen ist mit besonderen Herausforderungen verbunden. Eine eingeschränkte Leberfunktion kann den Metabolismus, die Clearance und Plasmaeiweißbindung der antikoagulatorischen Medikation beeinträchtigen, was zu erhöhten freien Wirkstoffkonzentrationen führt. Zudem besteht das Risiko, dass die Antikoagulanzen selbst zu einer Leberschädigung führen. Weiters wird zusätzlich das Monitoring der Gerinnung erschwert, da bei gleichzeitiger Koagulopathie häufig bereits zu Beginn pathologische

Gerinnungswerte bestehen. Bei Vorliegen einer Leberzirrhose im Child-Stadium C gelten orale Antikoagulanzen als kontraindiziert. Dennoch empfiehlt die aktuelle Leitlinie, Patient*innen mit Leberinsuffizienz und einer akuten VTE zu antikoagulieren. Um jedoch das Risiko für gastrointestinale Blutungen zu reduzieren, ist vor Beginn der Antikoagulation abzuklären ob Ösophagusvarizen vorliegen; im Falle eines Nachweises sind diese mit Betablockern oder einer Varizenligatur zu therapieren [4].

Innerhalb der ersten 5 bis 21 Tage nach Therapiebeginn sollte eine Kontrolle hinsichtlich der Verträglichkeit der Medikation, der Optimierung der Kompressionstherapie und des klinischen Befundes der betroffenen Extremität erfolgen. Bei Verdacht auf eine Thromboseprogression ist eine sonografische Untersuchung durchzuführen. Kontrollen im späteren Verlauf dienen der Abklärung, ob Anzeichen für eine venöse Insuffizienz oder ein postthrombotisches Syndrom vorliegen. Nach drei bis sechs Monaten ist eine Reevaluation der Antikoagulation wie auch der Kompressionstherapie indiziert. Vor dem Absetzen der medikamentösen Therapie müssen etwaige Residualthromben sonografisch ausgeschlossen oder nachgewiesen und dokumentiert werden [4].

6.4.2 Lungenembolie

Sobald der Nachweis auf eine LE erbracht wurde, sollte unverzüglich eine antikoagulatorische Therapie begonnen werden, da der Therapieerfolg maßgeblich von einem frühzeitigen Behandlungsbeginn abhängt [2]. Darüber hinaus sind je nach Schweregrad der Beschwerden unter Umständen lebenserhaltende Maßnahmen wie Herz-Druck-Massage, Beatmung, Volumengabe oder Verabreichung vasoaktiver Arzneimittel durchzuführen [2,3]. Weiters besteht in der Akutphase für die betroffenen Patient*innen Bettruhe, wobei deren Dauer und der Mobilisierungsbeginn je nach klinischem Zustand individuell festzulegen sind. Die Antikoagulation sollte über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten erfolgen, da andernfalls in über 30% der Fälle eine erneute VTE auftreten könnte [3].

Im Allgemeinen rät die Leitlinie bei hämodynamisch instabilen Situationen den Einsatz von UFH an und von einer initialen DOAK-Gabe ab. Bei hämodynamisch stabilen Patient*innen werden NMH oder Fondaparinux als parenterale Antikoagulanzen empfohlen, wobei bei geringem Risiko für eine hämodynamische

Dekompensation orale Antikoagulanzen vorzuziehen sind. Erfolgt eine parenterale Initialtherapie, ist erst nach Stabilisierung der Kreislaufsituation auf orale Antikoagulanzen umzustellen [4].

Bei Vorliegen einer LE mit hohem Risiko und somit instabiler Kreislaufsituation ist eine möglichst rasche Reperfusion der arteriellen Lungenstrombahn, vorzugsweise durch eine systemische Thrombolyse, anzustreben. Die Behandlung erfolgt in der Regel auf einer Intensivstation unter Monitorüberwachung. Sollten Kontraindikationen gegen eine systemische Thrombolyse vorliegen oder diese erfolglos bleiben, können endovaskuläre Reperfuionsverfahren oder eine chirurgische Embolektomie in Erwägung gezogen werden. Bei einer LE mit intermediärem Risiko ist zu differenzieren, ob das Risiko für eine hämodynamische Dekompensation als hoch oder gering eingeschätzt wird. Um im Falle einer Dekompensation ohne Zeitverzug mit einer systemischen Thrombolyse reagieren zu können, sollten Patient*innen mit hohem Risiko zunächst - meist für 24 bis 36 Stunden - auf einer Intensiv- oder Überwachungsstation unter Monitorisierung vorzugsweise parenteral antikoaguliert werden. Ist das Risiko für eine hämodynamische Dekompensation hingegen als gering einzustufen, sollte die Therapie auf einer Normalstation erfolgen, wobei orale Antikoagulanzen zu präferieren sind. Bei klinischer Besserung kann die Behandlung ambulant fortgeführt werden. Liegt eine LE mit niedrigem Risiko vor, ist eine ambulante Therapie von Beginn an möglich. Kommt es dennoch zu einer stationären Aufnahme, kann die Behandlung auf einer Normalstation ohne Monitoring durchgeführt werden [4].

Sofern keine Zeichen der Rechtsherzbelastung vorliegen und die kardialen Biomarker im Normbereich sind, kann anhand des sPESI (siehe Tabelle 6) oder der HESTIA-Kriterien entschieden werden, welche normotensiven Niedrigrisiko-LE-Patient*innen zuhause behandelt werden können [4]. Unter den sogenannten HESTIA-Kriterien (siehe Tabelle 10) versteht man eine Checkliste medizinischer und sozialer Kriterien, welche eine ambulante Behandlung der LE ausschließen. Werden alle Fragen mit *Nein* beantwortet, kann die Therapie zuhause erfolgen; sobald jedoch eine Frage mit *Ja* beantwortet wird, ist eine stationäre Behandlung indiziert. Sowohl die HESTIA-Kriterien als auch der sPESI sind leicht anwendbar und ermöglichen eine sichere ambulante Behandlung, vorausgesetzt, dass die behandelnden Ärzt*innen die Situation abschließend einschätzen [34].

HESTIA-Kriterien	
Ist Patient*in hämodynamisch instabil?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Ist eine Thrombolyse oder Embolektomie notwendig?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Besteht eine aktive Blutung oder ein hohes Blutungsrisiko?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
>24 Stunden Sauerstoffgabe, damit O ₂ -Sättigung >90%?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Auftreten einer LE unter vorbestehender Antikoagulation?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Intravenöse Schmerztherapie über >24 Stunden nötig?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Beträgt die glomeruläre Filtrationsrate <30ml/min?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Besteht eine schwere Leberfunktionsstörung?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Besteht eine Schwangerschaft?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
HIT in der Anamnese?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Notwendigkeit einer stationären Behandlung für >24 Stunden aufgrund von medizinischen/sozialen Gründen?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein
Heimbehandlung	Alle Kriterien= Nein
Stationäre Behandlung	≥1 Kriterium= Ja

Tabelle 10: HESTIA-Kriterien [34]

HIT=Heparin-induzierte Thrombozytopenie; LE=Lungenembolie

Die Mindestdauer der antikoagulatorischen Therapie bei einer erstmaligen LE beträgt drei Monate. Handelt es sich um eine rezidivierende LE, sollte die Antikoagulation in den meisten Fällen länger fortgeführt werden und kann, je nach individuellem Risikoprofil, auch lebenslang erforderlich sein [2]. Eine zentrale Maßnahme zur Prophylaxe einer LE ist die Vermeidung einer TVT. Daher sind beispielsweise nach Operationen insbesondere Risikopatient*innen rasch zu mobilisieren und zumindest prophylaktisch zu antikoagulieren [3].

Laut Leitlinie hat drei bis spätestens sechs Monate nach Diagnosestellung einer LE eine strukturierte Nachsorge und gegebenenfalls auch die Diagnostik hinsichtlich CTEPH zu erfolgen [4].

6.4.3 Oberflächliche Venenthrombose

Bei Diagnose einer OVT mit einer Thrombuslänge von mehr als 5cm und einem Abstand von über 3cm zur Einmündung in das tiefe Venensystem empfiehlt die aktuelle Leitlinie eine tägliche subkutane Applikation von 2,5mg Fondaparinux über einen Zeitraum von 45 Tagen. Ist Fondaparinux kontraindiziert oder nicht verfügbar, kann alternativ über dieselbe Zeitspanne Rivaroxaban peroral in einer Dosierung von 10mg pro Tag verabreicht werden. Liegt das proximale Thrombusende weniger als 3cm von einer Mündungsstelle in die tiefen Beinvenen entfernt, ist eine antikoagulatorische Therapie analog zur TVT-Behandlung für eine

Dauer von etwa drei Monaten durchzuführen. Parallel kann eine Kompressionstherapie bis zum Abklingen der Beschwerden erfolgen. Befindet sich der Thrombus hingegen mündungsfern und weist eine Länge von unter 5cm auf, ist das Risiko einer Thrombusprogression sowie für embolische Komplikationen sehr gering. In solchen Fällen sind daher eine klinische Beobachtung und symptomatische Behandlung, etwa mit Kompressionsstrümpfen, ausreichend [4]. Steht die Entzündung im Vordergrund (Thrombophlebitis), sollte die Kompressionstherapie erst nach dem Abklingen der akuten Inflammation begonnen werden. Weitere empfohlene Maßnahmen zur Linderung der Beschwerden umfassen desinfizierende und kühlende Beinumschläge, heparinhaltige Gele oder Cremes zur lokalen Anwendung sowie bei Bedarf schmerz- und entzündungshemmende Medikation wie nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) [18]. Bettruhe ist bei einer OVT bzw. Thrombophlebitis nicht indiziert [2]. Routinemäßige sonografische Verlaufskontrollen sind grundsätzlich nicht erforderlich, es sei denn, es liegen Risikofaktoren, ein mündungsnaher Thrombus oder ein Verdacht auf Thromboseprogression vor. Dabei sollte innerhalb der ersten ein bis drei Wochen eine klinische und sonografische Kontrolle erfolgen [4].

7 Diagnostik und Therapie der venösen Thromboembolie in der Schwangerschaft

7.1 Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose

7.1.1 LEFt-Score

Der LEFt-Score ist ein Tool, das helfen soll abzuschätzen, wie wahrscheinlich eine TVT der Beine vorliegt. Der Buchstabe *L* steht für Symptome am linken Bein, *E* für Ödeme (englisch *Edema*) und *Ft* für das Auftreten im ersten Trimenon (engl. *First trimester*). Das Kriterium für *Ödeme* gilt ab einer Differenz des Wadenumfangs von 2cm im Seitenvergleich als erfüllt. Mithilfe des LEFt-Scores kann man in vier Gruppen - 0 bis alle drei Kriterien liegen vor - einteilen. Die Wahrscheinlichkeit, dass sich eine TVT bestätigt, steigt, je mehr LEFt-Kriterien erfüllt sind, wobei die Diskriminationsfähigkeit des Scores als moderat angegeben wird [35]. Der LEFt-Score ist bis dato nicht Bestandteil des leitliniengerechten diagnostischen

Algorithmus bei Thromboseverdacht, da er bisher nur retrospektiv validiert und noch nicht in größeren prospektiven Studien getestet wurde [4,35]. Letzteres ist jedoch erforderlich um die Sicherheit des Scores umfassend bestätigen zu können. Darüber hinaus fehlen Daten zur Integration in den Diagnostikalgorithmus sowie zur Kombination des LEFt-Scores mit anderen diagnostischen Instrumenten [35].

7.1.2 D-Dimer

Die Verwendung des Plasma-D-Dimer-Spiegels zum Ausschluss einer TVT in der Schwangerschaft ist begrenzt, da einerseits keine einheitlichen klinischen Entscheidungsregeln zur Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit vorliegen und andererseits das D-Dimer im Laufe der Schwangerschaft physiologisch bedingt ansteigt und somit die Cut-Off-Werte für Schwangere unklar sind [9].

Als Beispiel für die Veränderungen des D-Dimer-Spiegels in der Schwangerschaft sollen folgende Ergebnisse einer prospektiven Kohortenstudie dienen. Das D-Dimer von 372 normalen Einlingsschwangerschaften betrug durchschnittlich 0,42mg/L im ersten, 1,04mg/L im zweiten und 1,98mg/L im dritten Trimenon. 24 bis 48 Stunden postpartum sowie 42 Tage postpartal nahm das D-Dimer einen Wert von durchschnittlich 1,88mg/L und 0,24mg/L an. Der Anteil an Schwangeren mit einem D-Dimer-Spiegel >0,5mg/L belief sich im ersten Trimester auf 33,33%, im Zweiten auf 95,43% und im Dritten auf 100%. 24 bis 48 Stunden postpartal lag ein D-Dimer-Spiegel >0,5mg/L bei ebenfalls 100% und 42 Tage postpartal bei 13,44% der Patientinnen vor. Pro Gestationswoche stieg der Plasma D-Dimer-Spiegel um ca. 0,06mg/L an. Des Weiteren wurde im Rahmen dieser Studie festgestellt, dass das D-Dimer bei normalen Zwillingschwangerschaften während der Schwangerschaft statistisch signifikant höher ist als bei Einlingsschwangerschaften [20].

Da die D-Dimer-Messung zum Ausschluss einer VTE in der Schwangerschaft umstritten ist, untersuchte eine systematische Übersichtsarbeit die Sicherheit des D-Dimer-Spiegels bei Schwangeren mit unwahrscheinlicher (<10%) oder niedriger bis mittlerer (10-30%) Vortestwahrscheinlichkeit. Im Rahmen dieser Metaanalyse wurde das 3-Monats-VTE-Risiko bei Nichtbehandlung aufgrund eines negativen Diagnosealgorithmus bestimmt. Es betrug bei einem D-Dimer <0,5mg/L und einer unwahrscheinlichen Vortestwahrscheinlichkeit 0,2%, bei niedriger bis mittlerer

klinischer Wahrscheinlichkeit 0,32%. Dies liefert laut den Autor*innen Belege für den sicheren Ausschluss einer VTE bei Schwangeren mit einer Vortestwahrscheinlichkeit <10% bzw. von 10-30% anhand des D-Dimer-Spiegels. Des Weiteren zeigten die Ergebnisse dieser Metaanalyse eine Sensitivität von 99,5% und einen negativen prädiktiven Wert von 100% für den D-Dimer-Test bei Schwangeren ohne hohes Risiko. Jedoch ergab sich eine nur geringe Spezifität für die D-Dimer-Bestimmung aufgrund des schwangerschaftsbedingten Konzentrationsanstiegs des D-Dimers und der damit verringerten diagnostischen Aussagekraft [36].

Die aktuelle S2k-Leitlinie empfiehlt bei Verdacht auf eine TVT in der Schwangerschaft die D-Dimer-Bestimmung nur als ergänzendes Diagnostiktool. Außerdem wird geraten, die D-Dimer-Referenzbereiche der Allgemeinbevölkerung für einen sicheren Ausschluss einer VTE bei Schwangeren zu verwenden, da prospektive Studien fehlen, um schwangerschaftsspezifische Cut-Off-Werte festlegen zu können [4].

7.1.3 Sonografie

Den Goldstandard in der Diagnostik einer TVT stellt der dv-KUS von Leiste bis Knöchel dar. Um eine isolierte Beckenvenenthrombose auszuschließen bzw. nachzuweisen, eignet sich die FKDS der Iliakalvenen [4]. Wird mithilfe des dv-KUS bzw. der FKDS eine TVT festgestellt, ist keine weitere Abklärung vonnöten und eine Therapie ist zu beginnen. Ist die Sonografie negativ und somit eine TVT ausgeschlossen, erfolgt ein klinisches Follow-Up. Bleibt jedoch der Verdacht auf eine TVT bestehen oder ist das Ultraschallergebnis nicht eindeutig, ist eine weitere Abklärung durchzuführen [9]. Laut Leitlinien wird eine Wiederholung des dv-KUS bzw. der FKDS nach vier bis sieben Tagen, eine D-Dimer Bestimmung oder, bei Verdacht auf eine isolierte Beckenvenenthrombose, eine native MR-Venografie empfohlen [4].

7.1.4 MR-Phlebografie

Die MR-Phlebografie liefert hoch detaillierte Bilder ohne ionisierende Strahlung zu verwenden [37]. Besonders die V. cava inferior sowie die Iliakalvenen lassen sich gut darstellen [4]. Andere radiologische Bildgebungen, welche ionisierende

Strahlung freisetzen, sollten in der Schwangerschaft zum Schutz des Kindes nicht bzw. nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden [38]. Die MRT mit bis zu 1,5 Tesla gilt als sicher für den Fetus im zweiten und dritten Trimenon. Um zu überprüfen, ob eine MRT-Exposition im ersten Trimester mit einem erhöhten Risiko für fetale Folgeschäden einhergeht, wurde eine retrospektive Kohortenstudie mit 1.424.105 Schwangeren in Kanada durchgeführt. Weiters wurden auch die Auswirkungen des intravenös zu verabreichenden Kontrastmittels Gadolinium, welches wegen möglicher teratogener Wirkung im ersten Trimenon nicht empfohlen wird, untersucht, denn Gadolinium ist plazentagängig und könnte somit auch in fortgeschritteneren Schwangerschaftswochen zu gesundheitlichen Folgen am Fetus führen. Ein Ergebnis dieser Studie war, dass die Durchführung einer nativen MR-Untersuchung im ersten Trimester kein erhöhtes Risiko für eine Totgeburt, einen Neugeborenenentod, Hörverlust oder angeborene Anomalien und Fehlbildungen darstellt. Jedoch ist zu erwähnen, dass eine MRT-Exposition zwischen der 5. und 10. Schwangerschaftswoche mit einem erhöhten Risiko für Sehverlust verbunden ist [37]. Aufgrund dessen gibt die S2k-Leitlinie die native MR-Phlebografie nur im zweiten und dritten Trimester als unbedenklich an [4]. Des Weiteren wurde im Rahmen dieser Studie ein erhöhtes Risiko für Totgeburten, Neugeborenenentod sowie eine Reihe von rheumatologischen, entzündlichen oder infiltrativen Hauterkrankungen bei Verabreichen von Gadolinium zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Schwangerschaft, festgestellt [37]. Daher empfiehlt die aktuelle Leitlinie, Gadolinium nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung einzusetzen [4].

In Abbildung 10 ist der leitliniengerechte Diagnostikalgorithmus bei Schwangeren mit Verdacht auf eine TVT der Beinvenen dargestellt.

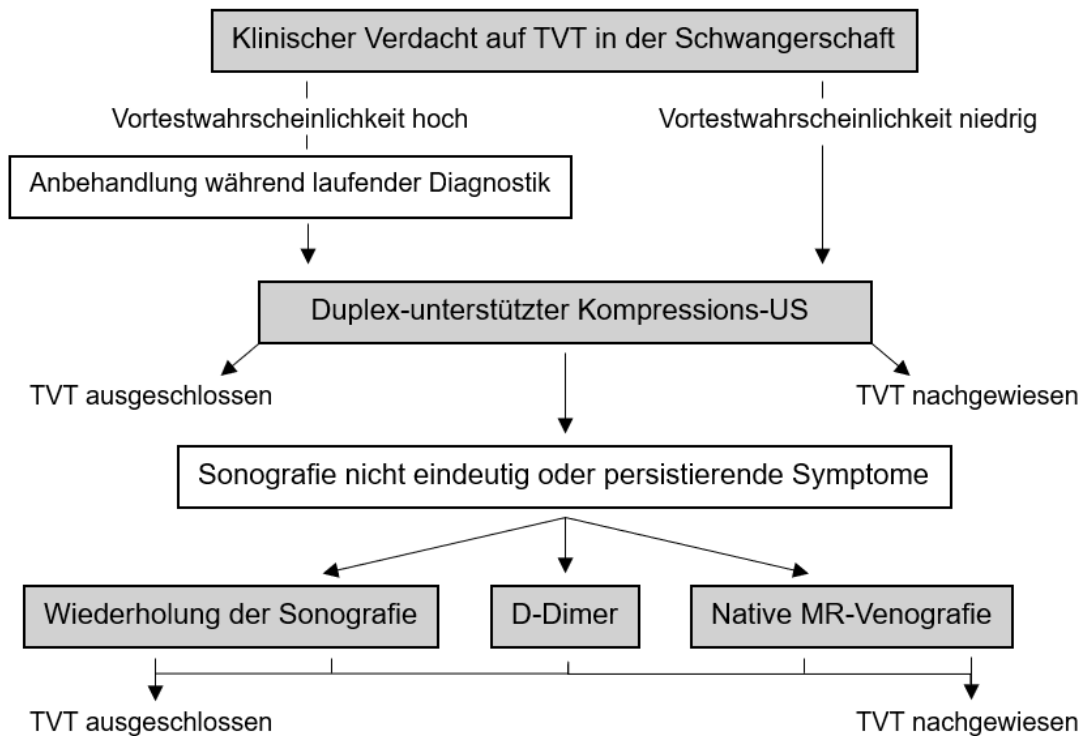


Abbildung 10: Diagnostikalgorithmus bei Verdacht auf eine tiefe Venenthrombose in der Schwangerschaft [4]

MR=Magnetresonanz; TVT=Tiefe Venenthrombose; US=Ultraschall

7.2 Diagnostik der Lungenembolie

7.2.1 YEARS-Algorithmus und Geneva-Score

Der für Schwangere modifizierte YEARS-Algorithmus bietet eine Möglichkeit, die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer LE zu bestimmen. Ziel ist es, bei Frauen mit einem niedrigen Risiko für eine LE eine Bildgebung zu vermeiden und somit das Ungeborene vor potenziell schädlicher Strahlung zu schützen. Der YEARS-Algorithmus setzt sich aus der D-Dimer-Bestimmung sowie drei YEARS-Kriterien zusammen. Unter den YEARS-Kriterien versteht man Zeichen für das Vorliegen einer TVT, Hämoptysen und die LE als wahrscheinlichste Diagnose. Sind keine der Kriterien erfüllt und ergibt die D-Dimer-Messung einen Wert $<1\mu\text{g/ml}$, gilt die LE als ausgeschlossen. Ebenso gilt eine LE bei einem D-Dimer $<0,5\mu\text{g/ml}$ – auch unabhängig vom Vorhandensein von YEARS-Kriterien – als ausgeschlossen. Liegen klinische Zeichen für eine TVT vor und wird in weiterer Folge sonografisch eine tiefe Beinvenenthrombose diagnostiziert, kann die LE als indirekt bestätigt angesehen und auf eine weiterführende CT-Bildgebung in der

Regel verzichtet werden. In allen anderen Fällen ist laut dem YEARS-Algorithmus eine weitere Abklärung mittels CTPA vonnöten (siehe Abbildung 11) [39].

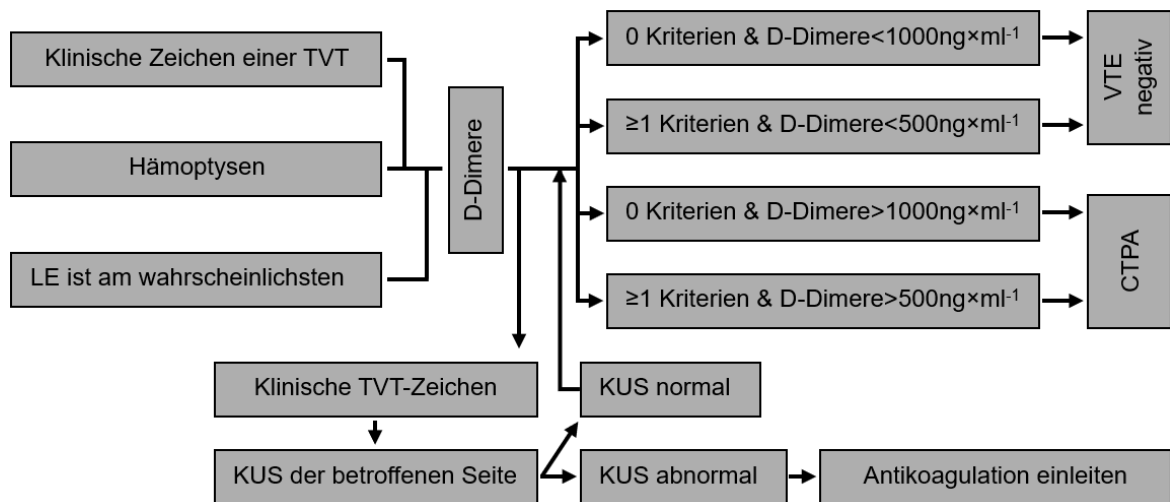


Abbildung 11: YEARS-Algorithmus [40]

CTPA=Computertomografische Pulmonalisangiografie; KUS=Kompressionsultraschall; LE=Lungenembolie; TVT=Tiefe Venenthrombose; VTE=Venöse Thromboembolie

Der YEARS-Algorithmus war Bestandteil mehrerer Studien. Vor der Evaluation seiner Sicherheit und Effizienz bei Schwangeren wurde eine prospektive, multizentrische Kohortenstudie mit 3465 Patient*innen aus der Normalbevölkerung mit Verdacht auf LE durchgeführt. Diese Studie zeigte, dass durch die Anwendung der YEARS-Kriterien bei 1651 Studienteilnehmer*innen auf eine CTPA verzichtet werden konnte. Hätte man im Vergleich dazu den Wells-Score angewandt, so wäre theoretisch bei 1174 Patienten*innen der Einsatz einer CTPA vermieden worden, was einer Differenz von 14 Prozentpunkten entspricht. Nach Einschätzung der Autor*innen stellt dies einen Vorteil des YEARS-Algorithmus, neben seiner einfachen Anwendung und der nur geringen Anzahl an Kriterien, dar [41].

Die ARTEMIS-Studie untersuchte die YEARS-Kriterien bei Schwangeren, wobei die Autor*innen zu dem Schluss kamen, dass dieser Algorithmus eine gute Grundlage sei, um einen selektiveren Einsatz der CTPA bei Schwangeren zu ermöglichen. Jedoch ist zu erwähnen, dass der YEARS-Algorithmus nicht in jedem Trimester über die gleiche Effizienz verfügt. Ursächlich hierfür ist der physiologische D-Dimer-Anstieg im Verlauf der Schwangerschaft, wodurch der YEARS-Algorithmus im ersten Trimenon effektiver ist als im zweiten und dritten.

Daher kann im ersten Trimester öfter auf eine CTPA verzichtet werden, was von Bedeutung ist, da angenommen wird, dass Röntgenstrahlung insbesondere während der Zeit der Organogenese und der Entwicklung des Nervensystems zwischen der 4. und 15. Schwangerschaftswoche am schädlichsten für das Ungeborene ist [39]. Die Sicherheit des Algorithmus ist jedoch in allen Trimestern ähnlich hoch. Durch die Anwendung der YEARS-Kriterien konnte bei 65% der 498 schwangeren Studienteilnehmerinnen im ersten Trimester, bei 46% im zweiten und bei 32% im dritten auf eine CTPA verzichtet werden [42].

Neben dem YEARS-Algorithmus kann die klinische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer LE bei Schwangeren auch mithilfe des überarbeiteten Geneva-Scores (siehe Tabelle 11) in Kombination mit einer D-Dimer-Messung bestimmt werden. Ergibt der Geneva-Score eine niedrige oder moderate Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer LE und ist der D-Dimer-Messwert $<0,5\mu\text{g/ml}$, kann die LE als ausgeschlossen angesehen werden. Wenn die Gesamtpunktezahl jedoch für ein hohes Risiko einer LE spricht und/oder die D-Dimer-Messung $>0,5\mu\text{g/ml}$ beträgt, ist laut dem Geneva-Score eine weitere Abklärung mittels Sonografie, CTPA und gegebenenfalls einer V/Q-Szintigraphie nötig. Allerdings verfügt der Geneva-Score über eine geringere Sensitivität und Spezifität, da er einerseits Risikofaktoren umfasst, welche in der schwangeren Bevölkerung kaum auftreten (Karzinom, Operation, Alter >65 Jahre) und andererseits Symptome inkludiert wie eine erhöhte Herzfrequenz, die in der Spätschwangerschaft durchaus normal sind [39].

Im Vergleich zum modifizierten Geneva-Score ist bei der Anwendung der YEARS-Kriterien seltener eine CTPA erforderlich. Eine prospektive Kohortenstudie zeigte laut van der Pol et al. [42], dass nach Verwendung des Geneva-Scores bei 84% der Schwangeren eine CTPA notwendig war, während im Rahmen der ARTEMIS-Studie der YEARS-Algorithmus nur bei 61% eine Indikation für eine CTPA ergab [42]. Aus diesem Grund ist der YEARS-Algorithmus als vorteilhafter anzusehen [39].

	Kriterien	Punkte
Risikofaktoren	Alter >65 Jahre	1
	TVT oder LE in der Anamnese	3
	Operation oder Fraktur im letzten Monat	2
	Aktive maligne Erkrankung	2
Symptome	Einseitige Beinschmerzen	3
	Hämoptysen	2
Zeichen	Herzfrequenz: 75-94 Schläge/Min.	3
	Herzfrequenz: ≥95 Schläge/Min.	5
	Schmerzen bei Palpation der tiefen Venen	4
	<i>und</i> einseitiges Beinödem	
		Punktezahl
Wahrscheinlichkeit	niedrig	0-3
	moderat	4-10
	hoch	≥11

Tabelle 11: Modifizierter Geneva-Score [43]

LE=Lungenembolie; TVT=Tiefe Venenthrombose

7.2.2 Sonografie

Wenn eine LE aufgrund der Vortestwahrscheinlichkeit und D-Dimer-Messung nicht sicher ausgeschlossen werden kann, empfiehlt die aktuelle S2k-Leitlinie die Durchführung eines dv-KUS der tiefen Beinvenen, ergänzt durch die FKDS. Sollte ein vollständiger dv-KUS nicht möglich sein, können stattdessen POCUS-Protokolle zur Anwendung kommen, sofern zeitnah ein umfassender dv-KUS durchgeführt wird [4]. Die Sonografie der tiefen Beinvenen kann durch eine Echokardiografie ergänzt werden. Dies ermöglicht einerseits den Nachweis einer rechtsventrikulären Dysfunktion durch Druckbelastung, welche für das Vorliegen einer LE sprechen, und andererseits die Beurteilung des Schweregrads einer bereits diagnostizierten LE [6]. Zusätzlich kann der Ultraschall der Beinvenen sowie des Herzens durch die Sonografie der Lungen erweitert werden. Diese Kombination wird als Triple-POCUS bezeichnet und weist eine gute Sensitivität wie auch Spezifität für den Nachweis einer LE auf. Wird bei Schwangeren mit Verdacht auf eine LE eine TVT sonografisch nachgewiesen, ist laut der aktuellen Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Angiologie auf eine Bildgebung mit Strahlenbelastung grundsätzlich zu verzichten und stattdessen unmittelbar mit der Behandlung der VTE zu beginnen [4].

7.2.3 Computertomografische Pulmonalisangiografie

Die CTPA eignet sich neben der Diagnostik der LE auch, um andere Ursachen mit ähnlichen Beschwerdebildern zu identifizieren oder auszuschließen. Zusätzlich trägt die Beurteilung des rechten Ventrikels in der CTPA zur Schweregradbestimmung der LE bei. Bei Schwangeren, insbesondere im zweiten und dritten Trimenon, gestaltet sich die Darstellung der Gefäße jedoch suboptimal aufgrund von Flussartefakten, welche auf das in der Schwangerschaft erhöhte Herzzeitvolumen zurückzuführen sind. Die Qualität kann durch eine Steigerung des Kontrastmittelvolumens und dessen Injektionsrate verbessert werden. Eine CTPA darf nicht durchgeführt werden, wenn die Schwangere eine Allergie gegen iodhaltiges Kontrastmittel hat oder eine schwerwiegende Einschränkung der Nierenfunktion vorliegt. Das Risiko für eine fetale Hypothyreose als Folge der Iodexposition ist bei Verabreichung eines modernen, wasserlöslichen, niedrig-osmolaren Kontrastmittels, welches schnell ausgeschieden wird, nicht signifikant erhöht. Im Rahmen einer CTPA beträgt die mittlere fetale Strahlendosis 0,05-0,3mGy, wobei der Schwellenwert für deterministische fetale Strahlenkomplikationen bei 50-100mGy liegt. Das Risiko für häufigere krebserkrankte Todesfällen in der Kindheit aufgrund einer CTPA-Untersuchung wird als sehr gering angegeben, mit einer Schätzung von etwa 1:100.000. In der Vergangenheit hatten die werdenden Mütter jedoch aufgrund der Strahlenexposition ein lebenslang erhöhtes Krebsrisiko, da die absorbierte Strahlendosis des während der Schwangerschaft äußerst empfindlichen Brustgewebes zwischen 20 und 66mGy lag. Heutzutage ist die Strahlenbelastung des mütterlichen Brustgewebes dank moderner Dosisreduktionstechniken mit 3-10mGy deutlich geringer. Das Lebenszeitrisiko für die Entstehung einer malignen Erkrankung durch eine CTPA-Untersuchung sei daher als vernachlässigbar gering zu betrachten, mit einem geschätzten Risiko von 0,03-0,2%. Dennoch sollten individuelle Faktoren der Schwangeren bei der Auswahl der Bildgebung berücksichtigt werden, da beispielsweise bei fettleibigen Personen (Body Mass Index >30) die absorbierte Bruststrahlung um bis zu viermal höher sein kann [6]. Die Leitlinie empfiehlt, die Strahlenexposition für den Fetus wie auch die werdende Mutter so gering wie möglich zu halten und zunächst alle diagnostischen Möglichkeiten ohne Strahlenbelastung auszuschöpfen. Wenn bei einer Schwangeren eine wahrscheinliche LE besteht, jedoch kein sonografischer TVT-

Nachweis vorliegt, muss der schwangeren Frau eine weitere bildgebende Diagnostik wie die CTPA, allerdings mit dosisreduziertem Protokoll, angeboten werden [4]. Die OPTICA-Studie, eine prospektive Beobachtungsstudie, welche von 2018 bis 2022 durchgeführt wurde, evaluierte Strahlendosis, Bildqualität und Sicherheit einer Niedrigdosis-CTPA mit verkürztem Scan-Bereich bei 98 Schwangeren mit möglicher LE und negativem Befund. Die Mehrheit der CT-Untersuchungen (63%) wurde mit einer Spannung von 80kV durchgeführt, ein kleinerer Anteil mit 100kV. Die Kontrastmittelgabe erfolgte nach der Bolus-Tracking-Technik, wobei 60ml eines 350mg/ml iodierten Kontrastmittels mit einer Rate von 4ml/s verabreicht wurden. Über drei Monate nach dem Ausschluss einer LE mittels CTPA erfolgte ein Follow-Up, bei dem keine der Schwangeren eine VTE aufwies. Daraus ergibt sich für die CTPA ein negativer prädiktiver Wert von 100%. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass bei 25% der Frauen durch die CTPA eine andere zugrundeliegende Ursache für die Beschwerden identifiziert werden konnte. Im Rahmen des OPTICA-Niedrigdosis-Protokolls betrug die mittlere absorbierte Brustdosis der Schwangeren $2,9 \pm 2,1$ mGy, die fetale Dosis $0,1 \pm 0,2$ mGy und die mütterliche effektive Dosis $1,4 \pm 0,9$ mSv. Bei den CT-Untersuchungen mit 80kV wies die Strahlenbelastung der Brust die geringsten Werte auf. Laut den Autor*innen seien die Werte des OPTICA-Protokolls geringer als die meisten veröffentlichten CTPA-Dosen von schwangerschaftsadaptierten Protokollen. Die Bildqualität ist mit jener von Niedrigdosis-CT-Untersuchungen in der Allgemeinbevölkerung vergleichbar. Anhand der Resultate der OPTICA-Studie schätzen die Autor*innen ihr strahlenreduziertes-CTPA-Protokoll für Schwangere als sicher ein [44].

7.2.4 Perfusionsszintigrafie der Lunge

Eine alternative Bildgebungsmodalität stellt die V/Q-Szintigrafie oder auch die alleinige Perfusionsszintigrafie dar. Bei jungen Frauen sind in der Regel keine strukturellen Lungenveränderungen zu erwarten, weshalb auf die Ventilationsuntersuchung verzichtet und die Strahlendosis reduziert werden kann. Vor Durchführung einer Szintigrafie sollte jedoch eine Thorax-Röntgenaufnahme erfolgen, um etwaige Differentialdiagnosen auszuschließen. Im Vergleich zur CTPA ist die Szintigrafie weniger breit verfügbar, von längerer Dauer und ermöglicht nicht die Diagnose alternativer Ursachen. Die fetale Strahlendosis liegt

mit 0,17-0,4mGy gering über jener der CTPA, während die Strahlenbelastung für das mütterliche Brustgewebe bei einer V/Q-Szintigrafie mit 0,3-0,7mGy deutlich geringer ist. Bei einer Niedrigdosis-Perfusionsszintigrafie beträgt die absorbierte Strahlung sogar nur 0,1-0,3mGy. Die Strahlendosis für das Brustgewebe durch eine CTPA wird auf das 20- bis 136-fache der V/Q- oder reinen Perfusionsszintigrafie geschätzt. Es sei jedoch angemerkt, dass dieser Vergleich aufgrund unterschiedlicher Methoden in den jeweiligen Studien nur begrenzt aussagekräftig ist. Ob und wie bedeutsam dieser Unterschied ist, variiert in den Guidelines je nach Fachgesellschaft [6]. Die diagnostische Vorgehensweise bei Verdacht auf eine LE in der Schwangerschaft ist in Abbildung 12 dargestellt.

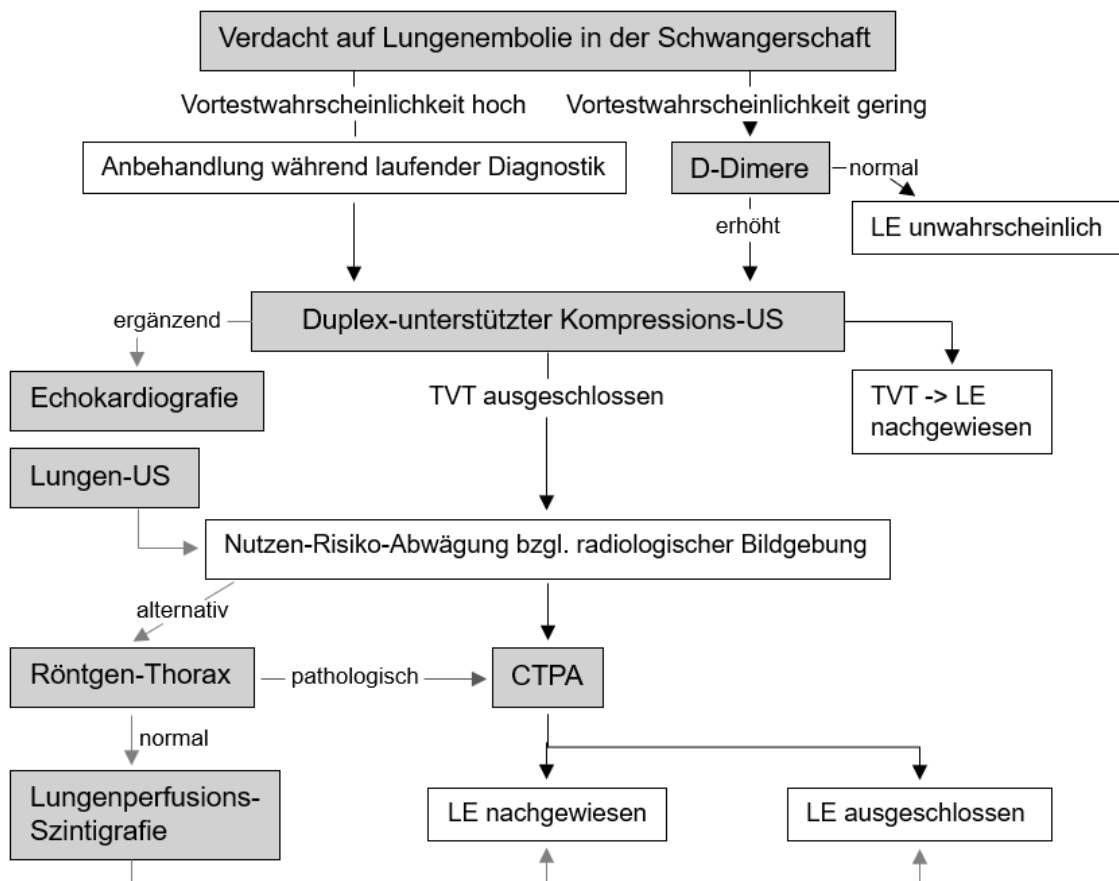


Abbildung 12: Diagnostikalgorithmus bei Lungenembolieverdacht in der Schwangerschaft [4]

CTPA=Computertomografische Pulmonalisangiografie; LE=Lungenembolie; TVT=Tiefe Venenthrombose; US=Ultraschall

7.3 Therapie der venösen Thromboembolie

Bei VTE während der Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit hat die therapeutische Antikoagulation mit Präparaten zu erfolgen, welche die Plazenta nicht passieren und nicht oder nur in vernachlässigbaren Mengen in die Muttermilch übergehen. Das bevorzugte Antikoagulans ist NMH. VKA sind für schwangere Frauen kontraindiziert, da deren Anwendung zu kindlichen Fehlbildungen sowie Blutungen und intrauterinem Fruchttod führen kann. Für DOAK liegen derzeit nur stark eingeschränkte Daten hinsichtlich einer sicheren Anwendung in der Schwangerschaft vor, weshalb auch diese Medikamentengruppe nicht verordnet werden darf [4].

Grundsätzlich empfiehlt die American Society of Hematology (ASH) für therapeutisch antikoagulierte Schwangere eine geplante Entbindung mit vorheriger Pausierung der Antikoagulation, da dies eine bessere Planbarkeit ermöglicht und das Risiko postpartaler Blutungen reduziert. Bei schwangeren Frauen unter prophylaktischer Antikoagulation wird hingegen von einer geplanten Geburt sowie dem Absetzen der antikoagulatorischen Medikation abgeraten [45]. Tritt eine VTE vor der 37. Schwangerschaftswoche auf, wird eine Therapie mit NMH bis zur Entbindung durchgeführt. Um hohe Peak-Spiegel zu vermeiden, kann in der Endphase der Schwangerschaft ein Dosierungsprotokoll mit zweimal statt einmal täglicher subkutaner NMH-Injektion gewählt werden. Vor einer elektiven Sectio oder geplanten Geburtseinleitung ist die Gabe von NMH in der Regel für 24 Stunden zu pausieren. Erfolgt keine geplante Entbindung, ist ab dem Auftreten spontaner Wehen kein NMH mehr zu verabreichen. Die antikoagulatorische Therapie kann sechs bis zwölf Stunden nach vaginaler Entbindung bzw. 12 bis 24 Stunden nach Sectio wieder aufgenommen werden. Kommt es nach der 37. Schwangerschaftswoche zu einer VTE, ist das Risiko einer LE während der Geburt besonders hoch. Unter diesen Umständen wird vorrangig eine geplante Entbindung mittels elektiver Sectio oder einer Geburtseinleitung ausdrücklich empfohlen, da so der Zeitraum der pausierten Antikoagulation möglichst begrenzt werden kann. Ein bis zwei Tage vor der geplanten Entbindung kann die NMH-Therapie auf eine UFH-Infusion umgestellt werden um die Dauer der Antikoagulationspause aufgrund der kürzeren Wirkdauer von UFH zu reduzieren. Vier bis sechs Stunden vor der Entbindung ist die Infusion abzustellen. Ist das LE-

Risiko jedoch sehr hoch, kann zunächst die Infusionsrate auf 400-600IE/h verringert werden und eine Pausierung nur während der Austreibungsphase erfolgen. Bei Ausbleiben postpartaler Blutungskomplikationen kann die UFH-Infusion vier bis sechs Stunden nach der Geburt wieder begonnen werden. Je nach individuellem Nutzen-Risiko-Profil wird zunächst eine reduzierte oder direkt therapeutische Dosis verabreicht [4].

Da Frauen in der Postpartalperiode ein hohes Risiko für VTE haben, wird eine Fortführung der Antikoagulation für mindestens sechs Wochen empfohlen. Je nach Präferenz der Frau kann weiterhin NMH subkutan verabreicht oder überlappend auf VKA umgestellt werden. In der Stillzeit gelten NMH, VKA und Fondaparinux als sichere antikoagulatorische Arzneimittel. DOAK sind nicht empfohlen [4].

7.3.1 Tiefe Beinvenenthrombose

Wird bei einer Schwangeren eine TVT diagnostiziert, ist umgehend eine antikoagulatorische Therapie, vorzugsweise mit NMH, einzuleiten [4]. NMH ist UFH vorzuziehen, da es eine höhere Bioverfügbarkeit, längere Wirkdauer und ein geringeres Nebenwirkungsprofil aufweist [6]. UFH kann anstelle von NMH in Betracht gezogen werden bei Frauen mit akuter VTE nach der 37.

Schwangerschaftswoche mit gleichzeitig erheblich erhöhtem LE- und Blutungsrisiko sowie bei Schwangeren mit stark eingeschränkter Nierenfunktion. In diesen Fällen sind die kürzere Halbwertszeit und die nierenfunktions-unabhängige Elimination von UFH unter Umständen von Vorteil [4].

NMH wird in gewichtsadaptierter, volltherapeutischer Dosierung ein- oder zweimal täglich verabreicht. Frühestens nach vier Wochen Behandlung und unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung kann bei erhöhtem Blutungsrisiko eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden [4]. Die Dosis wird anhand des Körpergewichts zu Beginn der Schwangerschaft berechnet. Die spezifischen Dosierungen für die verschiedenen NMH-Präparate sind Tabelle 8 zu entnehmen [6]. Ein routinemäßiges Monitoring der NMH-Therapie ist bei Schwangeren nicht erforderlich. Eine Kontrolle des Anti-Xa-Spiegels empfiehlt die Leitlinie nur bei Frauen mit einem Körpergewicht von unter 50kg oder über 100kg, bei einer hochgradigen Einschränkung der Nierenfunktion oder bei Auftreten von VTE-Rezidiven unter NMH-Therapie. Der Peak-Spiegel sollte zwei bis vier Stunden

nach subkutaner Applikation gemessen werden und bei zweimal täglicher Injektion Zielwerte von 0,6-1,0U/mL bzw. bei Einmalgabe von 0,8-1,3U/mL erreichen. Wenn Kontraindikationen gegen den Einsatz von Heparinen vorliegen, stehen Reservemedikamente wie Fondaparinux zur Verfügung, welche jedoch nur als Ultima Ratio in der Schwangerschaft eingesetzt werden sollten. Fondaparinux weist eine deutlich längere Wirkdauer auf, wodurch insbesondere peripartal ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht [4].

Ergänzend zur medikamentösen Antikoagulation können tagsüber Kompressionsstrümpfe getragen werden um Beinschwellungen, Schmerzen und das Risiko eines postthrombotischen Syndroms zu verringern. Zudem sollte Bettruhe vermieden und der Schwangeren Bewegung in Form von Gehen empfohlen werden um einer venösen Stauung vorzubeugen [9].

Bei Vorliegen einer proximalen TVT ist laut Leitlinie entweder eine engmaschige ambulante Überwachung in einem spezialisierten Zentrum mit durchgehender Erreichbarkeit oder eine stationäre Aufnahme in den ersten Tagen indiziert [4].

7.3.2 Lungenembolie

Die Therapie der LE während der Schwangerschaft unterscheidet sich je nach hämodynamischer Situation der Patientinnen. Bei stabilen Kreislaufverhältnissen ist umgehend eine therapeutische Antikoagulation mit NMH, analog zur Behandlung der TVT, einzuleiten. Im Falle einer schweren LE mit hämodynamischer Instabilität, gekennzeichnet durch Hypotonie, Tachykardie, Hypoxie, Kollaps oder Schockzustände, ist eine Initialtherapie mit UFH indiziert. Hierbei ist UFH zu bevorzugen, da die kürzere Halbwertszeit eine rasche Dosisanpassung bei Notwendigkeit einer Thrombolyse oder Thrombektomie ermöglicht. Zu Beginn der Therapie wird ein UFH-Bolus mit 80IE/kg intravenös verabreicht, gefolgt von einer Infusion mit einer Rate von 15-20IE/kg pro Stunde. Im Weiteren erfolgen ein Monitoring mittels aPTT sowie gegebenenfalls Dosisanpassungen. Liegt eine lebensbedrohliche LE vor, kann, sofern keine Kontraindikationen bestehen, eine systemische Thrombolyse erwogen werden [4]. Fibrinolytika sind nicht plazentagängig, können jedoch in 12% der Fälle zu fetalen und neonatalen Todesfällen führen und in 19% spontane Wehen auslösen. Zudem kommt es bei 18% der Frauen präpartal und bei 58% postpartal zu schweren Blutungen. Die mütterliche Überlebensrate unter systemischer Thrombolyse bei

lebensgefährlicher LE wird mit 57-94% angegeben. Weitere Maßnahmen bei schwerer LE umfassen je nach Klinik kardiopulmonale Reanimationsmaßnahmen, (nicht-)invasive Beatmung, Sauerstoffgabe und hämodynamische Unterstützung mit vasoaktiven Medikamenten wie Noradrenalin oder Dobutamin. Primär sollte eine nichtinvasive Beatmung angestrebt werden, da bei invasiver Beatmung der intrathorakale Druck ansteigt, wodurch der venöse Rückfluss erschwert wird und die Herzleistung weiter beeinträchtigt werden kann [6]. In Einzelfällen kann bei lebensbedrohlicher Hypoxämie der Einsatz einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) in Betracht gezogen werden. Weiters ist laut Leitlinie bei kontraindizierter oder erfolgloser Thrombolyse eine endovaskuläre sowie operative Thrombektomie nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung in der Schwangerschaft möglich. Hierbei ist unter anderem die kindliche Strahlenexposition durch katheterinterventionelle Verfahren zu berücksichtigen [4]. Im Allgemeinen ist bei Vorliegen einer LE in der Schwangerschaft eine stationäre Aufnahme indiziert [6].

7.3.3 Oberflächliche Venenthrombose

Bezüglich der Behandlung einer OVT in der Schwangerschaft liegen nur wenige Daten und Empfehlungen vor. Laut einer dänischen Kohortenstudie ist jedoch die Thrombophlebitis bei Schwangeren mit ihren Folgen nicht zu unterschätzen und therapiebedürftig. Im Allgemeinen ist die Inzidenz einer OVT zwar während der Schwangerschaft sowie nach der Entbindung gering, tritt dennoch eine Thrombophlebitis auf, besteht ein hohes Risiko, eine VTE in derselben Schwangerschaft bzw. im Wochenbett zu entwickeln. Die Inzidenz der OVT steigt mit zunehmendem Schwangerschaftsalter, wobei die Inzidenzrate im ersten Trimenon 0,1 und im dritten Trimester 0,5 pro 1000 Personenjahre beträgt und postpartal am höchsten ist mit 1,6 pro 1000 Personenjahre. Die kumulative Inzidenz einer VTE in derselben Schwangerschaft infolge einer OVT liegt bei 13%. Damit besteht ein erhöhtes thromboembolisches Risiko für Schwangere mit OVT im Vergleich zu jenen ohne [46].

In 60 bis 80% ist die V. saphena magna von einer OVT betroffen. Hinsichtlich der Behandlung einer OVT gibt es keine einheitlichen Vorgaben. Grundsätzlich ist bei Schwangeren NMH zu bevorzugen, da Fondaparinux zum Teil die Plazenta passieren kann und in geringen Mengen im Blut des Kindes nachweisbar ist. Je

nach Lokalisation der Thrombose und Literaturquelle unterscheidet sich die medikamentöse Therapie der OVT in eine prophylaktische, intermediäre oder therapeutische NMH-Behandlung mit unterschiedlicher Dauer [47]. Indikationen für eine prophylaktische oder halbtherapeutische Dosierung sind eine beidseitige OVT, ein ausgeprägtes Beschwerdebild, eine Thromboselänge von mehr als 5cm und eine Thrombophlebitis der V. saphena magna oder V. saphena parva mit einem Abstand größer als 3cm zur Mündungsstelle in das tiefe Venensystem. Befindet sich der Thrombus näher als 3cm an einer Einmündungsstelle, ist eine volltherapeutische NMH-Therapie angezeigt. Bei Fehlen der genannten Befunde kann ein Abwarten mit sonografischer Kontrolle innerhalb von sieben bis zehn Tagen in Erwägung gezogen werden [48]. Bezüglich der Therapiedauer gibt es unterschiedliche Angaben, darunter eine Behandlungsdauer von sechs Wochen ausschließlich bei prophylaktischer Dosierung und andernfalls eine Therapie über die restliche Schwangerschaft sowie sechs Wochen postpartum [47]. Andere Quellen hingegen sprechen von einer ein bis sechs Wochen langen prophylaktischen oder halbtherapeutischen OVT-Behandlung [48]. Die Wirksamkeit für den Einsatz einer Kompressionstherapie ist umstritten, dennoch wird häufig eine Basisbehandlung bestehend aus Kompressionsstrümpfen und lokaler NSAR-Anwendung eingeleitet [47,48]. Ein systemischer NSAR-Einsatz sollte zumindest jenseits der 26. bis 28. Schwangerschaftswoche vermieden werden [48].

8 Diskussion

Die vorliegende Literaturliteraturarbeit befasst sich mit den Herausforderungen in der Diagnostik und Therapie von VTE während der Schwangerschaft und stellt die signifikanten Unterschiede zu den Leitlinienempfehlungen der Allgemeinbevölkerung dar. Die Analyse der aktuellen Forschungsliteratur zeigt, dass es in den letzten Jahren wesentliche Fortschritte hinsichtlich dieses Themas gab, aber dennoch weiterhin großer Forschungsbedarf besteht.

Aufgrund schwangerschaftsspezifischer Veränderungen stellt die Schwangerschaft einen Zustand mit erhöhtem VTE-Risiko dar [11]. Die Häufigkeit der symptomatischen, tiefen Beinvenenthrombose liegt zwischen 5 und 30 pro 10.000 Schwangerschaften. Die Inzidenz letal verlaufender Embolien wird auf 1:100.000 Schwangerschaften geschätzt, wodurch die VTE, neben der Präeklampsie und Blutungsereignissen, zu den drei häufigsten maternalen Todesursachen in den Industriestaaten zählt, was die klinische Relevanz dieses Themas verdeutlicht [7].

Die Diagnosestellung einer VTE in der Schwangerschaft gestaltet sich aus mehreren Gründen komplex. Erstens haben etablierte Diagnostikalgorithmien mit D-Dimer-Bestimmung bei Schwangeren nur eine eingeschränkte Aussagekraft, da der D-Dimer-Spiegel im Laufe der Schwangerschaft physiologischerweise ansteigt und somit die Cut-off-Werte der Normalbevölkerung nur bedingt geeignet sind. Jedoch deuten neuere Studien darauf hin, dass schwangerschaftsadaptierte D-Dimer-Grenzwerte und klinische Entscheidungsregeln, wie der YEARS-Algorithmus oder LEFt-Score, die diagnostische Genauigkeit verbessern könnten [4]. Dies könnte in der Zukunft die Zahl nicht notwendiger bildgebender Verfahren mit Strahlenbelastung reduzieren [39]. Im Moment allerdings gestaltet sich die Erhebung der Vortestwahrscheinlichkeit bei Schwangeren mit Verdacht auf eine VTE schwierig, da die verwendeten Tools je nach Trimester eine unterschiedliche Sensitivität aufweisen und prospektive Studien zur Validierung fehlen [4]. Zweitens ist häufig das klinische Bild schwieriger zu beurteilen, da Symptome wie Dyspnoe, Tachykardie oder Unterschenkelödeme physiologischerweise während der Schwangerschaft auftreten können [6]. Drittens stellt die Strahlenbelastung diagnostischer Verfahren ein Problem dar. Zum Schutz des ungeborenen Kindes sollten radiologische Bildgebungen, welche ionisierende Strahlung freisetzen,

nicht oder nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung in der Schwangerschaft eingesetzt werden [38]. Zudem fehlt bis dato ein einheitliches strahlenreduziertes CTPA-Protokoll, welches bei Notwendigkeit einer CTPA angewandt werden könnte [4]. Weiters stellt auch die Therapie einer VTE in der Schwangerschaft eine Herausforderung dar, aufgrund einer nur begrenzten Auswahl an zur Verfügung stehenden Medikamenten. Medikamente, welche die Plazentaschranke passieren können, potenziell teratogen wirken oder deren Datenlage unzureichend ist, sind in der Schwangerschaft kontraindiziert. Ein weiterer Faktor, welcher die antikoagulatorische Therapie bei Schwangeren erschwert, ist das erhöhte Blutungsrisiko unter der Geburt. NMH hat sich als Mittel der Wahl etabliert, da es die Plazentaschranke nicht passiert und eine hohe Wirksamkeit aufweist. Bei hämodynamisch instabilen Schwangeren mit LE kann eine lebensrettende systemische Thrombolyse nach strenger Nutzen-Risiko-Evaluierung in Betracht gezogen werden [4]. Hinsichtlich der Therapie zeigt sich eine unzureichende Datenlage zur sicheren Anwendung von DOAK in der Schwangerschaft [26]. Darüber hinaus ist die medikamentöse Behandlung wie auch die Kompressionstherapie einer OVT uneinheitlich geregelt [47,48]. Weiterer Forschungsbedarf besteht insbesondere in Hinblick auf die Entwicklung und Validierung schwangerschaftsspezifischer Risikoscores, strahlenreduzierter radiologischer Protokolle und folglich auch spezifischer Diagnostikalgorithmien für VTE in der Schwangerschaft. Außerdem sollten die Sicherheit sowie Wirksamkeit von DOAK in der Schwangerschaft und Stillzeit, schwangerschaftsspezifische D-Dimer-Grenzwerte und die Behandlung der OVT in der Schwangerschaft weiter erforscht werden. Ziel ist eine bessere und sicherere Versorgung von schwangeren Frauen mit VTE.

Die Stärke dieser Arbeit liegt in der umfassenden Analyse aktueller Studien und Leitlinien hinsichtlich Diagnostik und Therapie der VTE in der Schwangerschaft. Durch die systematische Aufarbeitung der Literatur konnte ein Überblick über den aktuellen Stand der Wissenschaft gewonnen werden. Limitationen der Arbeit ergeben sich durch die heterogene Studienlage und die in einigen Bereichen noch unzureichende Evidenzlage aufgrund fehlender großer randomisierter Studien bei Schwangeren und VTE. Weiters handelt es sich um eine Literaturarbeit, wodurch keine eigenen klinischen Daten erhoben werden konnten.

Conclusio:

Die Diagnostik und Therapie der VTE in der Schwangerschaft bleibt eine komplexe Herausforderung, die einen multidisziplinären Ansatz und oft eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung sowie das Miteinbeziehen persönlicher Erfahrungswerte von ärztlicher Seite erfordert. Trotz bedeutender Fortschritte in den letzten Jahren mit neuen Erkenntnissen in Bezug auf adaptierte diagnostische Strategien und individualisierte Therapieansätze, welche das Management von VTE in der Schwangerschaft verbesserten, besteht weiterhin erheblicher Forschungsbedarf, um die Versorgung von Schwangeren mit VTE zu optimieren. Zukünftige Forschungsarbeiten sollten sich auf die Entwicklung schwangerschaftsspezifischer Diagnostikalgorithmen und die Evaluation innovativer Therapieansätze konzentrieren, um die maternale und fetale Morbidität sowie Mortalität weiter zu senken.

Literaturverzeichnis

[1] Schwarz M, Riess H. Arterielle und venöse Thrombose. In: Suttorp N; Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. Harrisons Innere Medizin. Band 1. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2020. p. 1038-1042.

[2] Arastéh K, editor. Innere Medizin. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2018. (Duale Reihe).

[3] Braun J, Müller-Wieland D, editors. Basislehrbuch Innere Medizin. 7. Auflage. München: Elsevier GmbH; 2022.

[4] Linnemann B, Blank W, Doerst T, Erbel C, Isfort P, Janssens U, et al. Diagnostik und Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie. AWMF-S2k-Leitlinie. 2023 Jan 11. Available from: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/065-002>. Accessed May 25,2025.

[5] Kröger K. Tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie. In: Suttorp N; Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. Harrisons Innere Medizin. Band 3. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2020. p. 2376-2383.

[6] Maughan BC, Marin M, Han J, Gibbins KJ, Brixey AG, Caughey AB, et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: risk factors, diagnostic testing, and treatment. Obstet Gynecol Surv [serial online]. 2022;77(7):433-444. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10042329/>. Accessed May 25,2025.

[7] Schneider H, Husslein P, Schneider KM, editors. Die Geburtshilfe. 5. Auflage. Berlin: Springer Reference Medizin; 2016.

[8] Schwangerschaft. Amboss. Available at: <https://next.amboss.com/de/article/dO0orT?q=schwangerschaft>. Accessed May 25,2025.

[9] Varrias D, Spanos M, Kokkinidis DG, Zoumpourlis P, Kalaitzopoulos DR. Venous thromboembolism in pregnancy: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag* [serial online]. 2023;19:469-484. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10364824/>. Accessed May 25,2025.

[10] Bauer KA. Maternal adaptations to pregnancy: Hematologic changes. In: Lockwood CJ, Leung LL, editors. *UpToDate*; 2024. Available from: [https://www-](https://www-1uptodate-1com-1p6d23w6r040c.han.medunigraz.at/contents/maternal-adaptations-to-pregnancy-hematologic-changes?search=Maternal%20adaptations%20to%20pregnancy%3A%20Hematologic%20changes.&source=search_result&selectedTitle=1%7E3&usage_type=defa)

[1uptodate-1com-1p6d23w6r040c.han.medunigraz.at/contents/maternal-adaptations-to-pregnancy-hematologic-changes?search=Maternal%20adaptations%20to%20pregnancy%3A%20Hematologic%20changes.&source=search_result&selectedTitle=1%7E3&usage_type=defa](https://www-1uptodate-1com-1p6d23w6r040c.han.medunigraz.at/contents/maternal-adaptations-to-pregnancy-hematologic-changes?search=Maternal%20adaptations%20to%20pregnancy%3A%20Hematologic%20changes.&source=search_result&selectedTitle=1%7E3&usage_type=defa)
[ult&display_rank=1](https://www-1uptodate-1com-1p6d23w6r040c.han.medunigraz.at/contents/maternal-adaptations-to-pregnancy-hematologic-changes?search=Maternal%20adaptations%20to%20pregnancy%3A%20Hematologic%20changes.&source=search_result&selectedTitle=1%7E3&usage_type=defa). Accessed May 25,2025.

[11] Eke AC, Gebreyohannes RD, Fernandes MFS, Pillai VC. Physiologic changes during pregnancy and impact on small-molecule drugs, biologic (monoclonal antibody) disposition, and response. *J Clin Pharmacol* [serial online]. 2023 Jun 1;63(1):34-50. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10365893/>. Accessed May 25,2025.

[12] Hien P. *Praktische Pneumologie*. 2. Auflage. Heidelberg: SpringerMedizin; 2012.

[13] Phlebothrombose. Amboss. Available from:

<https://next.amboss.com/de/article/fh0kWf?q=phlebothrombose>. Accessed May 25,2025.

[14] Stein PD, Matta F, Musani MH, Diaczok B. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: A systematic review. *Am J Med* [serial online]. 2010 May;123(5):426-431. Available from:

[https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(09\)01111-5/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(09)01111-5/fulltext). Accessed May 25,2025.

- [15] De Wit K, D'Arsigny CL. Risk stratification of acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* [serial online]. 2023 Nov;21(11):3016-3023. Available from: [https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836\(23\)00409-9/fulltext#gr1](https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(23)00409-9/fulltext#gr1). Accessed May 25,2025.
- [16] Konstantinides S, Erbel C, Lankeit MK, Tiefenbacher C. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. (2020) ESC Pocket Guidelines. Management der akuten Lungenembolie. 2019. Available from: <https://leitlinien.dgk.org/2020/pocket-leitlinie-management-der-akuten-lungenembolie-version-2019/>. Accessed May 25,2025.
- [17] Hehlmann A. Leitsymptome. Ein Handbuch für Studenten und Ärzte. München: Elsevier GmbH; 2016.
- [18] Goebeler M, Hamm H, editors. Basiswissen Dermatologie. Berlin: Springer-Verlag GmbH Deutschland; 2017.
- [19] Abbasi N, Balayla J, Laporta DP, Kezouh A, Abenhaim HA. Trends, risk factors and mortality among women with venous thromboembolism during labour and delivery: a population-based study of 8 million births. *Arch Gynecol Obstet* [serial online]. 2014;289(2):275-284. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-013-2923-8#Tab2>. Accessed May 25,2025.
- [20] Xu Q, Dai L, Chen H, Xia W, Wang Q, Zhu C, et al. Specific changes and clinical significance of plasma D-dimer during pregnancy and puerperium: a prospective study. *BMC Pregnancy and Childbirth* [serial online]. 2023;23:248. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10099697/>. Accessed May 25,2025.
- [21] Baker M, Anjum F, dela Cruz J. Deep venous thrombosis ultrasound evaluation. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. (StatPearls). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470453/>. Accessed May 25,2025.

[22] Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, Merli GJ, Adhikari S, Hertzberg BS, et al. Ultrasound for lower extremity deep venous thrombosis: multidisciplinary recommendations from the society of radiologists in ultrasound consensus conference. *Circulation* [serial online]. 2018;137(14):1505-1515. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030687?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed.

Accessed May 25,2025.

[23] Thomas SM, Goodacre SW, Sampson FC, van Beek EJR. Diagnostic value of CT for deep vein thrombosis: results of a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol* [serial online]. 2008;63(3):299-304. Available from: [https://www.clinicalradiologyonline.net/article/S0009-9260\(07\)00426-6/fulltext](https://www.clinicalradiologyonline.net/article/S0009-9260(07)00426-6/fulltext).

Accessed May 25,2025.

[24] Oh JK, Park J. Role of echocardiography in acute pulmonary embolism. *Korean J Intern Med* [serial online]. 2023 Jul 1;38(4):456–470. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10338244/>. Accessed May

25,2025.

[25] Radzina M, Biederer J. Ultrasonography of the lung. *Rofo* [serial online]. 2019 Oct;191(10):909–923. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/a-0881-3179>. Accessed May

25,2025.

[26] Kröger K. Antiaggregatorische, Antikoagulatorische und fibrinolytische Medikamente. In: Suttrop N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. *Harrisons Innere Medizin*. Band 1. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2020. p. 1043-1059.

[27] Garcia DA, Burnett AE. Heparin and LMW heparin: Dosing and adverse effects. In: Leung LLK, Tirnauer JS, editors. *UpToDate*; 2024. Available from:

<https://www-1uptodate-1com-1p6d23w000000.han.medunigraz.at/contents/heparin-and-lmw-heparin-dosing-and-adverse->

[effects?search=Heparin%20and%20LMW%20heparin%3A%20Dosing%20and%20adverse%20effects&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1](https://next.amboss.com/de/article/2m0TUg?q=niedermolekulares+heparin#Z64059939414d9e0325d9fd1e8fcd40ec). Accessed May 25,2025.

[28] Parenterale Antikoagulanzen - (Nicht-orale Antikoagulanzen). Amboss.

Available from:

<https://next.amboss.com/de/article/2m0TUg?q=niedermolekulares+heparin#Z64059939414d9e0325d9fd1e8fcd40ec>. Accessed May 25,2025.

[29] Bauersachs RM. Fondaparinux Sodium: Recent advances in the management of thrombosis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* [serial online]. 2023

Jan;28:10742484221145010. Available from:

https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/10742484221145010?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org. Accessed May 25,2025.

[30] Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft m.b.H. editor. Austria-Codex: Schnellhilfe. 78. Auflage. Wien: APOVERLAG; 2023.

[31] Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* [serial online]. 2008;133(6):160-198. Available from:

[https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(08\)60117-8/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(08)60117-8/fulltext). Accessed May 25,2025.

[32] Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al. 2020 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: A report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* [serial online].

2020;76(5):594–622. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109720351548?via%3Dihub>. Accessed May 25,2025.

[33] Alshahrani WA, Alshahrani RS, Alkathiri MA, Alay SM, Alabkka AM, Alaraj SA, et al. Safety and effectiveness of direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with venous thromboembolism using real-world data: A systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* [serial online]. 2024 Sep 10. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40256-024-00677-x>. Accessed May 25,2025.

[34] Roy P, Penaloza A, Hugli O, Klok FA, Arnoux A, Elias A, et al. Triaging acute pulmonary embolism for home treatment by Hestia or simplified PESI criteria: the HOME-PE randomized trial. *Eur Heart J* [serial online]. 2021 Aug 7;42(33):3146–3157. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8408662/>. Accessed May 25,2025.

[35] Le Moigne E, Genty C, Meunier J, Arnoult A, Righini M, Bressollette L, et al. Validation of the LEFt score, a newly proposed diagnostic tool for deep vein thrombosis in pregnant women. *Thromb Res* [serial online]. 2014;134(3):664-667. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384814003843>. Accessed May 25,2025.

[36] Bellesini M, Robert-Ebadi H, Combescure C, Dedionigi C, Le Gal G, Righini M. D-dimer to rule out venous thromboembolism during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* [serial online]. 2021 Oct;19(10):2454-2467. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8519079/>. Accessed May 25,2025.

[37] Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA* [serial online]. 2016 Sep 6;316(9):952-961. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2547756>. Accessed May 25,2025.

[38] Masselli G, Brunelli R, Casciani E, Poletini E, Bertini L, Laghi F, et al. Acute abdominal and pelvic pain in pregnancy: MR imaging as a valuable adjunct to

ultrasound? *Abdom Imaging* [serial online]. 2011 Oct;36(5):596-603. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00261-010-9654-0>. Accessed May 25,2025.

[39] Viau-Lapointe J, Arsenault M. New evidence in diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy. *Obstet Med* [serial online]. 2020 Sep;13(3):120-124. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7543164/>. Accessed May 25,2025.

[40] Bokan A, Matijasevic J, Vucicevic Trobok J. Pregnancy-adapted YEARS algorithm: can YEARS do more for pregnant women? *Breathe (Sheff)* [serial online]. 2020 Mar 1;16(1):190307. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7078738/>. Accessed May 25,2025.

[41] Van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* [serial online]. 2017 Jul;390(10091):289-297. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)30885-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)30885-1/fulltext). Accessed May 25,2025.

[42] Van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, Ni Ainle F, van Bommel T, Bertoletti L, et al. Pregnancy-adapted YEARS algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* [serial online]. 2019 Mar;380(12):1139-1149. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1813865?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Accessed May 25,2025.

[43] Malhotra A, Weinberger SE. Pulmonary embolism in pregnancy: Clinical presentation and diagnosis. In: Mandel J, Lockwood CJ, Muller NL, Douketis JD, Finlay G, Chakrabarti A, editors. *UpToDate*; 2024. Available from: <https://www-1uptodate-1com-1p6d23w000000.han.medunigraz.at/contents/pulmonary-embolism-in-pregnancy-clinical-presentation-and->

[diagnosis?search=Pulmonary%20embolism%20in%20pregnancy%3A%20Clinical%20presentation%20and%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38296849/). Accessed May 25,2025.

[44] Gillespie CD, Yates A, Hughes M, Ewins K, McMahon G, Hynes J, et al. Validating the safety of low-dose CTPA in pregnancy: results from the OPTICA (optimised CT pulmonary angiography in pregnancy) study. *Eur Radiol* [serial online]. 2024 Aug;34(8):4864-4873. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38296849/>. Accessed May 25,2025.

[45] Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv*. 2018;2:3317–3359. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024802>. Accessed May 25,2025.

[46] Wieggers HMG, Körmendiné Farkas D, Horváth-Puhó E, Middeldorp S, van Es N, Sørensen HT. Incidence and prognosis of superficial vein thrombosis during pregnancy and the post-partum period: a danish nationwide cohort study. *Lancet Haematol* [serial online]. 2023 May;10(5):e359–e366. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352302623000133>. Accessed May 25,2025.

[47] Antic D, Lefkou E, Otasevic V, Banfic L, Dimakakos E, Olinic D, et al. Position paper on the management of pregnancy-associated superficial venous thrombosis. Balkan working group for prevention and treatment of venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost* [serial online]. 2022;28:1076029620939181. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8864277/>. Accessed May 25,2025.

[48] Grebe M. Oberflächliche Venenthrombose-Klinische Angiologie. SpringerMedizin-e.Medpedia. 2023 Sep; Available from: <https://www.springermedizin.de/emedpedia/detail/klinische->

[angiologie/oberflaechliche-venenthrombose?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-61379-5_128](https://doi.org/10.1007/s00137-025-0128-1). Accessed May 25,2025.