

Weiter- und Fortbildung aus der Sicht des Nachwuchses

Beyond Guidelines: Unprovoked Pulmonary Embolism

Céline Désirée Fäh

Masterstudentin Humanmedizin Universität Bern

Der 5. Frühjahrskongress der SGAIM «Precision & uncertainty» fand dieses Jahr coronabedingt online statt. Während des spannenden Vortrags von Frau PD Dr. med. Christine Baumgartner, Leitende Ärztin Allgemeine Innere Medizin am Inselspital Bern, und Prof. Dimitrios Tsakiris, Fachleiter diagnostische Hämatologie am Universitätsspital Basel, konnten die Teilnehmenden ihr Wissen über die unprovokierte Lungenembolie, deren Diagnostik, Folgen und Therapien auffrischen und anschliessend Fragen mit den Experten diskutieren. Hier eine kleine Ausführung der oben genannten Thematik.

Venöse Thromboembolien (VTE) sind eine Gruppe sehr häufiger hämatologischer Ereignisse weltweit. Sie beinhalten sowohl die tiefen Venenthrombosen (TVT), als auch die Lungenembolien (LE). Rund 10 Mio. Fälle treten pro Jahr weltweit auf [1]. Provozierte thromboembolische Ereignisse machen dabei mit rund 60% die Mehrheit aller VTE aus. Dabei spielen klinische oder biochemische Risikofaktoren eine Rolle bezüglich Kausalität, die dann weiter zwischen transienten und persistierenden unterschieden werden. Reduzierte Mobilität in den letzten 2–3 Monaten, Schwangerschaft, Östrogentherapie, Operationen, Traumata – dies sind bekannte transiente Risikofaktoren für provozierte thromboembolische Ereignisse. Zu den persistenten Risikofaktoren werden hingegen eine aktive Krebserkrankung, die hereditäre Thrombophilie, die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) und in gewissen Publikationen auch das Antiphospholipid-Syndrom (APS) gezählt.

Die unprovokierte Lungenembolie

40% der thromboembolischen Ereignisse sind auf keinen der obgenannten transienten oder persistierenden Risikofaktoren zurückzuführen, sondern ereignen sich «spontan». Es kann jedoch auch bei den vermeintlich nicht-provozierten Ereignissen eine bis anhin nicht bekannte Ursache wie z.B. eine Krebserkrankung zugrunde liegen. Das erste Mal wurden venöse Thromboembolien im Zusammenhang mit Malignomen 1867 von Armand Trousseau beschrieben [2]. Er erforschte dieses Gebiet über Jahre und stellte damals den Zusam-

menhang zwischen gastrointestinalen Malignomen und Phlebitiden fest – zuletzt auch bei sich selbst. Damit wurde vor über 150 Jahren Krebs bereits als Risikofaktor für eine venöse Thromboembolie bzw. venöse Thromboembolien als Erstmanifestation einer Krebserkrankung erkannt.

Somit stellt sich bei einer unprovokierten Lungenembolie immer die Frage nach der Suche einer aktiven Krebserkrankung – um sie, wenn vorhanden, in einem

40% der thromboembolischen Ereignisse kommen «spontan» vor.

kurativen Stadium zu finden und dadurch möglichst Mortalität und Morbidität zu senken. Wie häufig Krebserkrankungen bei venösen Thromboembolien tatsächlich vorkommen, erforschte eine Metaanalyse von 2008, welche die Inzidenz undiagnostizierter Krebserkrankungen nach provozierten und unprovokierten venösen Thromboembolien untersuchte [3]. Dabei zeigte sich, dass das Krebsrisiko innerhalb der ersten 12 Monate nach thromboembolischen Ereignissen bei einem provozierten Ereignis bei rund 2,6% liegt, bei einem unprovokierten bei rund 10%. Insgesamt ist das Risiko einer Krebsdiagnose bei unprovokierten Thromboembolien deutlich erhöht, wobei die am häufigsten detektierten Malignome Karzinome von Colon, Lunge, Pankreas und Prostata sind. Das höchste Risiko zur Detektion eines neuen Malignoms besteht innerhalb der ersten sechs Monate nach Diagnose des thrombotischen Ereignisses.

Neoplasie suchen, aber wie?

Die unprovokierte VTE birgt das Risiko des Vorliegens einer okkulten Neoplasie, wobei sich die Frage stellt, wie diese gesucht werden sollte. Prinzipiell wurden zwei Arten des Screenings unterschieden:

1. **Limitiertes Screening:** Anamnese, Status, Basislabor (Differentialblutbild, Elektrolyte inkl. Ca²⁺, Kreatinin, INR, Leberwerte), Urinanalyse, evtl. Röntgen-Thorax, übliche alters- und geschlechtsabhängige Krebsvorsorge
2. **Erweitertes Screening:** zusätzlich zur obgenannten Diagnostik eine oder mehrere der folgenden Untersuchungen: CT (Thorax) Abdomen/Becken, Ultraschall Abdomen/Becken, Endoskopien, Tumormarker (z.B. CEA, CA 125) oder PET-CT.

Bisher konnte kein signifikanter klinischer Nutzen des extensiven Screenings betreffend krebsassoziierter Mortalität sowie Gesamtmortalität nachgewiesen werden [5]. Ebenfalls ist zu beachten, dass ein extensives Screening auch Risiken wie falsch positive Ereignisse, psychische Belastungen, zusätzliche Strahlenbelastung und hohe Kosten birgt.

Rund 66% der Neoplasien können durch einfache diagnostische Tests (Anamnese, Status, Blutentnahme) gestellt werden. Die Anamnese führt unter den diagnostischen Massnahmen, die zu initialer Krebsdiagnose durchgeführt wurden, am häufigsten zum initialen Krebsverdacht bei bestätigten Fällen. Für die Patient:innen relevant ist jedoch nicht nur die Krebsdiagnose, sondern auch das Stadium der Pathologie. Hier konnte in einer Meta-Analyse gezeigt werden,

Tabelle 1: Risikofaktoren für Blutungen unter gerinnungshemmender Therapie und geschätztes Risiko schwerer Blutungen in den Kategorien geringes, mittleres und hohes Risiko. Copyright © 2021 American College of Chest Physicians. Reprinted from Kearon, C. (2016). Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST. 149(2):315–352.

Risk Factors for Bleeding with Anticoagulant Therapy and Estimated Risk of Major Bleeding in Low-, Moderate-, and High-Risk categories ^a			
Risk Factors ^b			
Age >65 y ¹⁸⁴⁻¹⁹³			
Age >75 y ^{184-188,190,192,194-202}			
Previous bleeding ^{185,191-193,198,201-204}			
Cancer ^{187,191,195,198,205}			
Metastatic cancer ^{181,204}			
Renal failure ^{185,191-193,196,199,201,206}			
Liver failure ^{186,189,195,196}			
Thrombocytopenia ^{195,204}			
Previous stroke ^{185,192,195,207}			
Diabetes ^{185,186,196,200,202}			
Anaemia ^{185,189,195,198,202}			
Antiplatelet therapy ^{186,195,196,202,208}			
Poor anticoagulant control ^{189,196,203}			
Comorbidity and reduced functional capacity ^{191,196,204}			
Recent surgery ^{189,209,c}			
Frequent falls ¹⁹⁵			
Alcohol abuse ^{191,192,195,202}			
Nonsteroidal anti-inflammatory drug ²¹⁰			
Categorization of Risk of Bleeding ^d			
	Estimated Absolute Risk of Major Bleeding		
	Low Risk ^e (0 Risk Factors)	Moderate Risk ^e (1 Risk Factor)	High Risk ^e (≥2 Risk Factors)
Anticoagulation 0–3 mo ^f			
Baseline risk (%)	0.6	1.2	4.8
Increased risk (%)	1.0	2.0	8.0
Total risk (%)	1.6 ^g	3.2	12.8 ^h
Anticoagulation after first 3 mo ^f			
Baseline risk (%/y)	0.3 ⁱ	0.6	≥2.5
Increased risk (%/y)	0.5	1.0	≥4.0
Total risk (%/y)	0.8 ^j	1.6 ^j	≥6.5

AT9 = 9th Edition of the Antithrombotic Guideline.
^aFrom AT9. Since AT9, references for bleeding with individual factors have been added^{193,206,210}; nonsteroidal anti-inflammatory drug has been added as a risk factor; a systematic review has described the risk in VTE trial patients who were randomized to no antithrombotic therapy²¹¹; and several recent publications have compared clinical prediction rules for bleeding in various populations.^{193,212-216}
^bMost studies assessed risk factors for bleeding in patients who were on VKA therapy. The risk of bleeding with different anticoagulants is not addressed in this table. The increase in bleeding associated with a risk factor will vary with: (1) severity of the risk factor (eg, location and extent of metastatic disease; platelet count); (2) temporal relationships (eg, interval from surgery or a previous bleeding episode¹⁹⁷); and (3) how effectively a previous cause of bleeding was corrected (eg, upper GI bleeding).
^cImportant for parenteral anticoagulation (eg, first 10 d), but less important for long-term or extended anticoagulation.
^dAlthough there is evidence that risk of bleeding increases with the prevalence of risk factors,^{187,188,192,194,195,196,198,201,202,204,217,218} the categorization scheme suggested here has not been validated. Further-more, a single risk factor, when severe, will result in a high risk of bleeding (eg, major surgery within the past 2 d; severe thrombocytopenia).
^eCompared with low-risk patients, moderate-risk patients are assumed to have a twofold risk and high-risk patients are assumed to have an eightfold risk of major bleeding.^{79,185,187,189,195,196,198,204}
^fWe estimate that anticoagulation is associated with a 2.6-fold increase in major bleeding based on comparison of extended anticoagulation with no extended anticoagulation (Table 6 in AT9). The relative risk of major bleeding during the first 3 mo of therapy may be greater that during extended VKA therapy because: (1) the intensity of anticoagulation with initial parenteral therapy may be greater that with VKA therapy; (2) anticoagulant control will be less stable during the first 3 mo; and (3) predispositions to anticoagulant-induced bleeding may be uncovered during the first 3 mo of therapy.^{189,198,203} However, studies of patients with acute coronary syndromes do not suggest a higher than 2.6 relative risk of major bleeding with parenteral anticoagulation (eg, UFH, LMWH) compared with control.^{219,220}
^g1.6% corresponds to the average of major bleeding with initial UFH or LMWH therapy followed by VKA therapy (Table 7 in AT9). We estimated baseline risk by assuming a 2.6 relative risk of major bleeding with anticoagulation (footnote f).
^hConsistent with frequency of major bleeding observed by Hull in “high-risk” patients.²⁰⁹
ⁱOur estimated baseline risk of major bleeding for low-risk patients (and adjusted up for moderate- and high-risk groups as per footnote e).
^jConsistent with frequency of major bleeding during prospective studies of extended anticoagulation for VTE.^{94,95,99,189,221}

dass durch das limitierte Screening rund 34% der Malignome in einem Frühstadium erkannt werden konnten, beim erweiterten Screening waren es rund 47%, was einem p-Wert von 0,30 entspricht und somit keinen klinisch signifikanten Unterschied ergab [6].

Aufgrund der fehlenden Evidenz für einen relevanten klinischen Nutzen des extensiven Screenings empfehlen aktuelle Richtlinien bei Patient:innen mit provozierten venösen Thromboembolien ein limitiertes Screening (gemäss NICE-Guidelines 2020). Keine weitergehende Krebsdiagnostik wird empfohlen, wenn bei den initialen Tests keine relevanten Befunde festgestellt werden konnten.

Ein erweitertes Screening kann bei Hochrisikopatient:innen (siehe Kasten 1) erwogen werden [4]. Ob dieses Vorgehen zu einer Reduktion der Mortalität oder Morbidität führen kann, ist jedoch noch unklar.

Guideline Antikoagulation bei unprovozierten Lungenembolien

Das Mortalitätsrisiko nach thromboembolischem Ereignis beträgt rund 7,2% innert 6 Monaten [7]. Dabei steigt das Rezidivrisiko etwa um 11% pro Jahr an, Tendenz sinkend über die Zeit. Dabei liegt das kumulative Risiko für eine sekundäre VTE bei einer unprovozierten VTE mit rund 39% innerhalb des ersten Jahres im Gegensatz zur provozierten mit rund 6,6% etwa sechs Mal so hoch. Auch die geringeren 6,6% bei den provozierten VTE sollten mit Bedacht gewertet werden. Im Vergleich zu den unprovozierten VTE mag es zwar einen kleinen Teil ausmachen, dennoch liegt das Risiko deutlich höher als das spontane Thrombo-

Kasten 1: RIETE Cancer Score

Copyright © 2021 American College of Chest Physicians. Jara-Palomares L, Otero R, Jimenez D, et al. RIETE Investigators. Development of a Risk Prediction Score for Occult Cancer in Patients With VTE. *Chest*. 2017 Mar;151(3):564–571. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.025. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27815153.

Hochrisikopatient:innen für eine Krebserkrankung bei unprovoziertem thromboembolischem Ereignis:

Männliches Geschlecht	+1
Alter >70J	+2
Chronische Lungenerkrankung	+1
Anämie	+2
Plättchen $\geq 350\text{G/l}$	+1
Frühere TVT	-1
Kürzliche OP	-2
Low risk: $\leq 2\text{P}$ (3,6% innert 2J)	
High risk: $\geq 3\text{P}$ (11,8% innert 2J) [12].	

embolierisiko in der Allgemeinbevölkerung mit rund 0,1% [8].

Diese erste Unterscheidung zwischen *provoziert* und *unprovoziert* spielt für das weitere Vorgehen eine wesentliche Rolle, da die Guidelines entsprechend unterschiedliche Konzepte vorschlagen: eine *provozierte* VTE sollte nach Schema 3–6 Monate behandelt werden, bis die Rezidivrate signifikant abflacht. Bei den *unprovozierten* VTE konnte in der PADIS-Lungenemboliestudie nachgewiesen werden, dass eine Fortsetzung der Behandlung nach den initialen 3–6 Monaten z.B. mit Vitamin-K-Antagonisten oder Rivaroxaban zu einer signifikant verminderten Rezidivrate führen konnte [9].

Literatur

- Di Nisio, M. (2016). Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Epub, S. 10.1016/S0140-6736(16)30514-1.
- Dice C, L. F. (2015). Pathophysiology of Trousseau's syndrome. *Hamostaseologie*, S. 35(1):52–9.
- Carrier, M. (2. 9 2008). Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *S. 149(5):323–33*.
- Jara-Palomares L, et al. (3 2017). Development of a Risk Prediction Score for Occult Cancer in Patients With VTE. *S. 151(3):564–71*.
- Robertson L. (23. 8 2017). Effect of testing for cancer on cancer- and venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. *S. 8*.
- Van Es, N. e. (19. 9 2017). Screening for Occult Cancer in Patients With Unprovoked Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Patient Data. *S. 167(6):410–7*.
- Prandoni P. (2 2007). The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*, S. 92(2):199–205.
- Heit J.A. (2016). The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*, S. 41(1):3–14.
- Couturaud F. (2015). Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: the PADIS-PE randomized clinical trial. *JAMA*, S. 314(1):31–40.
- Konstantinides S. (2019). VTE / PE Treatment Guidelines 2021. *European Respiratory Journal*, S. 54:5901647
- Kearon C. (2016). Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. S. 149(2):315–52.
- Lip G. (2014). Management of antithrombotic therapy. *Eur Heart J*. S. 35: 3155–79.

Jasmin Borer
Managing Editor
Primary and Hospital Care
EMH Schweizerischer
Ärztverlag
Farnsbürgerstrasse 8
CH-4132 Muttenz
office[at]primary-hospital-
care.ch

Take-home message: VTE/PE Treatment Guidelines 2021 [10]

- Unprovozierte VTE: längerfristige Antikoagulation nach initialer Therapie von drei Monaten unter Voraussetzung eines niedrigen oder mittleren Blutungsrisikos mit jährlicher Reevaluation der Indikation. Therapie der Wahl: Vitamin-K-Antagonist (z.B. Warfarin) oder NOAK/DOAC (z.B. Xarelto® oder Eliquis®).
- Bei unprovozierten VTE besteht die Möglichkeit, sofern keine Vitamin-K-Antagonisten oder DOAC verabreicht werden können, Aspirin 100 mg/d als Prophylaxe einzusetzen, sofern dafür keine Kontraindikationen bestehen. Aspirin bietet auch bei venösen Ereignissen einen partiellen Schutz, der allerdings Thrombosen nur zu 60–70% vorbeugen kann [11].
- Provozierte VTE durch permanentes Krebsleiden, IBD oder das Antiphospholipid-Syndrom: Fortsetzung der Antikoagulation bis zur Heilung unabhängig vom Blutungsrisiko gemäss CHEST-Richtlinie [11, 12].
- Provozierte VTE durch transiente Pathologien (Immobilisation, Operationen, Traumata, Schwangerschaft, Östrogentherapie): initiale orale Antikoagulation für 3–6 Monaten.

Jedes Jahr sollte zudem bei der Weiterführung der Antikoagulation eine Reevaluation betreffend Abwägung von Blutungs- und Thromboserisiko mit dem Patienten oder der Patientin stattfinden – denn die Herausforderung der Internist:innen besteht darin, hierbei die richtige Entscheidung zu treffen, trotz gewisser Unsicherheit des möglichen Ausgangs.