

## Venöse Thromboembolien (VTE) sicher ausschließen

### 1. Einführung

Venöse Thromboembolien (VTE), wie tiefe Venenthrombose (TVT) und Lungenembolie (LE), sind mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität verbunden. Mit weltweit etwa 10 Millionen gemeldeten Fällen pro Jahr ist die VTE die dritthäufigste Gefäßerkrankung.<sup>1</sup>

Die frühzeitige Diagnose einer VTE ist wichtig, um mit der Einleitung einer adäquaten Therapie die Gefahr einer Thromboseprogression und einer akuten oder rezidivierenden Lungenembolie in der Akutphase zu minimieren.<sup>2</sup>

Dabei ist ein schneller VTE-Ausschluss mit Unterstützung durch D-Dimer-Tests von großer Bedeutung und mit erheblichen Vorteilen für Patient\*innen und Gesundheitssystem verbunden:

- In Kombination mit einer diagnostischen Entscheidungsregel zur Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit kann mit dem D-Dimer-Test eine TVT bei mehr als 40 % der Patient\*innen mit Verdacht auf eine solche Erkrankung sicher ausgeschlossen werden, ohne dass eine weitere bildgebende Diagnostik erforderlich ist.<sup>3,4</sup>
- Der Bedarf an zeitaufwändigen und teuren bildgebenden Verfahren kann deutlich reduziert und unnötige Überweisungen und Antikoagulantien-Therapien verhindert werden.
- Besonders hilfreich ist ein schnelles und sicheres Ausschlussverfahren für VTE auch in der niedergelassenen Arztpraxis, da nur 10-20 % der Patient\*innen mit verdächtigen Symptomen tatsächlich eine VTE haben.<sup>1</sup>

**Dieses klinische Handout bietet niedergelassenen Ärzt\*innen eine kurze und verständliche Übersicht über Vorgehen und klinischen Ablauf für eine schnelle Ausschlussdiagnose bei Patient\*innen mit einer niedrigen klinischen Wahrscheinlichkeit einer VTE (hier Wells-Score mit zweistufiger Graduierung).**

### 2. Definition und Erläuterung

#### TVT

- Eine akute TVT stellt eine partielle oder vollständige Verlegung von tiefen Leit- und/oder Muskelvenen durch Blutgerinnsel dar.
- Eine frühzeitige Diagnose und Therapie unterbricht das appositionelle Thrombuswachstum, reduziert die Gefahr von Lungenembolien und vermindert die Schwere des postthrombotischen Syndroms.<sup>5</sup>
- Ein D-Dimer-Test wird gemeinsam mit der klinischen Wahrscheinlichkeit eingesetzt, um einen bestehenden Verdacht auf eine TVT bei Patient\*innen schnell und zuverlässig auszuschließen, für die eine sonografische Diagnostik nicht unmittelbar in der Arztpraxis zur Verfügung steht.
- Eine D-Dimer-Testung sollte nur bei niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit erfolgen. Bei Patient\*innen mit hoher klinischer Wahrscheinlichkeit kann auch bei normwertigen D-Dimeren nicht auf eine qualifizierte Sonografie verzichtet werden.

#### LE

- Bei der Lungenembolie (LE) handelt es sich um einen partiellen oder vollständigen Verschluss der Lungenarterien oder ihrer Äste durch eingeschwemmte Blutgerinnsel aus der peripher-venösen Strombahn. Todesfälle ereignen sich oft akut, innerhalb von wenigen Stunden nach Symptombeginn.<sup>5</sup>
- Jeder klinische Verdacht auf LE sollte unverzüglich und konsequent zur diagnostischen Sicherung und – bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit – auch zur Therapieeinleitung vor Diagnosesicherung veranlassen.<sup>5</sup>
- Bei Verdacht auf Lungenembolie soll eine initiale Risikostratifizierung erfolgen, um zwischen hämodynamisch stabilen und instabilen Patienten zu unterscheiden.
- Bei hämodynamisch stabilen Patienten soll ein D-Dimer-Test nur nach vorheriger Feststellung einer niedrigen Wahrscheinlichkeit durchgeführt werden.<sup>5</sup>

### 3. Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit

Der diagnostische Ablauf bei Verdacht auf eine VTE sollte mit der Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit

beginnen. Hierzu eignen sich validierte Scores wie der Wells-Score (Tab. 1 und 2).<sup>5</sup>

Wichtig ist stets die Dokumentation des Ergebnisses.

**Tabelle 1: Zweistufiger Wells Score TVT\***

Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer TVT anhand des Wells Scores	
Klinisches Charakteristikum	Punkte
Aktive Tumorerkrankung (d.h. Tumordiagnose < 6 Monate, Antitumorthherapie oder Palliativsituation)	1
Ruhigstellung eines Beines durch gelenküberschreitenden Verband oder infolge einer Parese	1
Bettruhe an $\geq 3$ Tagen oder großer chirurgischer Eingriff innerhalb der letzten 3 Monate	1
Druckschmerz im Verlauf der tiefen Venen	1
Schwellung des gesamten Beines	1
Unterschenkelschwellung mit $\geq 3$ cm Umfangsdifferenz im Vergleich zur Gegenseite	1
Einseitiges Ödem (nur am symptomatischen Bein)	1
Prominente, nicht-variköse oberflächliche Kollateralvenen	1
Tiefe Venenthrombose in der Vorgeschichte	1
Alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich wie tiefe Venenthrombose	-2
Klinische Wahrscheinlichkeit	
Dichotomisierter Score	
Niedrige klinische Wahrscheinlichkeit für TVT	0-1
Hohe klinische Wahrscheinlichkeit für TVT	$\geq 2$

Wells PS, Anderson PR et al. Evaluation of D-Dimer in the Diagnosis of Suspected Deep-Vein Thrombosis; N Engl J Med 2003;349:1227-35. Weiterführende Literatur auf Anfrage

**Tabelle 2: Zweistufiger Wells Score LE\***

Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer LE anhand des Wells-Scores	
Klinisches Charakteristikum	Punkte – vereinfachte Version
Frühere TVT oder LE	1
Frische Operation oder Immobilisation	1
Tumorerkrankung	1
Hämoptyse	1
Herzfrequenz $\geq 100$ Schläge/min	1
Klinische Zeichen einer TVT	1
Alternative Diagnose unwahrscheinlicher als LE	1
Klinische Wahrscheinlichkeit	
Dichotomisierter Score	
Niedrige klinische Wahrscheinlichkeit für LE	0-1
Hohe klinische Wahrscheinlichkeit für LE	$\geq 2$

Wells PS, Anderson PR et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism, Ann Intern Med. 1998 Dec 15; 129 (12): 997-1005. Weiterführende Literatur auf Anfrage

\*Alternativ kann ein Wells Score mit dreistufiger Graduierung angewendet werden, der in eine hohe, mittlere und niedrige klinische Wahrscheinlichkeit graduiert. Bei Verwendung eines mäßig sensitiven Tests sollte die D-Dimer-Messung auf Patient\*innen mit geringer klinischer Wahrscheinlichkeit

beschränkt werden, während hochsensitive Tests aufgrund ihrer höheren Sensitivität und ihres negativen prädiktiven Wertes auch bei Patient\*innen mit mittlerer klinischer Wahrscheinlichkeit verwendet werden können.<sup>5,6</sup>

## 4. Ausschlussdiagnostik bei Patient\*innen mit niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit

Ein D-Dimer-Test sollte bei Patient\*innen mit VTE-Verdacht nur nach vorheriger Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit durchgeführt werden. **Bei niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit** und normalen D-Dimeren kann eine TVT bzw. LE als ausgeschlossen gelten (siehe Abb. 1). Auf eine weitere bildgebende Diagnostik kann in diesem Fall verzichtet werden. Diese Aussage gilt, wenn ein D-Dimer-Test verwendet wurde, der die erforderlichen Kriterien erfüllt (siehe Tab. 3).

Für quantitative Testverfahren empfehlen aktuelle Leitlinien einen Grenzwert von 500 µg/l. Da die D-Dimere

physiologisch mit dem Lebensalter ansteigen, kann bei Patient\*innen > 50 Jahre ein höherer Grenzwert (Lebensalter × 10 µg/l) angesetzt werden, was die Spezifität ohne relevante Einbuße der Sensitivität erhöht.<sup>5</sup>

**Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit** wird direkt eine bildgebende Diagnostik empfohlen. In dieser Situation ist eine D-Dimer-Testung nicht sinnvoll, da auch bei normalen D-Dimeren nicht auf eine Bildgebung verzichtet werden kann (siehe Abb. 1). Kann eine bildgebende Diagnostik nicht zeitnah erfolgen, sollte bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit die Einleitung einer Interims-Antikoagulation bis zur definitiven Klärung erwogen werden. Hierbei ist das individuelle Blutungsrisiko des Patienten zu berücksichtigen.

Abbildung 1: Klinische Entscheidungsregel VTE

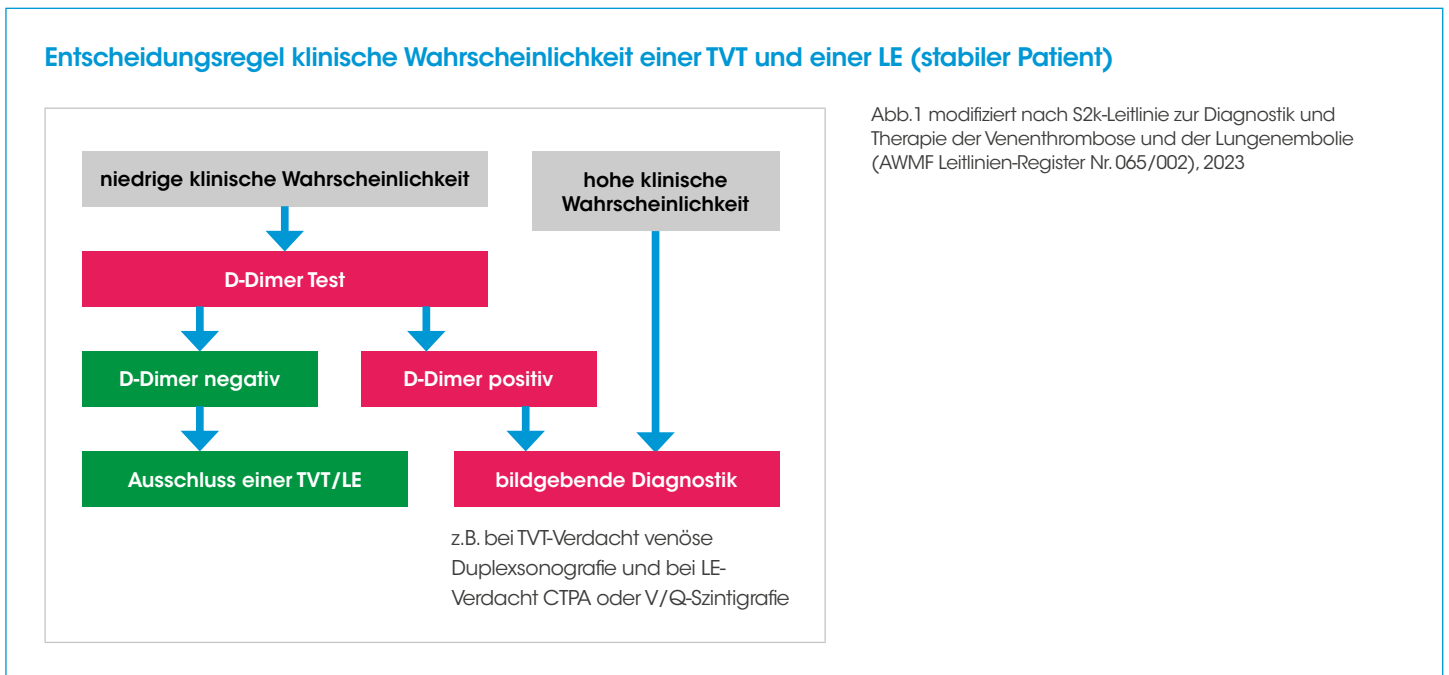


Tabelle 3: Erforderliche Leistungskriterien für D-Dimer-Tests

**Patientennahe D-Dimer-Tests gibt es viele.**

Doch nicht alle Tests sind für die Ausschlussdiagnose einer VTE geeignet und zugelassen.<sup>7</sup>

Wird der Test zur Ausschlussdiagnose eingesetzt, sollte er folgende Faktoren erfüllen:

- Vorzugsweise quantitativer Test<sup>7</sup>
- Sensitivität von mindestens 97 %, sowie negativer prädiktiver Wert (NPV) von mindestens 98 % bei Patienten mit einer geringen oder mittleren klinischen Wahrscheinlichkeit<sup>8</sup>
- Gute Reproduzierbarkeit der Schwellenwerte für den Ausschluss einer VTE<sup>8</sup>
- Gut etablierte diagnostische Grenzwerte<sup>8</sup>
- In klinischen Studien für die entsprechende Fragestellung evaluiert<sup>7</sup>
- Benutzerfreundlich, mit eindeutiger Lesbarkeit des Testergebnisses<sup>7</sup>
- Rasch verfügbares Testergebnis, um zeitnahe klinische Entscheidungen zu ermöglichen

D-Dimer-Tests sind weit verbreitet, variieren jedoch stark hinsichtlich ihrer analytischen, funktionellen und klinischen Leistung. Tests, die einer klinischen Validierung unterzogen wurden und einen ausreichend niedrigen Variationskoeffizienten am Cut-off (Grenzwert) aufweisen, sollten bevorzugt werden.<sup>9</sup> Da es für D-Dimer-Tests keinen universellen Standard gibt, kann jede Methode ihren eigenen Cut-off Wert für den VTE-Ausschluss haben.<sup>9</sup>

Für die klinische Validierung eines D-Dimer-Tests ist daher eine prospektive Patienten-Outcome-Studie mit einer 3-monatigen Nachbeobachtung von Patient\*innen erforderlich, bei denen anhand von klinischer Wahrscheinlichkeit und normwertigen D-Dimeren ein VTE-

Ereignis ausgeschlossen wurde. Dies ermöglicht es, auch später noch verspätet diagnostizierte thromboembolische Ereignisse zu erfassen, um die tatsächliche diagnostische Aussagefähigkeit des Tests zu bestimmen. Ein diagnostischer Algorithmus zum Ausschluss einer VTE wird als sicher betrachtet, wenn das obere 95 % Konfidenzlimit der thromboembolischen „Versagerrate“ nach 3 Monaten einen Wert von 3 % nicht übersteigt.<sup>10</sup>

Für den hochsensitiven LumiraDx D-Dimer Test liegen Daten einer multizentrischen, prospektiven klinischen Leistungsbewertung (EMBOL-1) für die Verwendung eines klinischen Grenzwertes von 500 µg/L Fibrinogen äquivalente Einheiten (FEU) vor.<sup>11</sup>

#### Literaturangaben

1. Di Nisio M, van Es N, Büller, HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Lancet 2016 388: 3060-3073.
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2020;41(4):543-603.
3. Buller, HR. et al. Safety ruling out deep venous thrombosis in primary care. Ann Int Med (2009) 150: 229-235
4. Mazzolai, L., et al. Diagnosis and management of acute Deep vein thrombosis: a joint consensus document for the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. Eur Heart J (2018) 39: 4208-4218
5. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie (AWMF Leitlinien-Register Nr. 065/002), 2023
6. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism; European Heart Journal, Volume 41, Issue 4, 21 January 2020, Pages 543–603
7. Giannitsis E, Mair J, Christersson C et al. Biomarker Study Group of the European Society of Cardiology (ESC) Acute Cardiovascular Care Association (ACCA). How to use D-Dimer in acute cardiovascular care. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2017 Feb;6:69-80. doi: 10.1177/2048872615610870. Epub 2016 Sep 22.
8. CLSI H59-A. A Quantitative D-Dimer for the Exclusion of Venous Thromboembolic Disease, approved guideline, 2011.
9. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. J Thromb Haemost. 2008; 6: 1059-71.
10. Kruijff MJ, Leclercq MG, van der Heul C, Prins MH, Büller HR. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. Ann Intern Med. 2003;138:941-51.
11. EMBOL1 - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04737954> & <https://www.lumiradx.com/de-de/kc/learning-center/d-dimer-test-exclude-vte-with-confidence-in-only-6-minutes>

#### Unser besonderer Dank gilt

Prof. Dr. med. Stavros Konstantinides, Professur Klinische Studien und Ärztlicher Direktor, Centrum für Thrombose und Hämostase, Universitätsmedizin Mainz und

Prof. Dr. med. Birgit Linnemann, Leiterin Bereich Angiologie im Universitären Gefäßzentrum Ostbayern, Universitätsklinikum Regensburg

für ihre wertvollen Ratschläge bei der Vorbereitung dieses Handouts.

Die Angaben in diesem Handout haben empfehlenden Charakter und erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die vom Mediziner gestellte Diagnose und die verordnete Therapie sind weder die Autoren noch LumiraDx in keinster Weise haftbar.

Weitere Informationen siehe [lumiradx.com](http://lumiradx.com) oder per email den Kundendienst von LumiraDx kontaktieren unter [customerservices@lumiradx.com](mailto:customerservices@lumiradx.com).

Dieses Datenblatt und sein Inhalt unterliegen dem Copyright von LumiraDx Group Limited © 2023. Alle Rechte weltweit vorbehalten. Die Informationen können ohne Vorankündigung geändert werden.

Nicht alle Produkte sind in allen Ländern und Regionen verfügbar.

Hersteller: LumiraDx UK Ltd, Dumyat Business Park, Alloa, FK10 2PB, GB. Registrierungsnummer: 09206123

Bevollmächtigter in der Europäischen Union: LumiraDx AB Västra Vågen 5A, 16961 Solna, Schweden