

Ausschlussdiagnostik der tiefen Venenthrombose mit D-Dimer – ein Interview mit Prof. C. E. Dempfle, Universitätsklinikum Mannheim

Sprecher: Bei Verdacht auf eine tiefe Venenthrombose ist eine schnelle und zielgerichtete Diagnostik die entscheidende Voraussetzung für eine effektive Therapie. Die Diagnostik mit dem neuen Schnelltest für D-Dimer, ein membranbasierter Immunoassay, hat sich wegen des einfachen und schnellen Nachweisverfahrens und des hohen negativen Vorhersagewertes mittlerweile auch im niedergelassenen Bereich durchgesetzt.



Immer wieder steht der Arzt vor der Frage, muss schnellstmöglich eine Überweisung an einen Spezialisten oder gar eine stationäre Behandlung erfolgen? Bei der Beantwortung dieser Frage hilft die Bestimmung des D-Dimers, denn ein D-Dimer-Spiegel unterhalb eines testspezifischen Grenzwertes schließt bei Patienten mit niedrigem Risiko eine akute Thrombose mit hoher Wahrscheinlichkeit aus.

Was sind die Vorteile und Limitationen der D-Dimer-Testung? Gibt es eine optimale diagnostische Vorgehensweise? Insbesondere für die Ärzte im niedergelassenen Bereich sind diese und andere Fragestellungen von Bedeutung für ihre alltägliche Diagnostik in der Praxis.

Sehr geehrter Herr Prof. Dempfle, Sie leiten die Gerinnungsambulanz am Universitätsklinikum Mannheim und beschäftigen sich bereits seit mehreren Jahren mit dem D-Dimer-Antigen als Parameter unter anderem für den Ausschluss der tiefen Venenthrombose. Zum Beispiel haben Sie für den optimalen Einsatz der D-Dimer-Testung ein Protokoll für den Ausschluss der tiefen Venenthrombose zusammengestellt. In zwei Verfahrensschritten ist damit eine erhöhte diagnostische Sicherheit möglich. Im ersten Schritt wird die klinische Wahrscheinlichkeit für eine tiefe Venenthrombose anhand des Wells-Scores dargestellt. Im zweiten Schritt ist dem von Ihnen zusammengestellten Algorithmus für die tiefe Venenthrombose zu folgen.

Eingangs möchten wir gerne wissen: welche klinische Bedeutung hat die tiefe Venenthrombose bezogen auf ihre Mortalität und Morbidität?

O-Ton: Circa 7 Prozent aller Menschen erleiden im Verlauf ihres Lebens mindestens eine venöse Thrombose. Und eine Veranlagung für Thrombosen im Sinne einer Thrombophilie besteht bei etwa 10% der Bevölkerung. Besondere Risiken kommen durch Rauchen, Übergewicht, Einnahme von Hormonpräparaten, schwere körperliche Betätigung mit inadäquater Flüssigkeitszufuhr beispielsweise beim Sport, aber auch Immobilisation bei langen Flugreisen zustande. Spätfolgen der Thrombose sind das postthrombotische Syndrom bei 50 Prozent, die chronische venöse Insuffizienz bei 30 Prozent der Patienten und bei Patienten mit Lungenembolie eine pulmonale Hypertension mit lebenslang eingeschränkter Belastbarkeit.

Sprecher: Wie sieht denn aus Ihrer Sicht eine sinnvolle Stufendiagnostik zur Erkennung bzw. für den Ausschluss einer tiefen Venenthrombose aus?

O-Ton: An aller erster Stelle steht selbstverständlich die klinische Untersuchung des Patienten. Wenn ein Patient eine hohe klinische Wahrscheinlichkeit einer venösen Thrombose aufweist, dann wird selbstverständlich zuerst eine technische Diagnostik im Sinne einer Duplexsonographie oder einer Phlebographie durchgeführt, um die Thrombosedignose zu sichern. Wenn die klinische Wahrscheinlichkeit nicht sehr hoch ist, dann wird zunächst einmal ein D-Dimer-Test eingesetzt. D-Dimer ist ein Indikator für eine Gerinnungsaktivierung. Ohne Gerinnungsaktivierung keine akute venöse Thrombose.

Sprecher: Was genau ist denn D-Dimer und was wird mit dem Parameter D-Dimer nachgewiesen? Außerdem: für welchen Zeitraum bleibt der D-Dimer-Spiegel eigentlich erhöht?

O-Ton: D-Dimer ist ein Indikator für das Vorhandensein von Fibrin im Blut. D-Dimer entsteht, wenn die Gerinnung aktiviert wird, wenn Thrombin entsteht, dieses Thrombin auf Fibrinogen einwirkt, sich Fibrinmonomere aneinander lagern und dann von Faktor 13 kovalent miteinander verbunden werden. Die Verbindung der Fibrinmonomere miteinander im Fibrinkomplex geschieht über die D-Domänen. Das heißt, die D-Domänen werden dimerisiert. D-Dimer ist vorhanden in Fibrinkomplexen, aber auch in Abbauprodukten von Fibrin und ist somit ein spezifischer Parameter für die Entstehung von Fibrin im Blut. D-Dimer fällt nach Einleitung einer wirksamen gerinnungshemmenden Therapie innerhalb von einigen Tagen wieder in den Normalbereich ab. Abhängig vom Ausgangswert, von der Nieren- und Leberfunktion und von der Intensität der Gerinnungsaktivierung. Ohne wirksame gerinnungshemmende Therapie bleibt D-Dimer aber allerdings mindestens 7 Tage nach Symptombeginn, eher länger, pathologisch.

Sprecher: Das bedeutet, der D-Dimer-Test kann auch eingesetzt werden, um eine Lungenembolie abzuklären?

O-Ton: Tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie sind Spielarten der selben Erkrankung. Für die Lungenembolie gilt jedoch, dass sie sowohl zu Beginn einer klinischen Symptomatik im Rahmen der akuten Thromboseentstehung, aber auch spät, wenn das Gerinnsel bereits aufgelöst wird, auftreten kann. Im ersteren Fall ist der D-Dimer-Spiegel sehr hoch, weil eine starke systemische Gerinnungsaktivierung vorhanden ist. Tritt die Lungenembolie später im Rahmen der Gerinnselauflösung auf, dann kann der D-Dimer-Spiegel auch nur leichtgradig erhöht sein. Es ist daher bei der Lungenembolie besonders wichtig, die testspezifischen Grenzwerte für die Ausschlussdiagnostik anzuwenden.

Sprecher: Die D-Dimer-Testung ist hier auch wirklich sinnvoll, d.h. klinische Symptome für die Ausschlussdiagnostik sind nicht vielleicht sogar schon ausreichend?

O-Ton: Die Mehrzahl der Lungenembolien ist asymptomatisch oder wird vom Patienten nicht im Sinne einer Lungenembolie interpretiert. Die Frage nach einer plötzlich aufgetretenen Luftnot oder Herzrasen in der Anamnese bringt häufig frühere Ereignisse ans Licht, andererseits sind die Symptome so unspezifisch, dass ohne eine fokussierte Diagnostik der Ausschluss einer Lungenembolie gar nicht möglich ist. Die Verwendung von D-Dimer-Tests reduziert allerdings die Quote von Spiral-CT-Untersuchungen oder Pulmonalisangiographien im Schnitt um 25 bis 40 Prozent.

Sprecher: Worin besteht denn der klinische Vorteil eines schnellen D-Dimer Nachweises, also der Anwendung von Schnelltests? Und in diesem Zusammenhang noch die Frage, ob Sie der Meinung sind, dass ein qualitativer D-Dimer-Nachweis hier ausreichend ist?

O-Ton: D-Dimer ist eindeutig ein Notfallparameter mit direktem Einfluss auf die diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen. Der Patient mit Lungenembolie, Aortendissektion oder heparininduzierter Thrombopenie zählt jede Minute. Daher muss ein D-Dimer-Spiegel innerhalb von höchstens 20 Minuten vorliegen. Ein qualitativer Test kann diese Diagnostik wesentlich beschleunigen, und kann für die Ausschlussdiagnostik der venösen Thrombose und Lungenembolie völlig ausreichen.

Sprecher: Wie kann es sein, dass der D-Dimer-Test positiv ausfällt, aber mein Patient hat gar keine Thrombose. Wie ist so etwas möglich? Und auch umgekehrt: was können die Ursachen für einen negativen D-Dimer-Spiegel sein, obwohl aber tatsächlich eine Thrombose vorliegt?

O-Ton: D-Dimer ist kein spezifischer Parameter für eine tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie, sondern ein allgemeiner Parameter für die Gerinnungsaktivierung mit Fibrinbildung. Das heißt, dass auch bei Patienten mit Aortendissektion, disseminierter intravasaler Gerinnung, heparininduzierter Thrombopenie oder ähnlichen Situationen der D-Dimer-Spiegel sehr stark erhöht ist und hier natürlich für die Differenzialdiagnostik verwendbar ist. Umgekehrt weist ein normaler D-Dimer-Spiegel trotz nachgewiesener Thrombose darauf hin, dass die akute Gerinnungsaktivierung vorüber ist. Unter adäquater gerinnungshemmender Therapie dauert dies 3 bis 7 Tage, ohne Gerinnungshemmung wie gesagt bis zu 4 Wochen. Der Thrombosenachweis in der Duplex-Sonographie trotz normalem D-Dimer-Spiegel ist also ein Hinweis darauf, dass die Thrombose eben nicht frisch ist. Der D-Dimer-Spiegel kann auch zur Absicherung der sonographischen Diagnostik dienen, insbesondere wenn der Thrombosenachweis ein Zufallsbefund ohne aktuelle Beschwerden ist.

Sprecher: Wie kann sich eine vorangegangene Therapie (beispielsweise mit Heparin) auf die D-Dimer-Testung auswirken? Und ist es ratsam, den D-Dimer-Test einzusetzen, wenn der Patient bereits ein Rezidiv erlitten hat?

O-Ton: Eine gerinnungshemmende Therapie führt zu einem Abfall von D-Dimer innerhalb einiger Tage. Um eine Gefährdung der Patienten durch einen falschen Thromboseausschluss, das heißt einen falsch negativen D-Dimer-Wert zu vermeiden, sollte D-Dimer bei Patienten, die bereits für mehr als 24 Stunden mit einer therapeutischen Dosierung gerinnungshemmender Medikamente behandelt werden möglichst nicht eingesetzt werden. Eine Rezidiv-Thrombose führt zu einem erneuten

Anstieg von D-Dimer. Dies kann nach Ende der gerinnungshemmenden Therapie sein, aber auch unter der gerinnungshemmenden Therapie. Bei Behandlung mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin weist ein erneuter Anstieg von D-Dimer auf eine systemische Gerinnungsaktivierung hin, beispielsweise im Rahmen einer heparininduzierten Thrombozytopenie.

Sprecher: Gibt es Probleme mit der Interpretation der Testergebnisse und ist die Bedeutung des Ausschlusses einer tiefen Venenthrombose durch ein negatives Testergebnis bekannt?

O-Ton: Eine Rezidiv-Thrombose ist beispielsweise häufig sonographisch schwer zu identifizieren. Ein erhöhter D-Dimer-Spiegel weist dann auf ein frisches neues Thromboseereignis hin. Bezüglich der Sicherheit für mehrere D-Dimer-Tests liegen große klinische Managementstudien vor. Bei diesen Studien wurden Patienten mit D-Dimer-Spiegeln unterhalb des Grenzwertes nicht hinsichtlich einer Thrombose oder Lungenembolie weiter untersucht und erhielten entsprechend auch keine gerinnungshemmende Therapie. Es zeigte sich, dass der D-Dimer-Test in dieser Indikation sicher war, das heißt die Rate an neuen Thrombosen und Lungenembolien in dem Kollektiv nicht erhöht war. Ein D-Dimer-Spiegel unterhalb des testspezifischen Grenzwertes schließt somit eine akute venöse Thrombose oder Lungenembolie sicher aus.

Sprecher: Warum sind die D-Dimer Cut-off Werte bei den verschiedenen Testanbietern eigentlich so unterschiedlich?

O-Ton: D-Dimer ist kein standardisierter Parameter. Jeder Hersteller benutzt gegenwärtig noch eine eigene Kalibration. Es ist geplant, demnächst einen gemeinsamen D-Dimer-Kalibrator zu definieren, so dass sich die Messwerte aneinander angleichen lassen. Unterschiede ergaben sich bisher aus der Tatsache, dass unterschiedliche Antikörper verwendet werden, die das D-Dimer-Antigen an unterschiedlichen Epitopen detektieren. Derzeit werden etwa 20 verschiedene D-Dimer-Antikörper in den verfügbaren Tests eingesetzt. Alle diese Tests sind jedoch spezifisch für D-Dimer.

Sprecher: Noch eine abschließende Frage zur Therapie mit Antikoagulanzen: Kann bei Patienten mit tiefer Venenthrombose nach 3-monatiger oder längerer Therapie die Einnahme von Antikoagulanzen gestoppt werden, wenn der D-Dimer-Wert mittlerweile unauffällig ist?

O-Ton: Unter einer effektiven gerinnungshemmenden Therapie werden immer normale beziehungsweise niedrige D-Dimer-Spiegel gemessen. Typischer Weise liegen diese Werte noch unter denjenigen gesunder Normalprobanden. Diese Werte erlauben jedoch keine Aussage hinsichtlich eines Rezidivrisikos. Bei Patienten ohne Indikation zur dauerhaften gerinnungshemmenden Therapie, also Patienten ohne Rezidiv-Thrombose, ohne Antiphospholipidsyndrom oder Antithrombinmangel wird jedoch D-Dimer mit einem quantitativen Test 4 bis 6 Wochen nach Ende der gerinnungshemmenden Therapie gemessen. Ein dann erhöhter Spiegel weist auf ein erhöhtes Rezidivrisiko hin. Häufig können durch erneute Aufnahme der gerinnungshemmenden Therapie diese Patienten vor einer Rezidiv-Thrombose bewahrt werden.

Sprecher: Herr Prof. Dempfle, wir danken Ihnen herzlich für die Beantwortung dieser Fragen. Sehr geehrte Hörerinnen und Hörer, das von Herrn Prof. Dempfle zusammen gestellte Protokoll für die Ausschlussdiagnostik der tiefen Venenthrombose schicken wir Ihnen gerne auf Anfrage als handliche Karte für Ihren Arztkittel oder auch als Poster für Ihre Praxisräume kostenlos zu. Wir danken Ihnen für Ihr Interesse.

Inverness Medical Deutschland, im März 2007.

Impressum:

Inverness Medical Deutschland GmbH
Horbeller Straße 33
50858 Köln