

Akute Lungenembolien – aktuelle Diagnostik und Therapie

Rudolf Benz, Daniel Mattle, Robert Thurnheer

Departement Innere Medizin, Kantonsspital, Münsterlingen

Quintessenz

- Die klinische Präsentation von Lungenembolien zeigt ein sehr breites Spektrum, von praktisch fehlender Symptomatik bis zum bedrohlichen Kreislaufschock.
- Trotz moderner Untersuchungsmethoden werden Lungenembolien häufig verpasst.
- Ein Algorithmus-basierter Abklärungsgang aufgrund der klinischen Vortest-Wahrscheinlichkeit ist zu empfehlen.
- Der Nutzen einer i.v.-Lysetherapie ist bisher nur bei Patienten mit Kreislaufschock gezeigt worden, möglicherweise werden aber bald neue Daten, basierend auf Biomarkern und Herzechokardiographie, die Indikation erweitern.
- Neue Antikoagulantien haben in der Therapie der akuten Lungenembolie Einzug gehalten, wobei ein bedachter Übergang empfohlen wird. Die notwendige Dauer der Antikoagulation nach einer Lungenembolie beträgt mindestens drei Monate. Die weiterführende Therapie erfordert ein Abwägen zwischen Rezidiv- und Blutungsrisiko. Zur Langzeitgabe mit neuen Antikoagulantien gibt es nur limitierte Daten.

Einleitung

Die klinische Präsentation der Lungenembolie (LE) umfasst ein breites Spektrum von Symptomen und Befunden, von einem Zufallsbefund bei leichter Dyspnoe bis zur Intubationspflicht und zum schweren Kreislaufschock. Die Anamnese, Klinik, Laboruntersuchungen, das Thoraxröntgenbild und EKG haben allein einen sehr beschränkten Nutzen in der Diagnostik. In ihrer Synthese leisten sie jedoch einen wertvollen Beitrag zur Differentialdiagnose der Lungenembolie gegenüber anderen Erkrankungen, die mit ähnlicher Symptomatik einhergehen können, z.B. zum akuten Koronarsyndrom, dem Pneumothorax, der Aortendissektion und der Pleuritis [1]. Die Diagnose wird meist mittels Computertomogramm oder – heute seltener – des Ventilations-Perfusions-Szintigramms gestellt.






Rudolf Benz

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Diagnostik

Eine Lungenembolie sollte bei neu aufgetretener oder zunehmender Dyspnoe, Hämoptoe, Thoraxschmerzen und Kollapsneigung ohne andere offensichtliche Erklärung vermutet werden. Diese Symptome sind allerdings so unspezifisch, dass bei der Suche nach Lungenembo-

lien mittels beweisender Methoden letztlich bei weniger als 20% der Untersuchten tatsächlich eine Lungenembolie gefunden wird. Laboruntersuchungen können helfen, die Wahrscheinlichkeit besser abzuschätzen, sind jedoch zum Nachweis einer LE von untergeordnetem Wert. Die Blutgasanalyse zeigt typischerweise eine Hypoxämie und Hypokapnie, bei einer sehr schweren oder schockierenden LE kann auch eine Hyperkapnie vorliegen. Die Entscheidung, eine Diagnostik einzuleiten, hängt vorwiegend von der Schwere der klinischen Präsentation und der hämodynamischen Stabilität ab. Die Vortest-Wahrscheinlichkeit bei hämodynamisch stabilen Patienten wird aufgrund des klinischen Eindrucks oder von Scores (Wells-Score [2], revidierter Geneva-Score [3]) eingegrenzt (Tab. 1 ) . Mit Hilfe eines Algorithmus [4] (Abb. 1 ) wird entschieden, ob eine Diagnosesicherung mittels Mehrzeilen-Spiral-CT (Abb. 2 ) oder Ventilations-Perfusions-Szintigramm versucht werden soll [2, 3, 5]. Beide Scores ergeben eine Prävalenz bestätigter LE von ca. 10% bei tiefer, 30% bei mässiger und 70% bei hoher Vortest-Wahrscheinlichkeit.

Bei geringer und mittlerer Vortest-Wahrscheinlichkeit sollen die D-Dimere bestimmt werden, auch bei Symptombeginn vor mehr als 7 Tagen [6]. Wenn sie negativ ausfallen, ist keine weitere Abklärung nötig. Bei hoher Vortest-Wahrscheinlichkeit muss die Diagnose ohnehin erhärtet oder ausgeschlossen werden, weshalb sich die Bestimmung der D-Dimere erübrigt. In einer grossen Studie aus den Niederlanden wurde der Wells-Score modifiziert und anstatt mit drei nur mit zwei Vortest-Wahrscheinlichkeiten («likely» >4 Punkte; «unlikely» ≤4 Punkte) prospektiv untersucht. Bei tiefer Wahrscheinlichkeit und negativen D-Dimeren (32%) zeigte es sich als sicher, keine Antikoagulation zu starten. In allen anderen Fällen (68%) wurde ein CT zum Nachweis oder Ausschluss von LE durchgeführt. Mit diesem Vorgehen liess sich eine hohe Sicherheit in der Vermeidung folgender fataler und nichtfataler thromboembolischer Ereignisse erzielen [7].

Für die LE-Abklärung in der Schwangerschaft gibt es etwas kontroverse Empfehlungen. Da D-Dimere typischerweise erhöht sind, ist dieser Test nicht nützlich. Die ESC-(European Society of Cardiology)-Leitlinien empfehlen in jedem Fall einen Kompressions-Doppler der Unterschenkel bei Verdacht auf eine Lungenembolie [8, 9]. Bei positivem Befund wird eine LE vermutet und mit Heparin behandelt. Bei negativem Befund kann entweder ein Perfusions-Szintigramm oder ein CT durchgeführt werden, auf ein Ventilations-Scan ist wegen der Strahlenbelastung zu verzichten [8]. Die amerikanischen Guidelines machen den differenzierten Einsatz von CT

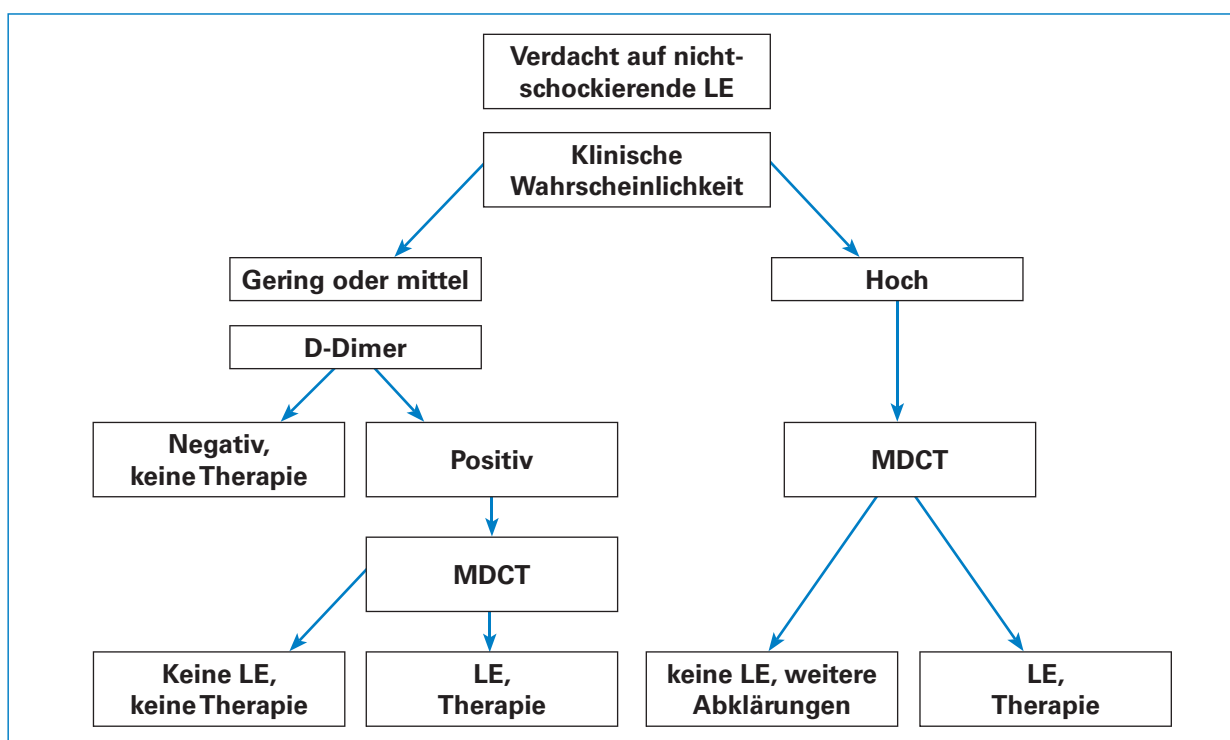


Abbildung 1

Algorithmus-basierter Abklärungsgang aufgrund der klinischen Vortest-Wahrscheinlichkeit.

LE = Lungenembolie; MDCT = Multidetector Computer Tomography. (Modifiziert aus [4]: Le Gal G, Perrier A. Contemporary approach to the diagnosis of non-massive pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med.* 2006;12:291–8. © Wolters Kluwer Health, mit freundlicher Genehmigung.)

und Perfusions-Szintigramm vom Thorax-Röntgenbild abhängig: Ist dieses normal, wird dem Szintigramm der Vorzug gegeben [10].

Die gleichzeitige Venographie verbessert den negativ prädiktiven Wert des Spiral-CT bei der Thromboemboliesuche nur marginal und wird generell nicht empfohlen [11]. Wird Duplex-sonographisch bei entsprechendem klinischem Verdacht eine Beinvenenthrombose nachgewiesen, muss eine vermutete Lungenembolie nicht mehr computertomographisch bestätigt werden, da die Therapie dieselbe bleibt.

Die Einführung von Dual-Energie-CT erlaubt die Kombination funktioneller und anatomischer Aufnahmen, was sich für den Nachweis von Perfusionsausfällen ausnutzen lässt und möglicherweise in Zukunft die diagnostische Sicherheit erhöhen wird. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Kontrastmittelunverträglichkeit bleibt die

Die Entscheidung, eine Diagnostik einzuleiten, hängt von der Schwere der klinischen Präsentation und der hämodynamischen Stabilität ab

Wert ebenfalls recht gut mit 85–90%, allerdings sind Szintigramme wegen häufiger undeterminierter Resultate nur in 30–50% aller Untersuchungen letztlich diagnostisch.

Lungenembolien werden immer noch oft verpasst. In einer Autopsiestudie über 10 Jahre (1997–2006) wurde gezeigt, dass die Diagnose Lungenembolie bei 19 von

Ventilations-Perfusions-Szintigraphie eine Alternative mit einem sehr hohen negativ prädiktiven Wert (97%) [12]. Bei hoher Wahrscheinlichkeit («high-probability scan») ist der positiv prädiktive

Wert ebenfalls recht gut mit 85–90%, allerdings sind Szintigramme wegen häufiger undeterminierter Resultate nur in 30–50% aller Untersuchungen letztlich diagnostisch.

1035 Fällen (1,8%) intra vitam nicht gestellt wurde. Allerdings sind Fälle von unerkannten kardiovaskulären Todesursachen, wahrscheinlich durch Einführung neuer Biomarker, innerhalb des genannten Zeitraums signifikant seltener geworden [13].

Andererseits wird zunehmend auch das Problem der möglichen «Überdiagnose» diskutiert: Dank immer sensitiveren Methoden steigt die Inzidenz der LE massiv an, während die Anzahl Todesfälle nur unmerklich abnimmt. Dies bedeutet, dass viele der nunmehr diagnostizierten LE klinisch unbedeutend sind, oft jedoch als Zufallsbefund erhoben werden, die dann weiter abgeklärt werden müssen [14].

Nach einer Lungenembolie ist auf das mögliche Auftreten einer pulmonalen Hypertonie zu achten, einer Komplikation, die gemäss neueren Daten bei fast 4% der Fälle auftreten kann [15].

Für die Beurteilung des Schweregrads einer LE spielen vor allem das hohe Alter (>80 Jahre), eine Vorgeschichte eines Tumorleidens, chronische kardiopulmonale Vorerkrankungen, Tachykardie ($\geq 110/\text{min}$), Hypotonie (BD systolisch $< 100 \text{ mm Hg}$) und eine Sauerstoffsättigung $< 90\%$ eine Rolle [16].

Risikostratifizierung bei der Lungenembolie, Indikationen der Thrombolyse

Das Mortalitätsrisiko bei Auftreten einer akuten Lungenembolie ist sehr variabel und kann von 0 bis zu fast 60% reichen [17]. Neben vorbestehenden Begleiterkrankungen (Neoplasien, Alter über 75 Jahre, pneumologische

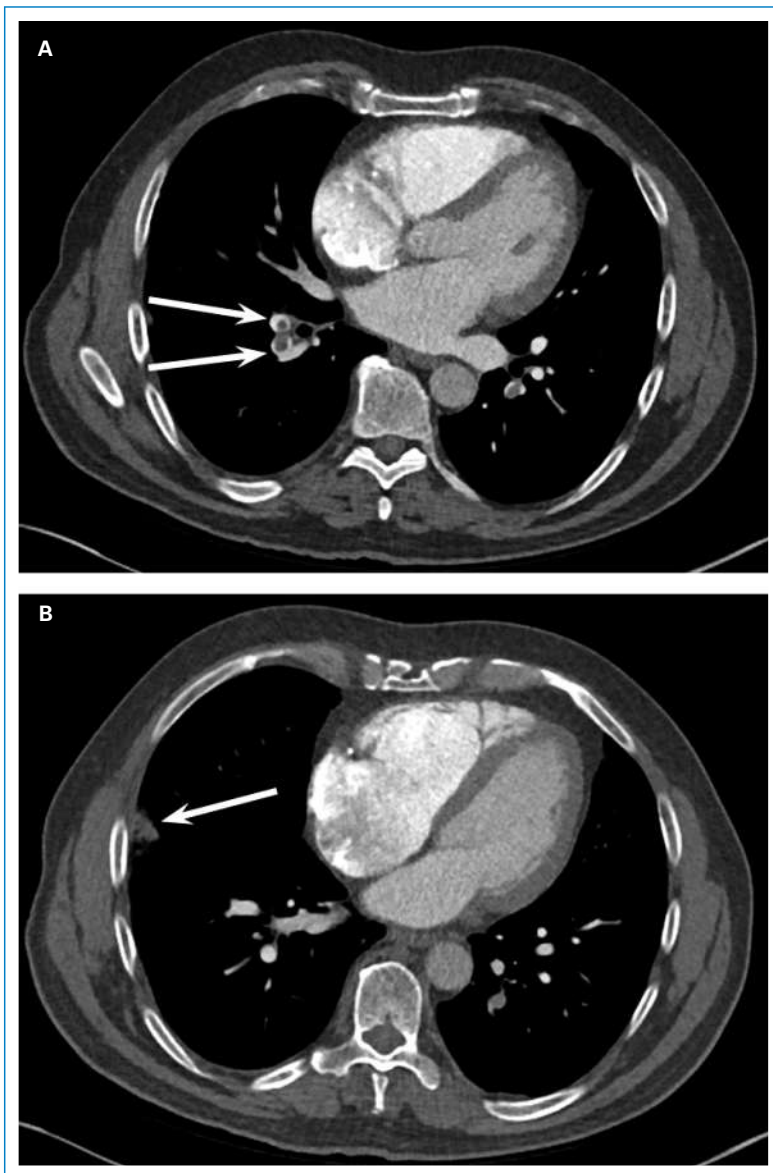


Abbildung 2
63-jähriger Mann, mit Dyspnoe und rechtsthorakalen Schmerzen. Multidetektor-Spiral-CT.
A Beidseitige parazentrale Lungenembolien (weisse Pfeile).
B Pleuraständiger peripherer Lungeninfarkt (weisser Pfeil).

oder kardiale Erkrankungen [18]) hat der Schweregrad der Lungenembolie einen entscheidenden Einfluss auf die Mortalität. Glücklicherweise verlaufen die meisten Lungenembolien glimpflich, was sich dadurch erklärt, dass es erst bei einer ausgeprägten Obstruktion (z.T. erst ab 75%) der pulmonalen Gefässstrombahn zu einem kritischen Anstieg des pulmonalen Drucks kommt [19]. Die akut auftretende pulmonale Hypertonie kann in dieser Situation zu einem Rechtsherzversagen und ggf. zum plötzlichen Herztod führen, meist infolge einer elektromechanischen Dissoziation.

Eine rasche und akkurate Risikostratifizierung ist von grosser Bedeutung, da die Mortalität innerhalb der ersten Stunden nach der Hospitalisation am höchsten ist [20]. Kommt es nach einer Lungenembolie zum Auftreten eines kardiogenen Schocks oder zu einer persistierenden Hypotonie (BD <90 mm Hg während mindestens 15 min), spricht man von einer *massiven Lungenembo-*

lie. Diese Patientengruppe weist das grösste Mortalitätsrisiko auf (52% innerhalb 90 Tage [21]). Bei fehlenden absoluten Kontraindikationen (Tab. 2) wird eine Lysetherapie (z.B. mit 10 mg Bolus und dann 90 mg rekombinantem tPA über 2 Stunden) empfohlen.

In einer Metaanalyse von Wan et al. [22] konnte in dieser Subpopulation unter der Lysetherapie eine signifikante Reduktion einer erneuten Lungenembolie und der Mortalität nachgewiesen werden (9 vs. 19%, NNT 10).

Der Nutzen einer i.v.-Lysetherapie wurde bisher nur bei Patienten mit Kreislaufschock gezeigt

Patienten ohne Zeichen einer massiven Lungenembolie zeigten zwar unter der Lysetherapie auch

einen Trend zu tieferer Mortalität, dies wurde jedoch mit einer erhöhten Rate von relevanten Blutungen erkaufte (9,1 vs. 6,1%), so dass die Anwendung einer Lysetherapie weiterhin nur bei selektionierten Hochrisikopatienten vorgenommen werden sollte.

Da wahrscheinlich nicht nur Patienten im kardiogenen Schock von einer Lysetherapie profitieren, sollte eine weitere Risikostratifizierung vorgenommen werden: Mit Hilfe der Echokardiographie kann die Funktion bzw. Beeinträchtigung des rechten Ventrikels durch einen erfahrenen Untersucher rasch und einfach am Krankenbett beurteilt werden. Einerseits wird die Morphologie des rechten Ventrikels beurteilt, andererseits sind die Funktion des rechten Ventrikels bzw. regionale Wandbewegungsstörungen von Interesse (Abb. 3). Ein Grössenverhältnis des rechten Ventrikels zum linken >1,0 [23] wie auch eine eingeschränkte Funktion [24] des rechten Ventrikels sind mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet.

Neben der Echokardiographie eignen sich auch kardiale Biomarker wie das BNP (bzw. Pro-BNP) und das Troponin zur Risikostratifizierung. Erhöhte BNP-Werte wie auch Troponin-Werte (T, I und hsTnT) korrelieren gut mit der Kompromittierung des rechten Ventrikels [25] und der Langzeitprognose des Patienten. Normale BNP- oder Pro-BNP-Werte haben zudem einen nahezu 100% negativen prädiktiven Wert für ein ungünstiges Outcome bei hämodynamisch stabilen Patienten [26].

Leider gibt es bis heute keine publizierten, randomisierten Studiendaten hinsichtlich Mortalität, bei welchen der Einsatz einer Lysetherapie auf einer kombinierten Risikostratifizierung mit Echokardiographie und Biomarkern basiert. Der noch nicht publizierte PEITHO-Trial [27] untersucht momentan, ob bei einer Lungenembolie mit Zeichen der RV-Belastung eine Lysetherapie einen Benefit erbringt.

Bis diese Daten vorliegen, empfehlen wir, gestützt auf die Guidelines der American Heart Association [28], folgendes Vorgehen:

1. Bei Patienten im kardiogenen Schock sollte wie vorgängig beschrieben bei Fehlen von absoluten Kontraindikationen (Tab. 2) eine Lysetherapie erfolgen.
2. Bei Vorliegen von Zeichen der Rechtsherzbelastung in der Echokardiographie und positiven Biomarkern (BNP >100 pg/ml, Troponin >Cut-off-Wert) sollte eine Lysetherapie in Erwägung gezogen werden.
3. Bei Fehlen von positiven Biomarkern wie auch von hämodynamischen und echokardiographischen Zei-

Tabelle 1

Wells-Score und revidierter Geneva-Score.

Wells-Score [2]		Revidierter Geneva-Score [3]	
Variable	Punkte	Variable	Punkte
Symptome/Zeichen einer TVT	3	Alter über 65 Jahre	1
Puls >100 Schläge pro Minute	1,5	Aktives Malignom	2
LE mindestens so wahrscheinlich wie alternative Diagnose	3	Durchgemachte tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie	3
Immobilität oder Operation in den letzten 4 Wochen	1,5	Chirurgischer Eingriff oder Fraktur innerhalb des letzten Monats	2
Frühere LE oder TVT	1,5	Einseitiger Wadenschmerz	3
Malignom	1	Schmerzen bei Palpation der tiefen Beinvenen und unilaterales Ödem	4
Hämoptoe	1	Hämoptoe	2
		75–94 Schläge/min	3
		95 Schläge/min oder höher	5
Vortest-Wahrscheinlichkeit für LE		Vortest-Wahrscheinlichkeit für LE	
Gering (2–6%)	<2	Gering (7–12%)	≤3
Mittel (17–24%)	2–6	Mittel (22–31%)	4–10
Hoch (54–78%)	≥7	Hoch (58–82%)	≥11

Tabelle 2

Absolute Kontraindikationen für eine Lysetherapie.

St. n. intrakranieller Blutung
Intrakranielle Neoplasie, AV-Malformation oder Aneurysma
Bekannte Blutungsdiathese
Neurochirurgischer Eingriff innerhalb der letzten 3 Monate
Signifikantes Schädel-Hirn-Trauma
Aktive innere Blutung

chen einer Rechtsherzbelastung liegt eine Niedrigrisikosituation vor, welche eine Lysetherapie nicht rechtfertigt. Eine Antikoagulation ist in dieser Situation ausreichend.

Behandlung der Lungenembolie, Rezidivprophylaxe und Dauer der Antikoagulation

Art der Antikoagulation

In der Schweiz zugelassen für die Therapie der neu aufgetretenen Lungenembolien sind die Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon (Marcoumar®) und Acenocoumarol (Sintrom®), aber auch unfraktioniertes Heparin, niedermolekulare Heparine und das Pentasaccharid Fondaparinux (Arixtra®) (im Folgenden zusammengefasst als Heparine). Von den neuen Antikoagulantien ist nur Rivaroxaban für die Therapie der Lungenembolie zugelassen. Da die Studien aber auf eine gute Wirksamkeit der neuen oralen Antikoagulantien hinweisen, ist eine Zulassung in nächster Zeit möglich, so dass auf die Vor- und Nachteile aller drei Medikamente eingegangen wird. Wegen der parenteralen Verabreichungsart sind Heparine vor allem auf die Initialphase beschränkt. Eine Langzeitgabe von Dalteparin zeigte aber eine signifikant tie-

fere Rückfallrate von venösen Thromboembolien bei Patienten mit gleichzeitigen Tumorerkrankungen, so dass man diese Therapie für mindestens 6 Monate den Vitamin-K-Antagonisten bei Tumorpatienten vorziehen sollte [29]. Falls eine Lungenembolie bei Tumorpatienten unter Vitamin-K-Antagonisten auftritt, sollte ein Wechsel auf niedermolekulare Heparine erfolgen. Bei Lungenembolien unter niedermolekularen Heparinen bei Tumorpatienten ist im Allgemeinen eine Dosiserhöhung von 25% empfohlen [30]. Die Therapie sollte weitergeführt werden, solange der Tumor vorhanden ist. Die neuen oralen Antikoagulantien sind für Tumorpatienten mit Thrombosen noch nicht ausreichend untersucht.

Bei Lungenembolien in der Schwangerschaft wird im Allgemeinen ein Heparin eingesetzt. Bei allen anderen Patienten ist das allgemeine Vorgehen aber nach wie vor die Gabe von Heparinen und überlappend der Beginn der Vitamin-K-Antagonisten mit einem Ziel-INR zwischen 2,0 und 3,0. Die Heparine können 48 Stunden nach Erreichen des Ziel-INR gestoppt werden. Alternativ darf neu auch Rivaroxaban in der Akutphase der Lungenembolie verwendet werden. Es werden 15 mg 2× täglich für 3 Wochen, gefolgt von 20 mg 1× täglich zum Essen eingenommen. Bei hämodynamisch stabilen Patienten, die einem niedrigen Risiko in der Risikostratifikation entsprechen, mit normaler Nierenfunktion und gutem Allgemeinzustand, kann eine ambulante Behandlung mit gleicher Sicherheit durchgeführt werden [31].

Patienten, die für eine Langzeitantikoagulation qualifizieren, profitieren am meisten von einer Vitamin-K-Antagonisten-Therapie mit einem Zielwert von INR

Patienten mit schlechter Compliance sind keine guten Kandidaten für die neuen oralen Antikoagulantien

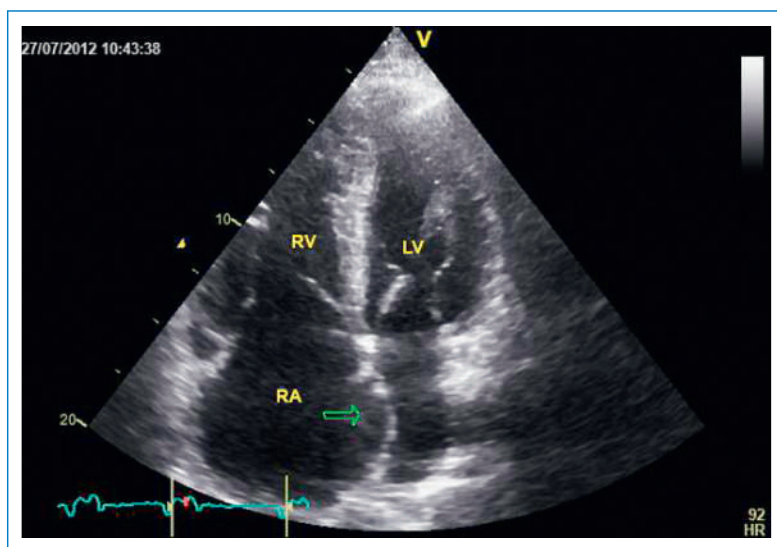


Abbildung 3

63-jähriger Mann, mit Dyspnoe und rechtsthorakalen Schmerzen: Echokardiographie (apikaler Vierkammerblick). Zeichen der akuten Rechtsherzbelastung mit $RV > LV$ sowie Vorwölbung des interatrialen Septums (Pfeil) in den linken Vorhof infolge des erhöhten rechtsatrialen Drucks.

RV = rechter Ventrikel; LV = linker Ventrikel; RA = rechter Vorhof.

2,0–3,0. In Einzelfällen kann auch ein INR-Zielwert von 1,5–1,9 gewählt werden, wobei das Rezidivrisiko damit höher ist als beim INR 2,0–3,0 [32]. Eine solche Prophylaxe kann aber in speziellen Fällen gewählt (erhöhtes Blutungsrisiko) werden und ist besser als keine Prophylaxe. Als Rezidivprophylaxe ist zudem Rivaroxaban zugelassen. Es liegen allerdings noch keine Langzeitdaten für die unlimitierte Dauerbehandlung vor, obwohl die Weiterführung der Antikoagulation mit den neuen oralen Antikoagulantien vielversprechende Resultate ergaben. Die Studien «Einstein», «Amplify» und «Re-Cover» untersuchten in einem Non-inferiority-Design die neuen Antikoagulantien im Vergleich zu Warfarin [33–36]. In allen drei Studien konnte das Ziel einer Non-inferiority erreicht werden [33]. Im Gegensatz zu einzelnen Studien zum Vorhofflimmern mit den neuen oralen Antikoagulantien findet sich keine Überlegenheit der neuen Substanzen bei der Behandlung der Lungenembolie. Trotzdem ist eine Zulassung für die Akutbehandlung der Lungenembolie aufgrund der vorliegenden Daten nicht nur für Rivaroxaban eine Frage der Zeit.

Die Vorteile aller drei Medikamente sind neben der peroralen Einnahme der rasche Wirkungseintritt, das geringere Interaktionspotential, kein benötigtes Monitoring und die kurze Halbwertszeit. Der Vorteil kann aber auch zum Nachteil werden: Vergisst der Patient eine Tablette einzunehmen, fehlt die Wirkung wegen der kurzen Halbwertszeit, und das Thromboserisiko nimmt kurzzeitig zu. Patienten mit schlechter Compliance sind daher keine guten Kandidaten für die neuen oralen Antikoagulantien.

Der Nachteil der fehlenden Antagonisierbarkeit ist ebenfalls zu beachten. Er wird zwar durch die kurze Halbwertszeit etwas relativiert. Im Falle einer relevanten Blutung hat man aber nicht einmal eine Möglichkeit, den Effekt der neuen oralen Antikoagulantien auf das Gerinnungssystem zu messen. Auch in speziellen

Situationen wie Niereninsuffizienz (Dabigatran wird 80% renal eliminiert) oder Interaktionen kann kein Zielwert gemessen werden. Einige spezifische Vor- und Nachteile der einzelnen Substanzen sind in Tabelle 3 aufgelistet. Wichtig zu beachten ist auch die unterschiedliche Dosierung je nach Indikation (Vorhofflimmern, Prophylaxe).

Kürzlich wurde in einem Editorial zur Studie von Apixaban bei venöser Thromboembolie ein «shift with care» empfohlen [37], d.h., dass nach 60 Jahren Warfarin zwar eine spannende neue Phase eingetreten ist, Vergleichsstudien und Postmarketing-Surveillance aber gut im Auge behalten werden müssen. Wichtigste zu beachtende Punkte bei der Indikationsstellung sind: Patientenpräferenz und Patientenselektion (z.B. Alter, Tumorleiden usw.), Interaktionen, Compliance, Follow-up und Monitoring [37]. Auch der Kostenaspekt darf nicht ausser Acht gelassen werden. Zweifellos sind die Medikamentenkosten für die neuen Antikoagulantien ein Vielfaches von Marcoumar. Eine Gesamtkostenanalyse mit eingesparten INR/Quick-Analysen, verhinderten Thromboseereignissen und geringerer Blutungsrate im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten wäre allerdings aussagekräftiger, besteht aber für die Schweiz noch nicht und müsste an Patienten ausserhalb von Studien untersucht werden.

Dauer der Antikoagulation und Langzeit-Management

Die Antikoagulation unmittelbar nach venösen thromboembolischen Ereignissen zielt auf die Wiederherstellung der normalen Zirkulation ab. Je länger die Therapie dauert, desto mehr wechselt die Absicht von einer Therapie zu einer Rezidivprophylaxe. Eine Dauer von weniger als 3 Monaten führte zu einem schlechteren Verlauf mit signifikant höherer Rate an venösen Thromboembolien [38]. Bei einem provozierten Erstereignis ist daher eine Therapie von 3 Monaten empfohlen. Fällt der Risikofaktor weg, wird das Rezidivrisiko als gering angesehen (6% in 5 Jahren) [39].

Ein gewisses Ermessen besteht dagegen bei der Einschätzung, ob ein Ereignis provoziert ist oder nicht. Im Allgemeinen werden Lungenembolien nach Operationen, nach Hospitalisationen, nach Immobilisationen durch Gips oder nach Reisen über 8 Stunden, aber auch unter östrogenhaltiger Therapie und Schwangerschaft inklusive der postpartalen Zeit als solche angesehen [40]. Bei idiopathischen Lungenembolien, d.h. ohne temporäre Risikofaktoren, richtet sich die Weiterführung der Antikoagulation nach der Rezidivgefahr und dem Blutungsrisiko. Bei weitergeführter Antikoagulation ist das Risiko für ein Rezidiv geringer, aber das für Blutungen entsprechend höher. Es ist jedoch unklar, ab welchem Zeitpunkt das kumulative Blutungsrisiko das Rezidivrisiko übertrifft [41]. Zudem ändert sich das Rezidiv-, aber auch das Blutungsrisiko im Verlauf, so dass eine Weiterführung der Antikoagulation regelmässig überprüft werden sollte.

Wenn die Antikoagulation einmal gestoppt ist, steigt das Rezidivrisiko unabhängig von der vorangegangenen Dauer der Prophylaxe wieder gleich stark an [38], wobei das Rezidivrisiko in den ersten 6 Monaten nach Absetzen am höchsten ist. Da Morbidität und Mortalität bei

Tabelle 3

Allgemeine Übersicht über die wichtigsten zugelassenen Medikamente zur Antikoagulation im Vergleich zu den neuen oralen Antikoagulantien.

	Phenprocoumon	Niedermolekulare Heparine (LMWH)*	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran
Markenname	Marcoumar®	Verschiedene	Eliquis®	Xarelto®	Pradaxa®
Wirkungsweise	Vitamin-K-Antagonist	Indirekter Xa-Inhibitor	Direkter Xa-Inhibitor	Direkter Xa-Inhibitor	Direkter IIa-Inhibitor
Halbwertszeit	150 Stunden	Je nach Wirkstoff	8–15 Stunden	5–13 Stunden	12–14 Stunden
Interaktionen	Vielzahl, insbesondere auch Einfluss der Ernährung	Wenige	Interaktion über CYP3A4 und P-gp	P-gp	P-gp
	Vorsicht mit allen Medikamenten, die die Gerinnung gleichzeitig beeinflussen (z.B. Azetylsalicylsäure, NSAR)				
Elimination	Hepatisch	Elimination v.a. renal	25% renal 75% biliär	33% renal unverändert 33% renal verändert 33% biliär	80% renal 20% biliär
Dosierung	Ziel INR (2–3)	Nach Gewicht	10 mg 2×/Tag während 1 Woche, 5 mg 2×/Tag weiter	15 mg 2×/Tag für 3 Wochen, 20 mg 1×/Tag weiter	150 mg 2×/Tag
Spezielle Dosierungsanweisungen		Niere		Niere	Niere
Initiale überlappende Behandlung nötig	Ja	Nein	Nein	Nein	Nach Studie: Initialphase LMWH (nicht überlappend)
Zulassung in der Schweiz für Therapie der Lungenembolie	Ja	Ja	Nicht zugelassen	Ja	Nicht zugelassen
Gegenmittel	Vitamin K und Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X	Protamin (wirkt je nach Substanz nur teilweise)	Kein erwiesener Antagonist		
Vorteil	– Definierter Zielbereich – Antagonisierbarkeit – Lange Halbwertszeit (nur geringer Wirkungsverlust bei ausgesetzter Dosis) – Oral	– Bekannter Zielbereich – Partielle Antagonisierbarkeit – Auch in Schwangerschaft möglich – Bei Neoplasie	– Keine INR-Messung – Wenig Interaktionen – Weniger intrazerebrale Blutungen als Coumadin – Kurze Halbwertszeit (Vorteil bei Blutungen) – Oral		
Nachteil	– INR-Messung nötig – Lange Halbwertszeit (bei Blutung) – Viele Interaktionen – Mehr zerebrale Blutungen im Vergleich zu neuen Substanzen	– Parenterale Gabe – HIT (ausser Fondaparinux)	– Bei schlechter Compliance Wirkungsverlust (kurze HWZ) – Kein Zielbereich – Kein Antagonist – Keine Langzeitdaten	– Muss mit Essen eingenommen werden	– Verliert an Wirkung, wenn zu lange aus Blister genommen – Nicht zerkauen oder Kapsel öffnen – GI-Blutungen

NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika; P-gp = P-Glykoprotein; HIT = Heparin-induzierte Thrombozytopenie.

* Zur Vereinfachung wird auch das Pentasaccharid Fondaparinux subsumiert. Auf unfraktioniertes Heparin wird an dieser Stelle nicht eingegangen.

einer Lungenembolie ungleich grösser sind als bei einer tiefen Venenthrombose, ist eher eine längere Dauer der Antikoagulation in Betracht zu ziehen. Das Risiko für ein Rezidiv und die Lokalisation des Rezidivs sind zudem abhängig von der Lokalisation des Erstereignisses. Demnach ist eine erneute Lungenembolie wahrscheinlicher, wenn bereits das Erstereignis eine Lungenembolie war.

Ein Fortführen der Antikoagulation mit neuen Substanzen nach 6- bis 12-monatiger Behandlung für weitere 12 Monate wird aktuell besonders bei unprovzierten Thromboembolien diskutiert, da die Thromboembolie- und «All-cause-Mortality»-Raten ohne deutlich vermehrte Blutungskomplikationen vermindert wurden

[35]. Eine unlimitierte Antikoagulation wird nach einer zweiten unprovzierten Lungenembolie oder bei einer aktiven Krebserkrankung empfohlen. In allen anderen Fällen ist ein Abwägen erforderlich, bei welchem hohes Alter, männliches Geschlecht, hoher BMI, verminderte Mobilität und chronische Entzündungen Argumente dafür, und Blutungsneigung oder Verletzungsgefahr Argumente dagegen sind. Eine venöse Thrombophilieabklärung hilft bei dieser Entscheidung nur in wenigen Fällen und kann höchstens in Betracht gezogen werden, wenn eine belastete Familienanamnese bezüglich thromboembolischer Ereignisse vorliegt. Hilfreicher ist aber die Bestimmung der D-Dimere ein Monat nach Absetzen der Antikoagulation. Bei erhöhten D-Dimeren ist das

Rezidivrisiko signifikant höher [42]. Das Rückfallrisiko bei venösen Thromboembolien kann mittels folgender Website abgeschätzt werden: <http://cemsis.meduni-wien.ac.at/en/kb/science-research/software/clinical-software/recurrent-vte/>. Auf seltene, aber wichtige erworbene Störungen mit hohem Thromboserisiko (arterielle und venöse Ereignisse) wie ein Antiphospholipid-Antikörpersyndrom, eine Heparin-induzierte Thrombopenie oder eine myeloproliferative Neoplasie muss speziell geachtet werden.

Zusammenfassung

Aufgrund der heterogenen klinischen Präsentation bleibt die Diagnose der akuten Lungenembolie trotz neuen Biomarkern schwierig und kann immer noch leicht verpasst werden. Der prognostische Nutzen einer systemischen Lysebehandlung ist bisher erst beim protrahiert schockierten Patienten gezeigt worden, eine differenziertere Indikationsstellung wird jedoch in nächster Zeit erwartet. Technische Fortschritte in der Radiologie werden die diagnostische Sicherheit in Zukunft weiter erhöhen. Die potentiellen Vorteile der neuen Antikoagulantien sollen genutzt werden, allerdings sind diese gegen die möglichen Nachteile sorgfältig abzuwägen.

Danksagung

Wir danken Herrn Dr. med. Markus Gnädinger, Steinach, für die Durchsicht des Artikels und die Kommentare hinsichtlich der Praxisrelevanz.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Robert Thurnheer
 Chefarzt Ambulante Medizinische Diagnostik
 Kantonsspital
 CH-8596 Münsterlingen
[robert.thurnheer\[at\]stgag.ch](mailto:robert.thurnheer[at]stgag.ch)

Empfohlene Literatur

- Agnelli G, Becattini C. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2010;363:266–74.
- Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Int Med.* 1998;129:997–1005.
- Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Int Med.* 2006;144:165–71.
- Le Gal G, Perrier A. Contemporary approach to the diagnosis of non-massive pulmonary embolism. *Curr Opin Pulm Med.* 2006;12:291–8.
- Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011; 123:1788–830.
- Rudd KM, Phillips EL. New oral anticoagulants in the treatment of pulmonary embolism: efficacy, bleeding risk, and monitoring. *Thrombosis* 2013;2013:973710. doi: 10.1155/2013/973710. Epub 2013 Apr 10.

Die Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.