

Schweizer Expertenkommentar zu den ESC-Richtlinien 2019

Diagnostik und Behandlung der akuten Lungenembolie – Teil 2: Therapie und Nachsorge

PD Dr. med. Rolf P. Engelberger^{a*}; Prof. Dr. med. Michael Nagler^{b*}; PD Dr. med. Hans Stricker^c;
PD Dr. (I) Stefano Barco^d, PhD; Prof. Dr. med. Marc Righini^e; Prof. Dr. med. Nils Kucher^d

^a Abteilung für Angiologie, Kantonsspital Fribourg; ^b Universitätsinstitut für Klinische Chemie, Zentrum für Labormedizin, Inselspital Bern;

^c Regionalspital Locarno; ^d Klinik für Angiologie, Universitätsspital Zürich; ^e Division d'Angiologie et d'Hémostase, Hôpital Universitaire de Genève

*Geteilte Erstautorenschaft

Das Editorial zu dieser Artikelserie finden Sie in Ausgabe 33–34/2021 des Swiss Medical Forum auf S. 563–5. Teil 1 dieses Beitrags wurde in der letzten Ausgabe (1–2/2022) publiziert.

Einleitung

Nachdem der erste Teil der Schweizer Expertenkommentare zu den 2020 veröffentlichten Richtlinien der «European Society of Cardiology» (ESC) das Thema der Diagnostik und Risikostratifikation der akuten Lungenembolie (LE) erläutert hat [1], wird nun in diesem zweiten Teil die eigentliche Behandlung und Nachsorge der LE-Patientinnen und -Patienten diskutiert [2]. Seit der Publikation der ESC-Richtlinien für die LE wurden vor Kurzem ebenfalls die neusten Richtlinien der «American Society of Hematology» (ASH)¹ zu verschiedenen Themen der Diagnostik und Behandlung der venösen Thromboembolie (VTE) veröffentlicht [3, 4], die die letztmals 2016 aktualisierten Empfehlungen des «American College of Chest Physicians» (ACCP) [5] weitgehend ersetzen. Der Vollständigkeit halber haben wir die ausführlicheren Empfehlungen der ASH zur Thematik der Antikoagulation in diesem hauptsächlich der ESC-Richtlinien gewidmeten Artikel integriert.



Rolf P. Engelberger



Michael Nagler

Auswahl der wichtigsten ESC- und ASH-Empfehlungen zur Therapie und Nachsorge

1. Eine Sauerstofftherapie wird bei einer Sauerstoffsättigung von $\leq 90\%$ empfohlen, eine invasive Beatmung sollte jedoch wenn möglich vermieden werden. Eine vorsichtige Volumentherapie sollte nur bei hypotensiven Patientinnen und Patienten ohne erhöhtem Zentralvenendruck durchgeführt werden.
2. Eine sofortige Reperfusionstherapie mittels systemischer Thrombolysen wird nur bei Patientinnen und Patienten mit einer *Hochrisiko*-LE empfohlen. Bei solchen mit *Intermediär-Hoch-Risiko*-LE ist eine Reperfusionstherapie nur bei hämodynamischer

Verschlechterung unter therapeutischer Antikoagulation empfohlen. Sofern möglich ziehen die Schweizer Expertinnen und Experten die Katheterbasierte Reperfusionstherapie der systemischen vor.

3. Bei Patientinnen und Patienten mit einer *Hochrisiko*-LE und refraktärem hämodynamischen Kollaps kann temporär eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) bis zur chirurgischen oder endovaskulären Reperfusionstherapie in Betracht gezogen werden.
4. Die Einlage eines (vorzugsweise temporären) Vena-cava-Filters ist nur bei Patientinnen und Patienten mit akuter LE und absoluter Kontraindikation für eine Antikoagulation indiziert.
5. Für die initiale Antikoagulationsbehandlung werden direkte orale Antikoagulanzen (DOAC) präferenziell empfohlen (allenfalls im Anschluss an eine kurze parenterale Therapie), wobei keines der Präparate bevorzugt wird.
6. Eine ambulante Therapie oder frühe Spitalentlassung wird bei Patientinnen und Patienten mit *Niedrigrisiko*-LE empfohlen, sofern keine anderen Gründe für eine Hospitalisation vorhanden und eine effiziente Antikoagulation sowie gute soziale oder familiäre Unterstützung gewährleistet sind.

¹ Die verschiedenen Empfehlungen der ESC-Richtlinien werden jeweils mit einem Grad der Empfehlung (Grad I: wird empfohlen oder ist indiziert; Grad II: sollte [Grad IIa] oder kann [Grad IIb] in Betracht gezogen werden; Grad III: wird nicht empfohlen) und dem Evidenzlevel (Level A: Daten von mehreren randomisierten klinischen Studien/Metaanalyse; Level B: Daten von einer einzelnen randomisierten oder grossen nichtrandomisierten Studien; Level C: Expertenmeinung und/oder kleinere [retrospektive] Studien oder Register) angegeben. Die Empfehlungen der ASH-Richtlinien werden jeweils als «strong» (stark) oder «conditional» (bedingt) gewertet. Für genauere Angaben verweisen wir auf das Editorial zu den vorliegenden Kommentaren der Schweizer Expertengruppe [3].

7. Nach der initialen Antikoagulationsbehandlung von 3–6 Monaten wird eine Abklärung allfälliger residueller Dyspnoe und postthrombotischer Veränderungen der Beinvenen bei allen LE-Patientinnen und -Patienten empfohlen.
8. Mit dem Ziel der Sekundärprophylaxe sollte nach Abschluss der Initialbehandlung eine Risikoabschätzung durchgeführt werden.
9. Bei Patientinnen und Patienten mit einem dauerhaften Risikofaktor für VTE wird präferenziell eine dauerhafte Antikoagulationsbehandlung empfohlen.
10. Bei Patientinnen und Patienten mit nichtprovokierter LE wird präferenziell eine dauerhafte Antikoagulation empfohlen, insbesondere im Falle mehrfacher thromboembolischer Ereignisse.
11. Bei Patientinnen und Patienten mit dauerhafter Antikoagulation mit DOAC wird eine reduzierte oder eine Standarddosis empfohlen.

Bei der Therapie der LE wird zwischen der Akutbehandlung und der langfristigen Behandlung und Nachsorge inklusive der Prävention von Rezidiven einer VTE unterschieden.

Behandlung in der Akutphase

Im Gegensatz zu vorherigen Versionen beinhalten die neuen ESC-Richtlinien ein deutlich ausführlicheres Kapitel zur hämodynamischen und respiratorischen Unterstützungstherapie. Bei Hypoxämie, einem typischen Befund bei schwereren LE hauptsächlich aufgrund eines Missverhältnisses zwischen Lungenperfusion und Ventilation, wird bei einer Sauerstoffsättigung von $\leq 90\%$ eine Sauerstofftherapie empfohlen, bei Bedarf auch mittels High-Flow-Nasenkanülen. Eine mechanische Ventilation (nichtinvasiv oder invasiv) sollte bei respiratorisch schwer beeinträchtigten Patientinnen und Patienten in Betracht gezogen werden. Es gilt jedoch zu beachten, dass Patientinnen und Patienten mit Rechts-herzüberlastung häufig hypotensiv sind und bei der Einleitung der Intubationsanästhesie sowie der Überdruckventilation schwer hypotensiv werden können. Eine Intubation sollte nur bei Patientinnen und Patienten durchgeführt werden, die die nichtinvasive Ventilation nicht vertragen oder bei denen sie keinen Erfolg hat, und die Ventilationsparameter sollten so gewählt werden, dass der venöse Rückstrom zum Herzen nicht zu stark vermindert wird.

Eine vorsichtige Volumentherapie (z.B. ≤ 500 ml NaCl 0,9% über 15–30 min) sollte nur bei hypotensiven Patientinnen und Patienten mit normalem oder niedrigem Zentralvenendruck, evaluiert durch Ultraschall-

untersuchung der Vena cava inferior oder invasive Zentralvenendruckmessung, durchgeführt werden, da die Volumenzufuhr ansonsten einen bereits überlasteten rechten Ventrikel weiter überdehnen und entsprechend das Herzzeitvolumen vermindern kann.

Vasopressoren sind bei akutem kardiogenem Schock notwendig (ESC IIa C) und insbesondere Noradrenalin (z.B. 0,2–1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht [KG]/min) ist in diesem Zusammenhang von Vorteil, da es die rechtsventrikuläre Inotropie, den systemischen Blutdruck, die positive ventrikuläre Interaktion und den koronaren Blutfluss verbessert. Neu kann gemäss der aktuellen ESC-Richtlinien bei Patientinnen und Patienten mit *Hochrisiko*-LE mit refraktärem hämodynamischem Kollaps oder Herzstillstand auch der temporäre Einsatz einer ECMO in Betracht gezogen werden, wobei diese wahrscheinlich nur bei zusätzlicher chirurgischer oder endovaskulärer Reperfusionstherapie sinnvoll ist (ESC IIb C).

Reperfusionstherapie

Hauptziel der Reperfusionstherapie ist die rasche Verminderung der rechtsventrikulären thromboembolischen Ausflussobstruktion und die damit verbundene Verbesserung der Hämodynamik und Sauerstoffversorgung der Gewebe. Dies kann entweder mittels chirurgischer Embolektomie, verschiedener katheterbasierter Techniken (mit oder ohne lokal applizierte Thrombolyse) oder systemischer Thrombolyse erreicht werden [6]. Seit der letzten Ausgabe der ESC-Richtlinien sind keine grösseren randomisierten Studien zum Thema erschienen und am meisten Evidenz gibt es weiterhin zur systemischen Thrombolyse. In einer 2015 publizierten Metaanalyse von 15 randomisierten Studien (insgesamt 2057 Patientinnen und Patienten) konnte gezeigt werden, dass die zusätzliche systemische Thrombolyse im Vergleich zur alleinigen Antikoagulation die Gesamt- und LE-bedingte Mortalität signifikant reduziert, jedoch mit einem rund dreifach erhöhten Risiko für massive Blutungskomplikationen (inklusive fast 2% intrakranieller Blutungen) einhergeht [7]. Die neuen ESC- und ASH-Richtlinien empfehlen die systemische Thrombolyse als Primärbehandlung deshalb nur bei Patientinnen und Patienten mit einer *Hochrisiko*-LE (siehe Risikostratifikation in Teil 1 dieses Beitrags [1]; ESC I C, ASH «strong»). Bei solchen mit einer *Intermediär-Hoch-Risiko*-LE wird aufgrund der Resultate der grossen PEITHO-Studie eine systemische Thrombolyse nur bei hämodynamischer Verschlechterung unter Antikoagulation empfohlen (sogenannte «Rescue»-Thrombolyse; ESC I B) [8], bei allen anderen LE-Patientinnen und -Patienten wird von einer Reperfusionstherapie abgeraten (ESC III B). Aus

diesem Grund sollten Patientinnen und Patienten mit *Intermediär-Hoch-Risiko*-LE für 24–72 Stunden nach Antikoagulationsbeginn auf einer Überwachungsstation monitorisiert werden. Ist eine Reperfusionstherapie notwendig, jedoch die systemische Thrombolyse kontraindiziert oder erfolglos, empfehlen die ESC-Richtlinien die Durchführung einer chirurgischen Embolektomie (ESC I C bei *Hochrisiko*-LE und ESC IIa C bei *Intermediär-Hoch-Risiko* als Rescue-Therapie) oder alternativ eine katheterbasierte Thrombusentfernung (ESC IIa C bei *Hochrisiko*-LE und ESC IIa C bei *Intermediär-Hoch-Risiko* als Rescue-Therapie), sofern die entsprechende Expertise vorhanden ist. Leider wurden bisher die verschiedenen Reperfusionstherapien in keiner randomisierten Studie direkt miteinander verglichen. Mehrere Kohortenstudien suggerieren jedoch, dass das Blutungsrisiko bei Katheterthrombolyse im Vergleich zur systemischen Thrombolyse tiefer sei [9, 10]. Aus diesem Grund bevorzugen die Schweizer Expertinnen und Experten bei Möglichkeit eine katheterbasierten Therapie. Ob die in der Schweiz populäre ultraschallverstärkte Katheterthrombolyse mit dem EKOS®-Kathetersystem im Vergleich zur üblichen Katheterthrombolyse einen klinischen Nutzen bringt, wurde bisher noch nicht abschliessend bewiesen [11], und entsprechende randomisierte Studien sind in den USA am Laufen. Neuere Daten aus Holland zeigen hingegen, dass auch bei der EKOS®-Katheterthrombolyse das Blutungsrisiko insbesondere bei *Hochrisiko*-LE-Patientinnen und -Patienten relativ hoch ist [12]. Abgesehen von ein paar Fallserien gibt es bisher leider noch keine robusten Daten zur Effizienz und Sicherheit von neueren Kathetersystemen, mit denen eine Thrombusaspiration ohne Thrombolytikaverabreichung durchgeführt werden kann [6, 13]. Eine weitere Möglichkeit, das Blutungsrisiko der systemischen Thrombolyse zu reduzieren, ist die niedrig dosierte systemische Thrombolyse (z.B. ≤ 50 mg Actilyse® anstatt der üblichen Dosis von 100 mg über 2 Stunden) [14]. Die aktuellen ESC-Richtlinien geben jedoch aufgrund der noch mangelhaften Datenlage diesbezüglich noch keine Empfehlung ab. Bei Patientinnen und Patienten mit Herz-Kreislaufstillstand sollte aber wahrscheinlich aufgrund der deutlich veränderten Pharmakokinetik mit vermindertem Verteilvolumen und verlängerter Halbwertszeit und der sofort benötigten Wirksamkeit ein verkürztes Behandlungsschema (0,6 mg/kg KG in 15 min – max. 50 mg) der zweistündigen Infusion bevorzugt werden [2, 15]. Aufgrund der häufig komplexen Behandlungsentscheidungen und multiplen Behandlungsmöglichkeiten bei *Hoch-* und *Intermediärrisiko*-LE-Patientinnen und -Patienten empfehlen die ESC-Richtlinien in Analogie zu den bereits geläufigen Stroke-Teams, ein den

lokalen Ressourcen angepasstes multidisziplinäres Team (ein sogenanntes «Pulmonary Embolism Response Team» [PERT]) zur schnellen und koordinierten Behandlung dieser Patientinnen und Patienten zusammenzustellen (ESC IIa C).

Ob eine Reperfusionstherapie die Langzeitprognose der LE-Patientinnen und -Patienten verbessert, ist aktuell übrigens noch nicht durch gute Daten belegt [6].

Vena-cava-Filter

Zur Rolle des Vena-cava-Filters in der Behandlung der akuten LE wurde seit der PREPIC-2-Studie von 2015 keine neue randomisierte Studie veröffentlicht [16]. Entsprechend empfehlen die aktuellen ESC-Richtlinien weiterhin die Einlage eines (vorzugsweise temporären) Vena-cava-Filters bei Patientinnen und Patienten mit akuter LE und absoluter Kontraindikation für eine therapeutische Antikoagulation (ESC IIa C) sowie bei solchen mit einem LE-Rezidiv trotz therapeutischer Antikoagulation (ESC IIa C). Unklar bleibt weiterhin, ob Patientinnen und Patienten mit einer *Hochrisiko*-LE trotz Antikoagulation von der zusätzlichen Vena-cava-Filter-Einlage profitieren [17]. Die ASH-Richtlinien sprechen sich bei solchen Patientinnen und Patienten mit einer schwachen Empfehlung eher dagegen aus (ASH «conditional»).

Antikoagulation

Primäre Initialbehandlung

Eine Antikoagulation in therapeutischer Dosis ist der Kern der Behandlung einer LE. Diese Antikoagulationsbehandlung sollte noch vor Erhalt der diagnostischen Tests begonnen werden, nur bei einer niedrigen klinischen Wahrscheinlichkeit kann diese abgewartet werden (ESC I C). Für die Akutbehandlung stehen in der Schweiz die subkutan applizierbaren niedermolekulare Heparine (NMH) Dalteparin (Fragmin®), Enoxaparin (Clexane®), Nadroparin (Fraxiparine®/forte®) und Fondaparinux (Arixtra®) zur Verfügung sowie die DOAC Rivaroxaban (Xarelto®) und Apixaban (Eliquis®) (ESC I A, ASH). Unfraktioniertes Heparin (UFH) sollte nur noch bei hämodynamisch instabilen Patientinnen und Patienten mit notwendiger Reperfusionstherapie angewendet werden sowie bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 15 –30 ml/min; ESC I A). Nach einer Initialbehandlung mit NMH kann weiterhin auf Vitamin-K-Antagonisten (VKA) gewechselt werden (überlappend für mindestens 5 Tage; in der Schweiz vor allem Marcoumar® und Sintrom®) sowie nach frühestens 5–10 Tagen NMH auf die DOAC Edoxaban (Lixiana®) oder Dabigatran (Pradaxa®; ESC, ASH). Für die entsprechenden Dosierungen und Intervalle verweisen wir auf die Fachinformation der Hersteller.

Auswahl der Präparate

Seit der letzten Ausgabe der Guidelines sind hier hauptsächlich Beobachtungsstudien hinzugekommen, die die Wirksamkeit und Sicherheit der DOAC in den verschiedensten Settings bestätigt haben («real life clinical practice»). Zusammen mit den entsprechenden Phase-III-Studien kann von einer gleich guten Wirksamkeit gegenüber VKA («non-inferiority») bei ähnlicher oder sogar höherer Sicherheit mit weniger schweren Blutungsereignissen gesprochen werden. Sofern keine Kontraindikationen bestehen, bevorzugen sowohl die ESC- (ESC I A) wie auch die ASH-Guidelines DOAC gegenüber VKA (ASH «conditional»). Es wird dabei keinem der DOAC ein Vorzug gegeben, unabhängig von einer ein- oder zweimal täglichen Gabe (ASH «conditional»). Die einfache, orale Anwendung der DOAC ohne Labormonitoring hat in vielen westlichen Ländern bereits zu einem weitgehenden Ersatz der VKA geführt.

Spezialfälle

Wichtig sind mehrere Spezialfälle, die die Auswahl des Antikoagulans beeinflussen. Bei Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen und LE sind DOAC und NMH empfohlen (ESC IIa A-C; ASH «conditional») [18]. Dies schliesst nun auch Apixaban ein, für Rivaroxaban und Edoxaban ist das bereits früher gezeigt worden [19]. Mittel der Wahl bei Schwangeren sind weiterhin NMH (ESC I B, ASH «strong»), DOAC dürfen nicht gegeben werden.

Patientinnen und Patienten mit Antiphospholipid-Antikörpersyndrom wurden weder in den ESC- noch in den ASH-Guidelines speziell diskutiert, in Hochrisikosituationen sollten jedoch präferenziell VKA verwendet werden [20]. Mehrere randomisierte Studien haben in den vergangenen Jahren gezeigt, dass es unter DOAC zu vermehrten Thromboembolien insbesondere bei initial arteriell thrombotischem Ereignis gekommen ist.

Wenn eine längerfristige Therapie mit VKA durchgeführt wird, dann sollte die Patientenselbstkontrolle gewählt werden (ESC). Eine ganze Reihe von Studien hat gezeigt, dass hierdurch die Qualität der Antikoagulation verbessert und das Risiko von Komplikationen gesenkt werden kann (ASH). Des Weiteren sind bei einer schweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 15 –30 ml/min) DOAC kontraindiziert (ESC III C).

Dauer der Initialbehandlung

Die Initialbehandlung sollte für 3–6 Monate durchgeführt werden, hier haben sich keine Änderungen zur letzten Version der Guidelines ergeben (ESC I A, ASH «conditional»). Längere Initialbehandlungen haben keine Vorteile erbracht (ASH «conditional»).

Ambulante Therapie vs. Hospitalisation

Die frühe Spitalentlassung oder gar komplett ambulante Therapie von selektionierten Patientinnen und Patienten hat sich in den letzten Jahren aufgrund mehrerer interventioneller Studien und Metaanalysen etabliert [21–24]. Die aktuellen ESC- und ASH-Richtlinien empfehlen, bei Patientinnen und Patienten mit einer *Niedrigrisiko*-LE (siehe Abb. 1 in Teil 1 dieses Beitrags [1]) eine ambulante Therapie oder frühe Entlassung in Betracht zu ziehen, jedoch nur, falls keine anderen Gründe für eine Hospitalisation bestehen, eine effiziente Antikoagulation erfolgen kann und ein einfacher Zugang zur ambulanten Versorgung sowie soziale oder familiäre Unterstützung gewährleistet werden können (ESC IIa A; ASH «conditional»). Hierbei gilt es zu vermerken, dass der häufig gebrauchte «*Pulmonary Embolism Severity Index*» (PESI) in seiner originalen oder vereinfachten Form (sPESI) allein nicht zur Selektion für eine ambulante Therapie ausreicht, während die Hestia-Kriterien (cf. Tab. 2 in Teil 1 dieses Beitrags [1]) zur Patientenselektion prospektiv validiert wurden [23, 24]. Wie bereits im Kapitel der Risikostratifikation erläutert (siehe Teil 1 dieses Beitrags [1]) bleibt es zurzeit unklar, ob bei Patientinnen und Patienten mit negativen Hestia-Kriterien die Integration der Troponin-Werte oder bildgebende Zeichen der Rechtsherzüberlastung einen zusätzlichen klinischen Nutzen bringen [25]. Diesbezüglich wurde zumindest in einer grossen multinationalen Management-Studie gezeigt, dass eine frühe Entlassung oder ambulante Therapie mit Rivaroxaban von LE-Patientinnen und Patienten mit negativen Hestia-Kriterien und in der Bildgebung (Angio-Computertomographie [-CT] oder Echokardiographie) ohne Zeichen der Rechtsherzüberlastung und ohne Thrombus im rechten Vorhof oder Ventrikel sehr sicher ist [21]. Gemäss einer in Frankreich durchgeführten Befragung von Hausärztinnen und -ärzten befürwortet die grosse Mehrheit eine ambulante Therapie von stabilen LE-Patientinnen und -Patienten. Wichtig scheint ihnen zu sein, dass beide Parteien damit einverstanden sind und der medizinische Bericht bei der Entlassung aus dem Spital sofort verfügbar ist. Zudem sollte ein formeller ambulanter Behandlungspfad etabliert sein (z.B. mit Nachkontrollen beim Spezialisten nach 3–6 Monaten und bei Absetzen der Antikoagulation) und DOAC werden ebenfalls als Erleichterung für die ambulante Therapie angesehen [26].

Langfristige Therapie und Nachsorge

Sekundärprävention von Lungenembolien

Prinzipien

Ziel der langfristigen Therapie und Nachsorge ist die Prävention erneuter thromboembolischer Ereignisse.

Hierfür stehen unverändert zwei Massnahmen zur Verfügung: 1. die Vermeidung von (bzw. Prophylaxe in) Risikosituationen und 2. eine dauerhafte Antikoagulation («extended anticoagulation» [ESC/ASH]). Die Vermeidung von Risikosituationen ist wirksam bei Patientinnen und Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko und schwangerschafts- respektive östrogenassoziierten VTE, nicht jedoch bei solchen mit höherem Rezidivrisiko. Eine dauerhafte Antikoagulation ist bei allen Patientinnen und Patienten hochgradig wirksam, jedoch begleitet von einem relevanten Blutungsrisiko. In der täglichen Praxis sind zwei Massnahmen daher unabdingbar: 1. eine gute Risikoabschätzung und 2. der Einbezug der Patientenpräferenzen (ESC, ASH).

Risikoabschätzung

Eine Abschätzung des individuellen Rezidivrisikos ist schwierig und kein einzelnes Instrument hat in prospektiven Management-Studien eine gute prognostische Performance zeigen können (ESC, ASH). Das höchste Rezidivrisiko haben Patientinnen und Patienten mit aktiver Krebserkrankung, zusätzlichen früheren unprovzierten VTE oder Antiphospholipid-Antikörpersyndrom (beim letzteren bestehen zum Teil diagnostische Unsicherheiten). Hier ist praktisch immer eine dauerhafte Antikoagulation angezeigt (ESC I B, ASH «strong»). Demgegenüber ist das Rezidivrisiko sehr niedrig bei Patientinnen und Patienten mit wesentlichen («major») transienten Risikofaktoren im Umfeld des Indexereignisses (grosse Chirurgie, Hospitalisation mit Bettruhe bei akuter medizinischer Erkrankung, Traumata mit Frakturen) (ESC I B, ASH «conditional»). Schwieriger ist es bei milden transienten Risikofaktoren (z.B. kleine Chirurgie, Langstreckenflüge), persistierenden Risikofaktoren (z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen) oder nicht provozierten LE. Im Falle von schwangerschafts- und östrogenassoziierten Ereignissen scheint das Rezidivrisiko in jüngeren Untersuchungen eher niedrig zu sein [27]. Ein konsistent erhöhtes Rezidivrisiko wird bei nicht provozierten Indexereignissen beobachtet, daher empfehlen sowohl ESC- als auch ASH-Guidelines bei diesen Patientinnen und Patienten weiterhin eher eine dauerhafte Antikoagulation (ESC Ila A, ASH «conditional»). Wenig Aufmerksamkeit wird in beiden Guidelines weiteren Laborwerten zur Risikoabschätzung gewidmet (D-Dimere, Faktor VIII, Thrombophilien).

Neue Entwicklungen

Drei neuere Entwicklungen verändern die Sekundärprophylaxe von VTE. Zum einen ist die dauerhafte Antikoagulation mittels DOAC wesentlich einfacher und im Hinblick auf schwere Blutungsereignisse auch sicherer als diejenige mit VKA. Damit fällt die Entscheidung für eine

dauerhafte Antikoagulation leichter. Zum anderen stehen nun mehrere Antikoagulanzen in reduzierter Dosis zur Verfügung (Rivaroxaban 10 mg 1× täglich oder Apixaban 2,5 mg 2× täglich). Diese Therapieschemata sind mit einem niedrigeren Blutungsrisiko verbunden. Während die ESC-Guidelines diese reduzierte Dosis präferenziell empfehlen (ESC Ila A), legen sich die ASH-Guidelines nicht fest. Der Grund ist, dass das Einschlusskriterium in diesen Studien «intermediäres» («clinical equipose», wie es in den Studien genau heisst, was beispielsweise mit «klinischer Unschlüssigkeit» übersetzt werden könnte [28, 29]) und nicht «hohes» Rezidivrisiko gewesen ist. Weiterhin wurden verschiedene Vorhersagemodelle vorgeschlagen und zum Teil auch extern validiert. Da diese jedoch auf VKA-behandelten Kohorten basieren und deren Wirksamkeit im Hinblick auf klinische Endpunkte noch nicht demonstriert wurde, empfehlen die ASH-Guidelines deren Verwendung nicht (ASH «conditional»). Zukünftige Studien könnten diese Empfehlung möglicherweise revidieren.

Follow-up/Nachsorge bei LE

Neu haben die ESC-Richtlinien in der aktuellen Version ein Kapitel über die Nachsorge von LE-Patientinnen und -Patienten. Bei den allermeisten retabliert sich die Offenheit der Lungenarterien nach einer LE unter Antikoagulation innerhalb der ersten Monate und eine routinemässige Verlaufsbildgebung zum Beispiel mittels Angio-CT ist entsprechend nicht empfohlen. Trotzdem berichten in verschiedenen Kohortenstudien meist rund 50% der Patientinnen und Patienten auch mehrere Monate nach der akuten LE über eine bleibende oder sich verschlechternde Dyspnoe oder Leistungsminde rung [30]. Neuere Studien vermuten, dass bei den meisten Fällen, besonders bei Vorliegen von kardiopulmonalen Komorbiditäten oder Übergewicht, eine muskuläre Dekonditionierung dafür verantwortlich ist [2]. Die gefürchtetste Langzeitkomplikation nach einer akuten LE, die chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie, ist hingegen glücklicherweise eher selten. In einer in verschiedenen Schweizer Zentren durchgeführten prospektiven Screening-Studie konnte nach zwei Jahren Follow-up eine kumulative Inzidenz von 0,79% (95% CI 0,31–2,07%) und bei Patientinnen und Patienten mit einer relevanten Dyspnoe (NYHA Stadium ≥ 2) von 4,12% (95% CI 1,62–10,13) nachgewiesen werden [31]. Die aktuellen ESC-Richtlinien empfehlen bei allen Patientinnen und Patienten mit LE eine klinische Nachkontrolle nach 3–6 Monaten (ESC I B), um das Vorliegen einer Dyspnoe oder Leistungsminde rung zu evaluieren sowie mögliche Hinweise für ein VTE-Rezidiv, eine Krebserkrankung oder Blutungskomplikationen zu suchen. Bei Patientinnen und Patienten mit Dyspnoe oder Leistungsminde rung empfehlen die ESC-Richtlinien als nächsten Schritt

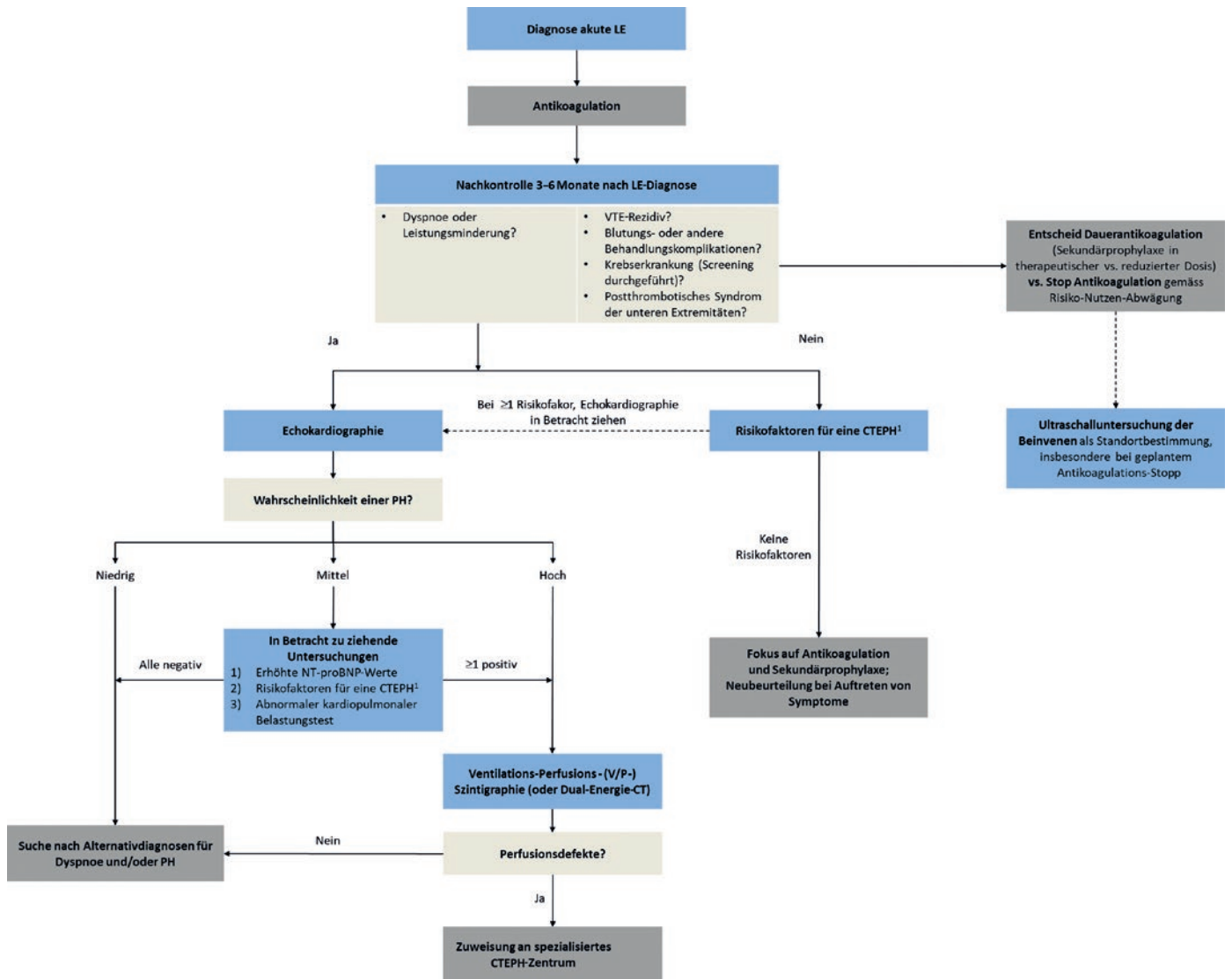


Abbildung 1: Algorithmus zum Follow-up nach Lungenembolie (modifiziert nach [2]).

1 Risikofaktoren und prädisponierende Bedingungen für eine CTEPH:

- a) Befunde im Zusammenhang mit akutem LE-Ereignis:
 - Frühere VTE-Episoden
 - Grosse pulmonal-arterielle Thrombuslast im Angio-CT
 - Bildgebende Zeichen der Rechtsherzüberlastung
 - Hinweise auf vorbestehende chronische thromboembolische Erkrankung im Angio-CT
- b) Chronische Begleiterkrankungen und weitere prädisponierende Faktoren:
 - Ventrikulo-atriale Shunts
 - Infizierte chronische i.v.-Leitungen oder Herzschrittmacher
 - Splenektomie in der Vorgeschichte
 - Thrombophile Erkrankungen (v.a. Antiphospholipid-Antikörpersyndrom und hohe Faktor-VIII-Spiegel)
 - Nicht-O-Blutgruppe
 - Substituierte Hypothyreose
 - Krebserkrankung in der Vorgeschichte
 - Myeloproliferative Erkrankungen
 - Entzündliche Darmerkrankung
 - Chronische Osteomyelitis

CT: Computertomographie; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; LE: Lungenembolie; PH: pulmonale Hypertonie; VTE: venöse Thromboembolie.

die Durchführung einer transthorakalen Echokardiographie (Abb. 1). Echokardiographische Anzeichen der pulmonalen Hypertonie oder rechtsventrikulären Dysfunktion und deren echographische Wahrscheinlichkeit sollten berücksichtigt werden. Selbstverständlich dient diese 3–6-Monatskontrolle gleichzeitig dazu, über das weitere Vorgehen der Antikoagulation zu entscheiden. Wird erwogen, die Antikoagulation zu beenden, empfehlen die Schweizer Expertinnen und Experten zudem eine Ultraschalluntersuchung der Beinvenen durchzuführen, um allfällige echographische postthrombotische Zeichen als Referenz zu dokumentieren, was bei Verdacht auf ein VTE-Rezidiv von grosser Hilfe ist [32, 33].

Korrespondenz:

PD Dr. med.

Rolf Peter Engelberger

HFR Fribourg - Hôpital

Cantonal

Case postale

CH-1708 Fribourg

rolf.engelberger[at]h-fr.ch

Disclosure statement

Die Kommentare von Schweizer Expertinnen und Experten wurden durch die Firmen Bayer (Schweiz) AG, Pfizer und Sanofi-Aventis (Schweiz) AG mit einem «unrestricted educational grant» unterstützt.

R.P. Engelberger erhielt Speaker-Honorare oder Entschädigungen für Teilnahme an Advisory Boards von Bayer HealthCare, Daiichi Sankyo und Sanofi-Aventis; M. Nagler erhielt Forschungsbeiträge von Bayer HealthCare und Vortragshonorare von Bayer HealthCare und Daiichi Sankyo. H. Stricker erhielt Entschädigungen für Teilnahme an Advisory Boards von Bayer HealthCare, Boehringer-Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Daiichi Sankyo und Sanofi-Aventis. S. Barco erhielt Forschungsbeiträge und Speaker-Honorare von Bayer HealthCare; Forschungsbeiträge von Sanofi, Boston Scientific, Bentley und Concept Medical; Speaker Honorare von LeoPharma und BTG, Boston Scientific und Concept Medical; Beraterhonorare von INARI und Boston Scientific; Teilnahme an Data Safety Monitoring Board oder Advisory Board (COBRRA trial [ITT]); Unterstützung für die Teilnahme an Sitzungen und/oder Reisen von Daiichi Sankyo. M. Righini erhielt Forschungsbeiträge und Speaker-Honorare von Bayer HealthCare, Bristol Myers Squibb, Pfizer, Biomérieux, Daichi-Sankyo und Sanofi-Aventis. N. Kucher erhielt Forschungsbeiträge und Speaker-Honorare von Bayer HealthCare, Bristol Myers Squibb, Pfizer und Sanofi-Aventis.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2022.08931>.