

#### Redaktion

O. Karg, Gauting  
H. Olschewski, Graz  
M. Rolke, Aschaffenburg



#### Punkte sammeln auf...

### springermedizin.de/ eAkademie

#### Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

#### Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

#### Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die in der e.Akademie erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

#### Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH  
Springer Medizin Kundenservice  
Tel. 0800 77 80 777  
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

# CME Zertifizierte Fortbildung

M. Lankeit · S. Konstantinides

Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH), Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz

## Aktuelle Therapie und Sekundärprävention der Lungenembolie

### Zusammenfassung

Die Strategien zur Risikostratifizierung und risikoadaptierten Diagnostik und Therapie von Patienten mit Lungenembolie befinden sich aktuell in einer Phase des Umbruchs. Für die neuen europäischen Leitlinien, die im Jahr 2014 erscheinen sollen, werden umfangreiche Veränderungen insbesondere im Bereich der Indikation zur Thrombolyse bei normotensiven Patienten mit „intermediärem“ Risiko, der interventionellen Hybridverfahren zur pharmakomechanischen lokalen Thrombolyse, der neuen oralen Antikoagulanzen zur Therapie und (verlängerten) Sekundärprophylaxe, der möglichen Indikation von Azetylsalizylsäure zur verlängerten Sekundärprophylaxe sowie der ambulanten Behandlung von Patienten mit „niedrigem“ Risiko erwartet. In diesem Artikel werden die aktuellen Leitlinien zur Therapie und Sekundärprävention der Lungenembolie sowie die aktuelle klinische Studienlage und deren mögliche Implikationen für die Therapie und die Sekundärprävention der Lungenembolie zusammengefasst.

### Schlüsselwörter

Risikostratifizierung · Thrombolyse · Neue orale Antikoagulanzen · Azetylsalizylsäure · Ambulante Behandlung

Dieser aktualisierte Beitrag erschien ursprünglich in der Zeitschrift *Der Kardiologe* 2013, 7:217–230. DOI 10.1007/s12181-013-0481-8. Die Teilnahme an der zertifizierten Fortbildung ist nur einmal möglich.

Die Lungenembolie ist eine häufige und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung

Patienten mit Lungenembolie sind gefährdet durch erneute thromboembolische Ereignisse im Langzeitverlauf

## Lernziele

Nach der Lektüre dieser Fortbildungseinheit werden Sie

- die durch die aktuellen Leitlinien empfohlenen Strategien zur Risikostratifizierung und die risikoadaptierten diagnostischen und therapeutischen Algorithmen kennen.
- einen normotensiven Patienten mit akuter Lungenembolie, der möglicherweise eine aggressivere Therapie (z. B. in Form einer Thrombolyse) benötigt, identifizieren können.
- über die Studienlage und den Zulassungsstatus der neuen oralen Antikoagulanzen bei venöser Thromboembolie informiert sein.
- einen Patienten mit akuter Lungenembolie, der möglicherweise für eine ambulante Behandlung geeignet sein könnte, identifizieren können.

## Einleitung

Die Lungenembolie ist eine häufige und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. In europäischen und amerikanischen Registern liegt die jährliche Inzidenz einer venöser Thromboembolie (VTE) bei 150 bis 200 Fällen pro 100.000 Einwohner, ein Drittel davon entfällt auf die Primärdiagnose „Lungenembolie“ [1, 12, 14]. Bei einer durchschnittlichen Letalitätsrate von bis zu 10% innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnosestellung [5, 11] versterben in Deutschland schätzungsweise 40.000 Patienten pro Jahr an den Folgen einer Lungenembolie. Bezogen auf ganz Europa muss auf der Basis eines epidemiologischen Modells mit bis zu 1 Mio. VTE-assoziierten Todesfällen pro Jahr gerechnet werden [4]. Die Symptomatik der Patienten variiert in ihrer Ausprägung vom asymptomatischen Verlauf bis hin zum kardiogenen Schock und stellt aufgrund der Vielzahl an möglichen klinischen Präsentationen und uncharakteristischen Symptomen eine Herausforderung für Diagnosestellung, differenzialdiagnostische Abgrenzung und Einleitung einer risikoadaptierten Therapie dar. Darüber hinaus sind Patienten mit Lungenembolie gefährdet durch erneute thromboembolische Ereignisse im Langzeitverlauf, sodass die therapeutische Antikoagulation und die Definition der optimalen Dauer der Sekundärprophylaxe von großer klinischer Bedeutung sind.

## Current therapy and secondary prophylaxis of pulmonary embolism

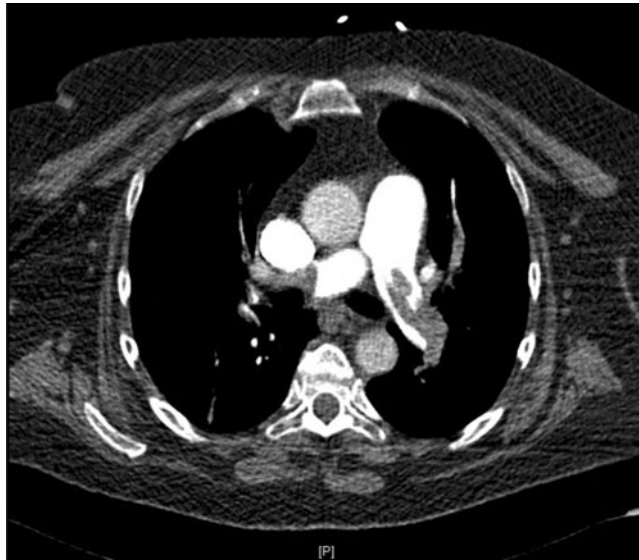
### Abstract

Currently strategies for risk stratification and risk-adjusted diagnostics and management algorithms of patients with pulmonary embolism are undergoing considerable progress and transition. For the new European guidelines expected in 2014, extensive changes are expected in the areas of (1) thrombolysis of normotensive patients with intermediate risk, (2) interventional ultrasound-enhanced low-dose catheter-derived (pharmacomechanical) local thrombolysis, (3) novel oral anticoagulants for therapy and (extended) secondary prophylaxis, (4) possible indications of low-dose aspirin for extended secondary prophylaxis and (5) home treatment of patients with low risk pulmonary embolism. This article summarizes the current guidelines for therapy and secondary prophylaxis of pulmonary embolism and novel clinical studies and the possible implications for therapy and secondary prophylaxis of pulmonary embolism.

### Keywords

Risk stratification · Thrombolysis · Novel oral anticoagulants · Acetylsalicylic acid · Home treatment

**Abb. 1** ▶ Zentrale Lungenembolie beidseits bei einer 54-jährigen adipösen Patientin (Body-Mass-Index: 40,5 kg/m<sup>2</sup>) 19 Tage nach offener Appendektomie bei gedeckt perforierter Appendizitis ohne sonstige signifikante Vorerkrankungen, die sich mit Dyspnoe und beginnendem kardiogenen Schock (Blutdruck: 70/50 mmHg) vorstellte

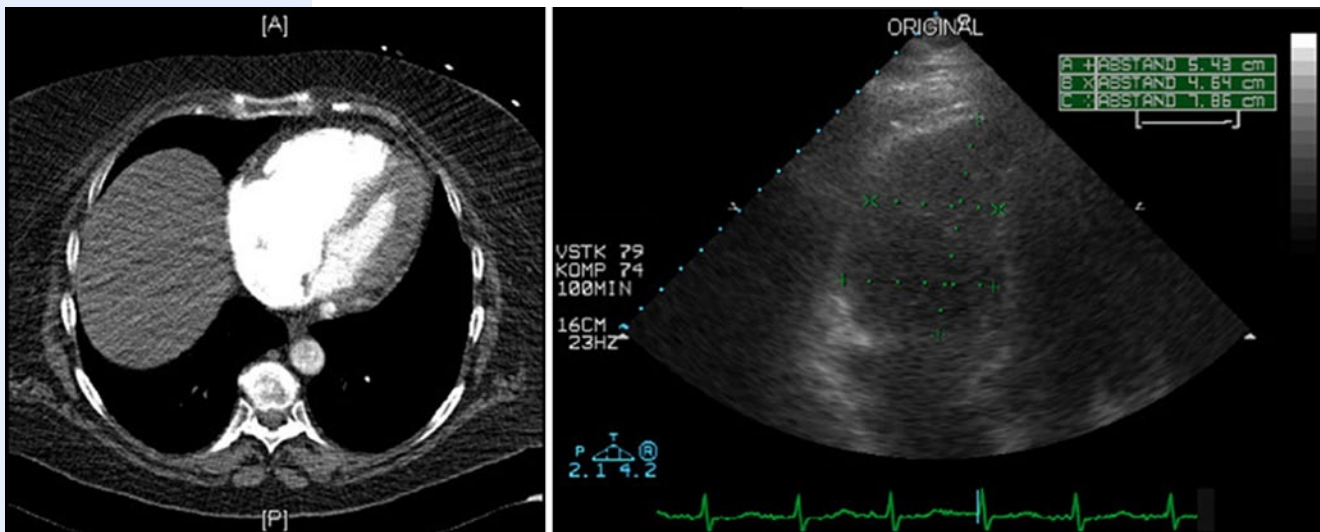


## Initiale Risikostratifizierung und risikoadaptierte Diagnostik der Lungenembolie

Die Risikostratifizierung dient der Abschätzung des individuellen Risikos eines Patienten, an der Lungenembolie zu versterben oder schwere Komplikationen zu entwickeln, mit dem Ziel einer individuellen risikoadaptierten Therapie. Die Notwendigkeit einer Risikostratifizierung besteht aufgrund der prognostischen Heterogenität von Patienten mit Lungenembolie: Während hämodynamisch instabile Patienten eine Mortalitätsrate von über 15% (in einigen Studien  $\leq 65\%$  [1, 2, 3]) haben, liegt die Letalität bei hämodynamisch stabilen Patienten ohne rechtsventrikuläre (RV) Dysfunktion bei weniger als 1% [4, 5, 6]. Aufgrund dessen wurde 2008 durch die European Society of Cardiology (ESC) erstmals eine risikoadaptierte Einteilung von Patienten mit Lungenembolie empfohlen [7]. Patienten mit hämodynamischer Instabilität (persistierende arterielle Hypotonie oder kardiogener Schock) werden als „**Hochrisiko**“-Lungenemboliepatienten (europäische Definition [7]) oder solche mit massiver (nordamerikanische Definition [8]) Lungenembolie eingeteilt. Die Einteilung in Hochrisiko- und Nichthochrisikopatienten ermöglicht eine an die Dringlichkeit der Situation angepasste diagnostische Strategie und entscheidet über das therapeutische Vorgehen nach definitiver Bestätigung der Diagnose:

- Bei hämodynamisch instabilen Hochrisikopatienten stehen rasche Diagnosefindung und schnelle Therapieeinleitung im Vordergrund. Die klinische Prätestwahrscheinlichkeit ist in diesen Fällen (fast) immer hoch. Der empfohlene Algorithmus basiert auf der computertomographischen **Pulmonalisangiographie** (CTPA; ■ **Abb. 1**), auf deren Durchführung jedoch verzichtet werden kann (und sollte), wenn sie nicht unverzüglich verfügbar ist. In diesem Fall wird eine bettseitige **transthorakale Echokardiographie** (■ **Abb. 2**) durchgeführt – wenn keine Zeichen einer RV-Dysfunktion oder intrakardiale Thromben nachweisbar sind, kann eine Lungenembolie als Ursache für die hämodynamische Instabilität ausgeschlossen werden [7].
- Bei hämodynamisch stabilen Nichthochrisikopatienten steht eine hohe diagnostische Sicherheit (Sensitivität und Spezifität) im Vordergrund. Eine genaue Anamnese (insbesondere der patienten- oder situationsbezogenen Risikofaktoren und klinischen Symptome) sowie die Basisdiagnostik, bestehend aus EKG, Thoraxröntgenaufnahme, laborchemischen Parametern inklusive arterieller Blutgasanalyse und der Erfassung der Vitalparameter (Bewusstsein, Atmung, Herzfrequenz, Blutdruck und Sauerstoffsättigung), können lediglich den klinischen Verdacht verstärken oder schwächen und sind zumeist unspezifisch. Aktuelle Leitlinien [7, 9] legen daher besonderen Wert auf die Anwendung validierter, expliziter klinischer Scores (wie z. B. des **Wells-Score** oder des revidierten **Genfer Score**), welche – bereits vor Durchführung einer bildgebenden Untersuchung – eine standardisierte Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für eine Lungenembolie ermöglichen [10, 11]. Nach Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit hängen die Durchführung eines **D-Dimer-Tests** und die Auswahl bildgebender Verfahren von den

Die Letalität hämodynamisch stabiler Patienten ohne rechtsventrikuläre Dysfunktion liegt bei <1%



**Abb. 2** ▲ Rechtsherzbelastungszeichen in der Computertomographie (CT, links) und in der transthorakalen Echokardiographie (TTE, rechts) bei einer 54-jährigen hämodynamisch instabilen Patientin mit zentraler Lungenembolie beidseits und rechtsatrialem Thrombus (Verdachtsdiagnose mittels CT, links), Diagnosesicherung mittels transoesophagealer Echokardiographie (TEE). Nach sofortiger Thrombolyse konnte die Patientin bereits nach 5 Tagen in gutem Allgemeinzustand entlassen werden

In den meisten europäischen Ländern wird die Multidetektor-CTPA als zentrale bildgebende Untersuchung im diagnostischen Algorithmus eingesetzt

Alle Patienten benötigen noch vor der endgültigen Bestätigung der Diagnose eine therapeutische Antikoagulation mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin

Eine Thrombolyse führt bei 92% der Patienten zur schnellen Auflösung der pulmonalen Obstruktion und zur Verbesserung der hämodynamischen Parameter

vor Ort vorhandenen Modalitäten ab. Zwar sind mehrere diagnostische Verfahren und Kombinationen von Untersuchungen grundsätzlich in der Lage, eine Lungenembolie zuverlässig nachzuweisen oder auszuschließen, allerdings wird in den meisten europäischen Ländern die Multidetektor-CTPA seit mehreren Jahren als zentrale bildgebende Untersuchung im diagnostischen Algorithmus eingesetzt (■ Abb. 1). Die Kernspintomographie ist (noch) nicht geeignet für den klinischen Einsatz in der Lungenemboliediagnostik [12].

### Risikoadaptierte Akuttherapie – initiale (parenterale) Antikoagulation und rekanalisierende Therapieverfahren

Unabhängig von der risikoadaptierten Einteilung benötigen alle Patienten bereits bei Formulierung der Verdachtsdiagnose „Lungenembolie“ (mittlere oder hohe klinische Wahrscheinlichkeit) noch vor der endgültigen Bestätigung der Diagnose mithilfe bildgebender Verfahren eine therapeutische Antikoagulation mit unfraktioniertem oder niedermolekularem Heparin [7, 9]. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min), bei hohem Blutungsrisiko und Hochrisiko-Lungenemboliepatienten sowie bei sehr übergewichtigen, untergewichtigen oder alten Patienten sollte dabei vorzugsweise unfraktioniertes Heparin als Bolus mit anschließender Dauerinfusion (Ziel: 1,5- bis 2,5-fache Verlängerung der aPTT) verwendet werden. Darüber hinaus sind Patienten mit Hochrisiko-Lungenembolie gefährdet durch eine hohe und frühe Mortalität und benötigen daher – neben kreislaufunterstützenden Maßnahmen – eine rekanalisierende Therapie in Form einer Thrombolyse, einer **chirurgischen Embolektomie** oder einer **kathetertechnischen Thrombusaspiration/-defragmentation** [13]. Eine Thrombolyse führt bei 92% der Patienten [14] zur schnellen Auflösung der pulmonalen Obstruktion und zur Verbesserung der hämodynamischen Parameter. Die Wirksamkeit und (relative) Sicherheit dieser Therapieform wird von 2 kürzlich publizierten, großen epidemiologischen Studien mit Patientendaten aus dem Nationwide Inpatient Sample (entsprechend einem ca. 20%igen Anteil aller Krankenhäuser der Akutversorgung in den USA) unterstützt. In einem Zehnjahreszeitraum (1998–2008) wurden mehr als 2 Mio. Patienten mit der Entlassungsdiagnose „Lungenembolie“ erfasst, etwa 3,5% dieser Patienten waren hämodynamisch instabil (Hochrisiko-Lungenembolie). Die Letalitätsrate der davon thrombolytisch behandelten Patienten war deutlich geringer als jene der Patienten, die diese Therapie nicht erhielten [relatives Risiko: 0,20, 95%-Konfidenzintervall (KI): 0,19–0,22; [15]]. Leider erhielten – trotz klarer Empfehlungen [7, 8] – nur 21.390 von 72.230 (30%) hämodynamisch instabilen Patienten Thrombolytika. Die Inzidenzrate intrazerebraler Blutungen nach Thrombolyse betrug 0,9% und war somit insgesamt niedriger als

LE-bedingtes frühes Todesrisiko		Risikomarker			Therapeutische Konsequenz
		Klinisch (Schock, Hypotonie)	RV-Dysfunktion	Myokardiale Ischämie	
Hoch	>15%	+	(+)*	(+)*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antikoagulation</li> <li>• Thrombolyse</li> <li>• interventionelle Verfahren</li> <li>• chirurgische Thrombektomie</li> </ul>
Intermediär	3–15%	–	+	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antikoagulation</li> <li>• Thrombolyse / interventionelle Verfahren (?) in ausgewählten Fällen</li> <li>• stationäre Behandlung, ggf. Intensivtherapie</li> </ul>
Niedrig	<1%	–	–	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antikoagulation</li> <li>• ambulante Behandlung / frühe Entlassung möglich (noch nicht explizit empfohlen)</li> </ul>

**Abb. 3** ▲ Risikoadaptiertes Management der akuten Lungenembolie (\* bei Vorliegen eines kardiogenen Schocks oder einer persistierenden arteriellen Hypotonie entfällt die Notwendigkeit, eine RV-Dysfunktion oder eine Myokardnekrose mittels laborchemischer Marker nachzuweisen; dies gilt auch für echokardiographische und computertomographische Befunde, sofern die bildgebenden Verfahren nicht bereits zur Diagnostik eingesetzt wurden). (Modifiziert und angepasst nach der Klassifikation der European Society of Cardiology [7]; LE Lungenembolie, RV rechtsventrikulär)

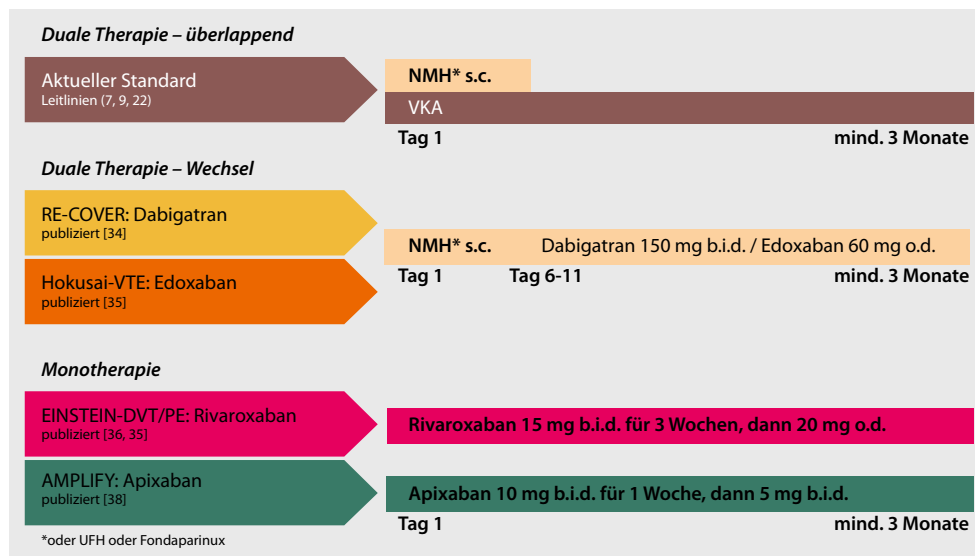
befürchtet [16]. Bei Patienten mit Nichthochrisiko-Lungenembolie wird dagegen eine Thrombolyse nicht routinemäßig empfohlen. Für die meisten dieser Patienten steht die Antikoagulation mit einem niedermolekularen Heparin (NMH) oder Fondaparinux in gewichtsadaptierter Dosierung [17] im Vordergrund der Akuttherapie; ein routinemäßiges Monitoring der Therapie durch Messung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität wird dabei nicht empfohlen. Allerdings ist auch ein Teil dieser normotensiven, scheinbar „stabilen“ Patienten durch ein erhöhtes („intermediäres“) Todes- und Komplikationsrisiko gefährdet (■ **Abb. 3**). Daher empfehlen die aktuellen Leitlinien eine weiterführende Risikostratifizierung von Nichthochrisikopatienten: Nach (klinischem) Ausschluss einer hämodynamischen Instabilität kann anhand von Markern für den Nachweis einer RV-Dysfunktion wie Echokardiographie, Computertomographie (■ **Abb. 2**) und/oder erhöhten Plasmaspiegeln der natriuretischen Peptide BNP bzw. NT-proBNP sowie anhand von Markern der myokardialen Ischämie wie den kardialen Troponinen oder H-FABP („heart-type fatty acid-binding protein“) zwischen Patienten mit intermediärem und niedrigem Risiko differenziert werden (■ **Abb. 3**).

Bisher konnte jedoch nicht eindeutig gezeigt werden, dass positive Befunde konkrete therapeutische Konsequenzen – insbesondere im Hinblick auf die Notwendigkeit akuter rekanalisierender Maßnahmen – haben könnten. Die Ergebnisse einer kleinen, randomisierten Pilotstudie (MOPETT-Studie [18]) lassen annehmen, dass durch eine niedrigdosierte thrombolytische Therapie (halbierte Alteplase-Standarddosierung im Vergleich zu Placebo) das Auftreten einer erneuten Lungenembolie und/oder einer persistierenden pulmonalen Hypertonie während der 28-monatigen Beobachtungsperiode ohne einen Anstieg signifikanter Blutungsereignisse bei Patienten mit moderater Lungenembolie reduziert werden kann. In der multizentrischen, internationalen, doppelblind randomisierten Pulmonary Embolism Thrombolysis Study (PEITHO) wird überprüft, ob normotensive Patienten mit positivem Troponintest und Nachweis einer RV-Dysfunktion in der transthorakalen Echokardiographie oder CTPA von einer frühen thrombolytischen Behandlung (Tenecteplase vs. Placebo) profitieren [19]. Nach Einschluss von 1006 Patienten ist die Rekrutierung abgeschlossen, und die Publikation der Ergebnisse wird noch in diesem Jahr erwartet. Bei erfolgloser oder absolut kontraindizierter Thrombolyse können bei Hochrisikopatienten – sowie im Rahmen von Studien

Bei Patienten mit Nichthochrisiko-Lungenembolie wird eine Thrombolyse nicht routinemäßig empfohlen

Die aktuellen Leitlinien empfehlen eine weiterführende Risikostratifizierung von Nichthochrisikopatienten

Bei erfolgloser oder absolut kontraindizierter Thrombolyse können bei Hochrisikopatienten operative oder interventionelle Rekanalisationsverfahren angewendet werden



**Abb. 4** ▲ Etablierte und neue Antikoagulationsstrategien bei Lungenembolie (NMH niedermolekulares Heparin, VKA Vitamin-K-Antagonist, UFH unfractioniertes Heparin)

und in selektionierten Einzelfällen auch bei normotensiven Patienten mit intermediärem Risiko (■ **Abb. 3**) – operative oder interventionelle Rekanalisationsverfahren angewendet werden. Interventionelle Maßnahmen wie **Thrombusdefragmentation**, **reolytische Thrombektomie**, **Aspirationsthrombektomie** oder **Rotationsthrombektomie** wurden in den letzten Jahren technisch weiterentwickelt und optimiert. Obwohl die vorhandene Evidenz noch auf unkontrollierten Daten und auf der Erfahrung einzelner Zentren basiert, zeigten sich in einer Metaanalyse von 29 retrospektiven und 6 prospektiven Patientenserien erfolgversprechende Ergebnisse [20]. Das Konzept eines Hybridverfahrens, nämlich einer ultraschallverstärkten, katheterassistierten, niedrigdosierten (sog. pharmakomechanischen) Thrombolyse, wird derzeit in 2 multizentrischen klinischen Studien, einer randomisierten Studie in Europa und einer einarmigen Studie in den USA (NCT01166997 bzw. NCT01513759), untersucht.

## Sekundärprävention

Patienten mit Lungenembolie sind gefährdet durch ein hohes Risiko für ein Lungenembolierезidiv und die damit assoziierte Morbidität und Mortalität. In einer Kohortenstudie mit 1626 Patienten mit proximaler Beinvenenthrombose oder Lungenembolie betrug die kumulative Inzidenz für ein Rezidiv 11% nach 1 Jahr, 20% nach 3 Jahren, 29% nach 5 Jahren und 40% nach 10 Jahren [21].

Nach den aktuellen Leitlinien [7, 9, 22] sollte die therapeutische orale Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten so schnell wie möglich (bestenfalls am ersten Tag) begonnen werden (■ **Abb. 4**). Die überlappende Therapie mit unfractioniertem Heparin, niedermolekularen Heparinen oder Fondaparinux sollte für mindestens 5 Tage fortgeführt und erst nach Erreichen eines INR von mindestens 2,0 an 2 aufeinander folgenden Tagen beendet werden.

**Cavafilter** können (ergänzend) zur Primär- und Sekundärprävention einer Lungenembolie eingesetzt werden, allerdings bleiben ihre Wirksamkeit und ihre Sicherheit umstritten. So erlitten in einer Metaanalyse von Studien zu verschiedenen Antikoagulationsschemata nur 0,3–1,3% der Patienten in den ersten 3 Monaten unter therapeutischer Antikoagulation mit Heparin oder Vitamin-K-Antagonisten eine erneute Lungenembolie [23]. Andererseits könnte – unterstützt durch kürzlich publizierte epidemiologische Daten – die Kombination einer thrombolytischen Behandlung mit einem Cavafilter die Akutletalität instabiler Patienten mit Lungenembolie deutlich senken [15, 24]. Insgesamt beschränkt sich jedoch aktuell die Indikation für (passagere) Cavafilter auf Patienten mit absoluter Kontraindikation gegen eine therapeutische Antikoagulation oder auf jene, die trotz adäquat dosierter Antikoagulation ein symptomatisches Rezidiv erleiden [22].

Aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit waren (und sind) Vitamin-K-Antagonisten die weltweit am häufigsten eingesetzten Präparate zur therapeutischen Antikoagulation. Durch die Therapie mit

Patienten mit Lungenembolie sind gefährdet durch ein hohes Risiko für ein Lungenembolierезidiv

Vitamin-K-Antagonisten sind die weltweit am häufigsten eingesetzten Präparate zur therapeutischen Antikoagulation

**Tab. 1** Pharmakologische Eigenschaften der neuen oralen Antikoagulanzen

Parameter	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Zielmolekül	Thrombin	Faktor Xa	Faktor Xa	Faktor Xa
Orale Bioverfügbarkeit (%)	6,5	66	50	50
Prodrug	Ja	Nein	Nein	Nein
T <sub>½</sub> (h)	12–14	5–13	12	8–10
T <sub>max</sub> (h)	0,5–2	2–4	3–4	1–2
Plasmaproteinbindung (%)	35	92–95	87	40–59
Dosierung (Therapie der VTE)	150 mg b.i.d. (nicht zugelassen)	15 mg b.i.d. in den ersten 3 Wochen, dann 20 mg od	5 mg b.i.d. (nicht zugelassen)	60 mg o.d. (nicht zugelassen)
Renale Elimination (%)	85	33	27	35
Anpassung an die C <sub>cr</sub>	Keine Dosisanpassung bis C <sub>cr</sub> 30 ml/min, jedoch wenn Alter ≥80 Jahre, bei hohem Blutungsrisiko oder bei Einnahme von Verapamil (RE-LY); KI wenn C <sub>cr</sub> <30 ml/min	Erwägung Reduktion der Erhaltungsdosis nur bei hohem Blutungsrisiko, wenn C <sub>cr</sub> 15–49 ml/min; KI wenn C <sub>cr</sub> <15 ml/min	Dosisreduktion wenn C <sub>cr</sub> 15–29 ml/min oder wenn 2 der folgenden Kriterien: Kreatinin ≥1,5 mg/dl, Alter ≥80 Jahre, Körpergewicht ≤60 kg; KI wenn C <sub>cr</sub> <15 ml/min	Dosisreduktion wenn C <sub>cr</sub> 50–30 ml/min oder Körpergewicht <60 kg (ENGAGE AF-TIMI 48); KI wenn C <sub>cr</sub> <30 ml/min
Anpassung an die Leberfunktion	KI wenn Leberenzyme >2-fach erhöht	KI bei Lebererkrankung mit Koagulopathie einschließlich Leberzirrhose Child-Pugh B und C	KI bei Lebererkrankung mit Koagulopathie, Vorsicht bei leichter/mäßiger Leberfunktionsstörung und wenn Leberenzyme >2-fach erhöht	KI bei schwerer Lebererkrankung oder wenn Leberenzyme >1,5-fach erhöht
Wechselwirkungen	KI zusammen mit starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren <sup>a</sup> oder Dronedaron; nicht empfohlen zusammen mit starken CYP3A4- und P-gp-Induktoren <sup>b</sup> ; Vorsicht bei Verapamil, Amiodaron, Chinidin	Nicht empfohlen zusammen mit starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren <sup>a</sup> ; Vorsicht bei starken CYP3A4- und P-gp-Induktoren <sup>b</sup>	Nicht empfohlen zusammen mit starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren <sup>a</sup> ; Vorsicht bei starken CYP3A4- und P-gp-Induktoren <sup>b</sup>	KI zusammen mit starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren <sup>a</sup>

b.i.d. „Bis in die“, 2-mal täglich; C<sub>cr</sub> Kreatinin-Clearance; CYP3A4 Cytochrom P450 3A4; KI kontraindiziert; o.d. „once daily“, 1-mal täglich; P-gp P-Glykoprotein; T<sub>½</sub> Halbwertszeit; T<sub>max</sub> Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration.

<sup>a</sup> Dazu gehören Azolantimykotika und HIV-Protease-Inhibitoren.

<sup>b</sup> Dazu gehören z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Johanniskraut.

einem Vitamin-K-Antagonisten kann die Rezidivrate um bis zu 90% reduziert werden, die NNT („number needed to treat“) beträgt nur 9 [25]. Ihre Anwendung ist jedoch oft limitiert durch

1. ihr enges therapeutisches Fenster,
2. Medikamenten- und Nahrungsmittelinteraktionen,
3. inter- und intraindividuelle Wirkungsunterschiede sowie
4. die variable Pharmakokinetik und -dynamik und die damit verbundene Notwendigkeit der Dosisanpassung inklusive Monitoring (INR-Messung).

Demzufolge überrascht es nicht, dass Vitamin-K-Antagonisten für ein Drittel aller Krankenhauseinweisungen aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen verantwortlich sind [26] und in der klinischen Praxis noch immer zu selten eingesetzt werden [27]. Durch die Anbindung von Patienten an

Die Dauer der therapeutischen Antikoagulation ist abhängig zu machen vom individuellen Risikoprofil des Patienten

Bei Patienten mit Krebserkrankung wird empfohlen, die therapeutische Antikoagulation für die Dauer der aktiven Erkrankung fortzuführen

Antikoagulationszentren und die Schulung zur INR-Selbstmessung (z. B. CoaguChek®) kann die Effektivität der Therapie verbessert werden [28, 29]. Die Dauer der therapeutischen Antikoagulation ist abhängig zu machen vom individuellen Risikoprofil des Patienten, sollte jedoch mindestens 3 Monate betragen [7, 9, 22]. Die Identifizierung von Patienten, die eine längere therapeutische Antikoagulation benötigen, ist derzeit eine der größten Herausforderung bei der Behandlung von Patienten mit Lungenembolie. Verschiedene Risikofaktoren für das erneute Auftreten einer venösen Thromboembolie (wie z. B. männliches Geschlecht, proximale Lokalisation der Thromben, erhöhte D-Dimer-Level [30]) sind bekannt, als stärkster Risikofaktor gilt jedoch ein „idiopathisches/unproviziertes“ Primäreignis [21, 30], sodass von den aktuellen Leitlinien für diese Patienten eine Fortführung der therapeutischen Antikoagulation für unbestimmte Zeit empfohlen wird, wenn ein niedriges Blutungsrisiko besteht und eine stabile Einstellung mit einem Vitamin-K-Antagonisten erreicht werden kann (Risiko-Nutzen-Abwägung). Bei Identifikation eines transienten (reversiblen) Risikofaktors (Auslösefaktors) wie beispielsweise nach Operation oder Schwangerschaft kann die Dauer der therapeutischen Antikoagulation auf 3 Monate beschränkt werden. Patienten mit Krebserkrankung haben häufig im Rahmen ihrer Grunderkrankung per se eine gesteigerte Hämostase und einen hyperkoagulatorischen Status, sodass empfohlen wird, die therapeutische Antikoagulation für die Dauer der aktiven Erkrankung fortzuführen [9, 22]. Dabei wird – nach aktueller Datenlage – angesichts der im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten höheren Wirksamkeit bei vergleichbarem Sicherheitsprofil [31] über die ersten 3 bis 6 Monate niedermolekularen Heparinen der Vorzug gegeben [9].

## Neue orale Antikoagulanzen zur Therapie und Sekundärprophylaxe der Lungenembolien

Die spezifischen Inhibitoren der aktivierten Gerinnungsfaktoren II (Dabigatran) und X (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) werden als neue orale Antikoagulanzen (NOAK) zusammengefasst. Sie zeichnen sich durch einen schnellen Wirkungseintritt nach Einnahme, einen stabilen, berechenbaren Antikoagulationseffekt und ein – verglichen mit den Vitamin-K-Antagonisten – niedrigeres Potenzial für Wechselwirkungen mit der Nahrung oder mit anderen Medikamenten aus (■ **Tab. 1**). In der Regel ist weder eine Anpassung der Dosis noch ein Monitoring der Gerinnungshemmung erforderlich. Allerdings gibt es derzeit (noch) keine spezifischen Antidote und beschränkte Möglichkeiten, in der klinischen Routine den Antikoagulationseffekt laborchemisch zu messen. „Klassische“ Gerinnungstests wie die Thrombinzeit (TZ) oder die Thromboplastinzeit (Quick) können lediglich bei Messwerten im Referenzbereich einen Hinweis für das Nichtvorhandensein einer therapeutischen Wirkung eines NOAK geben [32, 33].

Eine Übersicht der publizierten und laufenden klinischen Studien zum Einsatz neuer oraler Antikoagulanzen zur Therapie und Sekundärprävention der venösen Thromboembolie ist in ■ **Tab. 2** dargestellt:

- In der *RE-COVER-Studie* wurde bei 2564 Patienten mit Beinvenenthrombose (69% der eingeschlossenen Patienten) oder Lungenembolie der Thrombininhibitor *Dabigatran* (150 mg 2-mal/Tag) mit Warfarin verglichen [34]. Alle Patienten erhielten initial eine parenterale Antikoagulation (in der Regel mit Enoxaparin) über im Mittel 10 Tage. In Hinblick auf den primären Wirksamkeitsendpunkt (symptomatisches oder tödliches Rezidiv einer venösen Thromboembolie innerhalb von 6 Monaten) war *Dabigatran* der Standardtherapie nicht unterlegen (2,4% vs. 2,1%;  $p < 0,001$ ). Größere Blutungen traten bei 1,6% der Patienten unter *Dabigatran* auf verglichen mit 1,9% unter Standardtherapie.
- Erst kürzlich wurden die Ergebnisse der *RE-MEDY-* und der *RE-SONATE-Studie* publiziert [35], in der Patienten nach abgeschlossener mindestens 3-monatiger therapeutischer Antikoagulation nach venöser Thromboembolie zu *Dabigatran* versus Warfarin (*RE-MEDY*) oder *Dabigatran* versus Placebo (*RE-SONATE*) randomisiert und weitere 6 bis 36 Monate behandelt wurden.
- In der *RE-MEDY-Studie* war *Dabigatran* (150 mg 2-mal/Tag) einer Behandlung mit Warfarin für die Prophylaxe einer erneuten venösen Thromboembolie nicht unterlegen [1,8% vs. 1,3%; Hazard-Ratio (HR): 1,44; 95%-KI: 0,78–2,64;  $p = 0,01$ ]. Patienten, die mit *Dabigatran* behandelt wurden, hatten ein niedrigeres Risiko für schwere oder klinisch relevante Blutungen verglichen mit Warfarin (5,6% vs. 10,2%; HR: 0,54; 95%-KI: 0,41–0,71;  $p < 0,001$ ).

**Tab. 2** Publierte und laufende klinische Studien zum Einsatz neuer oraler Antikoagulanzen zur Therapie und Sekundärprävention der venösen Thromboembolie

Substanz	Phase-III-Studie	Indikation	Vergleichsgruppe	Status (Oktober 2013)
Dabigatran	RE-COVER	Therapie der objektiv bestätigten symptomatischen LE und/oder TVT	Parenterales Antikoagulans/VKA	Beendet, publiziert [34]
	RE-COVER II (NCT00680186)	Therapie der objektiv bestätigten symptomatischen LE und/oder TVT	Parenterales Antikoagulans/VKA	Ergebnisse vorgestellt (Publikation erwartet)
	RE-SONATE	Langzeitrezidivprophylaxe nach 6-bis 18-monatiger VKA-Therapie	Placebo	Beendet, publiziert [35]
	RE-MEDY	Langzeitrezidivprophylaxe nach 3- bis 12-monatiger Antikoagulation	VKA (doppelblind)	Beendet, publiziert [35]
Rivaroxaban	EINSTEIN-DVT	Therapie der objektiv bestätigten TVT ohne symptomatische LE	Enoxaparin/VKA („open-label“)	Beendet, publiziert [38]
	EINSTEIN-PE	Therapie der objektiv bestätigten LE mit oder ohne symptomatische TVT	Enoxaparin/VKA („open-label“)	Beendet, publiziert [37]
	EINSTEIN-EXT	Langzeitrezidivprophylaxe nach 6- oder 12-monatiger Rivaroxaban- oder VKA-Therapie	Placebo	Beendet, publiziert [38]
Apixaban	AMPLIFY	Therapie der objektiv bestätigten symptomatischen LE und/oder TVT	Enoxaparin/VKA (doppelblind)	Beendet, publiziert [39]
	AMPLIFY-EXT	Langzeitrezidivprophylaxe nach Abschluss der beabsichtigten Therapie für TVT oder LE	2 Dosierungen von Apixaban vs. Placebo	Beendet, publiziert [40]
Edoxaban	HOKUSAI-VTE	Therapie der objektiv bestätigten symptomatischen LE und/oder TVT	Parenterales Antikoagulans/VKA	Beendet, publiziert [36]

LE Lungenembolie, TVT tiefe Venenthrombose, VKA Vitamin-K-Antagonist, VTE venöse Thromboembolie.

- In der *RE-SONATE-Studie* war Dabigatran (150 mg 2-mal/Tag) einer Behandlung mit Placebo für die Prophylaxe einer erneuten venösen Thromboembolie überlegen (0,4% vs. 5,6%; HR: 0,08; 95%-KI: 0,02–0,025;  $p < 0,001$ ). Jedoch war die Behandlung mit Dabigatran im Vergleich zu Placebo mit einem höheren Risiko für schwere oder klinisch relevante Blutungen (5,3% vs. 1,8%; HR: 3,92; 95%-KI: 1,52–5,60;  $p = 0,001$ ) assoziiert.
- Das Therapiekonzept des direkten Wechsels von der initialen parenteralen Antikoagulation auf ein neues orales Antikoagulanz wurde auch in Zusammenhang mit dem Faktor-Xa-Inhibitor *Edoxaban* getestet (*HOKUSAI-VTE-Studie*; ■ **Tab. 2**, ■ **Abb. 4**, [36]). In diese Studie konnten 4921 Patienten mit tiefer Venenthrombose und 3319 Patienten mit Lungenembolie eingeschlossen und 1:1 doppelblind zu Edoxaban oder Warfarin für 3–12 Monate randomisiert werden. Hinsichtlich der Effektivität war Edoxaban nicht unterlegen: 3,5% der Patienten im Warfarinarm erreichten den primären Effektivitätspunkt (erneute symptomatische letale oder nichtletale venöse Thromboembolie) verglichen mit 3,2% im Edoxabanarm (HR: 0,89; 95%-KI: 0,70–1,13;  $p < 0,001$ ). Hinsichtlich klinisch relevanter Blutungen konnte eine Überlegenheit für Edoxaban gezeigt werden: 10,3% der Patienten im Warfarinarm erreichten den primären Sicherheitsendpunkt verglichen mit 8,5% im Edoxabanarm (HR: 0,81; 95%-KI: 0,71–0,94;  $p = 0,004$ ). In einer Subanalyse der 938 Lungenemboliepatienten mit RV-Dysfunktion (definiert als NT-proBNP  $\geq 500$  pg/ml) erreichten 3,3% der Patienten im Edoxabanarm den primären Effektivitätspunkt verglichen mit 6,2% im Warfarinarm (HR: 0,52; 95%-KI: 0,28–0,98).
- Die Effektivität und Sicherheit einer (Mono-)Therapie mit dem oralen Faktor-Xa-Inhibitor *Rivaroxaban* – ohne initiale parenterale Antikoagulation – im Vergleich zur Standardtherapie (niedermolekulares Heparin, gefolgt von Warfarin) wurde in der *EINSTEIN-PE-Studie* untersucht [37]. Insgesamt wurden 4832 Patienten in die Studie eingeschlossen und „open-label“ randomisiert. Der primäre Endpunkt (rezidivierende venöse Thromboembolie oder VTE-bedingter Tod innerhalb von 6 Monaten) wurde von 2,1% der Patienten im Rivaroxabanarm verglichen mit 1,8% im Standardtherapiearm erreicht, sodass die Nichtunterlegenheit des neuen Regimes bestätigt werden konnte ( $p = 0,003$ ). Klinisch relevante Blutungen traten insgesamt bei 10,3% der Patienten unter Rivaroxaban versus 11,4% unter Standardtherapie auf ( $p = 0,023$  für Nichtunterlegenheit); allerdings waren schwere Blutungen unter Rivaroxaban nur halb so häufig (1,1% vs. 2,2%;  $p = 0,003$  für Überlegenheit). Seit November 2012 ist Rivaroxaban (15 mg 2-mal/Tag in den ersten 3 Wochen, anschließend 20 mg 1-mal/Tag) als orale Monotherapie (ohne die Notwendigkeit einer parenteralen Antikoagulation) für die Behandlung der Lungenembolie zugelassen. Für die Behandlung der tiefen Beinvenenthrombose war die Substanz bereits 2011 auf der Basis der Ergebnisse der *EINSTEIN-DVT-Studie* [38] zugelassen worden.

- In der *EINSTEIN-EXT-Studie* [38] konnte darüber hinaus demonstriert werden, dass die Fortführung einer therapeutischen Antikoagulation mit Rivaroxaban 20 mg 1-mal täglich verglichen mit Placebo nach Abschluss einer initialen 6- oder 12-monatigen therapeutischen Antikoagulation nach venöser Thromboembolie effektiv und sicher ist. Durch die Behandlung mit Rivaroxaban wurde eine 82%ige Reduktion des relativen Risikos erzielt (HR: 0,184; 95%-KI: 0,086–0,391;  $p < 0,0001$ ; NNT: 15) bei lediglich 0,7% schweren Blutungen im Rivaroxabanarm ( $p = 0,11$ ; NNH: 139).
- Das Konzept der oralen Monotherapie zur Therapie der venösen Thromboembolie wurde auch mit dem oralen Faktor-Xa-Inhibitor *Apixaban* getestet (Efficacy and Safety Study of Apixaban for the Treatment of Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism, AMPLIFY-Studie; **Tab. 2**, **Abb. 4**, [39]). In dieser Studie wurden 5395 Patienten mit venöser Thromboembolie doppelblind zu Warfarin versus Apixaban randomisiert und 6 Monate behandelt. Insgesamt erreichten 2,3% der Patienten im Apixabanarm den primären Endpunkt (erneute venöse Thromboembolie oder VTE-bedingter Tod) verglichen mit 2,7% der Patienten im Warfarinarm ( $p < 0,001$  für Nichtunterlegenheit). Bemerkenswerterweise traten schwere Blutungen lediglich bei 0,6% der mit Apixaban behandelten Patienten auf, verglichen mit 1,8% der mit Warfarin behandelten Patienten (Relatives Risiko: 0,31;  $p < 0,001$  für Überlegenheit). Die *AMPLIFY-EXT-Studie* [40], in der 2482 Patienten nach Beendigung einer 6- oder 12-monatigen Antikoagulation nach venöser Thromboembolie zu Apixaban 2,5 mg 2-mal täglich, Apixaban 5 mg 2-mal täglich oder Placebo randomisiert und weitere 12 Monate behandelt wurden, deutet auf eine effektive und sichere Anwendbarkeit dieses NOAK in der Langzeitsekundärprophylaxe hin. Beide Apixabandosen waren dem Placebo hinsichtlich des primären Endpunkts überlegen (je 1,7% für beide Apixabandosen vs. 8,8% in der Placebogruppe;  $p$  jeweils  $< 0,001$ ) bei vergleichbarer Inzidenz von schweren Blutungen (Apixaban 2,5 mg: 0,2%; Apixaban 5 mg: 0,1%; Placebo: 0,5%).

### Thrombozytenaggregationshemmer – eine Alternative für die Langzeitsekundärprophylaxe nach Lungenembolie?

Das Risiko für eine erneute VTE bleibt auch mehrere Jahre nach dem Initialereignis (insbesondere nach „idiopathischem/unprovoziertem“) erhöht. Andererseits ist eine therapeutische Antikoagulation mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert. Aufgrund dieser „Zwickmühle“ wurden 2 große randomisierte Studien initiiert und kürzlich publiziert, in denen die Effektivität und die Sicherheit einer Langzeitsekundärprophylaxe mit Acetylsalizylsäure (ASS) bei Patienten mit Lungenembolie überprüft wurde.

- In der Aspirin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism (the Warfarin and Aspirin [WARFASA]) Study [41] wurden 402 Patienten nach einer „unprovozierten“ VTE und 6- bis 18-monatiger therapeutischer Antikoagulation zu 100 mg ASS versus Placebo für weitere 2 Jahre doppelblind randomisiert. Während der Beobachtungszeit (Median: 24,6 Monate) erlitten 28 von 205 Patienten (6,6%), die mit ASS behandelt wurden, eine erneute VTE verglichen mit 43 von 197 Patienten (11,2%), die Placebo erhalten hatten (HR: 0,58; 95%-KI: 0,36–0,93).
- In der ASPIRE (Aspirin to Prevent Recurrent Venous Thromboembolism)-Studie [42] wurden 822 Patienten mit „unprovozierter“ VTE nach initialer therapeutischer Antikoagulation zu 100 mg ASS versus Placebo für weitere 4 Jahre randomisiert. Während der Beobachtungszeit (im Median 37,2 Monate) erlitten 57 von 411 Patienten (4,8%/Jahr), die mit ASS behandelt wurden, eine erneute VTE verglichen mit 73 von 411 Patienten (6,5%/Jahr), die Placebo erhalten hatten (HR: 0,74; 95%-KI: 0,52–1,05;  $p = 0,09$ ). Während kein signifikanter Effekt für die Reduktion des primären Endpunkts beobachtet werden konnte, zeigte sich eine Reduktion der Rate des kombinierten sekundären Endpunkts (erneute VTE, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod; HR: 0,66; 95%-KI: 0,48–0,92;  $p = 0,01$ ).

In beiden Studien wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Auftretens von schweren Blutungen beobachtet.

Zusammenfassend deuten diese Studienergebnisse darauf hin, dass ASS bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko oder sonstigen Kontraindikationen für eine therapeutische Antikoagulation mittels Vitamin-K-Antagonisten eine Alternative für die Langzeitsekundärprophylaxe (jedoch erst nach initialer Phase der therapeutischen Antikoagulation über  $\geq 3$  Monate) darstellen könnte. Allerdings

Das Risiko für eine erneute VTE bleibt auch mehrere Jahre nach dem Initialereignis erhöht

Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko oder sonstigen Kontraindikationen für eine therapeutische Antikoagulation mittels Vitamin-K-Antagonisten könnte ASS eine Alternative für die Langzeitsekundärprophylaxe darstellen

zeigen die bereits erwähnten Studien RE-MEDY, RE-SONATE [35], EINSTEIN-EXT [38] und AMPLIFY-EXT [40], dass die neuen oralen Antikoagulanzen eine deutlich wirksamere Sekundärprophylaxe mit ebenfalls geringem Blutungsrisiko gewährleisten können. Die Anwendung von ASS zur Langzeitsekundärprophylaxe der VTE kann daher derzeit nur in Ausnahmefällen empfohlen werden.

## Ambulante Therapie der Lungenembolie

Während der letzten Jahre hat die Optimierung von Risikostratifizierungsstrategien zur Identifizierung von Patienten mit niedrigem Risiko großes Interesse erfahren und zunehmend an Bedeutung gewonnen. Durch die Entwicklung und Validierung von klinischen Scores wie beispielsweise dem

**Pulmonary Embolism Severity Index (PESI; [43])** und seiner simplifizierten Version (**sPESI; [44]**) können Patienten mit einem lungenembolieassoziierten Letalitätsrisiko von etwa 1% während der Akutphase identifiziert werden. Darüber hinaus können durch die Entwicklung hochsensitiver Messverfahren für die kardialen Troponine mit normalbevölkerungsoptimierten Cut-off-Werten Lungenemboliepatienten mit niedrigem Risiko zuverlässig identifiziert werden [45, 46].

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2009 [47], in der die Ergebnisse von 11 Beobachtungsstudien mit unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien zusammengefasst wurden, kam seinerzeit zu der Schlussfolgerung, dass die ambulante Behandlung einer Subgruppe von hämodynamisch und respiratorisch stabilen Lungenemboliepatienten sicher sein könnte, betonte jedoch, dass die Evidenz von unzureichender Qualität sei. Seither sind 4 weitere, zum Teil randomisierte klinische Studien publiziert worden, in denen die ambulante Behandlung von Niedrigrisikopatienten untersucht wurde [48, 49, 50, 51]. Auch diese Studien unterschieden sich teilweise erheblich hinsichtlich der Einschlusskriterien (klinische Scores, Biomarker), die (umfangreichen) Ausschlusskriterien waren jedoch vergleichbar. Zusammenfassend erscheint die ambulante Behandlung ausgewählter hämodynamisch stabiler Patienten (ca. 25% aller Patienten mit Lungenembolie) sicher, wie auch durch eine kürzlich publizierte Metaanalyse von 13 Studien mit 1657 Patienten [52] bestätigt werden konnte. Die Kriterien zur Identifizierung dieser Subpopulation sowie die optimale Behandlungsstrategie sind allerdings noch einheitlich zu definieren.

## Fazit für die Praxis

- Die Diagnostik und Therapie der akuten Lungenembolie basiert auf risikoadaptierten Algorithmen, um ein an die Dringlichkeit der Situation angepasstes Vorgehen zu ermöglichen.
- Derzeit befinden sich die Strategien zur Risikostratifizierung und die risikoadaptierten diagnostischen und therapeutischen Algorithmen in einer Phase des Umbruchs, und für die neuen europäischen Leitlinien, die im Jahr 2014 erscheinen sollen, werden umfangreiche Veränderungen unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage erwartet.
- In folgenden Bereichen werden neue Studiendaten Einfluss finden:
  - Stellenwert der Thrombolysen bei normotensiven Patienten mit „intermediärem“ Risiko,
  - interventionelle Hybridverfahren zur pharmakomechanischen lokalen Thrombolysen,
  - neue orale Antikoagulanzen in Therapie und (verlängerter) Sekundärprävention,
  - ambulante Behandlung von Patienten mit niedrigem Risiko.

## Korrespondenzadresse

**Dr. M. Lankeit**  
 Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH),  
 Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
 Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz  
 mareike.lankeit@unimedizin-mainz.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** S. Konstantinides erhält Vortrags-/Beraterhonorare von Bayer Vital, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb-Pfizer und Daiichi Sankyo. M. Lankeit erhält Vortrags-/Beraterhonorare von Pfizer Pharma GmbH und Bayer Vital. Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ (2006) Massive pulmonary embolism. *Circulation* 113:577–582
2. Wood KE (2002) The presence of shock defines the threshold to initiate thrombolytic therapy in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 28:1537–1546
3. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A et al (1997) Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 30:1165–1171
4. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P et al (2000) Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 101:2817–2822
5. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A et al (1997) Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 77:346–349
6. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A et al (1997) Echocardiographic Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 134:479–487
7. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides SV et al (2008) Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 29:2276–2315
8. Jaff MR, McMurry MS, Archer SL et al (2011) 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* 123:1788–1830
9. Hach-Wunderle V (2010) Interdisziplinäre S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Bein- und Beckenvenenthrombose und der Lungenembolie. *Vasa* 39:1–39
10. Wells PS, Anderson DR, Rodger M et al (2001) Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 135:98–107
11. Le Gal G, Righini M, Roy PM et al (2006) Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 144:165–171
12. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE et al (2010) Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 152:434–443
13. Konstantinides S, Goldhaber SZ (2012) Pulmonary embolism: risk assessment and management. *Eur Heart J* 33(24):3014–3022
14. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC et al (2006) Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 129:1043–1050
15. Stein PD, Matta F (2012) Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med* 125:465–470
16. Stein PD, Matta F, Steinberger DS, Keyes DC (2012) Intracerebral hemorrhage with thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism. *Am J Med* 125:50–56
17. Hach-Wunderle V (2005) Interdisziplinäre S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Bein- und Beckenvenenthrombose und der Lungenembolie. *Vasa* 34(Suppl 66):1–24
18. Sharifi M, Bay C, Skrocki L et al (2012) Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the „MOPETT“ Trial). *Am J Cardiol* 111:273–277
19. The PEITHO Steering Committee (2012) Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Am Heart J* 163:33–38
20. Kuo WT, Gould MK, Louie JD et al (2009) Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 20:1431–1440
21. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A et al (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* 92:199–205
22. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al (2012) Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141:e419S–e494S
23. Carrier M, Le GG, Wells PS, Rodger MA (2010) Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 152:578–589
24. Stein PD, Matta F, Keyes DC, Willyerd GL (2012) Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism. *Am J Med* 125:478–484
25. Kearon C, Gent M, Hirsh J et al (1999) A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 340:901–907
26. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL (2011) Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 365:2002–2012
27. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C et al (2007) Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 115:2689–2696
28. Heneghan C, Ward A, Perera R et al (2012) Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 379:322–334
29. Witt DM, Sadler MA, Shanahan RL et al (2005) Effect of a centralized clinical pharmacy anticoagulation service on the outcomes of anticoagulation therapy. *Chest* 127:1515–1522
30. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA (2010) Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation* 121:1630–1636
31. Hull RD, Pineo GF, Brant RF et al (2006) Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 119:1062–1072
32. Koscielny J, Beyer-Westendorf J, von Heymann C et al (2012) Risk of bleeding and haemorrhagic complication with rivaroxaban – periprocedural management of haemostasis. *Hämostaseologie* 32:287–293
33. Spannagl M, Bauersachs R, Debus ES et al (2012) Dabigatran therapy – perioperative management and interpretation of coagulation tests. *Hämostaseologie* 32:294–305
34. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al (2009) Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 361:2342–2352
35. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al (2013) Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 368:709–718
36. The Hokusai-VTE investigators (2013) Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* [Epub ahead of print]
37. Buller HR, Prins MH, Lensin AW et al (2012) Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 366:1287–1297
38. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al (2010) Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 363:2499–2510
39. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al; AMPLIFY Investigators (2013) Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 369:799–808
40. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al (2012) Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 368:699–708
41. Becattini C, Agnelli G, Schenone A et al (2012) Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 366:1959–1967
42. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K et al (2012) Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 367:1979–1987
43. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA et al (2005) Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 172:1041–1046
44. Jimenez D, Aujesky D, Moores L et al (2010) Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 170:1383–1389
45. Lankeit M, Jimenez D, Kostribiec M et al (2011) Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 124:2716–2724
46. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J et al (2010) Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 31:1836–1844
47. Squizzato A, Galli M, Dentali F, Ageno W (2009) Outpatient treatment and early discharge of symptomatic pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Respir J* 33:1148–1155
48. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F et al (2011) Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 378:41–48
49. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D et al (2011) Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 9:1500–1507
50. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ et al (2010) Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost* 8:1235–1241
51. Otero R, Uresandi F, Jimenez D et al (2010) Home treatment in pulmonary embolism. *Thromb Res* 126:e1–e5
52. Zondag W, Kooiman J, Klof F et al (2012) Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J* 42:134–44

# CME-Fragebogen

## Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: [springermedizin.de/eAkademie](http://springermedizin.de/eAkademie)
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

### ? Eine weiterführende Risikostratifizierung (mittels laborchemischer Biomarker wie Troponine oder natriuretischer Peptide bzw. mittels bildgebender Verfahren wie Echokardiographie oder CTPA) von normotensiven Patienten mit akuter Lungenembolie ...

- erfordert bei pathologischen Befunden (erhöhte Biomarker und/oder Zeichen der Rechtsherzbelastung) zwingend die unverzügliche Durchführung einer rekanalisierenden Therapie (Thrombolyse oder operative/interventionelle Verfahren).
- hat nach den aktuellen Leitlinien keine zwingenden therapeutischen Konsequenzen (wie z. B. eine Thrombolyse), identifiziert jedoch Patienten mit einem erhöhten Letalitätsrisiko während der Akutphase.
- ist nur dann hilfreich, wenn der Durchmesser des rechten Ventrikels in der Computertomographie bestimmt werden kann.
- erfordert immer die Anwendung von klinischen Scores wie dem PESI.
- erfordert die Durchführung einer Rechtsherzkatheteruntersuchung.

### ? Bei einem Patienten mit Lungenembolie auf dem Boden einer aktiven Krebserkrankung ...

- ist eine Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten über 3 bis maximal 6 Monate durchzuführen.
- ist eine thrombolytische Behandlung aufgrund des hohen Blutungsrisikos immer kontraindiziert.
- sollten in den ersten Monaten niedermolekulare Heparine aufgrund ihrer höheren Wirksamkeit im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten bevorzugt werden.
- sind niedermolekulare Heparine zu vermeiden, da das Risiko einer heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) hoch ist.

- sind neue orale Antikoagulanzen wie Rivaroxaban oder Dabigatran die Therapie der ersten Wahl.

### ? Welche Aussage zur Therapie der Lungenembolie mit den neuen oralen Antikoagulanzen ist zutreffend?

- Bei der Therapie mit Rivaroxaban muss zwingend initial eine therapeutische Antikoagulation mit einem niedermolekularen Heparin, unfractioniertem Heparin oder Fondaparinux erfolgen.
- Apixaban ist für die Behandlung der Lungenembolie zugelassen.
- Bei der Therapie mit Rivaroxaban ist eine regelmäßige Kontrolle der Gerinnungsparameter (INR und aPTT) notwendig.
- Rivaroxaban ist für die Behandlung der Lungenembolie zugelassen.
- In der EINSTEIN-PE-Studie war Rivaroxaban Warfarin hinsichtlich des Auftretens von schweren Blutungen unterlegen.

### ? Die Risikostratifizierung von Patienten mit Lungenembolie ...

- darf erst nach definitiver Bestätigung der Diagnose erfolgen.
- wird nur für hämodynamisch stabile Patienten empfohlen.
- ermöglicht die Einteilung in 5 Risikogruppen.
- ermöglicht die Anwendung von risikoadaptierten diagnostischen Algorithmen.
- hat keine therapeutische Konsequenz.

### ? Welches der folgenden Tools findet für die Risikostratifizierung von hämodynamisch stabilen Patienten mit Lungenembolie keine Anwendung?

- Troponin T
- Transthorakale Echokardiographie
- Computertomographie
- D-Dimere
- NT-proBNP

### ? Die initiale Akuttherapie von Patienten mit Lungenembolie ...

- sollte immer mit unfractioniertem Heparin erfolgen.
- beinhaltet für hämodynamisch instabile Patienten eine rekanalisierende Therapie.
- darf erst bei Bestätigung der Verdachtsdiagnose „akute Lungenembolie“ mittels bildgebenden Verfahren initiiert werden.
- basiert auf der sofortigen Anwendung von Vitamin-K-Antagonisten.
- beinhaltet lediglich symptomatische Therapiemaßnahmen (Sauerstoffgabe, Analgetika).

### ? Bei Patienten mit mittlerem Risiko (Nachweis einer RV-Dysfunktion oder einer myokardialen Ischämie) ...

- ist eine Thrombolyse kontraindiziert.
- sollte eine Thrombolyse nur mit niedrigdosierter Alteplase erfolgen (MOPETT-Studie).
- sollte die pharmakomechanische Thrombolyse (interventionelles Hybridverfahren) immer der systemischen Thrombolyse vorgezogen werden.
- werden der Nutzen und die Sicherheit einer thrombolytischen Therapie mit Tenecteplase in einer multizentrischen Studie untersucht.
- besteht eine exzellente Prognose, und sie bedürfen daher keiner rekanalisierenden Therapie.



Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei

**? Die ambulante Behandlung von Patienten mit Lungenembolie ...**

- erscheint für eine Subgruppe von hämodynamisch stabilen Patienten sicher.
- würde die Kosten im Gesundheitssystem wahrscheinlich deutlich erhöhen.
- wird in den aktuellen Leitlinien empfohlen (Klasse 1, Level A).
- ist in den USA bereits „standard care“.
- ist nur nach Durchführung einer transoesophagealen Echokardiographie zum Ausschluss eines PFO eine Therapieoption.

**? Für die verlängerte Sekundärprophylaxe von venösen Thromboembolien nach Lungenembolie ...**

- ist Acetylsalicylsäure zugelassen.
- erscheint die Anwendung von Apixaban (AMPLIFY EXT) und Rivaroxaban (EINSTEIN EXT) effektiv und sicher.
- ist es im Hinblick auf die Therapiedauer irrelevant, ob eine „idiopathische/unprovizierte“ Lungenembolie als Initialereignis vorlag.
- sollte immer eine Therapiedauer von maximal 12 Monaten angestrebt werden.
- besteht kein erhöhtes Blutungsrisiko.

**? Die Dauer der sekundärprophylaktischen therapeutischen Antikoagulation ...**

- sollte sich am individuellen Risikoprofil (Risiko-Nutzen-Abwägung) des Patienten orientieren.
- sollte bei Krebserkrankung aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos auf maximal 3 Monate limitiert werden.
- ist bei Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten grundsätzlich länger zu wählen als bei Therapie mit einem neuen oralen Antikoagulans.
- sollte bei reversiblen Risikofaktoren auf maximal 3 Wochen limitiert werden.
- ist unabhängig vom individuellen Blutungsrisiko.

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf [springermedizin.de/eAkademie](http://springermedizin.de/eAkademie) verfügbar. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeabschluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.