

Kardiologie 2015 · 9:289–294  
 DOI 10.1007/s12181-015-0008-6  
 Online publiziert: 11. Juli 2015  
 © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –  
 Herz- und Kreislaufforschung e.V.  
 Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg  
 – All rights reserved 2015

S. Konstantinides<sup>1</sup> · J. Bauersachs<sup>2</sup> · E. Mayer<sup>3</sup> · R. Hambrecht<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH), Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz, Deutschland

<sup>2</sup> Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

<sup>3</sup> Abteilung für Thoraxchirurgie, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, Bad Nauheim, Deutschland

<sup>4</sup> Klinik für Kardiologie und Angiologie, Klinikum Links der Weser gGmbH, Bremen, Deutschland

## Kommentar zur 2014-ESC-Leitlinie zum Management der akuten Lungenembolie

Erfreulicherweise konnten in den letzten Jahren dank der Ergebnisse wegweisender Studien wesentliche Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der venösen Thromboembolie (VTE) und insbesondere der akuten Lungenembolie (LE) erzielt werden, die bei der Aktualisierung in der ESC-Leitlinie zum Management der akuten Lungenembolie im Jahr 2014 berücksichtigt wurden [1]. In der neuen Version, die auch von der European Respiratory Society (ERS) gebilligt und übernommen wurde, wurden viele Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf LE beibehalten, während die Empfehlungen zur Risikostratifizierung und Therapie grundlegend überarbeitet worden sind. Darüber hinaus wurden neue Abschnitte zu den Langzeitkomplikationen der akuten LE sowie zu ihrem Management in speziellen Patientenpopulationen hinzugefügt. Die Revision der Leitlinie kommt zeitgerecht, da in den kommenden Jahren aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerung in Europa mit einer steigenden Inzidenz von akuter LE auszugehen ist. Hier wird über bedeutende Änderungen der neuen Leitlinie gegenüber der vorpublizierten Version aus dem Jahr 2008 informiert.

### Vereinfachte Scores zur Lungenemboliediagnostik

#### Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit

Angesichts der eingeschränkten Sensitivität und Spezifität einzelner Symptome, klinischer Befunde und Basisuntersuchungen (Thoraxröntgen, Elektrokardiographie, Blutgasanalyse) hat sich ihre Kombination im Rahmen validierter Scores für die Einschätzung der klinischen (Prä-Test) Wahrscheinlichkeit einer LE als besonders hilfreich erwiesen. Die Bedeutung dieser Scores wurde bereits in der ESC-Leitlinie von 2008 hervorgehoben. Kürzlich wurden sowohl der Wells-Score als auch der revidierte Genfer Score vereinfacht, um ihre Praktikabilität und damit ihre Anwendungsrate unter den Klinikern zu erhöhen [2, 3]. Die vereinfachten Versionen beider Scores wurden extern validiert und bestätigt [4, 5]. Unabhängig vom verwendeten Score wird eine LE bei etwa 10 % der Patienten in der Kategorie der niedrigen Wahrscheinlichkeit, 30 % in der Kategorie der mittleren Wahrscheinlichkeit und 65 % in jener der hohen Wahrscheinlichkeit erwartet [6]. Wenn dichotomisierte Scores verwendet werden, beträgt der Anteil der Patienten mit bestätigter LE in der Kategorie „unwahrscheinlich“ etwa 12 % [6]. Daraus folgt, dass auch Scores die Diagnose einer LE nicht definitiv bestätigen oder ausschließen können, sondern als weite-

rer wichtiger Baustein in der Gesamtschätzung eines Patienten zu sehen sind.

#### Altersadjustierte D-Dimer-Grenzwerte

Seit längerer Zeit ist bekannt, dass die Spezifität eines positiven D-Dimer-Tests mit zunehmendem Alter abnimmt und bei Patienten über 80 Jahre bei nur 10 % liegt [7]. Der Einsatz altersadjustierter Grenzwerte könnte somit den diagnostischen Stellenwert des D-Dimer-Tests verbessern. In einer kürzlich publizierten Metaanalyse erhöhten altersadjustierte Grenzwerte (Alter  $\times$  10  $\mu\text{g/l}$  D-Dimer-Konzentration bei Patienten  $>$  50 Jahre) die diagnostische Spezifität von 34 auf 46 % ohne Beeinträchtigung der Sensitivität [8]. Eine multizentrische prospektive Managementstudie untersuchte kürzlich den Stellenwert dieses altersadjustierten Grenzwerts bei 3346 Patienten. Im Fall eines normalen Werts wurde bei den Patienten

- keine computertomographische (CT) Pulmonalisangiographie durchgeführt,
- keine Antikoagulation verordnet und
- sie wurden über 3 Monate im Hinblick auf Rezidive beobachtet.

Im Vergleich zum Standardgrenzwert von 500  $\mu\text{g/l}$  führte die Anwendung des altersadjustierten Werts zu einer

R. Hambrecht für die Kommission für Klinische Kardiologie der DGK

Erhöhung der Zahl der Patienten, bei denen eine LE ausgeschlossen werden konnte, von 43 (6,4 %; 95 % Konfidenzintervall (KI) 4,8–8,5 %) auf 200 (29,7 %; 95 % KI 26,4–33,3 %). Dies geschah ohne parallele Erhöhung der Zahl falsch-negativer Befunde, d. h. des Auftretens von LE-Rezidiven bei Weglassen der Antikoagulation [9].

### Subsegmentale und inzidente Lungenembolie

Die klinische Bedeutung einer isolierten subsegmentalen LE bei der CT-Pulmonalisangiographie bleibt umstritten. Dieser Befund kam bei 4,7 % (2,5–7,6 %) der Patienten mit einer LE vor, wenn diese durch Einzeldetektor-CT-Angiographie diagnostiziert wurde, und bei 9,4 % (5,5–14,2 %) der mithilfe der Multidetektor-CT bestätigten Lungenembolien [10]. Es ist wahrscheinlich, wenn auch nicht definitiv belegt, dass ein einzelner subsegmentaler Füllungsdefekt über eine geringere klinische Relevanz verfügt als multiple subsegmentale Thromben. Der positiv-prädiktive Wert und die „Interobserver“-Variabilität sind bei distalen Befunden niedrig [11]. Eine Kompressionsultrasonographie der Beinvenen kann in dieser Situation Hilfe leisten und bei positivem Befund (Thrombennachweis) die Entscheidung für eine Antikoagulationsbehandlung unterstützen. In diesem Zusammenhang sollten die klinische Wahrscheinlichkeit einer LE aber auch das Blutungsrisiko unter Antikoagulation berücksichtigt werden.

Der zufällige (inzidente) CT-Nachweis von Lungenembolien ohne klinischen Verdacht ist ein relativ häufiges Phänomen und kommt in 1–2 % aller CT-Untersuchungen des Thorax vor. In den meisten Fällen handelt es sich um Patienten mit Malignomen, betroffen sind aber auch Patienten mit Vorhofflimmern oder Herzinsuffizienz [12–14]. Es besteht keine solide Evidenz für konkrete Empfehlungen zum Management einer inzidenten LE, aber die meisten Experten befürworten eine Antikoagulationsbehandlung von Patienten mit malignen Tumoren oder mit lobärer oder noch zentraler Lokalisation von Thromben.

### Risikostratifizierung

Für die Voraussage eines ungünstigen Verlaufs von Patienten mit akuter LE in den ersten 30 Tagen bzw. während des Krankenhausaufenthalts sind sowohl das LE-assoziierte Risiko (Schweregrad des Akutereignisses) als auch der klinische Zustand und die Komorbiditäten des Patienten zu berücksichtigen. Grundsätzlich ist das Todes- oder Komplikationsrisiko – unter der Voraussetzung einer sofortigen, adäquaten Antikoagulationsbehandlung – nicht hoch, wenn zum Zeitpunkt der Diagnose stabile Kreislaufverhältnisse (kein Schock, keine persistierende Hypotension) vorliegen. Dies ist der Fall für mehr als 95 % aller Patienten mit akuter LE. Dennoch sollte bei initial normotensiven Patienten eine weiterführende Risikoabschätzung erfolgen, um die therapeutische Strategie und die Dauer der Hospitalisierung zu bestimmen. Die ESC-Leitlinie aus dem Jahr 2014 empfiehlt als ersten Schritt hierzu die Anwendung eines validierten klinischen prognostischen Scores, vorzugsweise des Pulmonary Embolism Severity Index (PESI, [15]) oder seiner vereinfachten Version (sPESI, [16]), um zwischen intermediärem und niedrigem Risiko zu unterscheiden. Dies ist neu gegenüber der vorpublizierten Version aus dem Jahr 2008, in der Komorbidität und klinische Befunde der Patienten nicht explizit berücksichtigt worden waren.

Etwa ein Drittel aller Patienten mit akuter LE haben ein niedriges Risiko, definiert als PESI-Risikoklassen I oder II oder einem sPESI-Score von 0. Andererseits weisen Patienten in den PESI-Klassen III–V eine 30-Tages-Mortalität von bis zu 25 % [15] und jene mit sPESI von  $\geq 1$  bis zu 11 % auf [16]. Entsprechend haben letztere Patienten ein intermediäres Risiko. Während bei niedrigem Risiko keine weitere Risikostratifizierung notwendig erscheint, besteht innerhalb der Kategorie des intermediären Risikos der nächste Schritt in der Abschätzung des Status des rechten Ventrikels und somit der akuten hämodynamischen Auswirkungen der LE. Patienten mit Nachweis einer rechtsventrikulären Dysfunktion (durch Echokardiographie oder CT) in Kombination mit erhöhten

Werten kardialer laborchemischer Marker (insbesondere der kardialen Troponine I oder T) werden in die Kategorie des intermediärhohen Risikos klassifiziert. Falls dagegen die Bildgebungsverfahren und/oder Labortests in diesem Zusammenhang normal sind, ist das Risiko intermediär-niedrig.

Die therapeutischen Konsequenzen dieser Klassifizierung werden im Folgenden diskutiert und sind in **Abb. 1** zusammengefasst.

### Neue orale Antikoaganzien bei venöser Thromboembolie

Nach einer akuten LE verhindert die Antikoagulation frühe Todesfälle und dient außerdem der Prävention symptomatischer VTE-Rezidive. Die Dauer der Antikoagulation sollte mindestens 3 Monate betragen. Innerhalb dieses Zeitraums besteht die Akutphasebehandlung üblicherweise aus parenteraler Antikoagulation (mit unfraktioniertem Heparin, niedermolekularem Heparin oder Fondaparinux) über die ersten 5–10 Tage. Überlappend beginnt die orale Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA). Seit der Zulassung der neuen oralen Antikoaganzien (NOAK) kann nach initialer parenteraler Therapie über mindestens 5 Tage anstelle des VKA der direkte Thrombininhibitor Dabigatran (150 mg 2-mal täglich) verabreicht werden. Alternativ kann – anstelle einer parenteralen Akutphasebehandlung und späteren Umstellung auf orale Therapie – die Antikoagulation von Anfang an mit einem der direkten Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban (in erhöhter Dosis von 15 mg 2-mal täglich über die ersten 3 Wochen, anschließend 20 mg 1-mal täglich) oder Apixaban (in erhöhter Dosis von 10 mg 2-mal täglich über die ersten 7 Tage, anschließend 5 mg 2-mal täglich) beginnen.

Die Ergebnisse der randomisierten Studien mit den NOAK Dabigatran [17, 18], Rivaroxaban [19, 20], Apixaban [21] und Edoxaban [22] in der Therapie der VTE über 3–12 Monate zeigten, dass diese Substanzen dem Standardregime von Heparin/VKA in Hinblick auf die Wirksamkeit (Vorbeugung von symptomatischen oder tödlichen Rezidiven) nicht unterlegen und in Hinblick auf

S. Konstantinides · J. Bauersachs · E. Mayer · R. Hambrecht

## Kommentar zur 2014-ESC-Leitlinie zum Management der akuten Lungenembolie

### Zusammenfassung

Die akute Lungenembolie (LE) stellt eine große Bedrohung für die Gesundheit und – unter Umständen – das Leben vieler Menschen in Europa und in der ganzen Welt dar. Dank der Ergebnisse wegweisender Studien konnten in den letzten Jahren wesentliche Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der akuten LE erzielt werden. Zahlreiche neue Daten wurden bei der Aktualisierung in der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) zum Management der akuten Lungenembolie im Jahr 2014 berücksichtigt. In der neuen Version wurden die existierenden Algorithmen zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf LE mit und ohne hohem klinischen Risiko im Wesentlichen beibehalten und um vereinfachte Scores zur Einschätzung

der klinischen Wahrscheinlichkeit sowie um altersadjustierte D-Dimer-Grenzwerte ergänzt. Die weiterführende Risikostratifizierung von Patienten ohne Schock oder persistierende Hypotension beinhaltet als ersten Schritt die Anwendung eines validierten klinischen prognostischen Scores, gefolgt – bei intermediärem Risiko – von der Beurteilung des rechten Ventrikels mithilfe bildgebender und laborchemischer Untersuchungen. In der Therapie und Sekundärprophylaxe der LE werden neue orale Antikoaganzien als effektive und sichere Alternative zu Standardantikoagulationsregimen mit Heparin und Vitamin-K-Antagonisten empfohlen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer systemischen thrombolytischen

Behandlung in voller Dosis ist bei Patienten mit intermediärhohem Risiko ungünstig. Daher sollten Thrombolytika nur bei Auftreten einer hämodynamischen Dekompensation eingesetzt werden. Schließlich beinhaltet die neue ESC-Leitlinie Empfehlungen für die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie sowie für das Management der LE in der Schwangerschaft und bei Patienten mit Krebserkrankung.

### Schlüsselwörter

Management · Thrombolytische Therapie · Algorithmen · Antikoagulation · Venöse Thromboembolie

## Comment on the 2014-ESC Guidelines of Management of acute pulmonary embolism

### Abstract

Acute pulmonary embolism (PE) represents a major threat to the health and, occasionally, the life of a large number of patients in Europe and worldwide. Recently published landmark trials, which have led to significant progress in the management of the disease, provided the basis for the recommendations included in the 2014 update of the European Society of Cardiology (ESC) Guidelines. While diagnostic algorithms for patients with suspected high-risk and not-high-risk PE remained largely unchanged compared to the 2008 Guidelines, simplified versions of clinical prediction rules, as well as the use of age-adjusted D-dimer

cut-off levels were introduced. Advanced risk stratification of patients without shock or hypotension was extended to include clinical severity assessment in addition to markers of right ventricular function and injury. In PE treatment, the results of recently completed randomized trials on new oral anticoagulants led to the recommendation of these drugs as an effective and safe alternative to standard anticoagulation regimens including heparin and vitamin K antagonists. For intermediate-high-risk PE, the bleeding risks of full-dose systemic thrombolytic treatment are considered to be too high to justify its

use, unless clinical signs of haemodynamic decompensation appear. Finally, the 2014 ESC Guidelines include formal recommendations for chronic thromboembolic pulmonary hypertension, as well as for the management of PE in specific patient populations, namely during pregnancy and in patients with cancer.

### Keywords

Management · Thrombolytic therapy · Algorithms · Anticoagulation · Venous thromboembolism

Sicherheit (Gefahr größerer Blutungen) wahrscheinlich überlegen sind [23]. Auf der Basis der robusten Datenlage empfiehlt daher die ESC-Leitlinie von 2014 die Behandlung mit NOAK als effektive und sichere Alternative zu den etablierten Antikoagulationsregimen bei Patienten mit akuter LE. Aktuell sind Rivaroxaban, Dabigatran und Apixaban für die Behandlung von VTE in der Europäischen Union zugelassen. Für Edoxaban steht die Zulassung noch aus. Die klinische Erfahrung mit NOAK im Alltag ist in dieser Indikation – im Vergleich zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflim-

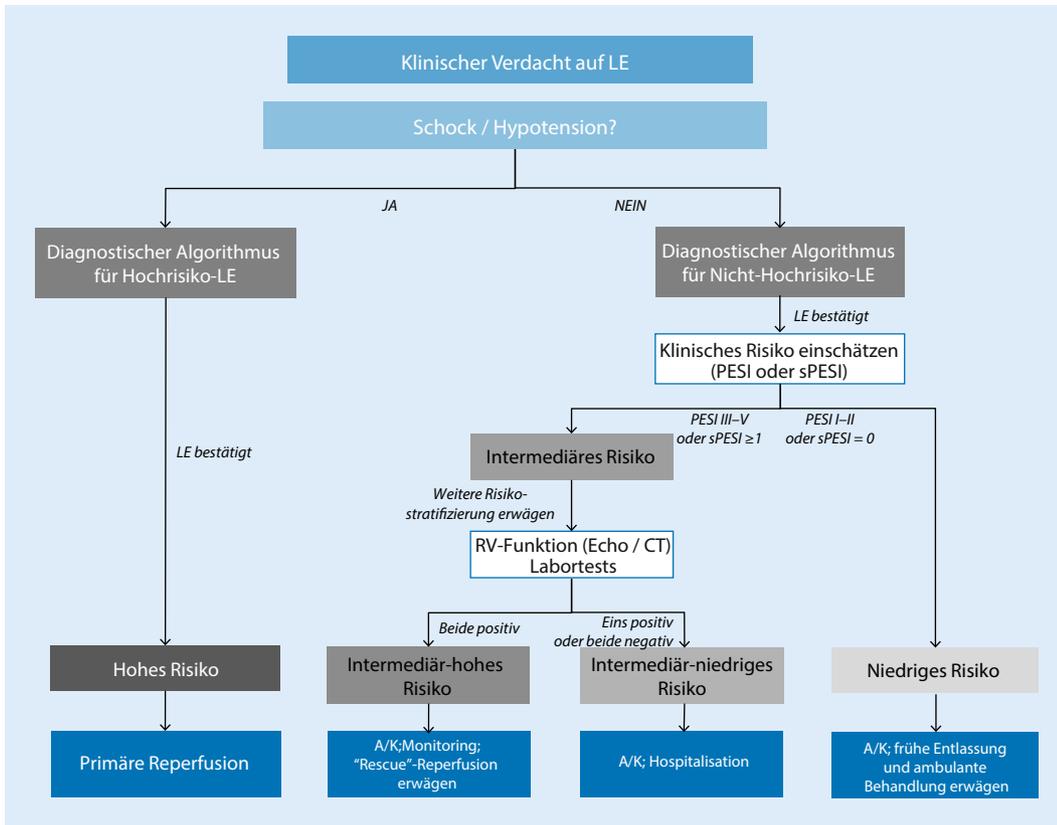
mern – noch relativ gering, wächst aber mit zunehmender Beobachtungsdauer.

In manchen Fällen wird die Antikoagulation über den 3. Monat hinaus bzw. für unbestimmte Zeit fortgeführt. Dies erfolgt nach Abwägung des individuellen Rezidiv- und Blutungsrisikos. Die NOAK Dabigatran [24], Rivaroxaban [20] und Apixaban [25] wurden in der verlängerten Sekundärprophylaxe nach VTE getestet. In diese Studien wurden Patienten eingeschlossen, die eine mindestens 3-monatige Antikoagulationsbehandlung abgeschlossen hatten. Die Ergebnisse dieser Studien stimmen mit Studien zur Akut- und 3- bis 12-mo-

natigen Antikoagulation nach VTE (s. o.) überein. Sie belegen eine hohe Effektivität und ein günstiges Sicherheitsprofil der NOAK in dieser Indikation. Daher empfiehlt die 2014-ESC-Leitlinie den Einsatz von NOAK als Alternative zu den VKA, wenn eine verlängerte VTE-Sekundärprophylaxe als erforderlich erachtet wird.

## Reperfusionstherapie bei intermediärem Risiko

Bei einem normotensiven Patienten mit akuter LE definiert, wie bereits erwähnt, die Kombination einer rechtsventriku-



**Abb. 1** ◀ Risikoadaptiertes Management der akuten Lungenembolie (Mod. nach [1]). A/K Antikoagulation, CT computertomographische Pulmonalisangiographie, Echo Echokardiographie, LE Lungenembolie, PESI pulmonary embolism severity index, RV rechtsventrikulär, sPESI simplified Pulmonary embolism severity index. (Mod. nach [1] mit freundlicher Genehmigung)

lären Dysfunktion (festgestellt durch Echokardiographie bzw. CT) und eines positiven Troponintests ein intermediärhohes Risiko von frühem Tod oder hämodynamischer Dekompensation. Eine primäre Reperfusionstherapie in Form einer systemischen Voll dosisfibrinolyse konnte zwar in einer großen randomisierten Studie frühe, potenziell lebensbedrohliche Dekompensationen oder einen Kreislaufkollaps verhindern, dieser günstige Effekt wurde jedoch von einem erhöhten Risiko intrakranieller oder sonstiger schwerer Blutungen überschattet [26]. Dementsprechend rät die 2014-ESC-Leitlinie von einer primären fibrinolytischen Behandlung bei Patienten mit intermediärem Risiko ab und empfiehlt diese nur bei aufgetretener oder unmittelbar zu erwartender hämodynamischer Dekompensation. Alternativ zur systemischen Fibrinolyse sind in dieser Situation bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko eine chirurgische Embolektomie oder eine perkutane kathetergestützte Behandlung – unter der Voraussetzung ihrer Verfügbarkeit

und vorhandener Expertise vor Ort – zu erwägen [27].

### Behandlung von Niedrig-Risiko-Patienten

Kürzlich publizierte Studien untersuchten den 3-Monats-Verlauf ausgewählter Patienten mit LE, welche früh (i. d. R. innerhalb 48 Stunden) entlassen bzw. vollständig auf ambulanter Basis behandelt wurden. Insgesamt betrug der Anteil der in Frage kommenden Patienten zwischen 13 % und 51 % aller Patienten mit akuter LE [28]. Eine Metaanalyse von 14 Studien (die meisten von ihnen waren nicht-kontrollierte Kohortenstudien) kam zum Ergebnis, dass sich die VTE-Rezidivrate, Blutungsrate und Letalität der ambulant behandelten Patienten nicht signifikant von stationär behandelten unterschieden. [29]. Auf der Basis dieser eher schwachen Evidenz und der Meinung der Experten empfiehlt die 2014-ESC-Leitlinie, eine ambulante Behandlung bei Patienten mit niedrigem Risiko (d. h. in der PESI-Klasse I oder II, möglicherweise auch bei sPESI von

0) zu erwägen, sofern dies auch seitens des Patienten gewünscht wird und angesichts guter zu erwartender Compliance sowie geeigneter familiärer bzw. sozialer Umgebung machbar erscheint. Zu diesem Thema sind allerdings ohne Zweifel weitere, größere prospektive Studien notwendig, um die Auswahlkriterien für eine ambulante Behandlung von LE genauer zu definieren. Auf eine spezifische Therapie der tiefen Venenthrombose (TVT), z. B. durch Kompressionsverbände, wurde in diesem Kommentar nicht eingegangen.

### Neuer Lungenembolie-Managementalgorithmus

Auf der Basis oben diskutierter Studiendaten wurde in der 2014-ESC-Leitlinie erstmals ein umfassender Algorithmus für das risikoadaptierte Management der akuten LE entwickelt. Dieser wird in **Abb. 1** dargestellt.

## Diagnose und Therapie der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie

Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) ist eine schwerwiegende Erkrankung, die durch chronische, irreversible Obstruktion zentraler oder peripherer Äste der Pulmonalarterien gekennzeichnet ist. Die CTEPH gilt als Langzeitkomplikation einer oder rezidivierender LE, mit einer berichteten kumulativen Inzidenz von 0,1–9,1 % innerhalb der ersten 2 Jahre nach einem akuten symptomatischen LE-Ereignis [30]. Die große Spannweite der berichteten Zahlen weist auf die häufig vorhandenen Schwierigkeiten in der Differenzierung zwischen „echt“ akuten, erstmals auftretenden Lungenembolien und den Rezidiven oder akuten Verschlechterungen auf dem Boden einer präexistierenden CTEPH hin.

Die 2014-ESC-Leitlinie empfiehlt, eine CTEPH bei persistierender Dyspnoe (und mindestens 3-monatiger effektiver Antikoagulation) nach einer LE in Erwägung zu ziehen und auszuschließen, rät allerdings vom Routinescreening unselektierter asymptomatischer Patienten nach LE ab. Wenn eine CTEPH diagnostiziert wird, sollten alle therapeutischen Entscheidungen von einem interdisziplinären Expertenteam getroffen werden. Die Antikoagulationsbehandlung sollte lebenslang fortgeführt werden und alle Patienten, die vom Expertenteam als operabel eingestuft werden, sollten chirurgisch durch eine pulmonale Endarteriektomie (PEA) behandelt werden. Für nichtoperable symptomatische Patienten sowie für jene mit persistierender oder rezidivierender CTEPH nach erfolgter PEA wird eine medikamentöse Therapie mit der kürzlich zugelassenen Substanz Riociguat empfohlen. Der aktualisierte CTEPH-Managementalgorithmus in der 2014-ESC-Leitlinie weist ebenfalls auf die sich rasant entwickelnde pulmonale Ballonangioplastie als interventionelle Behandlungsoption für inoperable Patienten hin.

## Lungenembolie in besonderen Patientengruppen

Die 2014-ESC-Leitlinie empfiehlt unmissverständlich, einen Verdacht auf LE in der Schwangerschaft mit validierten diagnostischen Methoden – wie bei nicht schwangeren Patienten – abzuklären. Um die Exposition mit ionisierender Strahlung zu vermeiden, kann die venöse Kompressionsultrasonographie in der Diagnostik eingesetzt werden, da der Nachweis einer TVT auch indirekt – bei entsprechender klinischer Symptomatik – die Diagnose einer akuten LE bestätigt. Ein normales Perfusionsszintigramm der Lunge ist in der Lage, eine LE bei einer Patientin mit normalem Thorax-Röntgenbefund auszuschließen. Die gewichtsadaptierte subkutane Injektion von niedermolekularem Heparin ist Therapie der Wahl während der Schwangerschaft, wenn keine hämodynamische Instabilität vorliegt.

Bei Patienten mit Malignomen ist das Risiko einer VTE insgesamt 4-mal so hoch wie in der allgemeinen Bevölkerung [31]. In absoluten Zahlen betrachtet, ereignen sich die meisten VTE-Ereignisse bei Patienten mit Lungen-, Kolon- und Prostatakrebs, aber das relative Risiko, eine VTE zu erleiden, ist beim multiplen Myelom (Plasmozytom; 46-mal höher gegenüber gesunden Menschen gleichen Alters), Hirn- (20-mal) und Pankreastumoren (16-mal) am höchsten [32]. Während der Chemotherapie haben Krebspatienten ein 6-fach erhöhtes VTE-Risiko gegenüber Menschen ohne Krebserkrankung [31]. Allerdings wird eine prophylaktische Antikoagulation während ambulant durchgeführter Chemotherapie nicht als Routinemaßnahme empfohlen – mit Ausnahme der Thalidomid- oder Lenalidomidtherapie bei multiplem Myelom [33, 34]. Schließlich ist das VTE-Risiko nach einer Tumoroperation 90-fach erhöht und stellt damit hinter dem Risiko nach einem Hüft- oder Kniegelenkersatz das zweithöchste postoperative VTE-Risiko dar. Patienten mit akuter LE und Krebserkrankung sollten über die ersten 3–6 Monate eine Therapie mit niedermolekularem Heparin erhalten; Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit der NOAK sind bei die-

ser Indikation (noch) nicht ausreichend, um eine Therapieempfehlung abzugeben. Anschließend sollte eine orale oder parenterale Antikoagulation auf unbestimmte Zeit bzw. bis zur Heilung der Krebserkrankung fortgeführt werden.

## Fazit

- Die venöse Thromboembolie ist, nach Myokardinfarkt und Schlaganfall, das dritthäufigste akute kardiovaskuläre Syndrom.
- Beträchtliche Fortschritte in der Diagnose und risikoadaptierten Therapie dieser Krankheit konnten in den letzten 6 Jahren, seit Veröffentlichung der letzten ESC-Leitlinie im Jahr 2008, erzielt werden.
- Die aktualisierte 2014-ESC-Leitlinie zum Management der akuten LE stützt sich auf zahlreiche neue Erkenntnisse und bietet eine umfassende interdisziplinäre Herangehensweise in der Diagnostik und Therapie der akuten LE mit entsprechenden evidenzbasierten Empfehlungen.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. S. Konstantinides

Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH),  
Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-  
Universität  
Langenbeckstraße 1, Geb. 403, 55131 Mainz,  
Deutschland  
stavros.konstantinides@unimedizin-mainz.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Den Interessenkonflikt der Autoren finden Sie online auf der DGK-Homepage unter <http://leitlinien.dgk.org/> bei der entsprechenden Publikation.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk NA, Zamorano JL, Zompatori M (2014) 2014 ESC 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) endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 35(43):3033–3073
- Gibson NS, Sohne M, Kruij MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, Wells PS, Buller HR (2008) Further Validation and Simplification of the Wells Clinical Decision Rule in Pulmonary Embolism. *Thromb Haemostasis* 99(1):229–234
  - Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV (2008) Simplification of the Revised Geneva Score for Assessing Clinical Probability of Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med* 168(19):2131–2136
  - Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, van Houten AA, Hofstee HM, Klok FA, ten Cate H, Ullmann EF, Buller HR, Kamphuisen PW, Huisman MV (2011) Performance of 4 Clinical Decision Rules in the Diagnostic Management of Acute Pulmonary Embolism: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 154(11):709–718
  - Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE, Buller HR, Wells PS, Perrier A, Le Gal G (2009) Validity and Clinical Utility of the Simplified Wells Rule for Assessing Clinical Probability for the Exclusion of Pulmonary Embolism. *Thromb Haemostasis* 101(1):197–200
  - Ceriani E, Combescurre C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, Righini M (2010) Clinical Prediction Rules for Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thromb Haemostasis* 8(5):957–970
  - Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A (2000) Effects of Age on the Performance of Common Diagnostic Tests for Pulmonary Embolism. *Am J Med* 109(5):357–361
  - Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, van Delden JJ, Moons KG, Reitsma JB (2013) Diagnostic Accuracy of Conventional or Age Adjusted D-Dimer Cut-Off Values in Older Patients with Suspected Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ* 346:f2492
  - Righini M, Van EJ, den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, Rutschmann OT, Sanchez O, Jaffrelot M, Trinh-Duc A, Le GC, Moustafa F, Principe A, van Houten AA, Ten WM, Douma RA, Hazelaar G, Erkens PM, van Kralingen KW, Grootenboers MJ, Durian MF, Cheung YW, Meyer G, Bounameaux H, Huisman MV, Kamphuisen PW, Le GG (2014) Age-Adjusted D-Dimer Cutoff Levels to Rule out Pulmonary Embolism: The ADJUST-PE Study. *JAMA* 311(11):1117–1124
  - Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, Pleasance S, Le GG (2010) Subsegmental Pulmonary Embolism Diagnosed by Computed Tomography: Incidence and Clinical Implications. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Management Outcome Studies. *J Thromb Haemostasis* 8(8):1716–1722
  - Stein, Goodman LR, Hull RD, Dalen JE, Matta F (2012) Diagnosis and Management of Isolated Subsegmental Pulmonary Embolism: Review and Assessment of the Options. *Clin Appl Thromb Hemost* 18(1):20–26
  - Jia CF, Li YX, Yang ZQ, Zhang ZH, Sun XX, Wang ZQ (2012) Prospective Evaluation of Unsuspected Pulmonary Embolism on Coronary Computed Tomographic Angiography. *J Comput Assist Tomogr* 36(2):187–190
  - Palla A, Rossi G, Falaschi F, Marconi L, Pistolesi M, Prandoni P (2012) Is Incidentally Detected Pulmonary Embolism in Cancer Patients Less Severe? A Case-Control Study. *Cancer Invest* 30(2):131–134
  - Sahut DM, Caumont PA, Planquette B, Revel MP, Avillach P, Chatellier G, Sanchez O, Meyer G (2012) Risk Factors and Clinical Outcome of Unsuspected Pulmonary Embolism in Cancer Patients: A Case-Control Study. *J Thromb Haemostasis* 10(10):2032–2038
  - Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ (2005) Derivation and Validation of a Prognostic Model for Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 172(8):1041–1046
  - Jimenez D, Aujesky D, Moores L, Gomez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD (2010) Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for Prognostication in Patients with Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med* 170(15):1383–1389
  - Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le MF, Peter N, Kearon C (2014) Treatment of Acute Venous Thromboembolism with Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. *Circulation* 129(7):764–772
  - Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ (2009) Dabigatran Versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 361(24):2342–2352
  - Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A (2012) Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 366(14):1287–1297
  - Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S (2010) Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 363(26):2499–2510
  - Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI (2013) Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 369(9):799–808
  - Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P (2013) Edoxaban Versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 369(15):1406–1415
  - van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV (2014) Effectiveness and Safety of Novel Oral Anticoagulants as Compared with Vitamin K Antagonists in the Treatment of Acute Symptomatic Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thromb Haemostasis* 12(3):320–328
  - Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ (2013) Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 368(8):709–718
  - Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI (2013) Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 368(8):699–708
  - Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galie N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV (2014) Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 370(15):1402–1411
  - Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, Tebbe U, Horstkotte J, Muller R, Blessing E, Greif M, Lange P, Hoffmann RT, Werth S, Barmeyer A, Hartel D, Grunwald H, Empen K, Baumgartner I (2014) Randomized, Controlled Trial of Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *Circulation* 129(4):479–486
  - Lankeit M, Konstantinides S (2012) Is it Time for Home Treatment of Pulmonary Embolism? *Eur Respir J* 40(3):742–749
  - Zondag W, Kooiman J, Klok FA, Dekkers OM, Huisman MV (2013) Outpatient Versus Inpatient Treatment in Patients with Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis. *Eur Respir J* 42(1):134–144
  - Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX (2013) Risk Factors and Basic Mechanisms of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Current Understanding. *Eur Respir J* 41(2):462–468
  - Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, III (2000) Risk Factors for Deep vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Case-Control Study. *Arch Intern Med* 160(6):809–815
  - Cronin-Fenton DP, Sondergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, Baron JA, Sorensen HT (2010) Hospitalisation for Venous Thromboembolism in Cancer Patients and the General Population: A Population-Based Cohort Study in Denmark, 1997–2006. *Br J Cancer* 103(7):947–953
  - Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Yosucio VE, Barba M, Sperati F, Cook D, Schunemann H (2011) Anticoagulation for Patients with Cancer and Central Venous Catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD006468
  - Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, Rossi D, Gentilini F, Crippa C, Galli M, Nozzoli C, Ria R, Marasca R, Montefusco V, Baldini L, Elice F, Callea V, Pulini S, Carella AM, Zambello R, Benevolo G, Magarotto V, Tacchetti P, Pescosta N, Cellini C, Polloni C, Evangelista A, Caravita T, Morabito F, Offidani M, Tosi P, Boccadoro M (2011) Aspirin, Warfarin, or Enoxaparin Thromboprophylaxis in Patients with Multiple Myeloma Treated with Thalidomide: A Phase III, Open-Label, Randomized Trial. *J Clin Oncol* 29(8):986–993