

Kardiologie

<https://doi.org/10.1007/s12181-020-00389-x>

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2020



Stavros Konstantinides^{1,2} · Mareike Lankeit^{1,3,4} · Christian Erbel⁵ ·
Christiane Tiefenbacher⁶ für Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin
der DGK

¹ Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH), Universitätsmedizin, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland

² Department of Cardiology, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Griechenland

³ Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Campus Virchow Klinikum, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

⁴ Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

⁵ Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

⁶ Klinik für Innere Medizin I – Kardiologie, Angiologie, Pneumologie, Marien-Hospital Wesel gGmbH, Wesel, Deutschland

Kommentar zu den Leitlinien (2019) der European Society of Cardiology zum Management der akuten Lungenembolie

Unter Mitwirkung der European Respiratory
Society (ERS)

Eine venöse Thromboembolie (VTE) kann sich klinisch als tiefe Venenthrombose (TVT) und/oder Lungenembolie (LE) manifestieren. Mit einer jährlichen Inzidenzrate von 39 bis 115 neuen Fällen pro 100.000 Einwohner ist die LE in den meisten Ländern das dritthäufigste akute kardiovaskuläre Syndrom hinter dem Myokardinfarkt und dem Schlaganfall [1, 2]. Das Risiko, an einer LE zu erkranken, erhöht sich um das 8-Fache bei Menschen, die über 80 Jahre alt sind [2]. Dementsprechend wurden in den vergangenen 15 Jahren in Deutschland und Europa deutlich steigende LE-Inzidenzraten parallel zur Alterung der Bevölkerung registriert [3, 4].

Eine akute LE kann tödlich verlaufen: In Deutschland betrug die aus Daten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und Verständlichkeit der Texte wird in Springer-Publikationen in der Regel das generische Maskulinum als geschlechtsneutrale Form verwendet. Diese Form impliziert immer alle Geschlechter.

2015 ermittelte Letalitätsrate im Krankenhaus fast 14 % [3]. In einer Analyse administrativer Daten aus der World Health Organisation (WHO) Mortality Database (2000–2015) wurden in 41 Ländern der WHO European Region (einschließlich Zentralasiens) mit einer Gesamtbevölkerung von 651 Mio. Menschen durchschnittlich 38.929 LE-assoziierte Todesfälle pro Jahr gemeldet; in Deutschland waren es 8313 Fälle [5]. Obwohl die altersstandardisierte Mortalität einer LE in Europa im Zeitraum zwischen 2000 und 2015 um bis zu 50 % fiel, betrug sie zuletzt weiterhin >80 Todesfälle pro 100.000 Einwohner unter älteren Menschen ab dem 9. Lebensjahrzehnt. Unter jüngeren Menschen ist zwar die absolute Zahl von Todesfällen insgesamt niedrig, dennoch ist die LE – insbesondere bei Frauen im Alter von 15 bis 55 Jahren – für bis zu 13 von 1000 Todesfällen verantwortlich und bleibt somit eine im Vergleich zu anderen Erkrankungen relativ häufige Todesursache [5].

Die Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der akuten LE wurde im Jahr 2019 von der European Society of Cardiology (ESC) in Zusammenarbeit mit der European Respiratory Society (ERS) aktualisiert [6]. Schwerpunkte der neuen oder modifizierten Empfehlungen sind:

1. überarbeiteter zentraler Managementalgorithmus,
2. Anpassung der D-Dimer-Cut-off-Werte an das Patientenalter oder die klinische Wahrscheinlichkeit bei der diagnostischen Abklärung einer vermuteten LE,
3. Aktualisierung der Information zur Strahlungs-dosis bei der Bildgebung in der LE-Diagnostik,
4. erweiterte Definition der hämodynamischen Instabilität und somit der LE mit hohem Risiko,
5. Optionen der Kreislaufunterstützung bei hämodynamisch instabilen Patienten,
6. Einfluss der rechtsventrikulären (RV) Dysfunktion auf das Todes- und Komplikationsrisiko in der

Akutphase, auch bei Patienten mit „niedrigem“ klinischem Risikofaktor,

7. Empfehlung zum Einsatz nicht-Vitamin-K-abhängiger oraler Antikoagulantien (NOAK) als Therapie der ersten Wahl bei einer akuten LE,
8. vereinfachte Klassifizierung der Risikofaktoren für ein VTE-Rezidiv nach dem ersten LE-Ereignis,
9. kritische Kommentierung von existierenden Rezidiv- und Blutungsscores bei der Erwägung einer Verlängerung der Antikoagulation nach den ersten 3 bis 6 Monaten,
10. Reduktion der Dosis von Apixaban und Rivaroxaban bei verlängerter Antikoagulationstherapie nach den ersten 6 Monaten,
11. Hinweis auf Edoxaban oder Rivaroxaban als Alternative zu niedermolekularen Heparinen bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung,
12. neuer diagnostischer Algorithmus speziell für die LE-Diagnostik in der Schwangerschaft,
13. aktualisierte Information zu der von Mutter und (ungeborenem) Kind absorbierten Strahlung bei bildgebenden Verfahren zur Diagnose oder zum Ausschluss einer LE in der Schwangerschaft,
14. integriertes Konzept für den Übergang von der stationären zur ambulanten Versorgung von Patienten mit LE,
15. neuer Algorithmus für die Langzeitverlaufsbeobachtung nach einer akuten LE zur Vorbeugung bzw. Frühdetektion von Spätkomplikationen,
16. Expertenhinweise für das Management der LE in besonderen klinischen Situationen, für die noch keine solide Evidenz vorhanden und somit keine formellen Leitlinienempfehlungen möglich sind.

Im Folgenden werden die wichtigsten dieser Aktualisierungen detaillierter erläutert.

Optimierte diagnostische Algorithmen, auch in der Schwangerschaft

Obwohl sich die diagnostischen Schritte und einzelnen Untersuchungen zur Abklärung einer klinisch vermuteten LE seit 2014 nicht geändert haben, wurde die Evidenz für einen effizienteren Einsatz klinischer Wahrscheinlichkeitsscores und D-Dimer-Tests verstärkt. Ziel bleibt dabei, eine unnötige computertomographische Pulmonalisangiographie (CTPA) – mit allen damit assoziierten Risiken und Kosten – zu vermeiden, natürlich ohne Einbußen bei der diagnostischen Sensitivität. Im Einzelnen handelt es sich um folgende kürzlich validierte Vorgehensweisen, die in der 2019-ESC-Leitlinie explizit erwähnt werden:

- Verwendung eines an das Alter des Patienten angepassten D-Dimer-Grenzwertes (Alter \times 10 $\mu\text{g/l}$ für Patienten älter als 50 Jahre) als Alternative zum Standardgrenzwert von 500 $\mu\text{g/l}$ [7],
- Verwendung des „YEARS“-Algorithmus, bestehend aus 3 Parametern des Wells-Scores (Zeichen einer TVT, Hämoptyse, LE wahrscheinlicher als alternative Diagnose) in Kombination mit dem Ergebnis des D-Dimer-Tests [8]. Bei Patienten ohne oben genannte klinische Kriterien wird eine LE erst bei einem D-Dimer-Wert von $<1000 \mu\text{g/l}$ ausgeschlossen, bei jenen mit mindestens einem pathologischen klinischen Parameter bereits bei dem Standardwert von $<500 \mu\text{g/l}$ [8]. Zu betonen ist allerdings, dass diese Option nicht zu einer flächendeckenden, unbegründeten D-Dimer-Testung von Patienten ohne expliziten Verdacht auf LE führen darf, denn dies soll ausgerechnet durch einen standardisierten diagnostischen Algorithmus vermieden werden.

Die Diagnose bzw. der Ausschluss einer LE in der Schwangerschaft stellt eine besondere Herausforderung dar. Die unspezifischen Symptome einer akuten LE können mit jenen einer „normalen“ Schwangerschaft überlappen. Ferner steigen die D-Dimer-Werte im Laufe

der Schwangerschaft kontinuierlich an [9, 10], und bis zu 25% der Schwangeren können Werte über der 500- $\mu\text{g/l}$ -Grenze im 3. Trimester aufweisen [10] mit entsprechender Abnahme der ohnehin niedrigen diagnostischen Spezifität. Registerdaten suggerierten sogar, dass auch die Sensitivität der D-Dimere in der Schwangerschaft kompromittiert sein könnte [11]. Vor diesem Hintergrund untersuchte eine prospektive Managementstudie 441 schwangere Patientinnen mit klinischem Verdacht auf akute LE. Eine stufenweise diagnostische Strategie, bestehend aus klinischer Wahrscheinlichkeit, einem D-Dimer-Test, einer Kompressionsultrasonographie der Beinvenen und (bei Bedarf) einer CTPA, konnte die Diagnose einer LE sehr zuverlässig ausschließen [12]. Eine weitere prospektive Kohortenstudie validierte – ebenfalls erfolgreich – die Kombination des an die Schwangerschaft adaptierten „YEARS“-Algorithmus (s. oben) mit D-Dimeren [13]. Diese Ergebnisse verstärken die bereits im Jahr 2014 formulierte Empfehlung der ESC-Leitlinie, bei Verdacht auf LE in der Schwangerschaft oder post partum einem standardisierten, validierten diagnostischen Algorithmus zu folgen [6, 14].

Risikoadaptierte Antikoagulationsregime

Bei Patienten mit hoher oder mittlerer klinischer (Prätest-)Wahrscheinlichkeit für eine akute LE sollte mit der Antikoagulation umgehend, bereits vor Abschluss des diagnostischen Prozesses begonnen werden. Die „klassische“ initiale, parenterale Phase der Antikoagulation kann aus subkutanen Injektionen eines niedermolekularen Heparins oder Fondaparinux oder aus der intravenösen Dauerinfusion von unfraktioniertem Heparin bestehen. Bei hämodynamisch stabilen Patienten ohne absehbare Notwendigkeit einer Reperfusionstherapie (s. unten) kann alternativ gleich mit einem der NOAK Apixaban oder Rivaroxaban begonnen werden [15, 16]. Unabhängig davon, ob die initiale Phase der Antikoagulation parenteral erfolgt, empfiehlt die 2019-ESC-Leitlinie, die

S. Konstantinides · M. Lankeit · C. Erbel · C. Tiefenbacher für Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin der DGK

Kommentar zu den Leitlinien (2019) der European Society of Cardiology zum Management der akuten Lungenembolie. Unter Mitwirkung der European Respiratory Society (ERS)

Zusammenfassung

Die Lungenembolie (LE) ist das dritthäufigste akute kardiovaskuläre Syndrom. Der steigende Trend der LE-assoziierten Mortalität und Morbidität in Deutschland und anderen europäischen Ländern ist parallel zu der Alterung der Bevölkerung. Die 2019-ESC-Leitlinie zum Management der LE enthält Optimierungen in den diagnostischen Algorithmen mit dem Ziel, die Spezifität der klinischen Wahrscheinlichkeit und des D-Dimer-Tests zu erhöhen und damit den unnötigen Einsatz ionisierender Strahlung in der Abklärung eines LE-Verdachts zu vermeiden. Standardisierte diagnostische Schritte wurden inzwischen auch bei schwangeren Patientinnen mit klinisch vermuteter akuter LE validiert und werden in der neuen Leitlinie empfohlen. In

der Risikostratifizierung wird auf den prognostischen Wert der echokardiographischen oder computertomographischen Einschätzung des rechten Ventrikels – zusätzlich zu klinischen Parametern – hingewiesen, insbesondere wenn eine Frühentlassung und anschließende ambulante Behandlung der LE in Betracht gezogen wird. Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (NOAK) werden als Therapie der ersten Wahl für die meisten Patienten mit akuter LE empfohlen, während eine Reperfusionstherapie hämodynamisch instabilen Patienten vorbehalten ist. Die 2019-Leitlinie unterstützt die Bildung interdisziplinärer LE-Teams mit dem Ziel, die in jedem Krankenhaus vorhandenen Ressourcen und Expertise zur Akutbehandlung von

Patienten mit hohem oder intermediär-hohem Risiko abzustimmen und optimal einzusetzen. Aktualisiert wurden darüber hinaus die Empfehlungen (i) zu den Indikationen einer verlängerten Antikoagulation nach LE unter Berücksichtigung des günstigeren Sicherheitsprofils der NOAK im Vergleich zu den Vitamin-K-Antagonisten und (ii) zu der Langzeitverlaufsbeobachtung der Patienten mit dem Ziel, Spätkomplikationen der LE zu verhindern bzw. diese früh zu erkennen und zu behandeln.

Schlüsselwörter

Akute Lungenembolie · Diagnostische Algorithmen · Risikostratifizierung · Antikoagulation · Reperfusionstherapie

Comments on the guidelines (2019) of the European Society of Cardiology on the management of acute pulmonary embolism. With the collaboration of the European Respiratory Society (ERS)

Abstract

Pulmonary embolism (PE) is the third most frequent acute cardiovascular syndrome. The PE-associated mortality and morbidity in Germany and other European countries continues to rise in parallel with the aging of the population. The 2019 update of the European Society of Cardiology (ESC) guidelines (developed in cooperation with the European Respiratory Society, ERS) on the management of PE includes refinements in diagnostic algorithms aimed at increasing the specificity of pre-test clinical probability and D-dimer testing and thus preventing unnecessary use of imaging modalities applying ionizing radiation. Standardized diagnostic steps have now also been validated

and are recommended for the first time for pregnant patients with suspected acute PE. In the risk stratification physicians should consider the prognostic value of assessment of the right ventricle by echocardiography or computed tomography pulmonary angiography on top of clinical severity scores, especially if early discharge and outpatient treatment of PE is envisaged. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOAC) are recommended as first-line treatment for the majority of patients with acute PE, whereas primary reperfusion is reserved for patients who are hemodynamically unstable. The 2019 guidelines encourage multidisciplinary acute phase management of high-risk and

intermediately high-risk PE by a dedicated PE team at each hospital. Further important updates include guidance (i) on indications for extended anticoagulation after PE, taking the improved safety profile of NOACs compared to vitamin K antagonists into account and (ii) on the long-term observational follow-up of patients after PE, with the aim to prevent, detect and treat chronic delayed complications.

Keywords

Acute pulmonary embolism · Diagnostic algorithms · Risk stratification · Anticoagulation · Reperfusion treatment

orale Antikoagulation (sobald diese beginnt) mit einem NOAK anstelle eines Vitamin-K-Antagonisten (VKA) durchzuführen unter der Voraussetzung, dass keine Kontraindikationen gegen NOAK vorliegen [6]. Die starke Empfehlung (Klasse I, Evidenzniveau A) für die Substanzklasse der direkten Faktor-Xa- oder Thrombin-Inhibitoren basiert auf dem in ihren Zulassungsstudien konsistent nachgewiesenen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil sowie auf inzwischen

vorhandenen robusten Real-World-Daten. Bei schwangeren Patientinnen sowie bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind NOAK kontraindiziert. Die European Heart Rhythm Association (EHRA) aktualisiert regelmäßig ihre umfassenden Ratschläge für den alltäglichen Umgang mit NOAK in der klinischen Praxis einschließlich der Notfallbehandlung von Blutungskomplikationen [17].

Patienten mit Antiphospholipidsyndrom sollten grundsätzlich mit einem

VKA behandelt werden, insbesondere wenn sie eine sog. Tripel-Positivität (Lupus-Antikoagulans plus Antikardiolipinantikörper plus β_2 -Glykoprotein-I-Antikörper) aufweisen [18]. Diesbezüglich wurde kürzlich ein Konsensusdokument der deutschen Fachgesellschaften unter Beteiligung der DGK mit detaillierten Empfehlungen veröffentlicht [19].

Tab. 1 Aktualisierte Definition der hämodynamischen Instabilität infolge einer akuten Lungenembolie

(1) Herzstillstand	(2) Obstruktiver Schock [20–22]	(3) Persistierende Hypotension
Kardiopulmonale Reanimation erforderlich	Systolischer arterieller Blutdruck <90 mm Hg oder Bedarf an Vasopressoren, um einen systolischen Blutdruck von ≥90 mm Hg zu erhalten <i>Und</i> End-Organ-Hypoperfusion (Bewusstseinsstörung, kalte und feuchte Haut, Oligurie oder Anurie, erhöhter Laktat Spiegel)	Systolischer arterieller Blutdruck <90 mm Hg oder Abfall des systolischen Blutdruckes um ≥40 mm Hg, wenn sie folgende Kriterien erfüllen: – Dauer mindestens 15 min – Nicht durch neu aufgetretene Hypovolämie, Arrhythmie oder Sepsis verursacht

Reperfusionstherapie und hämodynamische Unterstützung

Die Definitionskriterien einer hämodynamischen Instabilität bei LE und damit einer akuten LE mit hohem Risiko wurden in der 2019-ESC-Leitlinie ergänzt und erweitert, um mit jenen in anderen ESC-Leitlinien konform zu sein. Die aktualisierten Kriterien sind in **Tab. 1** dargestellt.

Der diagnostische Notfallalgorithmus bei Verdacht auf LE mit hohem Risiko ist im Vergleich zu der 2014-ESC-Leitlinie [14] weitgehend unverändert geblieben. In diesen Fällen ist die klinische Wahrscheinlichkeit einer LE in der Regel hoch, und D-Dimere haben im diagnostischen Prozess keinen Platz. Bei der transthorakalen Echokardiographie am Patientenbett kann der Nachweis oder Ausschluss eines RV-Versagens eine „massive“ LE als Ursache der hämodynamischen Instabilität des Patienten mit einer – für eine Notfallsituation – großen Sicherheit bestätigen respektive ausschließen. Wenn der klinische Zustand des Patienten keine definitive Bestätigung der LE durch eine CTPA erlaubt, kann auf der Basis des Echokardiogramms alleine eine sofortige Reperfusionstherapie indiziert sein. Bei intubierten Patienten kann auch die transösophageale Echokardiographie diese Informationen liefern.

Zur Optimierung der Akuttherapie einer LE mit hohem Risiko empfiehlt die 2019-ESC-Leitlinie, die Optionen einer Reperfusionstherapie (in erster Linie systemische Thrombolyse, alternativ chirurgische Embolektomie oder Katheterintervention) in einem interdisziplinären LE-Team unter Berücksichtigung der in jedem Krankenhaus verfügbaren Ressourcen und Expertise zu erörtern und die am meisten versprechende Option gemeinsam zu identifizieren [6].

Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) kann bei Patienten mit refraktärem Kreislaufkollaps oder Herzstillstand lebensrettend sein, allerdings nur als Brücke zu einer chirurgischen Embolektomie oder Katheterintervention [23].

Bei normotensiven Patienten mit akuter LE und intermediär-hohem Risiko (RV-Dysfunktion in der Bildgebung und erhöhte Troponinwerte) wird eine systemische Thrombolyse als Primärtherapie wegen des durch die Blutungskomplikationen bedingten ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses [24] nicht empfohlen. Diese sollte nur im Falle einer unmittelbar bevorstehenden hämodynamischen Dekompensation in den ersten Stunden oder Tagen des Krankenhausaufenthaltes erfolgen [6]. Es bestehen Hinweise, dass eine kathetergeführte, niedrig dosierte lokale thrombolytische Therapie (ggf. unterstützt durch Ultraschallenergie) eine effektive und sichere Option bei LE mit intermediär-hohem Risiko sein kann [25, 26]. Diese Hypothese bedarf allerdings einer Bestätigung durch randomisierte Studien mit klinischen Endpunkten.

Kriterien für die Frühentlassung und ambulante Weiterbehandlung der Patienten mit Lungenembolie

Eine frühzeitige Entlassung (definiert in den meisten Publikationen als Entlassung binnen 48 h ab Einweisung bzw. ab Diagnose der LE) und anschließende ambulante Behandlung eines Patienten mit akuter Lungenembolie erfordert grundsätzlich 3 Kriterien: (i) niedriges Risiko früher LE-assoziiierter Komplikationen, (ii) Fehlen schwerer Komorbidität und (iii) höchstmögliche Sicherheit, dass die Patientin/der Patient sich zu Hause (ggf. mit Unterstützung durch die Familie oder

soziale Umgebung) an die empfohlene Therapie halten wird und im Falle einer Komplikation schnellen Zugang zur Akutversorgung im Krankenhaus hat.

Der Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) und seine vereinfachte Form (sPESI), die mehrere klinische Parameter des LE-Schweregrades und Komorbidität(en) in einen prognostischen Score integrieren, erlauben eine zuverlässige Abschätzung des 30-Tages-Todesrisikos. Beide Versionen wurden in mehreren großen Kohorten erfolgreich validiert. Andererseits wurde der (s)PESI nicht als direkte Entscheidungshilfe für die Therapie der LE geschweige denn für eine frühe Entlassung der Patienten entwickelt. Eine Alternative stellen die sog. „Hestia-Kriterien“ dar. Dabei handelt es sich um eine Checkliste von klinischen Kriterien, die den Schweregrad der LE, die Komorbiditäten und die Machbarkeit eines frühen Übergangs zur ambulanten Behandlung überprüfen sollen. Bei Vorliegen von mindestens einem der Hestia-Kriterien ist eine stationäre Behandlung notwendig. Im Gegensatz zum PESI-Score gehört weder ein höheres Alter noch eine Tumordiagnose zu den Hestia-Kriterien [27, 28].

Die Diagnose einer LE mit niedrigem Risiko und die Entscheidung zur frühen Entlassung eines Patienten bedeutet eine große Verantwortung für den behandelnden Arzt im Krankenhaus. Jeder frühe Todesfall und jede Frühkomplikation, die eine erneute Hospitalisierung bereits wenige Tage später erforderlich machen, bedeuten de facto ein Scheitern des Triage-Prozesses. Seit der letzten (2014-)ESC-Leitlinie wurde wiederholt, basierend auf Fallberichten oder kleinen Kohortenstudien, suggeriert, dass eine Einschätzung der RV-Funktion in jedem Fall hilfreich ist und neben den klinischen Kriterien berücksichtigt werden sollte. Der additive prognostische Wert der echokardio-

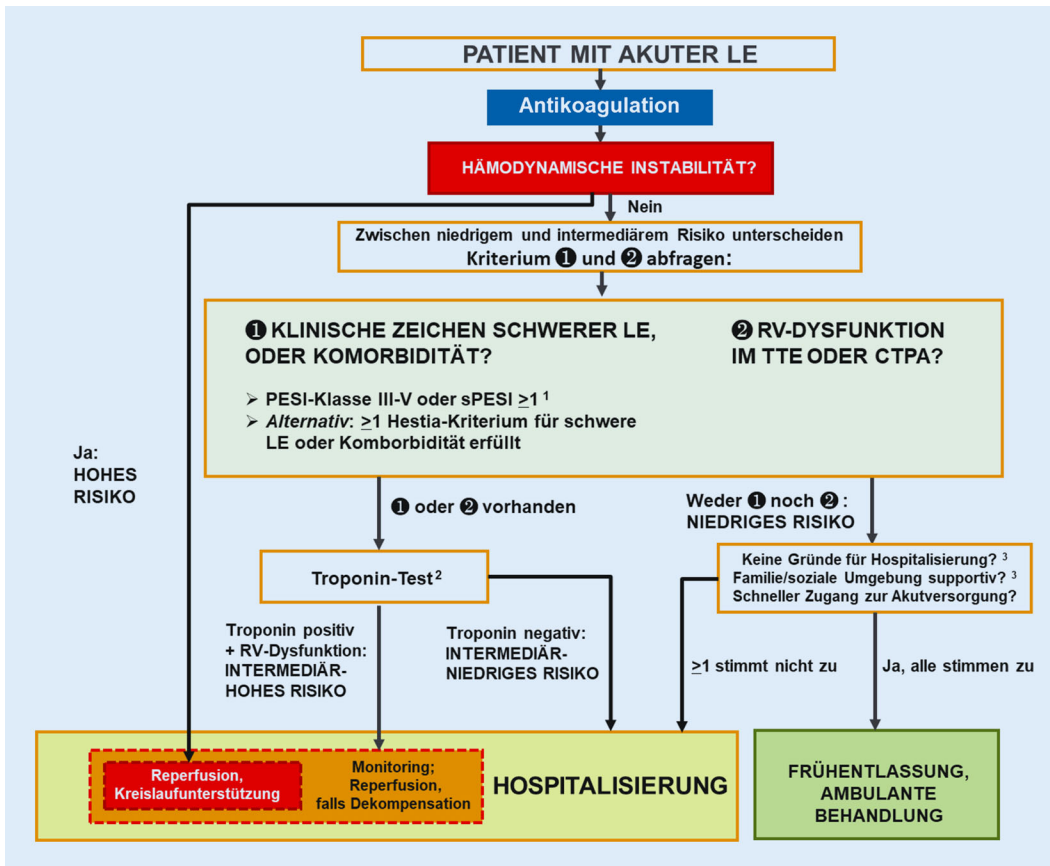


Abb. 1 ▲ Risikoadaptierte Managementstrategie bei akuter Lungenembolie [6]. CTPA computertomographische Pulmonalisangiographie/-angiogramm, LE Lungenembolie, PESI Pulmonary Embolism Severity Index, RV rechtsventrikulär, sPESI simplified Pulmonary Embolism Severity Index, TTE transthorakales Echokardiogramm. ¹Krebs, Herzinsuffizienz und chronische Lungenerkrankung sind die im PESI und sPESI enthaltenen Komorbiditäten. ²Ein Troponintest kann bereits vorliegen, falls er bereits am Anfang, beispielsweise zur Abklärung thorakaler Schmerzen in der Chest-Pain-Unit durchgeführt wurde. Tests für Herztroponine T oder I sind bei der LE-Diagnostik jenen für natriuretische Peptide vorzuziehen, da erhöhte Troponinwerte in einer randomisierten Therapiestudie als Einschlusskriterium verwendet wurden [24]. ³In den Hestia-Kriterien enthalten (nach [31] und [32])

graphisch oder mittels CTPA ermittelten RV-Dysfunktion – oder auch von laborchemischen Biomarkern wie den Troponinwerten – in Ergänzung zum PESI- bzw. sPESI-Score wurde durch die Ergebnisse einer Metaanalyse bestätigt [29]. Darüber hinaus zeigte kürzlich eine multinationale prospektive Managementstudie, dass mittels klinischer Kriterien und „normaler“ RV-Funktion in der Bildgebung selektierte Niedrigrisikopatienten, die im Krankenhaus die erste Dosis des NOAK Rivaroxaban erhielten und nach einer medianen Zeitdauer von 36h entlassen wurden, eine 3-Monats-Rate von VTE-Rezidiven von nur 0,6% hatten [30]. In Anbetracht dieser Daten empfiehlt die 2019-ESC-Leitlinie die Evaluation des RV bei jedem Patienten mit akuter LE. Dies gilt auch für Pa-

tienten, bei denen ein klinischer Score (wie beispielsweise der PESI oder sPESI-Score) ein „niedriges“ Risiko kalkulieren lässt. Insbesondere vor der Entscheidung zur frühen Entlassung sollten eine Dysfunktion des RV oder frei flottierende intrakardiale Thromben ausgeschlossen werden [6]. In diesem Zusammenhang ist für Krankenhäuser und Praxen ohne ständige Verfügbarkeit der Echokardiographie die Bedeutung der fokussierten Notfallsonographie des Herzens hervorzuheben. Diese dient der einfachen und schnellen Ausschlussdiagnostik wesentlicher Notfallsituationen – darunter auch einer RV-Dilatation/-Dysfunktion bei LE – in der Notfallmedizin, der Intensivmedizin, der Allgemeinmedizin oder sonstiger angrenzender Fachbereiche und kann auch von Nicht-Kar-

diologen durchgeführt werden. Ausbildungskurse werden von mehreren deutschen Fachgesellschaften und akademischen Institutionen angeboten.

Aktualisierter Managementalgorithmus

Der aktualisierte Algorithmus der ESC-Leitlinie für die Risikostratifizierung und Akutbehandlung der LE ist in **Abb. 1** dargestellt.

Langzeit- und verlängerte Antikoagulation

Nach dem Erstereignis einer akuten LE sollten alle Patienten über mindestens 3 Monate mit Antikoagulanzen behandelt werden [33]. Nach 3 Monaten kann

die Antikoagulation beendet werden, wenn die LE durch einen starken temporären/reversiblen Thromboserisikofaktor ausgelöst wurde [6, 34–36]. Dazu gehören (i) Operationen mit einer Narkosedauer von >30 min, (ii) Bettlägerigkeit über ≥3 Tage wegen akuter Erkrankung oder akuter Exazerbation einer chronischen Erkrankung, (iii) schweres Trauma mit Knochenfrakturen. Die Empfehlung für eine auf 3 Monate beschränkte Antikoagulationsdauer basiert auf dem sehr niedrigen Risiko für spät auftretende LE-Rezidive in diesen Fällen. Im Gegensatz dazu besteht ein persistierend hohes Rezidivrisiko bei Patienten mit (i) bereits rezidivierender VTE, d. h. mit mindestens einem weiteren LE- oder TVT-Ereignis in der Vorgeschichte [37], (ii) dem Antiphospholipidsyndrom, (iii) aktiver Krebserkrankung. In diesen Fällen wird eine Fortführung der Antikoagulation auf unbestimmte Zeit empfohlen.

In allen anderen klinischen Situationen einschließlich (i) des Vorliegens eines schwachen temporären/reversiblen Thromboserisikofaktors (beispielsweise lange Reise als möglicher Auslöser der LE), (ii) eines persistierenden Risikofaktors (außer Antiphospholipidsyndrom oder Krebserkrankung), (iii) wenn kein Risikofaktor identifiziert werden konnte, sollte die Entscheidung zur Fortführung vs. Beendigung der Antikoagulation eine personalisierte Abwägung zwischen dem Rezidivrisiko ohne Therapie und dem Blutungsrisiko unter Therapie darstellen. Aktuell verschiebt sich diese Abwägung zunehmend in Richtung einer Verlängerung der Antikoagulation auf unbestimmte Zeit, eine Tendenz, die v. a. durch das verbesserte Sicherheitsprofil der NOAK im Vergleich zu den VKA begründet ist. Daher empfiehlt die 2019-ESC-Leitlinie, eine Verlängerung der Therapie in allen oben genannten Situationen zumindest zu erwägen [6]. Diese Empfehlung impliziert v. a., dass die Rationale der Entscheidung für oder gegen eine verlängerte Antikoagulation ausdrücklich mit dem Patienten diskutiert und in der Patientenakte dokumentiert werden soll. Im Falle einer verlängerten Antikoagulation mit Apixaban oder Rivaroxaban sollte die Dosis dieser NOAK um die Hälfte, entspre-

chend auf 2,5 mg Apixaban 2-mal täglich oder 10 mg Rivaroxaban 1-mal täglich, reduziert werden [38, 39].

Rezidiv- und Blutungsscores können bei der Identifizierung der jeweiligen prädisponierenden Faktoren für Rezidive oder Blutungskomplikationen hilfreich sein, sind jedoch als direkte Entscheidungsgrundlage noch nicht ausreichend validiert und werden daher nur im Online-Supplement der ESC-Leitlinie aufgelistet [6].

Patienten mit LE aufgrund einer Krebserkrankung haben ein erhöhtes Risiko sowohl für VTE-Rezidive trotz durchgeführter Antikoagulation als auch für Blutungskomplikationen unter dieser Therapie. Neben der von den meisten internationalen Leitlinien seit Jahren empfohlenen parenteralen Antikoagulation mit einem niedermolekularen Heparin – anstatt eines VKA – für die ersten 3 bis 6 Monate existieren seit wenigen Jahren Daten, die auf eine mindestens gleichwertige Wirksamkeit von Edoxaban und (in einer vergleichsweise kleineren Studie) Rivaroxaban hinweisen [40, 41]. Daher empfiehlt die 2019-ESC-Leitlinie, diese Substanzen als Alternative zu einem niedermolekularen Heparin bei Patienten mit Krebserkrankung zu erwägen [6]. Allerdings ist bei Patienten mit Tumoren des Gastrointestinaltraktes Vorsicht geboten, da bei ihnen vermehrt Blutungen unter Edoxaban und Rivaroxaban in den Studien auftraten [40, 41]. Ähnliche Empfehlungen hat die International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) ausgesprochen [42]. Erste Daten zum Einsatz von Apixaban in dieser Indikation wurden kürzlich veröffentlicht [43], die Ergebnisse einer kürzlich beendeten großen Studie mit diesem NOAK sollen in den kommenden Monaten vorgestellt werden [44].

Schlussfolgerung: Die „10 Gebote“ der neuen Lungenembolie-Leitlinie

1. Führen Sie umgehend ein transthorakales Echokardiogramm bei jedem hämodynamisch instabilen Patienten mit Verdacht auf Hochrisiko-LE durch.

2. Bei normotensiven, hämodynamisch stabilen Patienten mit Verdacht auf LE verwenden Sie einen validierten diagnostischen Algorithmus einschließlich standardisierter Einschätzung der klinischen (Prättest-)Wahrscheinlichkeit und Interpretation der D-Dimer-Werte.
3. Beginnen Sie (außer bei Kontraindikationen oder aktiver Blutung) die Antikoagulationsbehandlung bereits bei Verdacht auf LE, wenn eine mittlere oder hohe klinische Wahrscheinlichkeit besteht, ohne das Ergebnis der bildgebenden Diagnostik abzuwarten.
4. Wenn die CTPA eine vereinzelte subsegmentale LE detektiert, überprüfen Sie den Befund erneut gemeinsam mit dem Radiologen oder fragen Sie nach einer zweiten Meinung, um eine Fehldiagnose und damit eine unnötige und potenziell gefährliche Antikoagulation zu vermeiden.
5. Untersuchen Sie die Dimensionen und Funktion des RV bei allen Patienten mit akuter LE parallel zu (und nicht nur in Abhängigkeit von) der Einschätzung des klinischen Schweregrades und der Komorbidität.
6. Bei stark vermuteter oder bereits bestätigter LE mit hohem Risiko sowie bei hämodynamischer Dekompensation eines initial stabilen Patienten mit akuter LE erörtern Sie die Optionen einer Reperfusionstherapie (systemische Thrombolysen, chirurgische Embolektomie oder Katheterintervention) in einem interdisziplinären LE-Team unter Berücksichtigung der in Ihrer Institution verfügbaren Ressourcen und Expertise.
7. Bevorzugen Sie ein NOAK für die orale Antikoagulation bei den meisten Patienten. Die Kombination aus NMH und VKA bleibt allerdings eine valide alternative Option.
8. Beim Erstereignis einer akuten LE ohne starken temporären/reversiblen Risikofaktor erwägen Sie den zu erwartenden Nutzen (Verhinderung von Rezidiven) vs. Risiken (Blutungen) einer Verlän-

gerung der Antikoagulation auf unbestimmte Zeit nach den ersten 3 bis 6 Monaten. Unabhängig davon, ob Sie die Antikoagulation fortsetzen oder beenden, vergessen Sie nicht, die Patienten auf die Notwendigkeit regelmäßiger Follow-up-Untersuchungen, beispielsweise 1-mal jährlich, hinzuweisen.

- Wenn Sie bei einer schwangeren Patientin den Verdacht auf akute LE äußern, verwenden Sie (wie auch außerhalb der Schwangerschaft) standardisierte, validierte diagnostische Algorithmen mit dem Ziel, den unnötigen Einsatz ionisierender Strahlung in der LE-Diagnostik zu vermeiden. Zögern Sie allerdings nicht, eine CTPA oder Ventilations-Perfusions-Szintigraphie der Lunge durchführen zu lassen, wenn diese zur Bestätigung oder zum Ausschluss der LE unerlässlich ist. Bei hämodynamisch instabilen schwangeren Patientinnen sollte der gleiche Notfallalgorithmus wie bei nichtschwangeren Patienten eingesetzt werden.
- Führen Sie regelmäßige Verlaufsbeobachtungen nach einer akuten LE durch. Fragen Sie Ihren Patienten nach möglichen Symptomen bzw. suchen Sie nach Zeichen eines VTE-Rezidivs, einer Blutungskomplikation oder einer Krebserkrankung. Fragen Sie ebenfalls nach persistierender oder neu aufgetretener Dyspnoe oder Leistungsminde- rung sowie nach prädisponierenden Faktoren für eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertension (CTEPH). Bei Bedarf evaluieren Sie den RV mittels Echokardiographie in Kombination mit der Bestimmung natriuretischer Peptide oder einer Spiroergometrie. Bei pathologischen oder suspekten Befunden verweisen Sie Ihren Patienten an ein CTEPH-Referenzzentrum.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Stavros Konstantinides

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

Förderung. Das Vorhaben von Stavros Konstantinides und Mareike Lankeit wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) unter dem Förderkennzeichen 01EO1003 und 01EO1503 gefördert. Die Autoren sind für den Inhalt dieser Publikation verantwortlich.

Einhaltung ethischer Richtlinien

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

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

- Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ et al (2014) Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34(11):2363–2371
- Wendelboe AM, Raskob GE (2016) Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 118(9):1340–1347
- Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Munzel T, Konstantinides SV et al (2020) Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J* 41(4):522–529
- Lehnert P, Lange T, Moller CH, Olsen PS, Carlsen J (2018) Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thromb Haemost* 118(3):539–546
- Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, Klok FA, Munzel T, Middeldorp S et al (2019) Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000–15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir Med*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31615719>
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP et al (2020) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 41(4):543–603
- Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssens A et al (2014) Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 311(11):1117–1124
- van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J et al (2017) Simplified diagnostic management of suspected pulmonary

- embolism (the YEARS study): a prospective, multi-centre, cohort study. *Lancet* 390(10091):289–297
- Murphy N, Broadhurst DI, Khashan AS, Gilligan O, Kenny LC, O'Donoghue K (2015) Gestation-specific D-dimer reference ranges: a cross-sectional study. *BJOG* 122(3):395–400
 - Ercan S, Ozkan S, Yucel N, Orcun A (2015) Establishing reference intervals for D-dimer to trimesters. *J Matern Fetal Neonatal Med* 28(8):983–987
 - Goodacre S, Horspool K, Nelson-Piercy C, Knight M, Shephard N, Lecky F et al (2019) The DiPEP study: an observational study of the diagnostic accuracy of clinical assessment, D-dimer and chest x-ray for suspected pulmonary embolism in pregnancy and postpartum. *BJOG* 126(3):383–392
 - Righini M, Robert-Ebadi H, Elias A, Sanchez O, Le Moigne E, Schmidt J et al (2018) Diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy: a multicenter prospective management outcome study. *Ann Intern Med* 169(11):766–773
 - van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, Ni Ainle F, van Bommel T, Bertozetti L et al (2019) Pregnancy-adapted YEARS algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 380(12):1139–1149
 - Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N et al (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
 - Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et al (2013) Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 369(9):799–808
 - Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E et al (2012) Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 366(14):1287–1297
 - Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al (2018) The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 39(16):1330–1393
 - Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A et al (2018) Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 132(13):1365–1371
 - Bauersachs R, Langer F, Kalika C, Konstantinides S, Klamroth R, Oldenburg J et al (2019) Treatment of the antiphospholipid syndrome with direct oral anticoagulants Position statement of German societies. *Vasa* 48(6):483–486
 - Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, Lassus J, DiSomma S, Baksyte G et al (2016) Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med* 42(2):147–163
 - Harjola VP, Mebazaa A, Celutkiene J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O et al (2016) Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 18(3):226–241
 - Thiele H, Ohman EM, Desch S, Eitel I, de Waha S (2015) Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J* 36(20):1223–1230
 - Meneveau N, Guillon B, Planquette B, Piton G, Kimmoun A, Gaide-Chevronnay L et al (2018)

- Outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of high-risk pulmonary embolism: a multicentre series of 52 cases. *Eur Heart J* 39(47):4196–4204
24. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J et al (2014) Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 370(15):1402–1411
 25. Tapson VF, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J et al (2018) A randomized trial of the optimum duration of acoustic pulse thrombolysis procedure in acute intermediate-risk pulmonary embolism: the OPTALYSE PE trial. *JACC Cardiovasc Interv* 11(14):1401–1410
 26. Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T et al (2014) Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 129(4):479–486
 27. den Exter PL, Zondag W, Klok FA, Brouwer RE, Dolsma J, Eijssvogel M et al (2016) Efficacy and safety of outpatient treatment based on the Hestia clinical decision rule with or without NT-proBNP testing in patients with acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 194(8):998–1006
 28. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J et al (2011) Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 9(8):1500–1507
 29. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G (2019) Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 40(11):902–910
 30. Barco S, Schmidtman I, Ageno W, Bauersachs RM, Becattini C, Bernardi E et al (2020) Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor Rivaroxaban. An international multicentre single-arm clinical trial. *Eur Heart J* 41(4):509–518
 31. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal* 41:543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
 32. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (2020) ESC Pocket Guidelines. Management der akuten Lungenembolie. Börm Bruckmeier, Grünwald. (Kurzfassung der „2019 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism“)
 33. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H et al (2016) Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 149(2):315–352
 34. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M et al (2003) Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 139(1):19–25
 35. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V et al (2010) Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 170(19):1710–1716
 36. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C (2003) Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 362(9383):523–526
 37. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P et al (1997) The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 336(6):393–398
 38. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H et al (2017) Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 376(13):1211–1222
 39. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et al (2013) Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 368(8):699–708
 40. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C et al (2018) Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 36(20):2017–2023
 41. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D et al (2018) Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 378(7):615–624
 42. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O’Connell C et al (2018) Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 16(9):1891–1894
 43. McBane R 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A et al (2019) Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 18(2):411–421
 44. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, Brenner B, Campanini M, Cohen A et al (2018) Apixaban versus dalteparin for the treatment of acute venous thromboembolism in patients with cancer: the Caravaggio study. *Thromb Haemost* 118(9):1668–1678