

publiziert bei:



AWMF-Register Nr. 065/002

065/002

Klasse:

S2k

# Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie

## S2k-Leitlinie

Federführende Fachgesellschaft:  
Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin



Deutsche Gesellschaft für Angiologie  
Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.

Gesellschaft für  
Thrombose-  
und Hämostase-  
forschung e.V.



DEUTSCHE GESELLSCHAFT  
FÜR PHLEBOLOGIE UND  
LYMPHOLOGIE



DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR  
HAMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE



Deutsche  
Gesellschaft für  
Innere Medizin



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie  
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.



DEGUM  
Deutsche Gesellschaft für  
Ultraschall in der Medizin e.V.



Deutsche Gesellschaft für  
Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.



Deutsche Gesellschaft für Pneumologie  
und Beatmungsmedizin e.V.



DGTHG

Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz-  
und Gefäßchirurgie



DEUTSCHE RÖNTGENGESELLSCHAFT  
Gesellschaft für medizinische Radiologie e.V.



DeGIR



Deutsche Gefäßliga e.V.



Deutsche Gesellschaft  
für Nuklearmedizin e.V.



DGIIN

Deutsche Gesellschaft für  
Internistische Intensivmedizin  
und Notfallmedizin



Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie & Intensivmedizin

Version 5.0

Datum der Fertigstellung: 14.02.2023

Gültigkeit bis: 13.02.2028

# Herausgebende

## Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin

## Mitglieder des Leitlinienverfahren:

### Koordination:

Prof. Dr. med. Birgit Linnemann, Universitäres Gefäßzentrum Ostbayern – Bereich Angiologie, Universitätsklinikum Regensburg

Prof. Dr. med. Jan Beyer-Westendorf, Medizinische Klinik I – Bereich Hämostaseologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der TU Dresden

### AWMF:

Dr. med. Monika Nothacker

## Wissenschaftliche Fachgesellschaften:

### Dt. Gefäßliga

Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Kalka, Aargau/CH

### Dt. Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)

Prof. Dr. med. Thomas Volk, Homburg/Saar

### Dt. Gesellschaft für Angiologie (DGA)

Prof. Dr. med. Birgit Linnemann, Regensburg

Prof. Dr. med. Jan Beyer-Westendorf, Dresden

Prof. Dr. med. Oliver J. Müller, Kiel

### Dt. Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin (DGG)

Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Noppeney, Nürnberg

### Dt. Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Prof. Dr. med. Erich-Franz Solomayer, Homburg/Saar

### Dt. Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Prof. Dr. med. Hanno Riess, Berlin

### Dt. Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Prof. Dr. med. Christian Erbel, Heidelberg

### Dt. Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)

Prof. Dr. med. Uwe Janssens, Eschweiler

### Dt. Gesellschaft für Interventionelle Radiologie und minimal-invasive Therapie (DeGIR)

Prof. Dr. med. Peter Isfort, Aachen

### Dt. Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Priv.-Doz. Dr. med. Christian Opitz, Berlin

### Dt. Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)

Prof. Dr. med. Jörg Kotzerke, Dresden

### Dt. Gesellschaft für Phlebologie und Lymphologie (DGPL)

Dr. med. Katja Mühlberg, Leipzig

**Dt. Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)**

Prof. Dr. med. Joachim Meyer, München

**Dt. Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie**

Prof. Dr. med. Torsten Doenst, Jena

**Dt. Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)**

Dr. med. Wolfgang Blank, Reutlingen

**Dt. Röntgengesellschaft (DRG)**

Prof. Dr. med. Sebastian Ley, München

**Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)**

Priv.-Doz. Dr. med. Robert Klamroth, Berlin

**Bitte wie folgt zitieren:**

B. Linnemann, W. Blank, T. Doenst, C. Erbel, P. Isfort, U. Janssens, C. Kalka, R. Klamroth, J. Kotzerke, S. Ley, J. Meyer, K. Mühlberg, O. J. Müller, T. Noppeney, C. Opitz, H. Riess, E.-F. Solomayer, T. Volk, J. Beyer-Westendorf: Diagnostik und Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie – AWMF-S2k-Leitlinie.

Stand: 11.01.2023.

Verfügbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/065-002>.

Zugriff am: xx.xx.20xx

**Ansprechpartner\*in für Aktualisierungen:**

Prof. Dr. med. Birgit Linnemann  
Universitäres Gefäßzentrum Ostbayern – Bereich Angiologie  
Universitätsklinikum Regensburg  
Franz-Josef-Strauß-Allee 14  
93042 Regensburg  
Email: [Birgit.Linnemann@ukr.de](mailto:Birgit.Linnemann@ukr.de)

Oder

Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für  
Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V.  
Haus der Bundespressekonferenz  
Schiffbauerdamm 40  
10117 Berlin  
Email: [info@dga-gefaessmedizin.de](mailto:info@dga-gefaessmedizin.de)

## Inhalt

Herausgebende.....	2
Methodik 7	
Zielsetzung und Fragestellungen der Leitlinie .....	7
Anwendungsbereich der Leitlinie .....	7
Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....	7
Konsensusverfahren, Leitlinienerstellung und Verabschiedung .....	8
Finanzierung der Leitlinie .....	9
Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenskonflikten.....	9
Danksagung.....	9
Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	9
Disseminierung und Implementierung.....	9
Abkürzungsverzeichnis .....	11
1. Venöse Thromboembolie (VTE) .....	13
1.1 Epidemiologie.....	13
1.2 Prädisponierende Faktoren.....	13
1.2.1 Lebensalter .....	14
1.2.2 Geschlechtsspezifische Risiken.....	15
1.2.3. Tumorassoziierte Thrombose .....	16
2. Becken- und Beinvenenthrombose .....	17
2.1 Definitionen und klinische Problematik .....	17
2.2 Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose .....	18
2.2.1 Klinische Symptomatik und Vortestwahrscheinlichkeit .....	18
2.2.2 D-Dimer-Testung bei Thromboseverdacht.....	20
2.2.2.1 Altersadjustierter D-Dimer-Grenzwert.....	21
2.2.2.2 D-Dimere als „stand-alone“-Test im klinischen Alltag? .....	21
2.2.3 Sonografie der Beinvenen .....	22
2.2.3.1 Duplex-unterstützte vollständige Kompressionssonografie .....	23
2.2.3.2 Point-of-Care-Ultraschall (POCUS) bzw. limitierter Ultraschall.....	24
2.2.3.3 Einseitige oder beidseitige Sonografie der Beinvenen .....	26
2.2.4 Konventionelle Phlebografie .....	26
2.2.5 Computertomografie-Venografie.....	26
2.2.6 Magnetresonanztomografie-Venografie.....	27
2.2.7 Diagnostische Strategie bei Thromboseverdacht .....	27
2.2.7.1 Diagnostik bei Verdacht auf Erstthrombose.....	27
2.2.7.2 Vorgehen bei Zeitverzug bis zur definitiven Klärung.....	28
2.2.7.3 Diagnostik der Rezidivthrombose .....	31
2.3 Therapie der tiefen Venenthrombose .....	34
2.3.1 Ambulante und stationäre Thrombosetherapie.....	34
2.3.2 Antikoagulationstherapie.....	34
2.3.2.1 Initiale Antikoagulation .....	36
2.3.2.2 Erhaltungstherapie .....	37
2.3.3 Antikoagulation in speziellen Situationen.....	38
2.3.3.1 Adipositas .....	39
2.3.3.2 Hohes Lebensalter .....	39
2.3.3.3 Chronische Niereninsuffizienz.....	40
2.3.3.4 Leberinsuffizienz .....	41
2.3.3.5 Medikamenteninteraktionen .....	41
2.3.3.6 Bestimmung von DOAK-Plasmaspiegeln.....	42
2.3.4 Kompressionstherapie .....	43
2.3.5 Rekanalisierende Maßnahmen .....	46
2.3.6 Vena cava-Filter .....	50
2.4 Prognose nach tiefer Venenthrombose und Nachsorge .....	50
2.4.1 Verlauf und Nachsorge .....	50
2.4.2 Postthrombotisches Syndrom (PTS).....	52
2.4.2.1 Definition und Häufigkeit.....	52

2.4.2.2	Klinische Scores und apparative Diagnostik .....	52
2.4.2.3	Therapie des PTS .....	54
3.	Lungenembolie (LE).....	57
3.1	Definition und klinische Problematik .....	57
3.2	Diagnostik der Lungenembolie .....	58
3.2.1	Klinische Symptomatik und Vortestwahrscheinlichkeit .....	58
3.2.2	D-Dimer-Testung bei LE-Verdacht.....	60
3.2.3	Computertomografische Pulmonalisangiografie (CTPA) .....	61
3.2.4	Ventilations-Perfusions-Szintigrafie .....	62
3.2.5	Magnetresonanztomografie / MR-Angiografie .....	63
3.2.6	Pulmonalisangiografie.....	64
3.2.7	Echokardiografie (EchoKG) .....	64
3.2.7.1	Stellenwert der EchoKG in der Diagnostik der akuten Lungenembolie .....	64
3.2.7.2	Echokardiografische Zeichen der akuten Rechtsherzbelastung .....	65
3.2.7.3	Transösophageale Echokardiografie und neue echokardiografische Parameter .....	68
3.2.7.4	Stellenwert der EchoKG in der Verlaufsbeurteilung nach Lungenembolie .....	68
3.2.8	Sonografie der Lungen .....	69
3.2.9	Sonografie der Extremitätenvenen.....	70
3.2.10	Diagnostische Strategie bei LE-Verdacht .....	71
3.2.10.1	Basisdiagnostik .....	71
3.2.10.2	Lungenembolie-Verdacht bei hämodynamisch instabilem Patienten .....	71
3.2.10.3	Lungenembolie-Verdacht bei hämodynamisch stabilen Patienten .....	73
3.3	Therapie der akuten Lungenembolie .....	76
3.3.1	Risikostratifizierung .....	76
3.3.2	Risiko-adaptierte therapeutische Strategie .....	78
3.3.2.1	Behandlung der Lungenembolie mit hohem Risiko .....	78
3.3.2.2	Behandlung der Lungenembolie mit intermediärem Risiko .....	79
3.3.2.3	Behandlung der Lungenembolie mit niedrigem Risiko.....	79
3.3.2.4	Isolierte subsegmentale Lungenembolie .....	81
3.3.2.5	Thrombus im rechten Vorhof.....	82
3.3.3	Antikoagulationstherapie bei Lungenembolie .....	82
3.3.4	Intensivmedizinisches Management .....	83
3.3.4.1	Monitoring .....	83
3.3.4.2	Behandlung der Hypoxämie.....	84
3.3.4.3	Behandlung der Rechtsherzinsuffizienz.....	84
3.3.5	Systemische Thrombolyse .....	86
3.3.6	Endovaskuläre und chirurgische Reperfusion bei Lungenembolie .....	88
3.3.6.1	Kathetergesteuerte lokale Thrombolyse .....	89
3.3.6.2	Endovaskuläre Thrombusfragmentation und Thrombektomieverfahren .....	90
3.3.6.3	Chirurgische Thrombektomie bzw. Embolektomie.....	93
3.4	Prognose nach Lungenembolie und Nachsorge .....	93
3.4.1	Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie .....	94
3.4.1.1	Nachsorge nach Lungenembolie und Diagnostik bei CTEPH-Verdacht.....	94
3.4.1.2	Therapie der CTEPH.....	98
3.4.2	Chronische thromboembolische Lungenerkrankung .....	103
4.	Umfelddiagnostik.....	104
4.1	Thrombophilie-Screening.....	104
4.1.1	Grundsätzliche Überlegungen und Indikationen .....	104
4.1.2	Umfang der Testungen .....	106
4.1.3	Einflussfaktoren und Zeitpunkt der Testung .....	107
4.1.4	Hereditäre Thrombophilie und Antikoagulation .....	108
4.1.5	Antiphospholipid-Syndrom und Antikoagulation .....	109
4.2	Tumor-Screening .....	110
5.	Antikoagulationsdauer und Sekundärprophylaxe .....	113
5.1	Proximale Venenthrombose und Lungenembolie .....	113
5.1.1	Risiko für Rezidiv-VTE .....	114
5.1.1.1	Sekundärpräventive Strategie bei hohem Rezidivrisiko.....	114
5.1.1.2	Sekundärpräventive Strategie bei moderatem Rezidivrisiko .....	116
5.1.1.3	Sekundärpräventive Strategie bei niedrigem VTE-Rezidivrisiko.....	117
5.1.2	Blutungsrisiko und Patientenpräferenz .....	118

5.1.3	Therapieoptionen zur Sekundärprophylaxe .....	119
5.2	Distale Venenthrombose.....	122
5.2.1	Isolierte distale tiefe Venenthrombose.....	122
5.2.2	Isolierte Muskelvenenthrombose der Wadenmuskulatur .....	123
6.	Sonderformen venöser Thromboembolien.....	125
6.1.	Venöse Thromboembolie im Kindes- und Jugendalter .....	125
6.1.1	Epidemiologie der VTE im Kindes- und Jugendalter .....	125
6.1.2	Diagnostik der VTE im Kindes- und Jugendalter .....	125
6.1.3	Therapie der VTE im Kindes- und Jugendalter .....	126
6.1.4	Dauer der Antikoagulation bei VTE im Kindes- und Jugendalter .....	126
6.2	Schwangerschaftsassozierte venöse Thromboembolie .....	127
6.2.1	Epidemiologie der schwangerschaftsassozierten VTE .....	127
6.2.2	Klinische Symptomatik und Probleme der Diagnostik .....	128
6.2.3	Diagnostik der tiefen Venenthrombose in der Schwangerschaft .....	129
6.2.4	Diagnostik der akuten Lungenembolie in der Schwangerschaft .....	131
6.2.5	Antikoagulationstherapie bei VTE in der Schwangerschaft .....	134
6.2.5	Peripartales Antikoagulationsregime .....	135
6.2.6	Postpartale Antikoagulation und Therapiedauer .....	136
6.2.7	Reperfusionstherapie bei akuter VTE in der Schwangerschaft .....	137
6.3	Malignom-assoziierte venöse Thromboembolie.....	138
6.3.1	Epidemiologie der Malignom-assoziierten VTE .....	138
6.3.2	Klinische Symptomatik und Diagnostik der Malignom-assoziierten VTE .....	138
6.3.3	Antikoagulationstherapie bei Malignom-assoziiierter VTE.....	138
6.3.4	Spezifische Problembereiche der Antikoagulation von Patienten mit Malignom-assoziiierter VTE.....	140
6.4	Schulter-Armvenenthrombose (SAVT).....	142
6.4.1	Epidemiologie der SAVT .....	142
6.4.2	Diagnostik der SAVT .....	143
6.4.3	Therapie der SAVT .....	146
6.4.4	Spezielle Aspekte der SAVT bei venösem Kompressionssyndrom.....	148
6.4.5	Spezielle Aspekte der SAVT bei zentralvenösem Katheter .....	148
6.4.6	Thrombosen bei peripher-venösem Verweilkatheter .....	150
6.5	Thrombose der Vena jugularis interna.....	151
6.6	Zerebrale Venen- und Sinusthrombose .....	152
6.7.	Viszeralvenenthrombose .....	152
6.7.1	Definition, Epidemiologie und Ätiologie.....	152
6.7.2	Klinische Symptomatik und Diagnostik der VVT .....	153
6.7.3	Therapie der VVT.....	156
6.8	Oberflächliche Venenthrombose.....	160
6.8.1	Epidemiologie.....	160
6.8.2	Diagnostik der oberflächlichen Venenthrombose .....	160
6.8.3	Therapie der oberflächlichen Venenthrombose .....	161
6.9	Inzidentelle bzw. asymptomatische venöse Thromboembolie .....	163
6.9.1	Inzidentelle VTE im Tumorstaging .....	163
6.9.2	Screening auf asymptomatische VTE in Risikokollektiven .....	164
6.10	Rezidiv-VTE unter Antikoagulationstherapie .....	165
6.10.1	Diagnostische Überlegungen.....	165
6.10.2	Managementstrategien .....	166
6.11	Management von Patienten mit akuter VTE in Notfallsituationen.....	169
	Literaturverzeichnis .....	178

## Methodik

### Zielsetzung und Fragestellungen der Leitlinie

Ziel der Leitlinie ist die Optimierung von Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. Die medizinische Qualität von Untersuchungs- und Behandlungsverfahren stand dabei im Vordergrund; ökonomische Aspekte waren nicht primär entscheidungsbestimmend. Die Leitlinie nimmt insbesondere zu folgenden Fragen Stellung:

- was sind die Vor- und Nachteile der zur Verfügung stehenden Untersuchungs- und Behandlungsmethoden?
- welche diagnostische Abfolge von Untersuchungen ist unter verschiedenen klinischen Bedingungen sinnvoll?
- welche Therapiemaßnahmen sind bei bestätigter venöser Thromboembolie erforderlich?
- wann ist eine invasive Reperfusionstrategie bei tiefer Venenthrombose bzw. Lungenembolie notwendig?
- wie unterscheidet sich das Vorgehen in vulnerablen Patientenkollektiven (z.B. ältere Menschen, Schwangere, Jugendliche) sowie unter besonderen Begleitumständen (z.B. schwere Adipositas, Nieren-/Leberinsuffizienz, Tumorerkrankung)?
- unter welchen Voraussetzungen ist nach Abschluss der Akuttherapie eine medikamentöse Sekundärprophylaxe und damit ggf. eine zeitlich unbefristete Fortsetzung der Antikoagulation zur Sekundärprophylaxe des VTE-Rezidivrisikos empfehlenswert?
- welche Besonderheiten hinsichtlich Diagnostik und Therapie sind bei seltenen Thrombosemanifestationen zu beachten?
- wie sollte mit antikoagulierten VTE-Patienten in Notfallsituationen (z.B. dringlich erforderliche Operation, schwere Blutung) verfahren werden?

### Anwendungsbereich der Leitlinie

Die Leitlinie richtet sich an Angiolog\*innen und Intensivmediziner\*innen, Gefäßchirurg\*innen, Gynäkolog\*innen, Hämatolog\*innen, Internist\*innen, Radiolog\*innen, Kardiolog\*innen, Nuklearmediziner\*innen, Phlebolog\*innen, Pneumolog\*innen, und dient zur Information für alle Ärzt\*innen im niedergelassenen, teilstationären und stationären Bereich, die Patient\*innen mit akuten Thrombosen und/oder Lungenembolien versorgen.

### Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Die Leitlinie entstand auf Einladung und unter der Federführung der Dt. Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e.V. (DGA). Alle Teilnehmer an dem Leitlinienverfahren wurden durch ein schriftliches Mandat als Fachvertreter über die Vorstände der beteiligten wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften benannt. Die Leitliniengruppe entspricht der Zusammensetzung der vorherigen Version von 2015 mit folgenden Änderungen: hinzugekommen sind die Dt. Gesellschaft für Pneumologie und die Dt. Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG).

Die Dt. Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) hat auf eine erneute Teilnahme verzichtet. Als Vertretung für Patienteninteressen hat sich erstmals die Dt. Liga zur Bekämpfung von Gefäßerkrankungen (kurz: Dt. Gefäßliga) an der Leitlinienerstellung beteiligt.



## Konsensusverfahren, Leitlinienerstellung und Verabschiedung

Die Vorbereitung des Konsensusverfahrens erfolgte in mehreren Arbeitssitzungen. Dabei wurden die wesentlichen Inhalte der aktualisierten Leitlinie festgelegt und die vorhandenen Kernsätze auf ihre Aktualität und Vollständigkeit hin geprüft, revidiert und ergänzt. Inhaltsverzeichnis, überarbeiteter Fließtext und geplante Kernsätze wurden dann der gesamten Leitliniengruppe rechtzeitig vor dem Konsensusverfahren zur Verfügung gestellt.

Die Konsensusfindung mit Beschluss der Kernaussagen erfolgte im Rahmen von Videokonferenzen, die durch die AWMF-Leitlinienberaterin Frau Dr. M. Nothacker moderiert wurden. Für die Konsensusfindung mit Beschluss der Kernaussagen / Schlüsselempfehlungen wurde die Technik des Nominalen Gruppenprozesses eingesetzt mit folgendem Ablauf:

1. Durchsicht der vorgeschlagenen Empfehlungen;
2. Gelegenheit zur Kommentierung der Kernaussagen, Schlüsselempfehlungen und der vorgeschlagenen Graduierung;
3. Registrierung der Stellungnahmen und Erarbeitung von Alternativvorschlägen zu allen strittigen Aussagen durch alle Teilnehmer und die Moderatorin;
4. Abstimmung aller Empfehlungen und Empfehlungsgrade sowie der ggf. erarbeiteten Alternativen unter Berücksichtigung der jeweiligen Interessenskonflikte aller Beteiligten.

Bei den Empfehlungen wird zwischen 3 Empfehlungsgraden unterschieden, deren unterschiedliche Qualität bzw. Härte durch die Formulierungen „soll“, „sollte“ und „kann“ entsprechend dem AWMF-Regelwerk ausgedrückt wird. Die Empfehlungsgrade werden zusätzlich mit Pfeilen symbolisiert (Tab. A).

**Tab. A: Verwendete Empfehlungsgraduierung**

Beschreibung	Ausdrucksweise	Pfeile
<b>Starke Empfehlung</b>	Soll / soll nicht	↑↑ / ↓↓
<b>Empfehlung</b>	Sollte / sollte nicht	↑ / ↓
<b>Empfehlung offen</b>	Kann erwogen / verzichtet werden	↔

Die Konsensusstärke wurde gemäß Tab. B klassifiziert. Die Empfehlungen wurden im "starken Konsens" (Zustimmung von  $\geq 95\%$  der Teilnehmer) oder im Konsens (Zustimmung von  $\geq 75\%$  der Teilnehmer) verabschiedet. Für Bereiche ohne Konsensusfindung konnten die unterschiedlichen Positionen im Kapiteltext dargelegt werden. Die vollständige Dokumentation der einzelnen Schritte des gesamten Konsensusprozesses ist bei der Leitlinienkoordinatorin hinterlegt.

**Tab. B: Feststellung der Konsensusstärke**

Klassifikation der Konsensusstärke	Zustimmung durch:
<b>Starker Konsens</b>	>95% der Stimmberechtigten
<b>Konsens</b>	>75-95% der Stimmberechtigten
<b>Mehrheitliche Zustimmung</b>	>50-75% der Stimmberechtigten
<b>Keine mehrheitliche Zustimmung</b>	$\leq 50\%$ der Stimmberechtigten

Die bisher gültige Textversion der Leitlinie wurde von den koordinierenden und teilnehmenden Vertretern der einzelnen Fachgesellschaften unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur überarbeitet. Die Erarbeitung des Manuskripts erfolgte in mehreren informellen, schriftlichen Umlaufverfahren durch kleinere Arbeitsgruppen; die Abstimmung und Verabschiedung der finalen



Fassung fand in der Gesamtgruppe in mehreren Videokonferenzen statt. Nach abschließender Überarbeitung durch die Koordinierenden erzielte die vorliegende Version einen Gesamtkonsens. Abschließend wurde die Leitlinie formal durch die Vorstände der mitherausgebenden Fachgesellschaften verabschiedet und autorisiert.

### Finanzierung der Leitlinie

Die vorliegende S2k-Leitlinie wurde in redaktioneller Unabhängigkeit erstellt sowie ohne finanzielle oder anderweitige Unterstützung von kommerziellen Interessensgruppen.

### Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenskonflikten

Die teilnehmenden Experten haben vor dem Konsensusverfahren ihre potenziellen Interessenskonflikte im AWMF-Online-Portal (<https://interessenerklaerung-online.awmf.org/>) hinterlegt und haben sich mit Unterstützung der AWMF gegenseitig bewertet (siehe Zusammenfassende Tabelle der Interessenserklärungen). Eine Eigenbewertung wurde ausgeschlossen. Als geringe Interessenskonflikte wurden Vortragshonore, als moderate Interessenskonflikte die Tätigkeit in Advisory Boards, Gutachten, Drittmittel für Forschungsprojekte und Schulungstätigkeiten und als hohe Interessenskonflikte Aktienbesitz, Patentrechte sowie Haupteinkommen durch kommerzielle Unternehmen im Gesundheitssektor gewertet. Die beiden Leitlinienkoordinator\*innen waren grundsätzlich zu Abstimmungen nicht zugelassen. Ein moderater Interessenskonflikt hatte eine Stimmenthaltung zur Konsequenz. Ein hoher Interessenskonflikt führte zum Ausschluss von der Beratung und Abstimmung zum betreffenden Thema. Als protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch Interessenskonflikte entgegenwirken, können die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation, die Diskussion zu den Interessen und Umgang mit Interessenskonflikten zu Beginn der Konsensuskonferenzen sowie die Begutachtung der Konsultationsfassung durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften gewertet werden. Die beiden Leitlinienkoordinator\*innen haben sich an Abstimmungen nicht beteiligt.

### Danksagung

Allen Teilnehmern der Leitliniengruppe gebührt ein explizites Dankeschön für ihre ausschließlich ehrenamtliche Arbeit.

### Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Eine erneute Überarbeitung der Leitlinie ist in 5 Jahren geplant. Verantwortlich für den Aktualisierungsprozess ist die Dt. Gesellschaft für Angiologie als federführende Fachgesellschaft. Wenn sich zwischenzeitlich grundsätzlich neue wissenschaftliche Erkenntnisse mit dringend notwendigen Änderungen ergeben, ist deren Bekanntmachung nach Rücksprache mit den Mitgliedern der Leitliniengruppe als Addendum vorgesehen.

### Disseminierung und Implementierung

Zur Einführung der Leitlinie werden folgende Verfahren von der Leitliniengruppe unterstützt und veranlasst:

Kostenfreier Zugang über das Internet (<http://awmf-online.de>)

Publikation in medizinischen Fachzeitschriften (z.B. Vasa – European Journal of Vascular Medicine)

Verlinkung auf die Websites der Fachgesellschaften

Pressemitteilungen

Kontinuierliche Fortbildungsveranstaltungen

## Abkürzungsverzeichnis

ABI	Ankle-Brachial-Index
APS	Antiphospholipid-Syndrom
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AUC	Area under the Curve
BCS	Budd-Chiari-Syndrom
BfS	Bundesamt für Strahlenschutz
BMI	Body-Mass-Index
BPA	pulmonale Ballonangioplastie
CDT	kathetergesteuerte Thrombolysse
CKD	chronische Nierenerkrankung
CRNMB	klinisch relevante nicht-schwere Blutung
CVST	zerebrale Venen- und Sinusthrombose
CT	Computertomografie
CTPA	CT-Pulmonalisangiografie
CYP	Cytochrom-P450
DLP	Dosislängenprodukt
DOAK	direkte orale Antikoagulanzen
D-PPG	digitale Photoplethysmografie
DRG	Diagnosis Related Groups
DTI	Direkter Thrombin-Inhibitor
dTT	verdünnte Thrombinzeit
DXI	Direkter Faktor-Xa-Inhibitor
EchoKG	Echokardiografie
ECT	Ecarin-Clotting-Time
ELFA	Enzym-gebundener Fluoreszenz-Assay
ELISA	Enzym-gebundener Immunabsorptions-Assay
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FKDS	farbkodierte Duplexsonografie
FPX	Fondaparinux
FVL	Faktor-V-Leiden
Gd	Gadolinium
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GTH	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
HIT	heparin-induzierte Thrombozytopenie
HIV	humanes Immundefizienzvirus
HPLC/MS	High Performance Liquid Chromatografie/Massenspektrometrie
HR	Hazard Ratio
idTVT	isolierte distale tiefe Venenthrombose
iMVT	isolierte Muskelvenenthrombose
INR	International Normalized Ratio
IPK	intermittierende pneumatische Kompression
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
KI	Konfidenzintervall
KKL	Kompressionsklasse
KUS	Kompressionsultraschall
LE	Lungenembolie
LRR	Lichtreflexionsrheografie
LUS	Lungensultraschall
LV	linker Ventrikel
MAK	medizinisches adaptives Kompressionssystem
MesVT	Mesenterialvenenthrombose
MKS	medizinischer Kompressionsstrumpf
mPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
MR	Magnetresonanz
MR-DTI	Magnetresonanz Direct Thrombus Imaging

MTPS	medizinischer Thromboseprophylaxestumpf
NMH	niedermolekulares Heparin
NO	Stickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
OVT	oberflächliche Venenthrombose
P-GP	P-Glykoprotein
PCDT	pharmakomechanische kathetergesteuerte Thrombolys
PDA	Periduralanästhesie
PDE	Phosphodiesterase
PEA	pulmonale Embolektomie
PERC	<i>pulmonary embolism rule-out criteria</i>
PERT	<i>pulmonary embolism response team</i>
PH	pulmonale Hypertonie
PICC	peripher eingeführter zentralvenöser Katheter
PNH	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
POCT	<i>point-of-care</i> -Testung
POCUS	<i>point-of-care</i> -Ultraschall
PT	Prothrombin
PTS	Postthrombotisches Syndrom
PVK	periphervenöser Katheter
PVR	pulmonalvaskulärer Widerstand
PVT	Portalvenenthrombose
QoL	<i>quality of life</i>
RA	rechter Vorhof
RH	Rechtsherz-
RR	relatives Risiko
RV	rechter Ventrikel
RVO	residuelle Venenobstruktion
SAVT	Schulter-Armvenenthrombose
sPESI	<i>simplified pulmonary embolism severity index</i>
SplVT	Milzvenenthrombose
SSW	Schwangerschaftswoche
TBVT	Tiefe Beinvenenthrombose
tcpO <sub>2</sub>	transkutaner Sauerstoffpartialdruck
TEE	transösophageale Echokardiografie
tH	Halbwertszeit
TI	Trikuspidalinsuffizienz
TVT	Tiefe Venenthrombose
UFH	unfraktioniertes Heparin
VA-ECMO	venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung
VCF	Vena cava-Filter
VJI	Vena jugularis interna
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
VTE	Venöse Thromboembolie
VVP	Venenverschlussplethysmografie
V/Q	Ventilations-Perfusions-
VVT	Viszeralvenenthrombose
WHO	Weltgesundheitsorganisation

# 1. Venöse Thromboembolie

## 1.1 Epidemiologie

Tiefe Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sind die häufigsten Manifestationsformen der prinzipiell gleichen Erkrankungsentität – der venösen Thromboembolie (VTE), die nach Myokardinfarkt und Schlaganfall die dritthäufigste zum Tode führende Herz-Kreislauf-Erkrankung darstellt (1, 2). Im klinischen Alltag manifestieren sich etwa zwei Drittel der VTE-Ereignisse als TVT und ein Drittel als LE mit oder ohne TVT (3). Hingegen finden sich in entsprechenden Autopsiestudien etwa gleiche Raten infolge teils asymptomatischer LE-Ereignisse (4).

Die meisten Thrombosen betreffen die Venen der unteren Extremitäten. Unter anatomischen und prognostischen Aspekten wird zwischen Thrombosen, die die tiefen Leitvenen betreffen (tiefe Beinvenenthrombose (TBVT), und Thrombosen im epifaszialen Venensystem (oberflächliche Venenthrombose (OVT), syn.: Thrombophlebitis) unterschieden. Die verschiedenen tiefen Leitvenen sind unterschiedlich häufig von einer Thrombose betroffen. So machen Thrombosen der distalen bzw. Unterschenkelvenen etwa 40% der Fälle aus, während die Poplitealvenen in 16% und die Femoralvenen in 20% betroffen sind. Thrombosen der Beckenvenen kommen in 4% der Fälle vor (5).

Exakte bundesdeutsche Daten zur Inzidenz der VTE fehlen. Anhand europäischer und amerikanischer Bevölkerungsdaten gehört die VTE mit einer über alle Altersgruppen gemittelten Inzidenz von 100-200/100.000 Patientenjahren in der Allgemeinbevölkerung zu den häufigen Erkrankungen (4, 6–8). Dabei verteilen sich die Inzidenzraten laut epidemiologischer Studien auf 45-162/100.000 Patientenjahren für die TBVT und 29-115/100.000 Patientenjahren für die LE (1, 7).

Nach einer TBVT wird eine Rekanalisationsrate von 50-80% der betroffenen Leitvenen beobachtet (9). In etwa 30% der Fälle entwickelt sich postthrombotisches Syndrom (PTS), dies gilt insbesondere für proximale Thrombosen mit Beteiligung der Beckenstrombahn (10). Etwa 2-3% aller Patienten entwickeln nach TBVT ein schweres PTS oder ein chronisches venöses Ulcus cruris (11, 12).

Die Prognose und Schwere der klinischen Präsentation einer LE korreliert mit der einhergehenden Rechtsherz-(RH-)belastung, die wiederum abhängig ist vom Ausmaß der Querschnittsverlegung der Lungenstrombahn und von möglichen vorbestehenden kardialen Beeinträchtigungen. Seit 2005 zeigt sich ein insgesamt positiver Trend bei den Letalitätsraten (*case fatality rates*) in der Akut- bzw. Hospitalphase der LE mit einer Abnahme Krankenhausmortalität von 20,4% auf 13,9% sowie der durchschnittlichen Krankenhausverweildauer von 12 auf 8 Tage (13). Hingegen wird ein steter Anstieg der Inzidenzrate der LE (von 85 auf 109 per 100.000 Patientenjahren) beobachtet. Während die altersadjustierte Mortalität der LE weiter abnimmt, steigt sie bei Menschen jenseits des 80. Lebensjahrs exponentiell und dramatisch auf >100 Todesfälle pro 100.000 pro Jahr an. Bei Frauen im Alter von 15-55 Jahren stellt die LE eine der häufigsten Todesursachen dar (9).

## 1.2 Prädisponierende Faktoren

Das Auftreten einer VTE ist ein multifaktorielles Geschehen und Folge des Zusammenspiels patientenseitiger (dispositioneller) Faktoren und externer, von der Umwelt auf den Patienten einwirkender (expositioneller) Risikofaktoren (14–16). Diese Risikofaktoren können im Einklang mit der Virchow-Trias unterteilt werden in Faktoren, die die venöse Stase und die Hyperkoagulabilität des Blutes fördern bzw. Schäden der Gefäßwand oder eine endotheliale Inflammation hervorrufen.

Ein klares Verständnis der Risikofaktoren, die häufig auch als transient oder persistierend kategorisiert werden, ist essenziell, um nach stattgehabter VTE das Rezidivrisiko einschätzen zu können. Die einer VTE zugrundeliegenden Faktoren haben somit Einfluss auf die Behandlung und deren Dauer (17). In Abhängigkeit vorliegender Risikofaktoren kann das kumulative VTE-Rezidivrisiko über 10 Jahre bei 30-50% liegen.

Zu den traditionellen dispositionellen Risikofaktoren gehören eine VTE in der eigenen Vorgeschichte, hereditäre und erworbene Thrombophilien, eine positive Familienanamnese für VTE (18), höheres Lebensalter, Übergewicht (Body-Mass-Index (BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup>), aktive Krebserkrankungen, Schwangerschaft, die Einnahme von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie, Autoimmunerkrankungen wie z.B. ein Lupus erythematodes (19) und die Sichelzellanämie (20). Expositionelle Risikofaktoren stellen eine operative Eingriffe und Traumata mit prolongierter Immobilisierung dar. Dazu gehören größere Eingriffe an Wirbelsäule, Becken, Hüft- oder Kniegelenk, Polytrauma sowie größere operative Eingriffe in Körperhöhlen der Brust-, Bauch und/oder Beckenregion. Aber auch andere Erkrankungen mit Hospitalisierung bzw. Immobilisation, systemische Infektionen (z.B. Pneumonie, Sepsis, COVID-19), zentralvenöse Katheter (ZVK) und lange Flugreisen bzw. Autofahrten gehen mit einem erhöhten VTE-Risiko einher (20, 21). Dabei beeinflussen die verschiedenen Risikofaktoren das VTE-Risiko in unterschiedlichem Ausmaß (Tab. 1.1). Etwa zwei Drittel aller VTE treten in zeitlichem Zusammenhang mit erworbenen, zeitlich begrenzten Risikosituationen (z.B. Operation, Trauma, Immobilisierung) auf (22). Hospitalisierte Patienten haben ein signifikant erhöhtes Risiko für eine VTE, wobei die medizinische Ursache der Hospitalisation das Risiko beeinflusst (23). Bei bis zu 30% findet sich aber auch gar kein Auslöser für Thrombose und Embolie.

### 1.2.1 Lebensalter

Die VTE ist vorrangig eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters (23). Querschnittstudien zeigen, dass die Inzidenz einer VTE fast 8-mal höher ist in Individuen, die älter als 80 Jahre sind im Vergleich zu denen, die sich im 5. Lebensjahrzehnt befinden (1). Das mittlere Alter des Auftretens einer ersten VTE liegt bei etwa 60 Jahren, und bis zu 60% aller VTE-Ereignisse treten bei Patienten jenseits des 60. Lebensjahres auf (24, 25). Mit steigendem Alter kommt es zu einem exponentiellen Anstieg des jährlichen Thromboserisikos. Nach einem Gipfel in der Neugeborenenperiode (5 pro 100.000 pro Jahr) sind VTE-Ereignisse im Kindesalter sehr selten. Das VTE-Risiko steigt erst ab der Adoleszenz langsam aber stetig an. Die Inzidenz bleibt bis etwas zum 20. Lebensjahr niedrig und wird mit etwa 1 pro 100.000 pro Jahr angegeben (26). Die jährliche Inzidenz beträgt 1-4 pro 10.000 im Alter zwischen 20 und 40 Jahren, 1 pro 1.000 bei 50- bis 60-Jährigen, 3 pro 1.000 bis zum 80. Lebensjahr und 1 pro 100 im über 80-Jährigen (4, 25). Das Risiko verzehnfacht sich somit etwa alle 25 Lebensjahre. Dabei zeigt das Risiko einer Erst-VTE keine Geschlechtsspezifität (4), und der Faktor Alter gilt sowohl für spontane als auch risikoassoziierte Ereignisse.

Nach einem thromboembolischen Erstereignis bleibt das Risiko für Rezidive offenbar lebenslang erhöht mit einem leichten Anstieg des relativen Risikos in höherem Lebensalter (8). Das höchste Rezidivrisiko haben dabei Patienten, die ihr VTE-Erstereignis vor dem 30. Lebensjahr erlitten haben; dies gilt in besonders für junge Männer.

Die Lebenszeitprävalenz für eine TBVT in der erwachsenen deutschen Bevölkerung wird mit etwa 3–5 % angegeben (27). In Sektionsstudien finden sich VTE sogar in bis zu 20–25% der Fälle (24).

**Tab. 1.1: Prädisponierende Faktoren für venöse Thromboembolien und Ausmaß der Risikoerhöhung**

Starke Risikofaktoren (OR > 10)
Fraktur der unteren Extremitäten
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder Vorhofflimmern/-flattern (in den vorausgegangenen 3 Monaten)
Hft- oder Kniegelenkseratz
schweres Trauma
Myokardinfarkt (in den vorausgegangenen 3 Monaten)
vorausgegangene venöse Thromboembolie
Rückenmarksverletzung
Moderate Risikofaktoren (OR 2–9)
arthroskopische Knieoperation
Autoimmunerkrankungen
Bluttransfusion
zentralvenöser Katheter
intravenöse Katheter und Zugänge
Chemotherapie
Herzinsuffizienz oder respiratorische Insuffizienz
Erythropoese-stimulierende Substanzen
Hormonersatztherapie (abhängig von der Zusammensetzung)
In-vitro-Fertilisation
Einnahme oraler Kontrazeptiva
Wochenbett
Infektion (besonders Pneumonie, Harnwegsinfektion und HIV-Infektion)
chronisch entzündliche Darmerkrankung
Krebs (größtes Risiko bei Metastasierung)
Schlaganfall mit Lähmung
oberflächliche Venenthrombose
Thrombophilie
Schwache Risikofaktoren (OR < 2)
Bettruhe > 3 Tage
Diabetes mellitus
arterielle Hypertonie
Immobilität bedingt durch Sitzen (z. B. lange Auto- oder Flugreise)
höheres Alter
laparoskopische Operation (z. B. Cholezystektomie)
Adipositas
Schwangerschaft
Krampfadern

Abk.: OR = Odds Ratio (Chancenverhältnis)

### 1.2.2 Geschlechtsspezifische Risiken

Auf die gesamte Lebenszeit gerechnet, ist das VTE-Risiko von Frauen etwas höher als das von Männern (28). Gründe dafür sind die Exposition gegenüber hormonellen Risikofaktoren im Rahmen



einer Schwangerschaft, einer kombinierten hormonellen Kontrazeption oder eine postmenopausalen Hormonersatztherapie.

Im Vergleich zu Männern manifestiert sich eine VTE bei Frauen häufiger in Form einer LE (29). Werden spontane VTE-Ereignisse betrachtet, so unterscheidet sich das Risiko für eine Erst-VTE bei Männern und Frauen kaum. Hingegen haben Männer ein etwa doppelt so hohes Risiko wie Frauen, eine Rezidiv-VTE zu erleiden (30, 31).

### 1.2.3. Tumorassoziierte Thrombose

Venöse Thromboembolien sind die häufigsten und gefährlichsten Komplikationen für Krebspatienten. Tumorpatienten haben ein etwa 7-fach erhöhtes Risiko für eine VTE gegenüber Personen ohne Tumorerkrankung (32). Es wird geschätzt, dass etwa 20% aller VTE-Ereignisse Tumor-assoziiert auftreten. Eine VTE kann auch die Erstmanifestation einer bis dahin noch nicht diagnostizierten Tumorerkrankung darstellen (Trousseau-Syndrom). Dabei ist das Risiko eines okkulten Malignoms nach idiopathischer VTE 3- bis 4-mal höher als nach einer Risiko-assoziierten VTE.

Das Risiko von Krebspatienten, im Verlauf ihrer Tumorerkrankung ein VTE-Ereignis zu erleiden, kann in Abhängigkeit von der Tumorentität bis zu 30% betragen (33–35). Das VTE-Risiko ist besonders hoch bei Karzinomen von Pankreas, Ovar, Lunge oder Gehirn (32, 36, 37). Ein hohes Risiko wird in der Literatur auch für hämatologische Neoplasien wie Lymphome und multiples Myelom sowie für Nieren-, Magen- und Knochenkarzinome beschrieben (38, 39). Dagegen besteht bei Mamma- und Prostatakarzinom generell ein relativ niedriges Risiko für eine VTE (32). Darüber hinaus ist das Vorliegen einer Krebserkrankung ein starker Risikofaktor für die Gesamtmortalität in Folge einer VTE (40).

#### Empfehlung 1.1

Bei jeder venösen Thromboembolie sollen die relevanten Risikofaktoren identifiziert werden, die mutmaßlich zum Thrombosegeschehen beigetragen haben, da dies Einfluss auf die Therapie und Sekundärprophylaxe haben kann. (*Empfehlungsstärke: ↑↑; starker Konsens*)

## 2. Becken- und Beinvenenthrombose

### 2.1 Definitionen und klinische Problematik

Bei der akuten tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose (TBVT) handelt es sich um eine partielle oder vollständige Verlegung der Leit- und/oder Muskelvenen durch Thromben. Diese entstehen als Folge einer Beeinträchtigung des venösen Blutflusses, einer Schädigung des Gefäßendothels oder Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes zugunsten von prokoagulatorischen Faktoren (Virchow-Trias). Unbehandelt und/oder unter dem fortbestehenden Einfluss prokoagulatorischer Faktoren zeigen die meisten Thrombosen ein appositionelles Wachstum mit einer Thromboseausdehnung nach proximal und/oder distal.

Grundsätzlich können verschiedene Verlaufsformen unterschieden werden:

Eine ascendierende Venenthrombose gilt als häufigste Verlaufsform. Sie entsteht in der Regel in den tiefen Venen des Unterschenkels bzw. der Wadenmuskulatur und wächst appositionell nach proximal. Sie kann sich als isolierte Unterschenkelvenenthrombose manifestieren; oftmals sind aber auch proximal gelegene Venenabschnitte in das Thrombosegeschehen einbezogen und es resultiert eine Popliteal-, Oberschenkel- oder Beckenvenenthrombose. Die gelegentlich noch verwendete Einteilung der Thrombosen nach „Etagen“ (z.B. 2-Etagenthrombose) sollte nicht mehr angewandt werden, da die Etagen nicht einheitlich definiert sind. Entscheidend ist, dass stets die Lokalisation des proximalen und distalen Thrombusendes für jeden Nachuntersucher nachvollziehbar dokumentiert wird, um in Verlaufskontrollen möglichst sicher den Erfolg einer Therapie bewerten zu können bzw. bei Verdacht auf ein Thromboserezidiv einen validen Ausgangsbefund zu haben.

Die seltenere deszendierende Venenthrombose hat ihren Ursprung oftmals im Bereich der Beckenvenen und zeigt ein appositionelles Thrombuswachstum nach distal, kann aber ebenso in die Vena cava inferior einwachsen. Eine deszendierende Thrombose wird häufig durch lokale Raumforderungen mit Venenkompression von außen (z.B. bei Tumor oder Schwangerschaft) oder anatomische Besonderheiten (z.B. May-Thurner-Syndrom oder Anlageanomalie der Vena cava inferior bzw. Beckenvenen) ausgelöst. Deszendierende Thrombosen gehen durch die proximale venöse Abstrombehinderung oft mit erheblichen Schmerzen und einer schweren Stauungssymptomatik des betroffenen Beines einher.

Eine transfasziale Thrombose involviert sowohl das oberflächliche als auch das tiefe Venensystem. Meist beginnt das Thrombosegeschehen in einer oberflächlichen Beinvene wie der Vena saphena magna, der Vena saphena parva oder ihren Seitenästen. Selten kann auch eine primäre Perforansvenenthrombose sich in das oberflächliche und tiefe Venensystem ausdehnen.

Für die therapeutische Strategie der TBVT ist die Unterteilung in proximale und distale Thrombose etabliert. Bei der proximalen Thrombose liegt eine Beteiligung der Vena poplitea, Vena femoralis, Vena femoralis communis, Beckenvenen und/oder Vena cava inferior vor. Im Gegensatz dazu ist das Thrombosegeschehen bei distaler Thrombose auf die Unterschenkelvenen beschränkt. Im Kontext dieser Leitlinie wird von isolierter distaler Thrombose (idTVT) gesprochen, wenn die tiefen Leitvenen des Unterschenkels (d.h. Venae fibulares, Venae tibiales posteriores, Venae tibiales anteriores) oder Venen des tibiofibularen Konfluens betroffen sind. Hiervon abzugrenzen ist die isolierte Muskelvenenthrombose (iMVT), die am häufigsten in den Venen der Gastrocnemius- bzw. Soleusmuskulatur lokalisiert ist.

Alle Thrombosen durchlaufen typischerweise eine zunächst entzündliche und später bindegewebige Organisation des Restthrombusmaterials. Die Rekanalisation der betroffenen Venen erfolgt oftmals unvollständig, so dass eine chronische venöse Abstrombehinderung verbleibt. Die gestörte Funktion der Venenklappen ihrerseits führt zu einem Reflux des venösen

Blutes. Aus der Störung der venösen Drainage kann eine ambulatoische venöse Hypertonie resultieren mit den klinischen Symptomen einer chronisch venösen Insuffizienz, die in diesem Fall als PTS bezeichnet wird (2.4.2 Postthrombotisches Syndrom).

Das Übersehen einer Venenthrombose beinhaltet ein nicht unerhebliches Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko durch Progression des Thrombosegeschehens und mit der Gefahr von Komplikationen sowohl in der Akutphase als auch im Langzeitverlauf. Thrombosen können Ursache einer LE sein, als Quelle kommen sowohl tiefe als auch oberflächliche Thrombosen in Frage. Das LE-Risiko ist in der Akutphase am höchsten und sinkt unter adäquater Therapie innerhalb der ersten Tage und Wochen deutlich. Das LE-Risiko ist höher bei proximalen als bei distalen Thrombosen und höher bei tiefen Venenthrombosen im Vergleich zu alleinigen oberflächlichen Venenthrombosen. Sehr selten kommt es im Falle eines persistierenden Foramen ovale oder eines anderweitigen Septumdefektes zu systemischen bzw. paradoxen Embolien. Eine ebenfalls sehr seltene Komplikation in der Akutphase einer Thrombose stellt die Phlegmasia coerulea oder alba dolens dar, bei der es zu einer vollständigen Verlegung des venösen Abstroms einer Extremität kommt mit massiver Stauungssymptomatik und Gefahr eines Kompartmentsyndroms, einer akuten Extremitätenischämie und einer venösen Gangrän.

Als Langzeitfolge einer abgelaufenen TVT kann sich im Langzeitverlauf ein PTS entwickeln, das sich klinisch mit einer persistierenden Schwellneigung bzw. trophischen Gewebsschäden bis hin zum Ulcus cruris venosum manifestieren kann. Auch eine Claudicatio venosa kann Folge einer ausgedehnten Thrombosierung sein. Hierbei treten bei persistierender venöser Abflussbehinderung belastungsabhängig Spannungsgefühl und Schmerzen in der betroffenen Extremität auf, die Folge einer Druckerhöhung im venösen System sind.

Eine frühzeitige und sichere Diagnose und Einleitung therapeutischer Maßnahmen bei gesicherter Thrombose sind essenziell. Dies ermöglicht eine Unterbrechung des appositionellen Thrombuswachstums, erleichtert die spätere Rekanalisation und reduziert die Komplikationsrate. Hingegen führt eine fälschlicherweise diagnostizierte Thrombose zu einer unnötigen Behandlung mit den damit verbundenen (Blutungs-)Risiken.

### Empfehlung 2.1

Jeder klinische Verdacht auf eine Venenthrombose soll zeitnah soweit abgeklärt werden, dass eine therapeutische Entscheidung getroffen werden kann. Anamnese und körperliche Untersuchung allein sind hierzu nicht ausreichend. (*Empfehlungsstärke: ↑↑; starker Konsens*)

## 2.2 Diagnostik der tiefen Beinvenenthrombose

### 2.2.1 Klinische Symptomatik und Vortestwahrscheinlichkeit

Die Symptome einer Beinvenenthrombose (z.B. Beinschwellung, Schmerzen, Spannungsgefühl, verstärkte oberflächliche Venenzeichnung, Zyanose) und die klassischen klinischen Zeichen nach Meyer (Druckschmerzhaftigkeit an der Medialseite des Unterschenkels), Homans (Wadenschmerz bei Dorsalextension des Fußes) oder Payr (Fußsohlenschmerz bei Druck auf die Fußsohle) haben älteren Studien zufolge bei ambulanten Patienten eine Sensitivität von 60-90%, sind jedoch unspezifisch und führen bei alleiniger Anwendung zu vielen falsch-positiven Befunden. Bei immobilisierten Patienten und/oder solchen mit schweren Systemerkrankungen (z.B.

Tumorerkrankung) kann eine Thrombose auch längerfristig symptomarm oder asymptomatisch verlaufen; die genannten Zeichen haben dann lediglich eine Sensitivität von 0-20% (41).

Bei Vorliegen von Beschwerden, die an eine Thrombose denken lassen, kann mit Informationen zu Anamnese und körperlichem Untersuchungsbefund die klinische Wahrscheinlichkeit einer Thrombose ermittelt werden. Hierzu eignen sich validierte Scores, in denen den standardisierten Informationen aus Anamnese und klinischer Untersuchung Punktwerte zugewiesen werden, deren Summe den Grad der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Thrombose ermitteln lässt. Scores sind vor allem für in der Thrombosedagnostik unerfahrene Untersucher zu empfehlen; das Ergebnis lässt sich zudem nachvollziehbar dokumentieren.

Ein gut validierter und häufig eingesetzter Score für die Abschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer TBVT ist der Wells-Score (Tab. 2.1). Dieser wurde zunächst in einer 3-stufigen Einteilung (d.h. Einteilung in hohes, mittleres und niedriges Risiko) validiert (42). Während in unselektierten Kollektiven ein klinischer Thromboseverdacht nur in etwa 19% der Fälle bestätigt wird, findet sich einer Metaanalyse zufolge bei Patienten mit hoher klinischer Wahrscheinlichkeit (Wells-Score  $\geq 3$  Punkte) eine Thrombose in 53% (95%-Konfidenzintervall (95%-KI) 44-61%), bei mittlerer klinischer Wahrscheinlichkeit (1-2 Punkte) in 17% (95%-KI 13-23%) und bei niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit in 5% (95%-KI 4-8%) der Fälle (43, 44). Im klinischen Alltag findet allerdings die 2-stufige Einteilung (hohes Risiko:  $\geq 2$  Punkte und niedriges Risiko:  $\leq 1$  Punkt) häufiger Anwendung und ist auch in die Diagnose-Algorithmen dieser Leitlinie eingeflossen (45). Bei Anwendung des 2-stufigen Scores wird bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit der Verdacht in 28% (95%-KI 24-32%) und bei niedriger Wahrscheinlichkeit in 6% der Fälle (95%-KI 4-8%) bestätigt.

Auch bei Patienten mit idTVT hat sich die Anwendung des Wells-Scores als hilfreich erwiesen. So ergab eine monozentrische prospektive Beobachtungsstudie für Patienten mit einer idTVT einen negativen prädiktiven Wert von 91% (95%-KI 88-93%), eine Sensitivität von 47% (95%-KI 36-57%) und eine Spezifität von 74% (95%-KI 70-77%). Erwartungsgemäß war der positive prädiktive Wert mit 20% niedrig (95%-KI 15-26%) (46).

**Tab. 2.1: Wells-Score zur Abschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer tiefen Beinvenenthrombose (TBVT) (45)**

Klinisches Charakteristikum	Punkte
Aktive Tumorerkrankung (d.h. Tumordiagnose < 6 Monate, Antitumorthérapie oder Palliativsituation)	1
Ruhigstellung eines Beines durch gelenküberschreitenden Verband oder infolge einer Parese	1
Bettruhe an $\geq 3$ Tagen oder großer chirurgischer Eingriff innerhalb der letzten 3 Monate	1
Druckschmerz im Verlauf der tiefen Venen	1
Schwellung des gesamten Beines	1
Unterschenkelschwellung mit $\geq 3$ cm Umfangsdifferenz im Vergleich zur Gegenseite	1
Einseitiges Ödem am symptomatischen Bein	1
Prominente, nicht-variköse oberflächliche Kollateralvenen	1
Tiefe Venenthrombose in der Vorgeschichte	1
Alternative Diagnose mindestens ebenso wahrscheinlich wie tiefe Venenthrombose	- 2
<u>Bewertung im 2-stufigen Score:</u>	
$\geq 2$ Punkte: hohe Wahrsch	TBVT; 0-1 Punkte: niedrige Wahrscheinlichkeit für TBVT

**Empfehlung 2.2**

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer tiefen Beinvenenthrombose sollte der diagnostische Prozess mit der Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit beginnen. (*Empfehlungsstärke: ↑↑; starker Konsens*)

Zur Abschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer tiefen Beinvenenthrombose eignen sich validierte Scores (z.B. Wells-Score). Alternativ kann eine empirische Beurteilung durch einen erfahrenen Untersucher erfolgen. (*Empfehlungsstärke: ⇔; starker Konsens*)

Das Ergebnis der klinischen Wahrscheinlichkeitseinschätzung sollte dokumentiert werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑; starker Konsens*)

**2.2.2 D-Dimer-Testung bei Thromboseverdacht**

D-Dimere sind Biomarker, die das Ausmaß der Fibrinbildung und des Fibrinabbaus im Körper widerspiegeln. Als Fibrinolyseprodukte sind sie Indikatoren für eine erhöhte Fibrinolyseaktivität, die meist als Folge einer vorherigen Aktivierung der Gerinnungskaskade auftritt. In der Endstrecke der Gerinnung konvertiert Thrombin Fibrinogen in Fibrinmonomere, die über aktivierten Faktor XIII quervernetzt werden. Die D-Dimere entstehen beim Abbau eines solchen Fibrinnetzwerks durch Plasmin (47).

Die meisten akuten VTE-Ereignisse sind von einem D-Dimer-Anstieg begleitet. Normwertige D-Dimere machen das Vorliegen einer akuten Thrombose bzw. Embolie unwahrscheinlich. Allerdings ist ein Anstieg der D-Dimere nicht gleichzusetzen mit dem Vorliegen einer Thromboembolie. Bei vielen anderen Krankheitsbildern kommt es ebenfalls zu einer Aktivierung der Gerinnungskaskade mit konsekutiv gesteigerter Fibrinolyse und Anstieg der D-Dimere. Erhöhte bzw. positive D-Dimere finden sich regelhaft nach größeren Operationen oder Traumata, bei Infektionen und inflammatorischen Erkrankungen, disseminierter intravasaler Gerinnung, Tumorerkrankungen und in der Schwangerschaft. Auch mit höherem Lebensalter steigen die D-Dimere in der Regel an.

D-Dimere werden durch immunologische Tests nachgewiesen, bei denen monoklonale Antikörper mit einem Epitop des D-Dimer-Moleküls reagieren, das nicht im Fibrinogen oder nicht quervernetzten Fibrin vorkommt. Im Allgemeinen ist eine im Zentral- oder Gerinnungslabor durchgeführte quantitative D-Dimer-Bestimmung einer patientennahen Sofortdiagnostik (Point-of-Care-Testung, POCT) vorzuziehen. Ist eine Labordiagnostik nicht zeitnah verfügbar, können alternativ quantitative POCT-Tests eingesetzt werden, die heutzutage als annähernd gleichwertig betrachtet werden und genauer als semi-quantitative oder qualitative Tests sind.

Grundsätzlich werden 3 verschiedene Testverfahren unterschieden:

- Latex-verstärkte immunoturbidimetrische Immuno-Assays
- Enzym-gebundene Immunabsorptions-Assays (ELISA) oder Fluoreszenz-Assays (ELFA)
- Vollblut-Agglutinations-Assay

Am häufigsten werden heutzutage hochsensitive Latex-verstärkte immunoturbidimetrische Immuno-Assays in der Labordiagnostik eingesetzt. ELISA- und ELFA-basierte D-Dimer-Tests weisen ebenfalls eine hohe Sensitivität (> 95%) auf, während die Sensitivität von qualitativen und semiquantitativen Latex-Assays und Vollblut-Agglutinations-Assays geringer ist (47–49).

Referenzwerte und Entscheidungsgrenzen (*cutoff*-Werte) sind testspezifisch. Während für den Referenzbereich in der Regel eine obere Grenze im Bereich der 95. Perzentile gewählt wird, können die klinischen Entscheidungsgrenzen davon abweichen. Eine international akzeptierte Standardisierung verschiedener Teste hat bis dato nicht stattgefunden. Inzwischen wird aber für die Mehrzahl der Teste ein Grenzwert von 500 µg/l bzw. 0,5 mg/l für die diagnostischen Entscheidungen verwendet (50).

### **2.2.2.1 Altersadjustierter D-Dimer-Grenzwert**

Es hat in den letzten Jahren Bestrebungen gegeben, die Entscheidungsgrenzen für die D-Dimere an das Patientenalter bzw. an die klinische Wahrscheinlichkeit anzupassen.

Eine Anhebung des D-Dimer-Grenzwertes für Patienten  $\geq 50$  Jahre trägt der Tatsache Rechnung, dass die D-Dimere mit zunehmendem Lebensalter ansteigen. Wird bei der Anwendung des D-Dimer-Grenzwertes das Alter nicht berücksichtigt, steigt die Rate an falsch-positiven Testergebnissen und damit die Zahl der Patienten, die unnötig einer bildgebenden Diagnostik unterzogen werden. So wurde bei unter 40-Jährigen eine Spezifität von 67% berichtet, hingegen bei über 80-Jährigen eine Testspezifität von lediglich 10% (51). Für Patienten  $\geq 50$  Jahre lässt sich durch Verwendung einer Altersadjustierung (altersadjustierter Grenzwert = Lebensalter  $\times$  10 µg/l) die Spezifität erhöhen lassen ohne entscheidende Verringerung der Sensitivität (52–56). Für Patient  $< 50$  Jahre wird hingegen weiterhin ein Grenzwert von 500 µg/l eingesetzt.

Alternativ können die Entscheidungsgrenzen der D-Dimer-Testung an die klinische Wahrscheinlichkeit angepasst werden. Dies erfordert allerdings die Re-Implementierung des 3-stufigen Wells-Scores. Bei niedrigem Score (0 Punkte) kann der D-Dimer-Grenzwert auf 1000 µg/l angehoben werden; bei mittlerer klinischer Wahrscheinlichkeit (1-2 Punkte) kommt der übliche Grenzwert von 500 µg/l bzw. 0,5 mg/l zur Anwendung. Bei normwertigen D-Dimeren kann auf eine bildgebende Diagnostik verzichtet werden (57, 58).

Der direkte Vergleich eines altersadjustierten D-Dimer-Grenzwertes mit einer an die klinische Wahrscheinlichkeit angepassten Entscheidungsgrenze ergab für beide Methoden einen hohen negativen prädiktiven Wert (99,8%). Relevante Unterschiede hinsichtlich Sensitivität oder Spezifität waren nicht ableitbar, so dass beide Interpretationsstrategien als gleich sicher gelten können (59). Mit beiden Verfahren lässt sich eine TBVT mit hoher Sicherheit ausschließen, so dass sich die Zahl notwendiger sonografischer Untersuchungen reduzieren lässt.

### **2.2.2.2 D-Dimere als „stand-alone“-Test im klinischen Alltag?**

Aufgrund der oben genannten Daten, der einfachen Durchführbarkeit und breiten Verfügbarkeit der D-Dimer-Testung ist die Versuchung groß, allein auf der Basis normwertiger D-Dimere eine Thrombose ausschließen zu wollen. Eine monozentrische Kohortenstudie, die Patienten mit Thromboseverdacht einschloss, ging dieser Frage nach und errechnete für 415 Patienten mit einem normwertigen D-Dimer-Test im 3-Monats-Follow-Up eine Versagerquote von 0,7% (60). Eine aktuelle Metaanalyse bestätigte für eine D-Dimer-Testung mit einem hoch-sensitiven quantitativen Assay eine hohe Sensitivität (96,1%; 95%-KI 92,6-98,0%); erwartungsgemäß war die Spezifität mit 35,7% (95%-KI 29,5-24,2%) allerdings gering. Der negative prädiktive Vorhersagewert (d.h. die Wahrscheinlichkeit, mit der negativ getestete Personen tatsächlich keine Thrombose aufwiesen), wurde nicht mitberichtet (61). Grundsätzlich machen normwertige D-Dimere ein akutes Thrombosegeschehen unwahrscheinlich, allerdings kann die Bestimmung der D-Dimere als „stand-alone“-Test für den klinischen Alltag nicht empfohlen werden, da multizentrisch und prospektiv durchgeführte Managementstudien hierzu fehlen.



**Empfehlung 2.3**

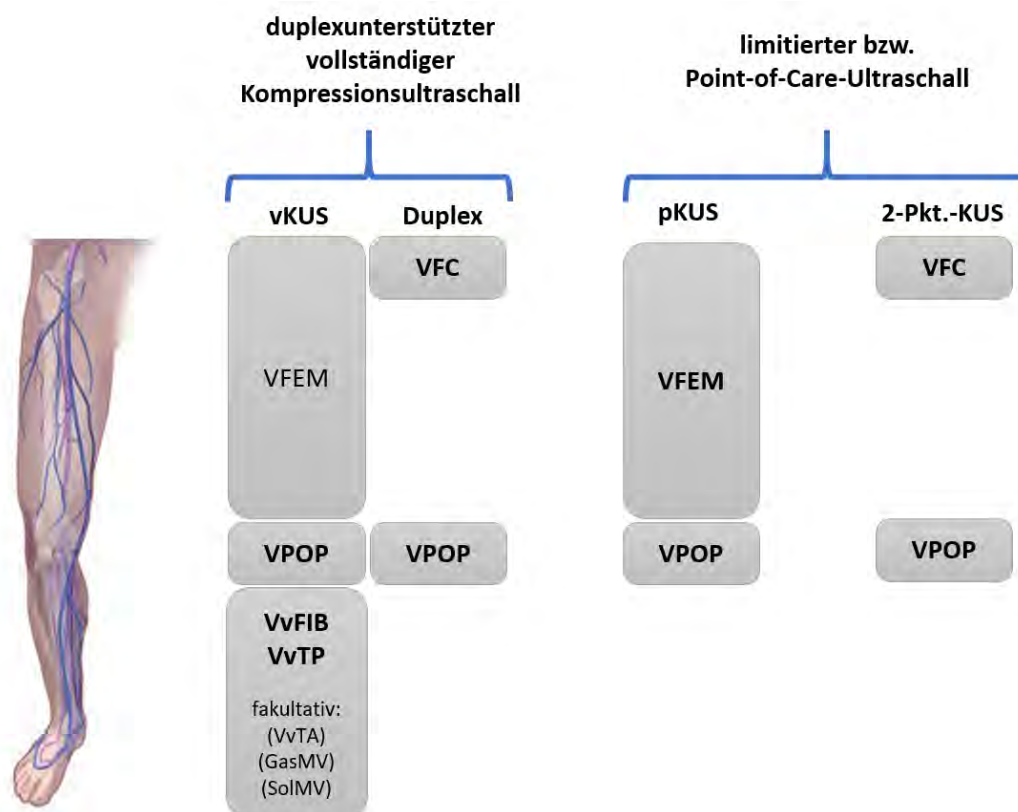
Für die D-Dimer-Diagnostik sollte ein hochsensitiver, quantitativer Test eingesetzt werden. (Empfehlungsstärke: ↑; starker Konsens)

**2.2.3 Sonografie der Beinvenen**

Die Sonografie ist heutzutage die Methode der Wahl zum Nachweis oder Ausschluss einer TBVT. Sie ist ubiquitär verfügbar, wiederholt anwendbar, kostengünstig und nicht-invasiv. Dabei werden unterschiedliche Ultraschallmodalitäten miteinander kombiniert: die B-Bild- bzw. Kompressionssonografie und die Duplexsonografie, bei der Strömungsphänomene akustisch, mittels Farbkodierung und/oder Dopplerfrequenzspektrum dargestellt werden.

Für die Kompressionssonografie der infrainguinalen Beinvenen sind verschiedene Untersuchungsprotokolle entwickelt und klinisch validiert worden. Sie unterscheiden sich im Wesentlichen im Ausmaß der untersuchten Venensegmente und in der Anzahl der für einen sicheren Thromboseausschluss notwendigen Untersuchungen (62).

Unterschieden werden die duplexunterstützte vollständige Kompressionssonografie (dv-KUS) sowie im Untersuchungsumfang begrenzte Ultraschallprotokolle, welche zumeist als *point-of-care*-Ultraschall (POCUS) durch weniger erfahrene Anwender eingesetzt werden (Abb. 2.1).



**Abb. 2.1: Ultraschallstrategien bei Thromboseverdacht**

Abk.: vKUS = vollständiger Kompressionsultraschall; pKUS = proximaler Kompressionsultraschall; 2-Pkt.-US = 2-Punkte-Ultraschall; VFEM = Vena femoralis; VFC = Vena femoralis communis; VPOP = Vena poplitea; VvFIB = Venae fibulares; VvTIP = Venae tibiales posteriores; VvTA = Venae tibiales anteriores; GasMV = Gastrocnemiusmuskelvenen; SolMV = Soleusmuskelvenen



### **2.2.3.1 Duplex-unterstützte vollständige Kompressionssonografie**

Die vollständige sonografische Untersuchung der Beinvenen beinhaltet die Kompressionssonografie der tiefen Leitvenen von der Vena femoralis communis bis in die distalen Venae tibiales und fibulares sowie zusätzlich die duplexsonografische Ableitung eines Strömungsprofils in der Vena femoralis communis (duplex-unterstützte vollständige Kompressionssonografie, dv-KUS) (63). Dabei sollten auch die Mündungsregionen der Vena profunda femoris und der Vena saphena magna und parva und die darstellbaren Muskelvenen des Unterschenkels (Gastrocnemius- und Soleusmuskulatur) mituntersucht werden. In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik und den übrigen sonografischen Befunden sind auch die Iliakalvenen und/oder oberflächlichen Venen mit einzubeziehen.

Die Kompressionssonografie ist wesentlicher Bestandteil der Untersuchung. Dabei werden die Venen im Querschnitt im B-Bild dargestellt und untersucht, ob das Venenlumen durch Druck mit dem Schallkopf komplett zu komprimieren ist. Ist dies der Fall, gilt eine Thrombose an dieser Stelle als ausgeschlossen. Bei Vorliegen eines Thrombus hingegen sind die betroffenen Venensegmente nicht mehr oder nur zum Teil durch Schallkopfdruck zum Kollabieren zu bringen. Bei Verdacht auf eine TBVT werden die tiefen Leitvenen im B-Bild von der Leistenregion bis in den distalen Unterschenkel in kleinen Schritten nach distal verfolgt und auf vollständige Komprimierbarkeit untersucht (64, 65). Der Farbmodus kann dabei für das Aufsuchen und Verfolgen der Venen nützlich sein. Regelhaft sollte ein venöses Strömungsprofil aus der Vena femoralis communis abgeleitet werden. Ein seitengleich atemmodulierter Fluss in der Vena femoralis communis gilt als indirekter Hinweis für eine Durchgängigkeit der Iliakalvenen.

Bei einer akuten Venenthrombose ist die thrombosierte Vene häufig dilatiert, mit echoarmen Thrombusmaterial ausgefüllt und scharf gegen die Umgebung abgrenzbar. Oftmals lässt sich ein im Seitenvergleich vermehrter Fluss in Kollateralvenen nachweisen. Das entscheidende Kriterium für den Thrombosenachweis ist jedoch die fehlende Komprimierbarkeit der Vene. Die Diagnose einer Beinvenenthrombose soll nicht aufgrund einer fehlenden Farbkodierung oder des Nachweises von echogenen Reflexen innerhalb des Venenlumens erfolgen.

Ein im Seitenvergleich reduzierter Fluss oder eine aufgehobene Atemmodulation des Strömungsprofils in der Vena femoralis communis gilt als Hinweis für ein proximales venöses Abstromhindernis. In diesem Fall sind die Darstellung der Vena iliaca externa und Vena iliaca communis erforderlich, um eine Beckenvenenthrombose zu bestätigen oder unwahrscheinlich zu machen. Die Beckenetape ist ebenfalls zu untersuchen bei unauffälliger Kompressionssonografie der Beinvenen, aber eindeutiger einseitiger Beinschwellung. Da die Kompressionssonografie im Bereich der Beckenvenen und Vena cava inferior nicht anwendbar ist, kommt die farbkodierte Duplexsonografie zur Anwendung. Eine vollständige Farbkodierung und ein seitengleich atemmodulierter Fluss mit entsprechenden Kaliberschwankungen der Vene machen das Vorliegen einer Beckenvenenthrombose unwahrscheinlich. Bei klinischem Verdacht auf eine Beckenvenenthrombose kann es allerdings sinnvoll sein, zusätzlich eine weitere Bildgebung zu veranlassen (z.B. Magnetresonanz-(MR-)Venografie) oder indirekte Computertomografie-(CT-)Venografie.

Der Frage, wie sicher der Ausschluss einer proximalen und distalen tiefen Venenthrombose mit einer einmaligen kompletten Kompressionssonografie ist, wurde in Deutschland schon 2003 in einer großen prospektiven Managementstudie nachgegangen, die 1.646 Patienten mit Thromboseverdacht einschloss. Bei 1.023 Patienten mit unauffälligem Ultraschallbefund manifestierten sich im Nachbeobachtungszeitraum von 3 Monaten lediglich 3 VTE-Ereignisse, was einer „Versagerquote“ von 0,3% entspricht (95%-KI 0,1-0,8%). In einer nachfolgenden Metaanalyse wurde diese Arbeit zusammen mit 6 weiteren Arbeiten ausgewertet (66). Bei insgesamt 4.731 Patienten war bei klinischem Thromboseverdacht eine komplette Kompressionssonografie des symptomatischen Beines durchgeführt worden. Bei negativem Ultraschallbefund erfolgte keine Antikoagulation oder weitere Therapie. Insgesamt lag das 3-

Monatsrisiko für eine VTE bei initial unauffälligem Ultraschallbefund bei 0,57% (95%-KI 0,25-0,89%). Ein 2020 publizierter systematischer Review errechnete anhand von 10 Studien und 1.725 Patientendatensätzen für die Beurteilung des gesamten Beines mittels dv-KUS eine Sensitivität von 94,0% (95%-KI 91,3-95,9%) und eine Spezifität von 97,3% (95%-KI 94,8-98,6%) (61). Eine im gleichen Jahr publizierte Metaanalyse zur diagnostischen Zuverlässigkeit verschiedener Ultraschallstrategien konnte an 3.159 Patienten aus 7 Studien auch die klinische Sicherheit eines einmaligen dv-KUS belegen mit einer Versagerquote im 3-Monatsverlauf von 1% (95%-KI 0,6-1,6) (67).

Wichtigste Voraussetzung für eine aussagekräftige Sonografie ist die sorgfältige, standardisierte Untersuchung mit Einbeziehung der Unterschenkelvenen durch einen entsprechend ausgebildeten und geübten Untersucher und die Dokumentation des Befundes in Schrift- und Bildform (Tab. 2.2). Aus der Dokumentation müssen der Untersuchungsumfang und die vollständige Ausdehnung der Thrombose hervorgehen. Die Beschreibung der Komprimierbarkeit der einzelnen Venensegmente muss so eindeutig und plausibel sein, dass der Befund und die Indikation für eine Antikoagulation für nachfolgende Untersucher nachvollziehbar sind. Dabei soll der Befund auch Angaben über die Qualität der Untersuchbarkeit der verschiedenen Venensegmente enthalten.

### **2.2.3.2 Point-of-Care-Ultraschall bzw. limitierter Ultraschall**

Eine alternative Vorgehensweise zur vollständigen Sonografie der Beinvenen ist der alleinige Kompressionsultraschall der proximalen Beinvenen (proximaler KUS), der bei initial negativem Befund eine Wiederholungsuntersuchung dieser Region (serielle Sonografie) innerhalb von 4-7 Tagen erfordert. Auf diese Weise werden bereits in der ersten Untersuchung proximale Thrombosen erfasst bzw. in der zweiten Untersuchung ursprünglich distale Thrombosen, die im behandlungsfreien Intervall von maximal einer Woche in die proximale Strombahn eingewachsen sind. Als weitere Vereinfachung ist der 2-Punkt-Kompressionsultraschall anzusehen, bei dem lediglich die Vena femoralis communis und die Vena poplitea punktuell dargestellt und auf Komprimierbarkeit untersucht werden. Auch dieses Verfahren erfordert bei unauffälligem Befund eine erneute vollständige Sonografie innerhalb von 4-7 Tagen.

Diese limitierten Vorgehensweisen werden in etlichen Ländern und auch in den Notaufnahmen vieler Kliniken umgesetzt, da sie durch Beschränkung auf die proximalen Venensegmente schnell zu erlernen und daher auch für weniger geübte Untersucher geeignet sind. Sie gelten Studien zufolge als sicher (Tab. 2.3) (61, 67–69). Es ist allerdings zu bedenken, dass in nicht selektierten Patientenkollektiven ein Thromboseverdacht nur in etwa 14-32% der Fälle bestätigt wird (66). Das bedeutet, dass ein Großteil der Patienten ein zweites Mal innerhalb einer Woche untersucht werden muss, um eine Thrombose hinreichend sicher auszuschließen. Zudem werden isolierte Beckenvenenthrombosen und distale Venenthrombosen mit dieser Vorgehensweise gar nicht detektiert.

Sofern ein Untersucher mit entsprechender sonografischer Expertise zur Verfügung steht oder leicht abgerufen werden kann, der auch sichere Befunde in den distalen Beinvenen erheben kann, sollte primär eine vollständige Kompressionssonografie angestrebt werden (63). Ein wichtiger Vorteil der kompletten Sonografie des Beines ist das Erfassen von Differenzialdiagnosen wie Baker-Zysten, Lymphozelen, Hämatome, Aneurysmata, Tumoren oder Kompartmentsyndrome, die oftmals mit einer ähnlichen Klinik wie die TBVT einhergehen können (70). Ergibt sich der Verdacht auf eine isolierte Beckenvenenthrombose oder Thrombose der Vena cava inferior, so sollte in jedem Fall ein erfahrener Sonografur hinzugezogen werden.

**Tab. 2.2: Empfehlungen zur Befunddokumentation (71)**

Duplex-unterstützte vollständige Kompressionssonografie (dv-KUS)	
Standardisierter Untersuchungsablauf	<p>Kontinuierliche Darstellung eines Venenabschnitts im Querschnitt unter intermittierender Sondenkompression:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vena femoralis communis</li> <li>- Mündungsregion der Vena saphena magna</li> <li>- Mündungsregion der Vena profunda femoris</li> <li>- Vena femoralis</li> <li>- Vena poplitea</li> <li>- Mündungsregion der Vena saphena parva</li> <li>- Venae fibulares</li> <li>- Venae tibiales posteriores</li> <li>- Muskelvenen der Soleus- und Gastrocnemiusmuskulatur</li> </ul> <p>Venendarstellung im Längsschnitt mit Ableitung eines winkeltkorrigierten Geschwindigkeitsprofils unter spontanen Flussverhältnissen und unter Valsalva- und/oder Kompressions-Dekompressionsmanöver von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vena femoralis communis</li> <li>- Vena poplitea</li> </ul>
Dokumentation des Normalbefundes	<p>Bilddokumentation des Venenquerschnitts ohne und mit Sondenkompression von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vena femoralis communis</li> <li>- Vena poplitea</li> <li>- ggf. Unterschenkelvenen</li> </ul> <p>Bilddokumentation eines Venenlängsschnitts mit atemmoduliertem Strömungsprofil (Dopplerfrequenzspektrum) von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vena femoralis communis</li> </ul> <p>Befundtext mit Nennung sämtlicher untersuchter Venenabschnitte.</p>
Dokumentation des Thrombosebefundes	<p>Bilddokumentation thrombosierter bzw. komprimierbarer Venenabschnitte im Querschnitt ohne und mit Sondenkompression von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vena iliaca (sofern möglich)</li> <li>- Vena femoralis communis</li> <li>- Vena femoralis</li> <li>- Vena poplitea</li> <li>- Unterschenkelvenen</li> </ul> <p>Ggf. Bilddokumentation thrombosierter Beckenvenen im Längsschnitt unter <i>low/slow-flow</i>-Bedingungen für die Farbkodierung.</p> <p>Befundtext mit Beschreibung der Thromboseausdehnung (proximales und distales Thrombusende) und ggf. Beschreibung der Thrombusbeweglichkeit (umflossener Thrombus; Flottieren des Thrombuskopfs in Längsrichtung) und zur Druckschmerzhaftigkeit.</p>

**Tab. 2.3: Sensitivität und Spezifität von Sonografie und D-Dimer-Testung in der Diagnostik der proximalen tiefen Venenthrombose (61)**

	Fallzahl (Studien)	Sensitivität (95%-KI)	Spezifität (95%-KI)	Evidenz*
Kompletter KUS	1.725 (10)	0,940 (0,913-0,959)	0,973 (0,948-0,986)	Hoch
Proximaler KUS	4.036 (13)	0,901 (0,865-0,928)	0,985 (0,976-0,991)	Hoch
Serieller Ultraschall	2.415 (6)	0,979 (0,960-0,989)	0,998 (0,993-0,999)	Hoch
D-Dimer-Test mit hoher Sensitivität	5.253 (16)	0,961 (0,926-0,980)	0,357 (0,295-0,424)	Moderat

Abk.: KI = Konfidenzintervall; KUS = Kompressionsultraschall

### **2.2.3 Einseitige oder beidseitige Sonografie der Beinvenen**

Wird im symptomatischen Bein eine TBVT nachgewiesen, sollte auch die Gegenseite untersucht werden, da in etwa 5-10% der Fälle beidseitige Thrombosen vorkommen. Auch wenn die aktuelle Therapiestrategie dadurch nicht beeinflusst wird, so sollten beidseitige Thromben erfasst werden, damit die Gefahr minimiert wird, dass zu einem späteren Zeitpunkt bis dato nicht bekannte postthrombotische Residuen des asymptomatischen Beines als Rezidivthrombose gewertet werden. Anders verhält es sich, wenn bei einseitiger Klinik eine Thrombose sonografisch ausgeschlossen werden konnte. In diesem Fall kann auf eine Mituntersuchung der Gegenseite verzichtet werden, da die Wahrscheinlichkeit, im asymptomatischen Bein eine Thrombose zu übersehen, in der Literatur mit < 0,5% beziffert wird (72).

### **2.2.4 Konventionelle Phlebografie**

Die diagnostische Phlebografie ist nicht mehr flächendeckend verfügbar. Im Idealfall erlaubt die Phlebografie, kleinste Gerinnsel in den Klappentaschen abzubilden, die Wadenmuskelvenen routinemäßig zu beurteilen, Anomalien zu erfassen, Kollateralkreisläufe in ihrer Gesamtheit darzustellen und eine Thrombose mit hoher Sicherheit auszuschließen (73–75). Die Qualitätsansprüche bezüglich Durchführung und Befundung werden heutzutage jedoch nicht (mehr) regelmäßig erfüllt (76). Daher ist die Phlebografie in der Thromboseabklärung der Sonografie und anderen Schnittbildverfahren nachgeordnet. Sie kommt nur noch bei speziellen Indikationen zur Anwendung, vor allem bei sonografisch nicht eindeutiger Abklärung des Verdachts auf eine Rezidivthrombose oder eine isolierte Beckenvenenthrombose und im Rahmen eines interventionell oder operativ rekanalisierenden Eingriffs.

### **2.2.5 Computertomografie-Venografie**

Bei einer Thrombose der Beckenvenen und/oder Vena cava inferior sollte zur exakten Bestimmung der Thromboseausdehnung der Einsatz eines Schnittbildverfahrens (MR-Venografie und indirekte CT-Venografie) erwogen werden. Auch die Ausdehnung einer Oberschenkelvenenthrombose nach proximal im Hinblick auf eine Beteiligung der Beckenvenen bzw. Vena cava inferior kann mittels Schnittbildverfahren suffizient beurteilt werden. Bei geplanten invasiven Maßnahmen sollten Schnittbildverfahren zur Anwendung kommen, da für die Therapieplanung relevante Aspekte herausgearbeitet werden können.

Die CT-Venografie weist die TBVT mit einer Sensitivität von 95,9% und einer Spezifität von 95,2% nach – und ist somit vergleichbar mit der diagnostischen Leistung des Ultraschalls (77). Insbesondere die Beckenstrombahn und die Vena cava inferior können akkurat abgebildet werden. Die CT-Venografie ist vor allem in der Akutdiagnostik in Kombination mit Abklärung einer LE zum sicheren Ausschluss von Thrombosierungen der Beckenvenen und Vena cava inferior indiziert. Bei entsprechender Anlage des Untersuchungsprotokolls (z.B. Kombination von CT-Thorax mit indirekter CT-Venografie) (78) kann parallel zu den Becken- und proximalen Beinvenen auch die pulmonalarterielle Strombahn abgebildet und damit das gesamte Krankheitsgeschehen der venösen Thromboembolie erfasst werden (79). Umgekehrt werden bei Patienten mit symptomatischer LE gleichzeitig auch asymptomatische periphere Thrombosen erfasst, die bei einer Ultraschalluntersuchung gelegentlich nicht gefunden werden (80). Im Setting einer CT-Untersuchung des Thorax zum Ausschluss einer LE kann die indirekte CT-Venografie der Becken-Beinvenen unter logistischen Gesichtspunkten im Rahmen einer Ein-Stopp-Strategie in Erwägung gezogen werden. Zur elektiven Abklärung einer Becken-Beinvenenthrombose, insbesondere vor

rekanalisierenden Eingriffen ist die MR-Venografie das Verfahren der Wahl (2.2.6 Magnetresonanz-Venografie).

Die CT-Venografie ist auf eine intravenöse Applikation von jodhaltigem Kontrastmittel angewiesen. Für die Mehrzahl der Patienten ist die Kontrastmittelgabe unproblematisch. Eine eingeschränkte Nierenfunktion in den CKD-Kategorien G4 und G5 (d.h. glomeruläre Filtrationsrate, GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) gilt hingegen als relative Kontraindikation für eine intravenöse Kontrastmittelgabe, da diese zu einem Kontrastmittel-assoziiertem Nierenversagen (*post-contrast acute kidney injury*) führen kann. Bei elektiver Diagnostik sollten für diese Patientengruppe prophylaktische Maßnahmen erwogen werden (z.B. Hydrierung, Pausieren potenziell nephrotoxischer Pharmaka) (81–83). In seltenen Fällen treten allergische Reaktionen auf, die in der Regel gut zu behandeln sind (84).

## 2.2.6 Magnetresonanz-Venografie

Die MR-Venografie wird vor allem elektiv eingesetzt, um geplante operative bzw. interventionelle Eingriffe an den proximalen Venen vorbereiten zu können. Hierbei ist eine hochauflösende volumetrische (3D-)Bildgebung des Beckens mit Einbeziehung des gesamten Abdomens wesentlich. Hiermit wird eine objektive, 3-dimensionale und ggf. auch zeitlich aufgelöste funktionelle Diagnostik des tiefen Beinvenensystems, der Beckenachse und der Vena cava inferior ermöglicht. Mittels MR-Venografie kann auch das Thrombusalter weiter charakterisiert werden und eine gute Hilfestellung geboten werden bzgl. verschiedener Therapieoptionen (85–87).

Für die MR-Venografie kann die intravenöse Gabe von Gadolinium-(Gd-)haltigen Kontrastmitteln notwendig sein. Eine extrem seltene Nebenwirkung nach intravenöser Gd-Applikation ist die nephrogene systemische Fibrose. Diese ist inzwischen pathophysiologisch verstanden und stellt, seitdem ausschließlich makrozyklische Gd-haltige Kontrastmittel eingesetzt werden, kein relevantes klinisches Problem mehr dar (88).

Bei Vorliegen von metallischen Implantaten muss überprüft werden, ob diese MRT-geeignet sind (89). Herzschrittmacher, Defibrillatoren, Neurostimulatoren, Medikamentenpumpen, Cochlear-Implantate, Cardiac-Assist-Devices, ferromagnetische Metallclips, Metallsplitter in kritischer Lokalisation (Auge, Gehirn, intrathorakal bzw. gefäßnah) sowie Gefäßstents, die vor weniger als 72 h implantiert wurden, stellen Kontraindikationen für eine MRT-Diagnostik dar. Bei Osteosynthese-Material, Aneurysma-Clips, Coils, Shunt-Reservoirs, venösen Ports, kürzlich implantierten Stents oder Event-Recordern sind die Herstellerangaben zu überprüfen, ob eine MRT-Tauglichkeit vorliegt.

## 2.2.7 Diagnostische Strategie bei Thromboseverdacht

### 2.2.7.1 Diagnostik bei Verdacht auf Erstthrombose

Diagnose-Algorithmen erhöhen die diagnostische Sicherheit und erleichtern die therapeutische Entscheidungsfindung. Für die Diagnose der tiefen Beinvenenthrombose haben sich in den letzten Jahren Diagnosealgorithmen etabliert (Abb. 2.2 und 2.3), in die die klinische Wahrscheinlichkeit (z.B. Wells-Score), die Ergebnisse der D-Dimer-Testung und die bildgebende Diagnostik einfließen (68, 90–93).

Der dv-KUS gilt als Methode der ersten Wahl zum Nachweis bzw. Ausschluss einer tiefen Beinvenenthrombose und sollte daher – sofern verfügbar – primär bei Thromboseverdacht zum Einsatz kommen. Bei unklaren sonografischen Befunden sollte eine D-Dimer-Testung angeschlossen werden. Sind die D-Dimere normwertig, kann eine klinisch relevante Thrombose

als ausgeschlossen gelten. Sind die D-Dimere hingegen erhöht, sollte bei unklarem Ultraschallbefund entweder eine sonografische Verlaufskontrolle innerhalb der nächsten 4-7 Tage erfolgen oder eine alternative Bildgebung (MR-Venografie, ggf. indirekte CT-Venografie) angestrebt werden (Abb. 2.2). Die begrenzte Verfügbarkeit (bei der MR-Venografie) bzw. die relativ hohe Strahlenbelastung (bei der CT-Venografie) sowie die vergleichsweise hohen Kosten bei beiden Methoden im Vergleich zur Sonografie sind Gründe, diese beiden bildgebenden Verfahren nicht von vornherein in diagnostische Algorithmen zur Abklärung einer isolierten TBVT im Klinikalltag einzubinden.

Besteht vor Ort keine Möglichkeit für eine vollständige Ultraschalluntersuchung der Beinvenen, sollten klinische Wahrscheinlichkeit, D-Dimer-Testung und ggf. limitierte Ultraschallprotokolle Anwendung finden (Abb. 2.3). Dabei dient der D-Dimer-Test dazu, unter den Patienten mit niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit diejenigen herauszufiltern, die keine ergänzende bildgebende Diagnostik benötigen. Normwertige D-Dimere schließen eine TBVT mit mehr als 95%iger Wahrscheinlichkeit aus. Bei niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit (Wells-Score 0-1) und normwertigen D-Dimeren gilt eine TBVT als ausgeschlossen. Dabei sollte möglichst ein quantitativer, hoch-sensitiver D-Dimer-Test eingesetzt werden. Allerdings ist zu beachten, dass in seltenen Fällen falsch-negative D-Dimere bei geringer Thrombuslast, bei bereits seit Wochen oder Monaten bestehenden Symptomen und bei Patienten vorkommen können, die bereits mit Antikoagulanzen anbehandelt wurden (94).

Bei Patienten mit hoher klinischer Wahrscheinlichkeit ist eine D-Dimer-Testung für die weitere Entscheidungsfindung nicht sinnvoll, da auch bei negativem Testergebnis nicht auf eine Bildgebung verzichtet werden kann. Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit wird daher primär eine Bildgebung angestrebt. Liegen Begleitumstände vor, bei denen mit einer unspezifischen D-Dimer-Erhöhung gerechnet werden muss (z.B. vorausgegangene Operation oder Trauma, maligne Grundkrankheit, Infektion, Inflammation oder Schwangerschaft), sollte ebenfalls primär eine sonografische Untersuchung erfolgen. Wenn kein Sonografur mit entsprechender Expertise für eine zeitnahe Diagnostik mittels dv-KUS zur Verfügung steht, kann ein *point-of-care*-Ultraschall mit Beschränkung der Untersuchung auf die femoropopliteale Strombahn zur Anwendung kommen. Bei Nachweis einer Thrombose wird der Patient einer entsprechenden Therapie zugeleitet, bei fehlendem Thrombosenachweis sollte auf eine Antikoagulanzenbehandlung verzichtet und die Untersuchung innerhalb von 4-7 Tagen komplettiert werden.

Die initiale Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit mit nachfolgendem D-Dimer-Test gehört vorzugsweise in die Hand des Hausarztes bzw. Primärarztes, der die klinische Verdachtsdiagnose einer TBVT stellt, während die bildgebende Diagnostik in der Regel von gefäßmedizinisch spezialisierten Ärzten durchgeführt wird.

### **2.2.7.2 Vorgehen bei Zeitverzug bis zur definitiven Klärung**

Aufgrund der möglicherweise lebensgefährlichen Komplikation einer LE muss jeder klinische Thromboseverdacht zeitnah so weit abgeklärt werden, dass eine sichere Therapieentscheidung getroffen werden kann. Das ist im Alltag aus verschiedenen Gründen nicht immer möglich, da beispielsweise erfahrene Untersucher bzw. hochauflösende Ultraschallgeräte außerhalb der regulären Arbeitszeiten nicht zur Verfügung stehen oder weil eingeschränkte Untersuchungsbedingungen (z.B. massive Schwellung, Verletzungen bzw. Hautdefekte) eine definitive Aussage im Hinblick auf das Vorliegen einer Thrombose erschweren oder das Ergebnis der D-Dimer-Testung nicht zeitnah verfügbar ist.

Kann eine Ultraschalldiagnostik nicht zeitnah erfolgen, sollte bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit ( $\geq 2$  Punkte) und/oder erhöhten D-Dimeren die Einleitung einer vorläufigen therapeutischen Antikoagulation bis zur definitiven Klärung erwogen werden, sofern keine



Kontraindikationen bestehen. Hierbei ist das individuelle Blutungsrisiko des Patienten zu berücksichtigen. Die bildgebende Diagnostik ist auf jeden Fall so zeitig wie möglich nachzuholen, um bei Bestätigung einer Thrombose die Therapie umgehend einzuleiten bzw. fortzuführen bzw. bei sicherem Ausschluss einer Thrombose die mit eigenen Risiken verbundene Antikoagulation wieder beenden zu können.

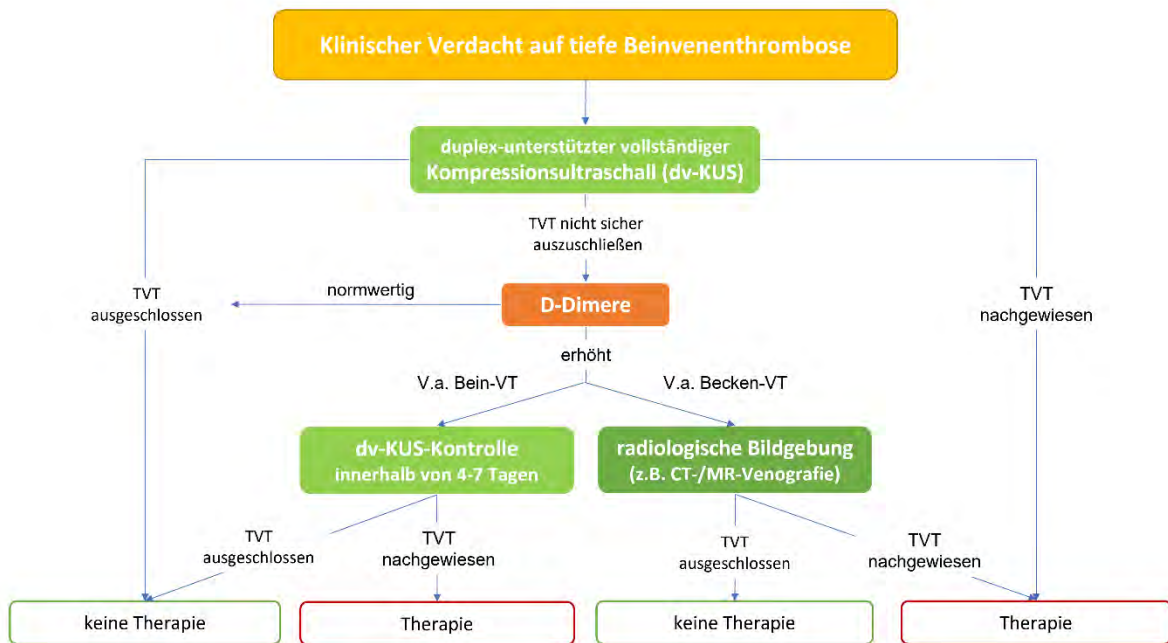


Abb. 2.2: Diagnosealgorithmus bei Verdacht auf eine tiefe Beinvenenthrombose (Erstereignis) unter Anwendung der duplex-unterstützten vollständigen Kompressionssonografie (dv-KUS)

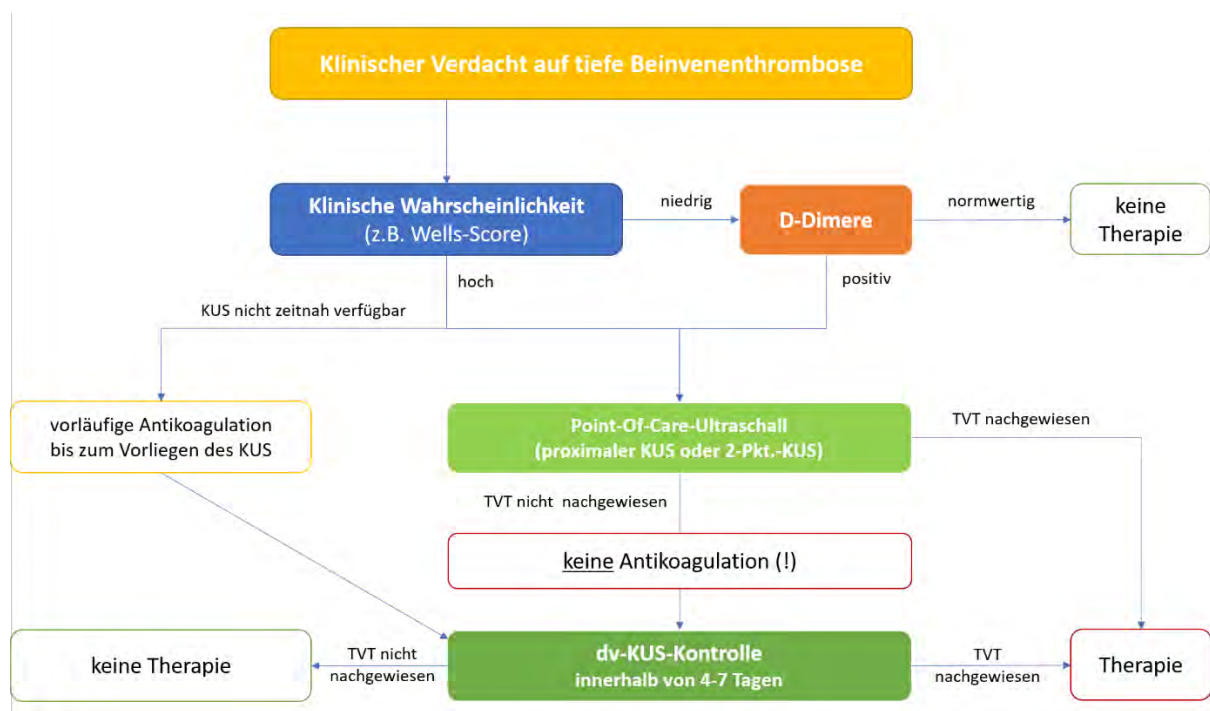


Abb. 2.3: Diagnosealgorithmus bei Verdacht auf eine tiefe Beinvenenthrombose (Erstereignis) unter Anwendung limitierter Ultraschallprotokolle (point-of-care-Ultraschall, POCUS)



#### **Empfehlung 2.4**

Als primäre Bildgebung sollte die duplex-unterstützte vollständige Kompressionssonografie (dv-KUS) eingesetzt werden, um eine tiefe Beinvenenthrombose zu diagnostizieren oder auszuschließen. Sie beinhaltet mindestens die Kompressionssonografie der tiefen Leitvenen des Ober- und Unterschenkels sowie die Ableitung eines Strömungsprofils der Vena femoralis communis im Seitenvergleich. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Ist anhand der Sonografie eine Therapieentscheidung nicht sicher zu treffen, soll eine Wiederholungsuntersuchung innerhalb von 4-7 Tagen oder eine alternative Bildgebung (Magnetresonanz-Venografie oder indirekte Computertomografie-Venografie) zur Entscheidungsfindung herangezogen werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

#### **Empfehlung 2.5**

Ist eine duplexunterstützte vollständige Kompressionssonografie (dv-KUS) nicht zeitnah möglich, soll ein limitierter bzw. *point-of-care*-Ultraschall (POCUS) durchgeführt werden, um zu einer Therapieentscheidung zu kommen. Zum sicheren Thromboseausschluss ist dann allerdings eine zweite Untersuchung innerhalb von 4-7 Tagen forderlich. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

Die Zweituntersuchung sollte eine duplex-unterstützte vollständige Kompressionssonografie (dv-KUS) sein und möglichst zeitnah durchgeführt werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

#### **Empfehlung 2.6**

Untersuchungsumfang, pathologische Befunde und die Ultraschallqualität sollen nachvollziehbar dokumentiert werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

Bei nachgewiesener tiefer Venenthrombose im symptomatischen Bein sollte auch das andere Bein sonografisch untersucht werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

#### **Empfehlung 2.7**

Steht bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer tiefen Beinvenenthrombose eine sonografische Diagnostik initial nicht zur Verfügung, soll die klinische Wahrscheinlichkeit (empirisch oder mittels Wells-Score) abgeschätzt werden, um die weitere diagnostische Strategie – D-Dimer-Testung, zeitnahe Ultraschalldiagnostik oder alternative Bildgebung mit Magnetresonanz-Venografie oder indirekter Computertomografie-Venografie – festzulegen. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

#### **Empfehlung 2.8**

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer tiefen Beinvenenthrombose und hoher klinischer Wahrscheinlichkeit (empirisch oder mittels Wells-Score festgestellt) sollte bei zeitlicher Verzögerung in der Diagnostik bis zur Entscheidungsfindung eine Interims-Antikoagulation erfolgen. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

**Empfehlung 2.9**

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer tiefen Beinvenenthrombose und niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit sowie normwertigen D-Dimeren sollte eine Thrombose als ausgeschlossen gelten. (*Empfehlungsstärke: ↑, Konsens*)

**Empfehlung 2.10**

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer tiefen Beinvenenthrombose und hoher klinischer Wahrscheinlichkeit soll keine D-Dimer-Testung erfolgen, sondern eine primäre bildgebende Diagnostik erfolgen, da normwertige D-Dimere das Vorliegen einer Beinvenenthrombose nicht mit hinreichender Sicherheit ausschließen. (*Empfehlungsstärke: ↓↓, starker Konsens*)

Ein Thromboseausschluss soll nicht allein auf der Basis negativer D-Dimere – d.h. ohne standardisierte Erhebung der klinischen Wahrscheinlichkeit und/oder Ultraschalldiagnostik – erfolgen. (*Empfehlungsstärke: ↓↓, starker Konsens*)

**2.2.7.3 Diagnostik der Rezidivthrombose**

Nach Beendigung der Antikoagulation für ein spontanes thromboembolisches Erstereignis erleiden etwa 25% der Patienten innerhalb von 5 Jahren und 30-40% innerhalb von 10 Jahren ein Rezidivereignis (95). Im klinischen Alltag stellt sich allerdings noch wesentlich häufiger die Frage nach einem Thromboserezidiv, wenn erneut einseitige Beinschwellung und/oder Beinschmerzen auftreten. Zum einen sind Patienten nach einem thromboembolischen Erstereignis häufig sensibilisiert; zum anderen kann auch eine tiefe Leitveneninsuffizienz mit Schwellung und Schmerzen einhergehen. In diesen Fällen muss zwischen Beschwerden im Sinne eines PTS und einer Rezidivthrombose differenziert werden.

Ein Diagnosealgorithmus wurde bisher für diese Situation nicht ausreichend gut validiert, aber erste Daten deuten darauf hin, dass der klassische Algorithmus aus Vortestwahrscheinlichkeit und D-Dimer-Testung bei Verdacht auf Rezidivthrombose eine unzureichende Sicherheit haben könnte (96). Es ist davon auszugehen, dass die klinische Wahrscheinlichkeit bei Verdacht auf Rezidivthrombose nahezu immer hoch sein dürfte, da die erste Thrombose bereits mit einem Punkt in den Wells-Score eingeht (Tab. 2.1) und jedes weitere Kriterium für den Patienten die Einstufung in die hohe Wahrscheinlichkeitskategorie bedeutet.

Damit kommt der Sonografie bei der Diagnostik der Rezidivthrombose eine noch größere Bedeutung zu. Allerdings ergeben sich für diese Situation auch größere Limitierungen für die Sonografie, da nach einer abgelaufenen Thrombose nur ein Teil der Venen vollständig rekanalisieren. In 30-50% der Fälle verbleiben residuelle bzw. postthrombotische Veränderungen im Sinne von Wandverdickungen bzw. intraluminalen Septierungen, die langfristig sonografisch darstellbar sind und die diagnostische Zuverlässigkeit beeinträchtigen, wenn klinisch der Verdacht auf eine ipsilaterale Rezidivthrombose aufkommt (97). Es gibt keine sonografischen Kriterien, die sicher zwischen einer akuten Thrombose bzw. postthrombotischen Residuen unterscheiden können. Zwar findet man bei akuten Thrombosen häufig dilatierte Venen, eine vollständige Verlegung des Venenlumens durch überwiegend echoarme Thromben und eine scharfe Abgrenzbarkeit der Vene gegen die Umgebung. Im Gegensatz dazu ist bei postthrombotischen Veränderungen häufig eine partielle und irreguläre Rekanalisation der Vene zu finden. Die Restthromben sind in der Regel echoreicher und die Venenwand oftmals verdickt und unscharf gegen die Umgebung abgrenzbar (98, 99). Die Diagnosestellung einer Rezidivthrombose allein

aufgrund einer differentiellen Echogenität nicht-komprimierbarer Venenabschnitte ist allerdings nicht zulässig (100).

Ein Thromboserezidiv kann als gesichert gelten, wenn sich bei entsprechender Klinik Thromben in venösen Gefäßabschnitten nachweisen lassen, die nicht von der Erstthrombose betroffen waren oder für die eine vollständige Rekanalisation im Verlauf dokumentiert war. Auch wenn ein vorher dokumentierter Residualthrombus in der Kompressionssonografie um  $\geq 4$  mm an Dicke im anterior-posterioren Diameter zugenommen hat, darf von einem Rezidiv ausgegangen werden (101, 102). Die prospektive Validierung dieser Kriterien ergab eine Spezifität von 100% für die Diagnose eines Thromboserezidivs (103). Eine weitere prospektive Studie ergab in lediglich 2,8% der Fälle (95%-KI 1,4-5,5%), bei denen initial eine Rezidivthrombose ausgeschlossen und keine Antikoagulation erfolgte, im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums von 3 Monaten eine Rezidiv-VTE (103, 104). Bei Verwendung einer Zunahme der Restthrombuslast von 2-3 mm war die Diagnose eines Rezidivs hingegen unsicher. Es sei betont, dass das Kriterium einer Zunahme der Thrombuslast lediglich für die Vena femoralis und Vena poplitea untersucht wurde. Für die kaliberschwächeren Unterschenkelvenen liegen entsprechende Untersuchungen nicht vor. Im klinischen Alltag ergibt sich häufig das Problem, dass gut dokumentierte Vorbefunde fehlen, was die Aussagekraft der Sonografie einschränkt. Es ist daher zu fordern, dass alle Patienten nach TBVT mit der Beendigung der Antikoagulation eine abschließende sonografische Kontrolle mit möglichst ausführlicher Dokumentation des Restbefundes erhalten.

Da die Sonografie bei Patienten mit vorausgegangener Thrombose eine geringere Aussagekraft hat, sollte bei Verdacht auf ein Thromboserezidiv unabhängig von der klinischen Wahrscheinlichkeit immer auch eine D-Dimer-Testung erfolgen. Normwertige D-Dimere und ein im Vergleich zur Voruntersuchung unveränderter Ultraschallbefund machen ein Thromboserezidiv unwahrscheinlich. Erhöhte D-Dimere beweisen keine Thrombose, können aber im Kontext mit Klinik und Sonografiebefund trotzdem zur Einschätzung der Situation beitragen (105, 106). Bei unklaren Fällen sollte der Befund zunächst unbehandelt bleiben und eine sonografische Verlaufskontrolle mit erneuter D-Dimer-Bestimmung innerhalb der nächsten 4-7 Tage erfolgen, um aus der Dynamik der Befunde auf die Aktualität des vermuteten Rezidivs zu schließen. In begründeten Einzelfällen – d.h. bei hohem klinischen Verdacht und/oder suggestivem Sonografiebefund und erhöhten D-Dimeren – kann es hingegen sinnvoll sein, zunächst zeitlich befristet eine therapeutische Antikoagulation zu beginnen und im Rahmen einer klinischen, laborchemischen und sonografischen Kontrolle (z.B. nach 1-4 Wochen) über das weitere Vorgehen zu entscheiden. Abb. 2.4 fasst die Ausführungen zur Diagnostik der Rezidivvenenthrombose in einem pragmatischen Algorithmus zusammen unter der Einschränkung, dass die Evidenzlage hierfür wesentlich schlechter ist als für den klassischen Algorithmus für den Verdacht auf eine Erstthrombose.

Die MR-Venografie kann im Einzelfall bei Verdacht auf eine Rezidivthrombose einen relevanten Beitrag liefern, unter anderem in Bezug auf das Thrombusalter (85) und bezüglich der Beurteilung der Umgehungskreisläufe als funktionelles (zeitlich aufgelöstes) Untersuchungsverfahren. Weiterhin erlauben dezidierte Untersuchungstechniken (MR *direct thrombus imaging*, MRDTI) die Differenzierung einer akuten ipsilateralen Rezidivthrombose von postthrombotischen Veränderungen (107). Eine indirekte CT-Venografie ist meist nicht indiziert.

### Empfehlung 2.11

Bei klinischem Verdacht auf eine ipsilaterale Rezidivthrombose soll ein Thromboserezidiv als gesichert angesehen werden, wenn Thromben in venösen Gefäßabschnitten nachgewiesen werden, die nicht von der Erstthrombose betroffen waren oder für die zwischenzeitlich eine vollständige Rekanalisation dokumentiert wurde. (Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens)

Eine proximale Rezidivthrombose sollte auch dann als gesichert angenommen werden, wenn die (Rest-)Thrombusdicke in der femoropoplitealen Strombahn im Vergleich zur letzten Voruntersuchung um mehr als 4 mm zugenommen hat. (Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens)

### Empfehlung 2.12

Bei Verdacht auf eine ipsilaterale Rezidivthrombose sollen die bildgebenden Befunde der vorausgegangenen Thrombose bzw. der letzten Verlaufsbeurteilung zur Diagnose eines Thromboserezidivs mit herangezogen werden. (Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens)

Besteht Unsicherheit darüber, ob eine residuelle oder akute Venenthrombose vorliegt, sollte eine kurzfristige Verlaufskontrolle von Klinik, Sonografie und D-Dimeren erfolgen, um aus der Dynamik der Befunde Rückschlüsse auf das Thrombosealter zu ziehen. (Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens)

Alternativ kann zur Bestimmung des Thrombusalters die Magnetresonanztomographie (z.B. MR *direct thrombus imaging*) eingesetzt werden. (Empfehlungsstärke: ⇔, starker Konsens)

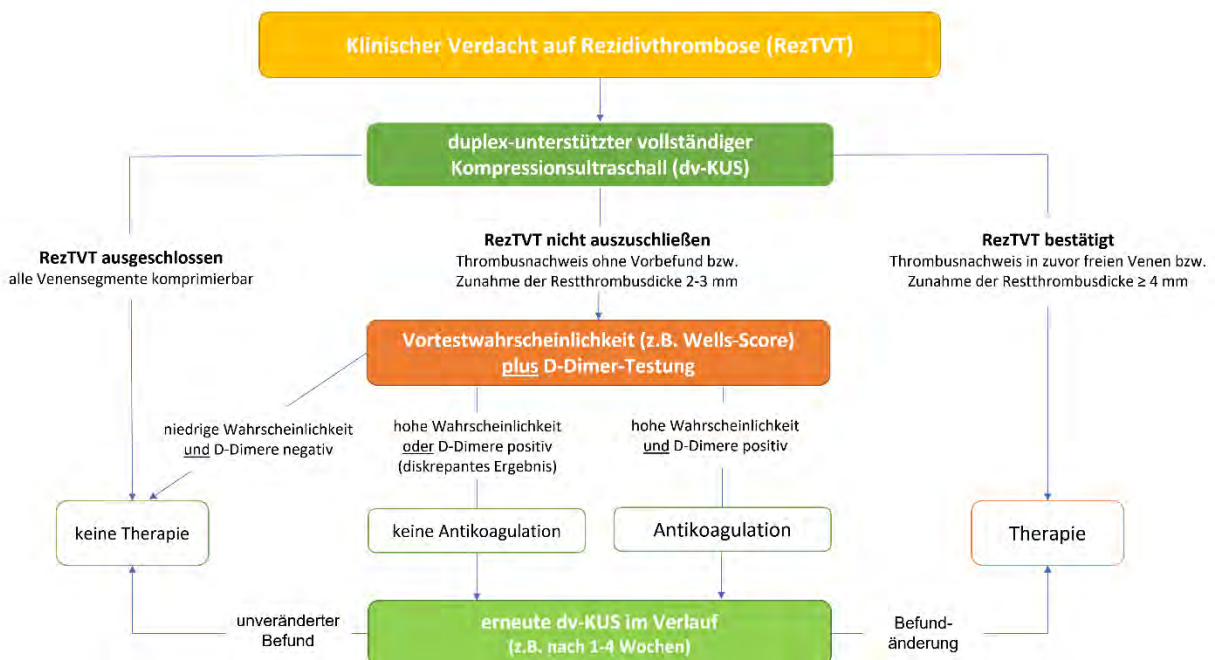


Abb. 2.4: Diagnose-Algorithmus bei Verdacht auf Rezidivthrombose

## 2.3 Therapie der tiefen Venenthrombose

### 2.3.1 Ambulante und stationäre Thrombosetherapie

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Behandlung von Thrombosepatienten immer mehr vom stationären in den ambulanten Bereich verlagert. Trotzdem bleibt es essenziell, für den Einzelfall die Risiken von Akutkomplikationen (z.B. Thromboseprogression, Auftreten von LE) und Therapiefehlern abzuwägen. Grundvoraussetzungen für eine ambulante Thrombosebehandlung ist die Möglichkeit, die notwendigen diagnostischen und theapeutischen Maßnahmen zeitgerecht im ambulanten Setting umzusetzen. Eine Hospitalisierung ist nur bei ausgeprägten Beschwerden, hohem Risiko für einen komplikativen Verlauf oder bei schweren Begleiterkrankungen erforderlich. Befürchtungen bezüglich gravierender Komplikationen bei der ambulanten Behandlung – insbesondere hinsichtlich des Auftretens von LE – haben sich in internationalen randomisierten kontrollierten Studien (RCT) (108) sowie in großen Kohortenstudien im deutschsprachigen Raum (109–111) als unbegründet erwiesen.

In den meisten Fällen können alle Elemente der akuten Behandlung auch von erfahrenen niedergelassenen Ärzten korrekt durchgeführt werden. Hierzu zählen die zweifelsfreie Sicherung der Diagnose und die Gewährleistung der Applikation der Antikoagulanzen in der jeweils richtigen Dosis. Für den Fall einer akuten klinischen Verschlechterung muss allerdings eine ärztliche Erreichbarkeit – auch in der Nacht und an Wochenenden – bzw. die Kooperation mit einem Krankenhaus gegeben sein.

Eine stationäre Zuweisung und Behandlung ist hingegen erforderlich bei ausgedehnter Becken-Beinvenenthrombose und geplanter Thrombolyse/Thrombektomie. Auch bei schwerer venöser Stauungssymptomatik, symptomatischer LE, hohem Blutungsrisiko bzw. aktiver Blutung, schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz und/oder bestehender Schwangerschaft kann primär eine Krankenhausbehandlung sinnvoll sein. Auch eine Thromboseprogression oder das Auftreten von Thromboserezidiven trotz adäquater Antikoagulation können Grund für eine stationäre Behandlung darstellen. Dies gilt insbesondere, wenn der Patient mit Heparinen behandelt wird und sich der Verdacht auf eine heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) ergibt.

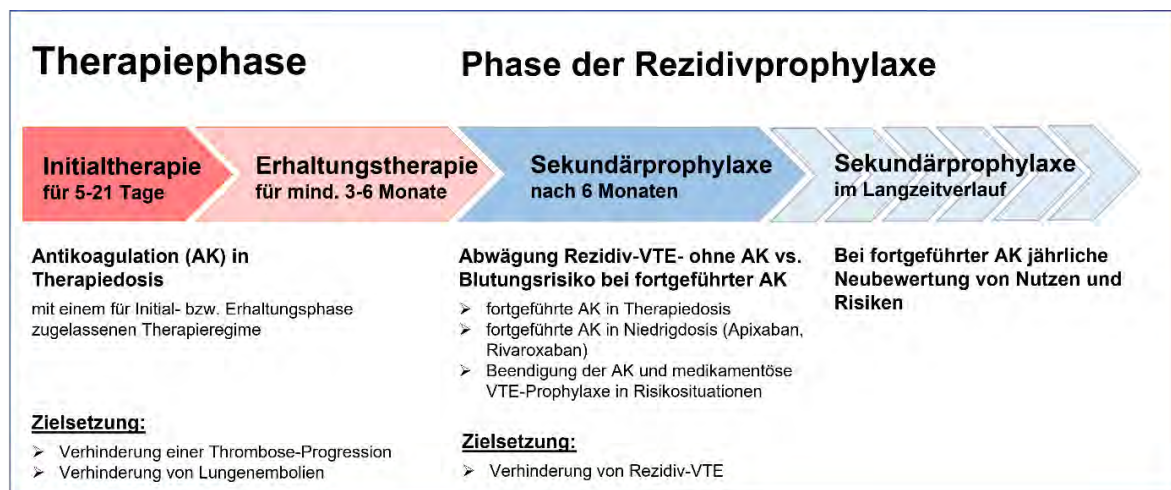
### 2.3.2 Antikoagulantientherapie

Die Zielsetzung der Akutbehandlung einer TBVT besteht vorrangig darin, ein appositionelles Thrombuswachstum zu verhindern und das Risiko einer Embolisierung in die arterielle Lungenstrombahn zu reduzieren. Die Antikoagulation selbst bewirkt zwar keine Thrombusauflösung, verschiebt aber das Gleichgewicht zwischen prokoagulatorischen und antikoagulatorischen Faktoren und schafft damit die Voraussetzungen für eine Thrombusauflösung durch die körpereigene Fibrinolyse. Mit der Einleitung einer therapeutischen Antikoagulation sinkt das Risiko für Rezidiv-VTE bzw. LE. Eine frühzeitig begonnene Therapie reduziert auch das Auftreten und den Schweregrad eines PTS (112, 113).

Dabei ist es heutzutage üblich, bei der Therapie venöser Thromboembolien drei Behandlungsphasen zu unterscheiden (Abb. 2.5):

1. Phase der Initialtherapie (meist 5-21 Tage)
2. Phase der Erhaltungstherapie (mindestens 3 Monate)
3. Phase der Sekundärprophylaxe (ggf. zeitlich unbefristet)





**Abb. 2.5: Behandlungsphasen bei venöser Thromboembolie**

Sofern keine speziellen Gründe oder Kontraindikationen vorliegen, werden vorzugsweise orale Antikoagulanzen für die Therapie der TBVT eingesetzt. Für diese Indikation in Deutschland zugelassen sind die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren (DXI) Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban, der direkte Thrombin-Inhibitor (DTI) Dabigatran und die Vitamin-K-Antagonisten (VKA) Phenprocoumon und Warfarin. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Reihung von Einzelsubstanzen im Weiteren in alphabetischer Reihenfolge erfolgt, was nicht als Priorisierung interpretiert werden darf. Die Wahl des Antikoagulans richtet sich dabei nach den strategischen Gründen des Behandlers und nach der Zulassung der Medikamente. In Abhängigkeit von Wirksamkeitseintritt und Zulassungssituation der Medikamente erfolgen Initial- und Erhaltungstherapie entweder mit der gleichen Substanz (Apixaban, Rivaroxaban) oder mit einer Umstellung von initial parenteralem auf anschließend orales Antikoagulans. Die eingesetzten Substanzen und ihre Dosierungen sind in Tab. 2.4 und Tab. 2.5 aufgelistet.

**Tab. 2.4: Orale Antikoagulation: Initiale Antikoagulation und Erhaltungstherapie bei venöser Thromboembolie**

Wirkstoff	Initialtherapie	Erhaltungstherapie	Anwendung bei Niereninsuffizienz möglich ohne Dosisreduktion
<b>Direkte orale Antikoagulanzen (DOAK)</b>			
Apixaban	2 x 10 mg/Tag p.o. für 7 Tage	2 x 5 mg/Tag	GFR ≥ 15 ml/min
Dabigatran	NMH oder FDX s.c. oder UFH i.v. in Therapiedosis für mind. 5 Tage	2 x 150 mg/Tag	GFR ≥ 30 ml/min
Edoxaban	NMH oder FDX s.c. oder UFH i.v. in Therapiedosis für mind. 5 Tage	1 x 60 mg/Tag	GFR ≥ 50 ml/min
Rivaroxaban	2 x 15 mg/Tag p.o. für 21 Tage	1 x 20 mg/Tag	GFR ≥ 15 ml/min
<b>Vitamin K-Antagonisten (VKA)</b>			
Phenprocoumon	6 mg (2 Tbl.) an Tag 1 und 2, überlappend NMH oder FDX s.c. oder UFH i.v. in Therapiedosis bis INR ≥ 2	Individuelle Dosierung (INR-Ziel 2-3)	bei CKD 4 u. 5 <i>standard-of-care</i> , obwohl bei manifester Niereninsuffizienz laut Fachinformation kontraindiziert
Warfarin	2,5-5 mg an Tag 1 und 2, überlappend NMH oder FDX s.c. oder UFH i.v. in Therapiedosis bis INR ≥ 2		

Anm.: Die Tabelle stellt eine Orientierungshilfe dar. Darüber hinaus sind vor Therapiebeginn die Fachinformationen der Hersteller zu beachten, insbesondere im Hinblick auf vorgegebene Dosisreduktionen bzw. Kontraindikationen in speziellen Risikogruppen. Abk.: FDX = Fondaparinux; GFR = glomeruläre Filtrationsrate; INR = International Normalized Ratio; NMH = niedermolekulares Heparin; Tbl. = Tablette; UFH = unfractioniertes Heparin

**Tab. 2.5: Parenterale Antikoagulanzen und therapeutische Dosierungen bei venöser Thromboembolie und GFR > 30 ml/min**

Wirkstoff	Therapeutische Dosierung für Initial- und Erhaltungstherapie
<b>Niedermolekulare Heparine (NMH)</b>	
Certoparin	2 x 8.000 IE/d s.c.
Dalteparin	2 x 100 IE/kg KG s.c. oder 1 x 200 IE/kg KG s.c.
Enoxaparin	2 x 100 IE/kg KG s.c. oder 1 x 150 IE/kg KG s.c.
Nadroparin	2 x 86 IE/kg KG s.c. oder 1 x 171 IE/kg KG s.c.
Reviparin	2 x 2.863 IE/d s.c. bei KG 45-60 kg 2 x 3.436 IE/d s.c. bei KG 46-60 2 x 5.153 IE/d s.c. bei KG > 60 kg
Tinzaparin	1 x 175 IE/kg KG s.c.
<b>Synthetisches Pentasaccharid</b>	
Fondaparinux	1 x 7,5 mg/d s.c. (1 x 5 mg/d s.c. bei KG < 50 kg; 1 x 10 mg/d s.c. bei KG > 100 kg)
<b>Unfraktioniertes Heparin (UFH)</b>	
Heparin-Calcium	Initialer Bolus mit 18 IE/kg i.v., danach Infusion mit 15-20 IE/kg KG/h und Anpassung an die Ziel-aPTT
Heparin-Natrium	

Abk.: aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit; CKD = Chronic Kidney Disease; GFR = glomeruläre Filtrationsrate; INR = International Normalized Ratio; KG = Körpergewicht

### 2.3.2.1 Initiale Antikoagulation

Nach Sicherung der Diagnose einer TBVT soll ohne zeitlichen Verzug eine Antikoagulation in volltherapeutischer Dosierung eingeleitet werden. Die Antikoagulation kann mit Apixaban oder Rivaroxaban direkt oral gestartet werden, wobei in der Initialphase höhere Dosierungen verabreicht werden (Apixaban 2 x 10 mg/d für 7 Tage bzw. Rivaroxaban 2 x 15 mg/d für 21 Tage) als in der sich anschließenden Phase der Erhaltungstherapie. Wird eine Erhaltungstherapie mit Dabigatran, Edoxaban oder VKA angestrebt, ist hingegen eine Therapieeinleitung mit einem parenteralen Antikoagulans (Heparin oder Fondaparinux) erforderlich. Nach einer Therapiedauer von  $\geq 5$  Tagen wird dann auf Edoxaban oder Dabigatran umgestellt; alternativ kann auch frühzeitig und überlappend eine Antikoagulation mit VKA erfolgen und die parenterale Antikoagulation beendet werden, sobald der INR-Zielbereich erreicht ist.

Erfolgt die Therapieeinleitung mit einem parenteralen Antikoagulans, sind niedermolekulares Heparin (NMH) und Fondaparinux gegenüber unfraktioniertem Heparin (UFH) zu präferieren, da sie sich in Einzelstudien und Metaanalysen als effektiver und sicherer erwiesen als UFH (114, 115). Vorteile sind die bessere Praktikabilität in der Anwendung durch ein- oder zweimal tägliche Injektion (116), die fehlende Notwendigkeit von Laborkontrollen und Dosisadjustierung sowie ein geringeres Risiko für die Entwicklung einer HIT. Eine wesentliche Einschränkung der Anwendung von NMH oder Fondaparinux besteht bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz.

Die Anwendung von UFH beschränkt sich heute fast ausschließlich auf Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) oder Dialysepflichtigkeit, wenn NMH, Fondaparinux und orale Antikoagulanzen kontraindiziert sind. UFH wird auch eingesetzt, wenn bei interventionellem Vorgehen oder peripartal aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos ein Antikoagulans mit kurzer Halbwertszeit ( $t_H$ ) wünschenswert erscheint. UFH wird dabei in der Regel kontinuierlich intravenös



zugeführt. Die Therapie wird gewichtsadaptiert eingeleitet mit anschließender Dosisadjustierung der Dauerinfusion an die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) (117, 118).

Die Initialtherapiephase erstreckt sich in Abhängigkeit der eingesetzten Substanz über einen Zeitraum von 5-21 Tagen und endet mit dem Übergang auf die Erhaltungstherapie.

### 2.3.2.2 Erhaltungstherapie

Nach der initialen Therapiephase folgt regelhaft eine Erhaltungstherapie mit einer Dauer von mindestens 3 Monaten. Für diese werden vorzugsweise DOAK eingesetzt, nachdem sich in großen RCTs eine Nichtunterlegenheit für Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban im Vergleich zur traditionell sequenziellen Therapie mit NMH oder Fondaparinux, gefolgt von VKA gezeigt werden konnte (119–124).

Grundsätzlich verbietet sich ein Direktvergleich zwischen diesen Studien, da methodische Unterschiede im Studiendesign – z.B. im Hinblick auf Patientenselektion und Wahl der Sicherheitsendpunkte – die absoluten und relativen Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte in jeder Studie unterschiedlich beeinflusst haben können. Metaanalysen belegen jedoch für die gesamte Gruppe der DOAK eine vergleichbare Effizienz in der Verhinderung von VTE-Rezidiven mit signifikanter Reduktion von schweren Blutungen (*major bleeding*) um ca. 40% gegenüber VKA (125, 126). Signifikant verringerte Häufigkeiten fanden sich insbesondere für intrakranielle und tödliche Blutungen, aber auch für klinisch relevante nicht-schwere Blutungen (*clinical relevant non-major bleeding, CRNMB*). Zu den praktischen Vorteilen der DOAK gehören die orale Applikation, die fehlende Notwendigkeit zur Gerinnungskontrolle und Dosisadjustierung sowie der rasche Wirkungseintritt ohne Notwendigkeit einer überlappenden parenteralen Antikoagulation. Medikamenteninteraktionen und Nahrungseinflüsse spielen seltener eine Rolle als unter VKA.

Generell gilt, dass die DOAK-Einnahme auf nüchternen Magen mit einer verringerten Resorption einhergeht, wobei dieser Effekt für Rivaroxaban am deutlichsten zu sein scheint (127–129). Es ist daher ratsam, Patienten die DOAK-Einnahme generell mit einer Mahlzeit zu empfehlen. Zu beachten ist außerdem, dass Dabigatran-Kapseln nicht ausgeblister und in Wochendispenser umgefüllt werden dürfen.

Vor der Einführung der DOAK wurden ganz überwiegend VKA für die Phase der Erhaltungstherapie eingesetzt. Im deutschsprachigen Mitteleuropa wurde dabei mehrheitlich Phenprocoumon verwendet, im angelsächsischen Raum Warfarin und in frankophonen Regionen sowie den Niederlanden Acenocoumarol. Aussagekräftige Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von VKA liegen lediglich für Warfarin vor, wobei davon auszugehen ist, dass sich die generelle Wirksamkeit und Sicherheit für Phenprocoumon und Acenocoumarol ähnlich darstellen. Wegen der sehr unterschiedlichen Halbwertszeiten ist die Einstellungs- und Abklingphase für Acenocoumarol ( $t_H$  ca. 10 h) am kürzesten und für Phenprocoumon am längsten ( $t_H$  ca. 4-6 Tage), Warfarin liegt dazwischen ( $t_H$  ca. 2-3 Tage). Da das Ansprechen auf VKA im Einzelfall unterschiedlich ist, muss jeder Patient unter dem Schutz einer parenteralen Antikoagulation individuell „auftitriert“ werden. Angepasst an den INR-Wert (*international normalized ratio*) erfolgen Dosisadjustierungen, wobei im Regelfall ein INR-Zielbereich von 2,0-3,0 angestrebt wird und die parenterale Antikoagulation beendet wird, sobald der INR-Wert über mindestens 48h im Zielbereich liegt. Die INR-Kontrollintervalle sind nicht standardisiert. In der Einstellungsphase, sind häufige INR-Kontrollen in etwa 2- bis 3-tägigen Abständen erforderlich. Längerfristig sollten bei stabiler Einstellung im Zielbereich Kontrollintervalle von etwa 3-4 Wochen nicht überschritten werden. Vergleichende Studien zur Qualität der Antikoagulation zeigten, dass INR-Testung und Dosisanpassung durch den Patienten selbst – nach entsprechender Schulung – langfristig zu einer stabileren Einstellung und höheren Zahl von Messwerten im INR-Zielbereich führten (*time in target*

range, TTR). Dies war verbunden mit einer niedrigeren Rate an thromboembolischen Ereignissen, während die Rate an schweren Blutungen nicht gesenkt wurde (130). Die Reduktion von VTE-Ereignissen beruht mit großer Wahrscheinlichkeit auf dem verbesserten Verständnis von Wirkung und Interaktionsmöglichkeiten der VKA sowie den engeren Kontrollintervallen bei Selbstmessung und Selbstdosierung, während die Blutungen unter VKA zumeist durch patienteneigene Risiken definiert werden und somit auch bei verbesserter INR-Stabilität kaum reduziert werden können. Die Therapie mit VKA hat sich in jahrzehntelanger Anwendung bewährt, bringt aber auch diverse Nachteile mit sich. Die lange Halbwertszeit ist ungünstig, wenn ein Ab- bzw. Umsetzen bei invasiven Eingriffen notwendig ist. Darüber hinaus besteht ein hohes Interaktionspotential mit der Ernährung und Komedikationen. Die DOAK sind den VKA in diesen Aspekten überlegen.

Zu einer Zeit, in der keine oralen Alternativen zu VKA für die Erhaltungstherapie zur Verfügung standen, wurden mit dem Ziel der Blutungsvermeidung bei Risikopatienten auch NMH für die Langzeitanwendung geprüft, und zwar in therapeutischer, intermediärer (d.h. 50-75% der therapeutischen Dosierung) und prophylaktischer Dosierung. Eine Metaanalyse zeigte eine geringere Blutungsrate bei vergleichbarer Effektivität gegenüber VKA (131). Vergleichende Untersuchungen unterschiedlicher Intensitäten von NMH liegen nicht vor. Formal betrachtet handelt es sich bei dieser Anwendung von NMH allerdings um einen Off-Label-Use.

### Empfehlung 2.13

Für die Behandlung von tiefen Venenthrombosen und/oder Lungenembolien sollte bei gleicher Effizienz, höherer Sicherheit und einfacherer Anwendbarkeit ein Regime mit einem direkten oralen Antikoagulans (DOAK) gegenüber der traditionellen Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten (VKA) bevorzugt werden, sofern keine substanzspezifischen Kontraindikationen (z.B. schwere Niereninsuffizienz, Antiphospholipidsyndrom, Schwangerschaft) vorliegen. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

### Empfehlung 2.14

Bei einer Therapie mit Apixaban oder Rivaroxaban sollen in der Initialphase die in der Fachinformation empfohlenen höheren Dosierungen (Apixaban 2 x 10 mg/Tag für 7 Tage bzw. Rivaroxaban 2 x 15 mg/Tag für 21 Tage) angewendet werden, bevor auf die übliche Dosierung für die Erhaltungstherapie umgestellt wird. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

Bei einer Therapie mit Dabigatran, Edoxaban oder Vitamin-K-Antagonist soll der Erhaltungstherapie eine Initialphase mit einem parenteralen Antikoagulans (niedermolekulares Heparin, Fondaparinux oder unfraktioniertes Heparin) in therapeutischer Dosierung über mindestens 5 Tage vorausgehen. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

## 2.3.3 Antikoagulation in speziellen Situationen

Trotz der Vorteile der DOAK gegenüber den traditionellen Antikoagulanzen gibt es Patientengruppen, die in den entsprechenden Zulassungsstudien unterrepräsentiert waren, die aber ebenfalls bei Auftreten von VTE-Ereignissen einer Antikoagulation bedürfen. Zum einen sind dies Patienten in höherem Lebensalter, mit schwerer Adipositas oder mit Nieren- oder Leberinsuffizienz, bei denen in Folge einer veränderten Pharmakokinetik mit einem erhöhten Risiko von Blutungskomplikationen bzw. Therapieversagen auszugehen ist. Darüber hinaus gibt es Patientengruppen, bei denen bestimmte Antikoagulanzen kontraindiziert sind. Hierauf wird in speziellen Kapiteln eingegangen. Dazu zählen Schwangere (6.2.5 Antikoagulationstherapie bei

VTE in der Schwangerschaft), Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom (APS) (4.1.5 Antiphospholipid-Syndrom und Antikoagulation) oder Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) (6.10 Rezidiv-VTE unter Antikoagulation).

### 2.3.3.1 Adipositas

Mit Zulassung der DOAK lagen aus den Zulassungsstudien begrenzt Erfahrungen vor, was die Behandlung von Patienten mit Adipositas betrifft, so dass die *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) zunächst die Empfehlung aussprach, dass Patienten mit schwerer Adipositas (WHO Grad III; d.h. mit einem BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> bzw. einem Körpergewicht (KG) > 120 kg) weiterhin vorzugsweise mit VKA behandelt werden sollten (132). Zum einen hat der größere Anteil an Körperfett und Körpermasse Einfluss auf Verteilungsvolumen, Plasmaspiegel und Clearance einer verabreichten Substanz. Darüber hinaus erhöht die Adipositas per se das Risiko für VTE-Ereignisse (133). Inzwischen liegen mehrere Kohortenstudien vor, in denen sich kein Hinweis für ein höheres Risiko für VTE-Rezidive oder Blutungen unter DOAK im Vergleich zu VKA bei Vorliegen einer Adipositas ergab (134–137). Die Studien kommen einheitlich zu dem Schluss, dass DOAK auch bei Anwendung bei Patienten mit schwerer Adipositas und einem BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> effektiv sind. Entsprechende Ergebnisse liegen auch aus retrospektiven Kohortenstudien zur Anwendung von DOAK bzw. Warfarin bei Patienten mit Vorhofflimmern und schwerer Adipositas vor (138, 139). Auf Basis der inzwischen stark angewachsenen Evidenz hat die ISTH 2021 ihre Empfehlungen angepasst und sieht für den Einsatz von Apixaban und Rivaroxaban zur Behandlung der VTE keine Gewichtsbeschränkungen mehr vor (140). VKA, NMH und Fondaparinux werden als Alternativen genannt, wobei hinsichtlich der Dosierung die entsprechenden Herstellerangaben zu beachten sind. Die Anwendung von Dabigatran und Edoxaban jenseits eines BMI von 40 kg/m<sup>2</sup> bzw. eines KG von 120 kg wird weiterhin nicht empfohlen angesichts fehlender bzw. unzureichender Daten aus pharmalogischen bzw. klinischen Studien zur VTE-Therapie.

Vorsicht ist weiterhin anzuraten bei extrem übergewichtigen Patienten (Gewicht > 150 kg) und bei Patienten, die bariatrischen Eingriffen zugeführt werden. Da DOAK vorwiegend im oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert werden und die Auswirkungen bariatrischer Eingriffe auf die Resorption schwer abzuschätzen sind, sollte innerhalb der ersten Monate nach dem Eingriff vorzugsweise auf parenterale Antikoagulanzen zurückgegriffen werden. Frühestens nach 4 Wochen sollte eine Umstellung auf eine orale Therapie mit VKA oder DOAK erwogen werden. Wird ein DOAK gewählt, sollte eine Bestimmung des Spitzen- (*peak*) und Talspiegels (*trough*) erfolgen, um sicherzustellen, dass die Spiegel in dem zu erwartenden Bereich liegen (140).

### 2.3.3.2 Hohes Lebensalter

Das Risiko für VTE-Ereignisse steigt mit dem Alter deutlich an, was auf eine zunehmende Gebrechlichkeit, physiologische Veränderungen der Blutgerinnung und eine höhere Prävalenz von VTE-Risikofaktoren, Komorbiditäten und Komedikationen in höherem Lebensalter zurückgeführt wird. So manifestieren sich etwa 60% aller VTE-Ereignisse bei Menschen jenseits des 65. Lebensjahres (141). Veränderungen von Körperkonstitution (z.B. Abnahme der Muskelmasse, Zunahme des Körperfettanteils) und Organfunktionen (z.B. Veränderungen von Magen-pH und Darmmotilität, Einschränkung der Nierenfunktion) des älteren Menschen beeinflussen die Resorption, das Verteilungsvolumen und die Elimination von Medikamenten. DOAK sind bei über 75-Jährigen mindestens genauso effizient wie VKA (142, 143); allerdings steigt das Blutungsrisiko in höherem Lebensalter und insbesondere mit nachlassender Nierenfunktion (144, 145). Ob DOAK einer VKA-Therapie bei VTE in sehr hohem Lebensalter hinsichtlich des Blutungsrisikos überlegen sind, wird in den vorliegenden Studien kontrovers diskutiert. Während für Apixaban und

Rivaroxaban in den Phase-III-Studien auch jenseits des 75. Lebensjahres niedrigere Raten an schweren Blutungsrisiken im Vergleich zu Warfarin berichtet wurden (124, 146), war das Blutungsrisiko in höherem Lebensalter unter Dabigatran und Edoxaban im Vergleich zu VKA erhöht (120, 147), was zum Teil mit dem höheren renalen Akkumulationsrisiko dieser Substanzen erklärt werden kann. Da der Anteil geriatrischer Menschen in allen Studien gering war, ist eine abschließende Bewertung derzeit nicht möglich.

### **2.3.3.3 Chronische Niereninsuffizienz**

Die für die VTE-Behandlung zugelassenen DOAK werden in unterschiedlichem Ausmaß renal eliminiert (Dabigatran zu 80%, Edoxaban zu 50%, Rivaroxaban zu 35% und Apixaban zu 27%) (148). Insofern verlängert sich die Eliminationszeit mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung mit der Gefahr von Kumulation und Blutungskomplikationen. Darüber hinaus ist zu beachten, dass eine Niereninsuffizienz per se ein Risikofaktor sowohl für Thromboembolien als auch Blutungen dargestellt. Substanzspezifische Kontraindikationen und Dosisreduktionskriterien sind daher zu beachten; diese sind zum Teil indikationsspezifisch und somit nicht unbedingt identisch für Patienten mit VTE bzw. Vorhofflimmern. Laut Fachinformation können Apixaban und Rivaroxaban zur Behandlung der VTE ohne Dosisreduktion bis zu einer GFR von 15 ml/min angewendet werden, wobei die Anwendung bei einer GFR von 15-29 ml/min „mit Vorsicht“ erfolgen soll bzw. für Rivaroxaban eine Reduktion der Erhaltungsdosis auf 1 x 15 mg/d erwogen werden soll, wenn das Blutungsrisiko das Risiko für Rezidiv-VTE übersteigt. Für Edoxaban ist bei einer GFR von 15-50 ml/min eine Dosisreduktion auf 1 x 30 mg/d vorgegeben, während Dabigatran bereits bei einer GFR < 30 ml/min kontraindiziert ist (siehe Fachinformationen zu Apixaban, Dabigatran, Edoxaban und Rivaroxaban). Eine neuere Metaanalyse zum Vergleich DOAK vs. VKA bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, in die auch Daten von 11 Studien zur VTE-Therapie einfließen, ergab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Rezidiv-VTE und VTE-assoziiertem Tod zwischen beiden Behandlungsregimen (relatives Risiko (RR) 0,72; 95%-KI 0,44-1,17) (149). Hingegen war das Risiko für schwere Blutungskomplikationen unter DOAK im Trend niedriger (RR 0,75; 95%-KI 0,56-1,01).

Insbesondere bei Patienten in höherem Lebensalter und solchen mit bekannter Niereninsuffizienz sollen unter einer DOAK-Therapie regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion erfolgen, wobei sich die Häufigkeit am Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung orientieren sollte. Sinkt die GFR unter 60 ml/min, soll der Zeitabstand zur nächsten Kontrolle verkürzt werden (z.B. nach der Formel  $GFR/10$  in Monaten). Auch im Fall von akuten Krankheitszuständen (z.B. Dehydratation, Herzinsuffizienz, Infektion, Hospitalisierung) ist die Nierenfunktion zu überprüfen und die Medikation im Bedarfsfall anzupassen.

Eine Anwendung von DOAK außerhalb der Zulassungssituation bzw. bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min bzw. Dialysepflichtigkeit) wird nicht empfohlen, stellt aber zumindest für Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban auch keine strikte Kontraindikation dar. Da bei akuter VTE die Notwendigkeit einer Antikoagulation unumstritten ist und die verfügbaren Antikoagulanzen bei terminal niereninsuffizienten Patienten allesamt keine explizite Zulassung haben, müssen in dieser Situation grundsätzlich „off-label“-Entscheidungen getroffen werden. Bislang wurde für die Erhaltungstherapie überwiegend auf VKA ausgewichen, da über ein INR-Monitoring eine kumulative Überdosierung vermieden werden kann. Den Einsatz von Apixaban (in einer Dosierung von 2 x 2,5 mg/d) oder Rivaroxaban (1 x 15 mg/d) als Alternative zu VKA könnte rechtfertigen, dass zumindest die U.S. Food and Drug Administration (FDA) für diese beiden DOAK eine Zulassung für dialysepflichtige Patienten mit Vorhofflimmern erteilt hat, da pharmakologische und klinische Daten nur ein geringes Akkumulationsrisiko und im Vergleich zu VKA kein erhöhtes Blutungsrisiko gezeigt haben (150–152). Die publizierten Daten zum Einsatz dieser beiden Faktor-Xa-Inhibitoren bei Patienten mit VTE und schwerer Niereninsuffizienz (CKD-Stadien 4 bzw. 5 oder

Dialysepflichtigkeit) stammen überwiegend aus retrospektiven Kohortenstudien, lassen aber ebenfalls keine Hinweise für eine Unterlegenheit im Hinblick auf Effizienz oder Sicherheit im Vergleich zu Warfarin erkennen (137, 153–155). Eine abschließende Bewertung ist zum jetzigen Zeitpunkt allerdings nicht möglich.

#### **2.3.3.4 Leberinsuffizienz**

Die für die VTE-Therapie eingesetzten Antikoagulanzen werden in unterschiedlichem Ausmaß hepatobiliär bzw. intestinal eliminiert (Apixaban 73%, Edoxaban 50%, Rivaroxaban 34%, Dabigatran 20%, NMH 60%, VKA 8%) (156). Eine Antikoagulantientherapie bei Patienten mit Lebererkrankung kann problematisch sein. Zum einen beeinflusst eine eingeschränkte Leberfunktion den Metabolismus und die Clearance von Antikoagulanzen; im Rahmen der Lebersynthesestörung ist zudem die Plasmaeiweißbindung vermindert mit der Folge erhöhter freier Medikamentenplasmaspiegel. Andererseits können die eingesetzten Antikoagulanzen selbst zu einer Leberschädigung (*drug-induced liver injury*) führen. Auch das Antikoagulanzen-Monitoring ist erschwert, wenn aufgrund einer begleitenden Koagulopathie bereits im Ausgangslabor pathologische Gerinnungswerte vorliegen. Aufgrund der globalen Gerinnungsstörung mit Beeinträchtigung der Aktivitäten multipler prokoagulatorischer und antikoagulatorischer Faktoren ist ein VKA-Monitoring über INR-Werte oder ein UFH-Monitoring über eine aPTT-Verlängerung nicht mehr zuverlässig möglich. Auch anti-Xa-Spiegel, die zum Monitoring von NMH und UFH Verwendung finden können, werden bei einer hepatischen Koagulopathie oftmals falsch zu niedrig gemessen (157).

Das Vorliegen einer Lebererkrankung mit Koagulopathie und erhöhtem Blutungsrisiko wird in den Fachinformationen aller oralen Antikoagulanzen als Kontraindikation aufgeführt. Dies gilt insbesondere für Patienten mit Leberzirrhose im Child-Stadium C. Rivaroxaban soll bereits ab dem Child-Stadium B nicht mehr angewendet werden. In den Zulassungsstudien für DOAK galten eine aktive Lebererkrankung oder eine Erhöhung der Transaminasen über das 2- bis 3-fache bzw. des Serumbilirubins über das 1,5- bis 2-fache des oberen Referenzwertes hinaus als Ausschlusskriterium. Allerdings haben Patienten mit Leberinsuffizienz nicht nur ein erhöhtes Blutungsrisiko, sondern auch ein höheres Risiko für thromboembolische Komplikationen (158–160). Bei Auftreten von akuten VTE-Ereignissen besteht auch bei Leberinsuffizienz die Indikation zur Therapie. Es liegen inzwischen auch Ergebnisse kleinerer Kohortenstudien vor, die für DOAK im Vergleich zu Warfarin auch bei Patienten mit Zirrhose in den Child-Stadien A und B eine mindestens gleichwertige Effizienz in der Verhinderung von Rezidiv-VTE und ein verringertes Risiko für schwere Blutungskomplikationen zeigen konnten (161–163). Zur Minimierung des gastrointestinalen Blutungsrisikos sollten alle Patienten mit Einleitung einer Antikoagulation auf das Vorliegen von Ösophagusvarizen gescreent und ggf. einer Behandlung mit beta-Blockern bzw. einer präventiven Varizenligatur/-sklerosierung zugeführt werden.

#### **2.3.3.5 Medikamenteninteraktionen**

DOAK haben deutlich weniger Interaktionen mit Komedikationen als VKA. Zu beachten ist jedoch, dass sowohl Dabigatran als auch die DXI Substrate für den P-Glykoprotein-Efflux-Transporter (P-GP) sind und dass Rivaroxaban zu etwa 50% und Apixaban zu etwa 25% über das Cytochrom-P450-Enzymsystem metabolisiert werden, so dass eine relevante Erhöhung der Plasmaspiegel und des Blutungsrisikos bei gleichzeitiger Einnahme von starken Inhibitoren von CYP3A4 bzw. P-GP zu erwarten sind, während aus der gleichzeitigen Einnahme von starken Induktoren von CYP3A4 bzw. P-GP verminderte Plasmaspiegel und ein höheres Thromboembolierisiko resultieren (148, 164). Die renale Elimination ist substanzspezifisch unterschiedlich; entsprechende



Dosisreduktionskriterien bzw. Kontraindikationen bei eingeschränkter Nierenfunktion sind deshalb zu beachten.

Die Darstellung sämtlicher potenzieller Wechselwirkungen sprengt den Rahmen dieser Leitlinie. Tab. 2.6 gibt eine Orientierung zu Interaktionen, die mit einem mehr als 50%igen Abfall bzw. mehr als 2-fachen Erhöhung der Plasmaspiegel bzw. Exposition einhergehen (165). Wir verweisen an dieser Stelle für die Einzelsubstanzen auf die jeweilige Fachinformation bzw. Produktmonografie, die Darstellung von Interaktionen in den europäischen kardiologischen Leitlinien zur Anwendung von DOAK bei Vorhofflimmern (148) sowie auf Möglichkeit der Überprüfung von potenziellen Wechselwirkungen mit *web*-basierten Medikamenteninteraktions-Programmen (*drug-drug interactions checker*, z.B. [www.drugs.com](http://www.drugs.com)). Die additiven Effekte einer Polypharmazie, die bei 40-80% aller älteren Menschen besteht, bleiben im Einzelfall schwer abzuschätzen (166). Darüber hinaus ist zu bedenken, dass auch eine durch höheres Lebensalter und/oder Komorbiditäten beeinträchtigte Metabolisierung und Elimination zu einer veränderten Medikamentenexposition beitragen.

Bestehen berechtigte Zweifel hinsichtlich Effizienz bzw. Sicherheit, können Medikamentenspiegel bestimmt werden, um zu überprüfen, ob die DOAK-Spiegel in dem zu erwartenden Bereich liegen.

**Tab. 2.6: Komedikationen, die laut Fachinformation zu einem relevanten Abfall oder einer Erhöhung der Plasmaspiegel bzw. der Exposition (*area under the curve*, AUC) führen**

	Pharmaka, die Plasmaspiegel bzw. Exposition um ca. 50% senken	Pharmaka, die zu einer Verdopplung der Plasmaspiegel bzw. Exposition führen
<b>Apixaban</b>	Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut	Azol-Antimykotika (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol), HIV-Protease-Inhibitoren (z.B. Ritonavir).
<b>Dabigatran</b>	Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Johanniskraut	Ketoconazol, Itraconazol, Dronedaron, Ciclosporin, Glecaprevir/Pibrentasvir, Tacrolimus
<b>Edoxaban</b>	(keine Angabe)	Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin bzw. Ketoconazol → <u>Dosisreduktion</u> auf 1 x 30 mg/d empfohlen
<b>Rivaroxaban</b>	Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Johanniskraut	Azol-Antimykotika (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol und Posaconazol), HIV-Proteaseinhibitoren (z.B. Ritonavir)

Abk.: HIV = humanes Immundefizienzvirus

### 2.3.3.6 Bestimmung von DOAK-Plasmaspiegeln

Ein wesentlicher Vorteil der DOAK gegenüber den VKA ist, dass fixe Dosierungen verwendet werden, eine Dosisadjustierung für die meisten Fälle entbehrlich ist und somit Kontrollen von Plasmaspiegeln bzw. Gerinnungsparametern für die meisten Patienten entfallen. In Fällen, bei denen mit einer verstärkten oder abgeschwächten Wirksamkeit der DOAK gerechnet werden muss (z.B. hohes Lebensalter, extreme Adipositas, schwere Niereninsuffizienz, relevante Medikamenteninteraktion, Auftreten von Rezidiv-VTE trotz adäquater Dosierung), kann es allerdings sinnvoll sein, die antikoagulatorische Wirksamkeit durch die Bestimmung von Spitzen- bzw. Talspiegeln zu überprüfen (167, 168). Anders als für VKA sind aufgrund einer breiten Streuung der Plasmaspiegel keine klaren Zielbereiche definiert, sondern es kann lediglich festgestellt werden, ob die Plasmaspiegel in dem zu erwartenden Bereich liegen, der an anderen Patientenkollektiven bestimmt wurde. Auch in Notfallsituationen (z.B. akutes Blutungsereignis, anstehender invasiver Eingriff bzw. Operation) kann es sinnvoll sein, mittels Spiegelbestimmung

die DOAK-Restwirkung abzuschätzen (6.11 Management von Patienten mit akuter VTE in Notfallsituationen).

Während in Studien Spiegelbestimmungen überwiegend mit der *high performance liquid chromatography / mass spectrometry (HPLC-MS)* durchgeführt werden, kommen im klinischen Alltag vorrangig speziell kalibrierte chromogene anti-Faktor-Xa-Assays für die Spiegelbestimmung der DXI Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban und die verdünnte Thrombinzeit (*diluted thrombin time, dTT*) bzw. Ekarinzeit (*ecarin clotting time, ECT*) für die Spiegelbestimmung von Dabigatran zur Anwendung (169). Spitzenspiegel (*peak level*) sind etwa 2-3 h ( $\pm 1$  h) nach oraler Einnahme zu erwarten, während Talspiegel (*trough level*) in der Regel vor der nächsten geplanten Einnahme bestimmt werden. Einen Überblick über die zu erwartenden Plasmaspiegel bei VTE gibt Tab. 2.7.

**Tab. 2.7: Erwartete Plasmaspiegel der direkten oralen Antikoagulanzen bei der Therapie venöser Thromboembolien (169)**

	Apixaban	Dabigatran	Edoxaban	Rivaroxaban
Dosierung	2 x 5 mg/d	2 x 150 mg/d	1 x 60 mg/d	1 x 20 mg/d
Spitzenspiegel, ng/mL ( <i>peak level</i> )	59-302	117-275	149-317	184-419
Talspiegel, ng/mL ( <i>trough level</i> )	22-177	39-95	10-39	6-87

### 2.3.4 Kompressionstherapie

Die Kompressionstherapie erfolgt mit dem Ziel, in der Akutphase einer tiefen Venenthrombose Schmerzen und Schwellung sowie langfristig Häufigkeit und Schwere eines PTS zu reduzieren.

Einem Cochrane-Review zufolge reduziert eine Kompressionstherapie die Inzidenz eines PTS (RR 0,62; 95%-KI 0,38-1,01); hingegen konnte keine Reduktion eines schweren PTS (RR 0,78; 95%-KI 0,53-1,15) oder des Risikos für Rezidivthrombosen (RR 0,94; 95%-KI 0,69-1,28) nachgewiesen werden (170). In diesen Review wurden 10 RCTs mit insgesamt 2.361 Patienten einbezogen; in die finale Metaanalyse konnten jedoch nur 5 Studien eingeschlossen. Darunter waren 3 Studien, die Kompressionsstrümpfe vs. keine Intervention verglichen und 2 Studien, in denen Kompressionsstrümpfe vs. „Placebo“-Strümpfe verglichen wurden. Die Autoren bewerteten die Studienqualität insgesamt als gering.

In diesem Zusammenhang kritisch zu werten ist insbesondere die SOX-Studie, in der nicht unmittelbar in der Akutphase, sondern erst bis zu 2 Wochen nach Thrombose mit Kompression begonnen wurde (113). Die nicht kontrollierte Passgenauigkeit der Strümpfe, die fehlende Objektivierung der Therapieadhärenz und des Schweregrades des PTS sowie die sehr niedrige selbstberichtete Adhärenz der Teilnehmer (d.h. Kompression an mindestens 3 Tagen pro Woche in 56% der Fälle) sind wesentliche Kritikpunkte, so dass diese Studie letztlich keine belastbare Aussage hinsichtlich der Effektivität einer Kompression zur Vermeidung eines PTS zulässt.

Demgegenüber haben einzelne RCTs zeigen können, dass eine Kompressionstherapie mit einem Anpressdruck von 20-40 mmHg die Inzidenz des PTS in dem von der Thrombose betroffenen Bein etwa um die Hälfte zu reduzieren vermag (171–173). Die Kompression fördert den venösen Rückstrom und begünstigt die venöse Rekanalisation. Voraussetzung hierfür ist der frühzeitige Beginn der Kompression unmittelbar mit Diagnosestellung der Thrombose und die konsequente Anwendung (173–175).



Zur Anwendung kommen sowohl medizinische Kompressionsstrümpfe als auch Kompressionsverbände. Beide Verfahren, korrekt angewendet, sind als gleichwertig zu betrachten, wobei Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag zeigen, dass es erhebliche Defizite bei der Ausführung von Kompressionsverbänden gibt (176, 177).

Die Kompressionstherapie ist ausschließlich für die von der Thrombose betroffene Extremität indiziert. Eine Anwendung zur Sekundärprophylaxe nach einer LE ohne Nachweis einer tiefen Beinvenenthrombose erscheint nicht sinnvoll. Bei Patienten mit starker Beinschwellung in der Akutphase kann es von Vorteil sein, die Kompressionstherapie zunächst mit einem Kompressionsverband zu beginnen und erst nach Rückgang der Schwellung einen Kompressionsstrumpf anzupassen, da sonst bei raschem Anschwellen der auf den initialen Beinumfang angepasste Strumpf zu locker sitzen und den erforderlichen Anpressdruck unterschreiten würde. Alternativ kommt im Einzelfall auch ein medizinisches adaptives Kompressionssystem (MAK) in Betracht, das in der Entstauungsphase – ähnlich wie Kurzzugbinden – einen hohen Arbeits- und niedrigen Ruhedruck erzeugt. Die Orientierung am Beinumfang der Gegenseite ist bei der Entscheidung zwischen sofortiger Anpassung des Kompressionsstrumpfes und vorgeschalteter Anlage eines Kompressionsverbands hilfreich.

Unterschiedliche Bandagierungstechniken sind beschrieben (z.B. Pütter, Sigg, Fischer). Dass eine bestimmte Bandagierungstechnik einer anderen überlegen ist, konnte bislang nicht belegt werden. Maßgeblich für die Effizienz der Bandagierung ist die sach- und fachgerechte Ausführung der gewählten Methode mit indikationsgerechtem Bindenmaterial, i.d.R. Kurzzugbinden (178, 179).

Für die Frage, ob die Kompressionstherapie auf den Unterschenkel beschränkt wird oder auch den Oberschenkel mitumfassen muss, ist nicht die Ausdehnung der Thrombose entscheidend, sondern die klinische Symptomatik des Patienten. In der Regel genügt bei auf den Unterschenkel beschränktem Ödem ein Wadenkompressionsstrumpf bzw. die Anlage eines Kompressionsverbands bis zum Knie. Oberschenkellange Kompressionsstrümpfe sind nicht effektiver als Wadenkompressionsstrümpfe im Hinblick auf die Verhinderung eines PTS (180).

Kompressionsstrümpfe der Kompressionsklasse (KKL) 2 weisen einen Anpressdruck von 23-32 mmHg im Fesselbereich auf, der kontinuierlich nach proximal hin abnimmt. Diese KKL ist effektiv und in der Regel ausreichend für die Behandlung der TVBT (177). Bei sehr starker Umfangsdifferenz zwischen Fessel und Wade können rundgestrickte Kompressionsstrümpfe aufgrund konstanter Maschenzahl pro Zeile zum Einschneiden ins Gewebe führen, weswegen in dieser Situation eine flachgestrickte Bestrumpfung gewählt werden sollte. Dies gilt auch bei vorbestehendem Lymphödem.

Da der orthostatische Druck auf die distale Extremität im Liegen stark abnimmt, ist der Nutzen einer Kompressionstherapie nur bei mobilen Patienten und dann auch nur tagsüber gegeben. Medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe (MTPS) weisen im Vergleich zu medizinischen Kompressionsstrümpfen (MKS) in der Regel keinen graduierten Druckverlauf auf und haben einen niedrigeren Anpressdruck (15-18 mmHg), weswegen MTPS in der Therapie der TBVT nicht zur Anwendung kommen sollten (181).

Nach 3- bis 6-monatiger Initialtherapie soll eine Reevaluation der Stauungsbeschwerden erfolgen und über die Fortführung der Kompressionsbehandlung entschieden werden. In multizentrischen RCTs konnte gezeigt werden, dass eine individualisierte Kompressionsdauer einer fixen Therapiedauer von 2 Jahren nicht unterlegen ist (182, 183). Auch Kosten-Nutzen-Analysen sprechen für eine individualisierte Kompressionsdauer, die ein hohes Einsparpotential ohne Verlust gesundheitsbezogener Lebensqualität aufweist (184). Bestehen Schmerzen, Ödeme oder ein Schweregefühl auch nach 3-6 Monaten fort, soll die Kompressionstherapie fortgesetzt werden. Zur Entscheidungsfindung können der Villalta-Score (2.4.2 Postthrombotisches Syndrom) zur Beurteilung der klinischen Ausprägung eines PTS oder ein einfacher Auslassversuch der Kompression über wenige Tage hilfreich sein. Ergänzend können auch die Befunde von venösen

Funktionsuntersuchungen (z.B. digitale Photoplethysmografie (D-PPG), Lichtreflexionsrheografie (LRR) oder Venenverschlussplethysmografie (VVP)) bzw. sonografische Befunde (Nachweis von Klappeninsuffizienzen und Restthrombuslast) herangezogen werden. Sollte die Kompressionstherapie langfristig fortgeführt werden, sind klinische Verlaufskontrollen alle 6-12 Monaten sinnvoll (185), zumal der Kompressionsstrumpf mindestens ein- bis zweimal jährlich erneuert werden soll, um den mit der Zeit zunehmenden Elastizitätsverlust des Materials auszugleichen. Patienten sollen über Sinn und Nutzen der Kompression sowie ausreichende tägliche Tragezeiten informiert werden, um die Therapieadhärenz zu stärken (186).

Vor Einleitung einer Kompressionstherapie sollte eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) ausgeschlossen werden. Kräftig tastbare Fußpulse schließen eine klinisch relevante PAVK mit etwa 95%iger Sicherheit aus (187). Sind die Fußpulse nicht tastbar, sollte eine apparative Abklärung (z.B. Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (Ankle-Brachial-Index, ABI) erfolgen, um das Ausmaß eine Minderperfusion abschätzen zu können.

Bei nachgewiesener PAVK sollte eine Kompressionstherapie nicht unkritisch, sondern nur bei eindeutiger Indikation erfolgen, da die verminderte Hautperfusion zu einem erhöhten Dekubitusrisiko durch die Kompressionsware führt. Gleiches gilt für Patienten mit sensomotorischer Polyneuropathie (z.B. bei Diabetes mellitus) oder Paresen. In diesen Fällen kann eine modifizierte Kompressionstherapie erfolgen mit MKS der KKL 1 (reduzierter Anpressdruck, i.e. 18-21 mmHg) oder maßgefertigten Spezialstrümpfen, deren Ruhedruck am Knöchel der KKL I und der Arbeitsdruck des kurzzugelastischen Kompressionsstrumpfes hingegen der KKL III (34–46 mmHg) entspricht, während der Fußteil nahezu ohne Kompression (< 5 mmHg) bleibt und eine gepolsterte Fußsohle mit 90°-Ferse aufweist (188, 189). Entscheidend ist, sensomotorisch eingeschränkte Extremitäten regelmäßig auf Druckstellen zu kontrollieren.

Als kontraindiziert gilt eine Kompressionstherapie bei schwerer PAVK im Stadium der kritischen Extremitätenischämie (d.h. ABI < 0,5, Knöchelarteriendruck < 50 mmHg, Zehenarteriendruck < 30 mmHg und/oder transkutaner Sauerstoffpartialdruck (tcPO<sub>2</sub>) am Fußrücken < 30mmHg) und bei Phlegmasia coerulea bzw. alba dolens. Außerdem stellen eine dekompensierte Herzinsuffizienz (Stadien III-IV der NYHA-Klassifikation) und eine septische Phlebitis Kontraindikationen dar (179, 190). Allerdings kann bei ausgeprägter und anders nicht zu beherrschender Stauungssymptomatik auch bei Messwerten, die auf eine kritische Extremitätenischämie hindeuten, im Einzelfall eine leichte Kompression sinnvoll sein, sofern eine klinisch stabile Situation vorliegt. Eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung, engmaschige klinische Verlaufskontrollen eine entsprechende Aufklärung von Patient, Angehörigen und Weiterbehandlern sind essenziell. Bei Auftreten von Blau- oder Weißverfärbungen, Missempfindungen, Taubheitsgefühl, Schmerzen oder motorischen Störungen im Fuß- oder Zehenbereich muss die Kompression umgehend gelockert bzw. beendet werden. Eine weitere Abklärung der arteriellen Perfusion sollte angestrebt werden zur Überprüfung, ob und in welcher Form eine Kompressionstherapie überhaupt weiter vertretbar ist oder ob nicht sogar eine Verbesserung der arteriellen Perfusion durch endovaskuläre und/oder operative Maßnahmen in Erwägung gezogen werden muss.

### Empfehlung 2.15

Bei Vorliegen einer venösen Stauungssymptomatik soll bei tiefer Beinvenenthrombose eine Kompressionstherapie frühzeitig (d.h. innerhalb von 24 Stunden) nach Diagnosestellung der Thrombose begonnen werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*).

**Empfehlung 2.16:**

Standardmäßig soll bei Vorliegen einer tiefen Beinvenenthrombose mit Unterschenkelanschwellung eine Kompressionstherapie mit einem Wadenstrumpf (A-D) der Kompressionsklasse 2 erfolgen. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

Schenkelstrümpfe (A-G) sollten bei Vorliegen einer tiefen Beinvenenthrombose mit (zusätzlicher) Oberschenkelanschwellung verordnet werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Zur Initialbehandlung bei tiefer Beinvenenthrombose mit starker Beinschwellung bzw. Beinumfangsdifferenz sollte vor Anpassung eines Kompressionsstrumpfes zunächst ein phlebologischer Kompressionsverband zur Entstauung angelegt werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

**Empfehlung 2.17**

Die Indikation zur Fortführung der Kompressionstherapie bei tiefer Beinvenenthrombose soll nach 3-6 Monaten anhand klinischer Beschwerden und/oder mittels Funktionsdiagnostik zur Testung des venösen Rückflusses überprüft werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

**2.3.5 Rekanalisierende Maßnahmen**

Bei Vorliegen einer akuten Venenthrombose verhindert eine therapeutische Antikoagulation Thromboseprogression und Thromboserezidive, löst aber letztlich keine Thromben auf. Eine persistierende Obstruktion durch postthrombotische Residuen und eine resultierende Klappeninsuffizienz sind die wesentlichen Faktoren für die Entwicklung einer venösen Hypertension bzw. eines PTS (2.4.2 Postthrombotisches Syndrom). Der Einsatz rekanalisierender Verfahren in der Akutphase verfolgt das Ziel, durch eine Reduktion der Thrombuslast rascher eine Beschwerdebesserung zu erreichen, die Klappenfunktion zu erhalten sowie Inzidenz und Ausprägung eines PTS zu reduzieren. Als Behandlungsverfahren kommen heutzutage primär endovenöse Verfahren wie die lokale Thrombolysen, die mechanische Thrombektomie und die pharmako-mechanische Thrombektomie als Kombination beider Verfahren zur Anwendung. Die systemische Thrombolysen werden wegen ihres erheblichen Blutungsrisikos nicht mehr angewandt.

Die meisten Daten liegen für die lokale Thrombolysen vor. Diese Therapie ist effektiv, birgt aber ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen. Mit dem zusätzlichen Einsatz mechanischer Thrombektomieverfahren bzw. der Kombination mit weiteren endovaskulären Techniken lassen sich die Dauer einer Lysetherapie und die Dosis des applizierten Fibrinolytikums deutlich reduzieren, was auch mit einer Senkung des Blutungsrisikos einhergeht (191–193). Bei suboptimalem Ergebnis kommen oftmals additiv Ballonangioplastie und venöses Stenting zur Anwendung, um einen freien venösen Abstrom zu gewährleisten. In RCTs wurde untersucht, ob eine endovaskuläre Revaskularisation zusätzlich zur Antikoagulation im Vergleich zur alleinigen Antikoagulation von Vorteil ist.

Die CaVenT-Studie (n=209) verglich die kathetergesteuerte lokale Lysetherapie (*catheter-directed Thrombolysis, CDT*) plus Antikoagulation mit einer alleinigen Antikoagulation (194). Es wurden Patienten mit iliakaler (2,6%), iliofemoraler (38%) und femoraler (54%) Thrombose eingeschlossen; im interventionellen Therapiearm kamen bei 39/90 der Patienten (43%) zusätzliche Verfahren wie PTA, Stenting oder mechanische Thrombektomie zum Einsatz. Nach 6 Monaten war die venöse

Offenheit höher in der CDT-Gruppe als in der Kontrollgruppe (65,9% vs. 47,4%;  $p=0,012$ ). Ein PTS im 2-Jahres-Follow-Up war seltener im Interventionsarm als unter konventioneller Therapie (41% vs. 56%;  $p=0,047$ ); allerdings entwickelte nur 1 Patient des Gesamtkollektivs ein schweres PTS ( $\approx 0,5\%$ ). Im Hinblick auf ein PTS blieb der Unterschied auch im 5-Jahres-Follow-Up signifikant (Häufigkeit 43% vs. 71%;  $p<0,001$ ), was einer absoluten Risikoreduktion von 28% und rechnerisch einer Number Needed to Treat von 4 entsprach (195). Die Häufigkeit eines schweren PTS (d.h. Villalta-Score  $> 15$  oder Ulcus cruris) konnte durch die endovaskuläre Therapie jedoch nicht gesenkt werden (5% nach endovaskulärer Therapie, 1% bei alleiniger Antikoagulation). Auch fanden sich keine Gruppenunterschiede in Bezug auf die Lebensqualität (*quality of life, QoL*).

Die ATTRACT-Studie ( $n=692$ ) untersuchte bei Patienten mit proximaler Beinvenenthrombose die Effekte einer zusätzlichen pharmakomechanischen kathetergesteuerten Thrombolyse (PCTD) zusätzlich zu einer Antikoagulanzen-therapie (191). Primärer Studienendpunkt war die Entwicklung eines PTS – definiert als Villalta-Score  $\geq 5$  Punkte oder Entwicklung eines Ulcus cruris – innerhalb von 6-24 Monaten. Hierbei ergab sich kein Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe (47% vs. 48%; RR 0,96 (95%-KI 0,82-1,11)). Allerdings konnte das Eintreten eines moderaten und schweren PTS durch die endovaskuläre Therapie signifikant gesenkt werden (18% vs. 24%; RR 0,73 (95%-KI 0,54-0,98);  $p=0,04$ ). Im Gesamtkollektiv hatten nur 391 Patienten (57%) eine iliofemorale Thrombose. Diese Patienten wurden in einer Subgruppenanalyse gesondert betrachtet (196). Nach 6 und 24 Monaten ergab sich auch für Patienten mit iliofemoraler Thrombose kein Unterschied in der Gesamthäufigkeit eines PTS (49% vs. 51%; RR 0,95 (95%-KI 0,78-1,15);  $p=0,59$ ). Ein moderates oder schweres (Villalta-Score  $\geq 10$  oder Ulcus cruris) war jedoch seltener nach interventioneller Therapie als in der Kontrollgruppe (18% vs. 28%; RR 0,65 (95%-KI 0,45-0,94);  $p=0,021$ ). Auch das Risiko für die Entwicklung eines schweren PTS (Villalta-Score  $\geq 15$  oder Ulcus cruris) war in der interventionellen Gruppe reduziert (8,7% vs. 15%; RR 0,57 (95%-KI 0,32-1,01);  $p=0,048$ ). Eine generelle Verbesserung der Lebensqualität (*Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey, SF-36*) wurde nicht beobachtet; es kam jedoch zu einer signifikanten Verbesserung der krankheitsspezifischen bzw. venösen Lebensqualität (*quality of life, QoL*) (*Venous Insufficiency Epidemiological and Economic Study Quality of Life (VEINES QoL)*;  $P=0,029$ ).

In der CAVA-Studie ( $n=184$ ) wurde die ultraschall-unterstützte lokale Thrombolyse mit der alleinigen Antikoagulation bei Patienten mit akuter iliofemoraler Thrombose verglichen (87). Als primäre Endpunkte wurden die Inzidenz eines PTS nach 12 Monaten und schwere Blutungen betrachtet. Es ergaben sich keine Gruppenunterschiede hinsichtlich der Häufigkeit eines PTS. Auch die Lebensqualität war nicht unterschiedlich zwischen beiden Gruppen. Bei der Nachverfolgung von 120 Patienten (65%) des ursprünglichen Kollektivs nach 3 Jahren konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der interventionell und der konventionell therapierten Gruppe aufgezeigt werden, auch wenn der prozentuale Unterschied im zeitlichen Verlauf zugenommen hatte (kumulative PTS-Inzidenz 31% vs. 45%; OR 0,54; 95%-KI 0,26-1,15;  $P=0,11$ ) (197).

Details zu den einzelnen Studien sind der Tab. 2.8 zu entnehmen. In einem aktuellen Cochrane-Review wurden Daten zur Thrombolyse mit und ohne Einsatz weiterer endovaskulärer Verfahren aus 19 RCTs mit insgesamt 1.943 Patienten ausgewertet (198). Mit dem Einsatz von Thrombolytika ließ sich eine höhere Rate an vollständigen Rekanalisationen im Follow-Up von 6 Monaten bis 5 Jahren erreichen (RR 2,42; 95%-KI 1,42-4,12), allerdings war das Risiko für Blutungskomplikationen erhöht (6,7% vs. 2,2%; RR 2,45; 95%-KI 1,58-3,78). Das Blutungsrisiko war dabei in älteren Studien höher als in den zuletzt publizierten. Im Verlauf von 6 Monaten bis zu 5 Jahren entwickelten 49,6% mit Thrombolysetherapie in der Akutphase und 52,8% mit alleiniger Antikoagulation ein PTS (RR 0,78; 95%-KI 0,66-0,93).

Wurden lediglich die 3 neuesten RCTs (CaVenT, ATTRACT, CAVA) gepoolt ausgewertet, ergab sich für die Thrombolyse in Kombination mit endovaskulären Verfahren kein signifikanter Vorteil im

Hinblick auf die Entwicklung eines PTS (RR 0,89; 95%-KI 0,74-1,05;  $p=0,17$ ) (198). Auch konnte die interventionelle Therapie das Risiko für die Entwicklung eines Ulcus cruris jenseits von 6 Monaten nicht signifikant senken (RR 0,76; 95%-KI 0,39-1,49;  $p=0,43$ ). Aus den verfügbaren Daten ergaben sich keine Hinweise für eine Absenkung der Mortalität, des LE- oder Rezidiv-VTE-Risikos. In der CaVenT-, ATTRACT- und CAVA-Studie wurde – erstmals im Vergleich zu früheren Studien – auch die Lebensqualität anhand von Fragebögen (z.B. VEINES QoL, EQ-5D (*European Quality of Life 5 Dimensions*), SF-36) erfasst. In allen 3 Studien ergab sich im 12- bzw. 24-Monats-Follow-Up kein Unterschied zwischen interventioneller und konventioneller Therapiegruppe.

Eine abschließende Bewertung der Datenlage ist aktuell kaum möglich. Den Vorteilen der interventionellen Therapie im Hinblick auf Offenheit und Vermeidung bzw. Reduktion des Schweregrades eines PTS stehen ein höheres Blutungs- und Reinterventionsrisiko sowie unzureichende Daten in Bezug auf „harte“ Studienendpunkte wie schweres PTS, Ulcus cruris, Claudicatio venosa und Risiko für LE und Rezidivthrombose gegenüber (199). Wesentliche Kritikpunkte an den vorliegenden Studien sind, dass nicht nur Patienten mit iliofemoraler Thrombose eingeschlossen wurden, sondern zu einem beträchtlichen Teil auch Patienten mit isolierter proximaler Beinvenenthrombose ohne Beteiligung der Beckenvenen (z.B. CaVenT, ATTRACT). Rekanalisierungserfolg und langfristige Offenheit sind zudem abhängig von der Rekanalisierbarkeit der betroffenen Vene, der Länge der Behandlungstrecke, dem venösen Ein- und Ausstrom sowie einer persistierenden Hyperkoagulabilität (200). In den einzelnen Studien waren weitere endovaskuläre Techniken (z.B. Ballonangioplastie, Stenting) zugelassen, um den venösen Ein- und Ausstrom zu optimieren; diese additiven Strategien erschweren allerdings die Bewertung eines einzelnen Rekanalisationsverfahrens bzw. -devices. Inwieweit spezielle Venenstents und neue endovaskuläre Techniken zu einer Verbesserung von Offenheit und klinischen Endpunkten beitragen, ist weiterhin Gegenstand der Forschung (201, 202).

In der Nutzen-Risiko-Bewertung rekanalisierender Verfahren spielt auch die Strahlenbelastung – vor allem bei Patienten in reproduktionsfähigem Alter – eine Rolle. Diese kann mit Hilfe ultraschall-gesteuerter Eingriffe zumindest minimiert bzw. im Einzelfall sogar ganz unterbunden werden (203). Eine Behandlung durch endovaskuläre Verfahren sollte spezialisierten Zentren mit ausreichender Erfahrung vorbehalten sein. Der Patient muss – nach ausführlicher und eingehender Information hinsichtlich Nutzen und Risiken – hierfür seine Zustimmung geben.

Die sehr seltene Phlegmasia coerulea dolens stellt hingegen einen vaskulären Notfall dar, bei dem es durch eine massive Thrombose zu einer vollständigen Verlegung des venösen Abflusses einer Extremität – meist eines Beines – kommt mit der Gefahr von Kompartmentsyndrom, akuter Extremitätenischämie und venöser Gangrän. In diesen Fällen besteht die Indikation für eine umgehende Rekanalisation mit dem Ziel des Extremitätenerhaltes. Die Wahl des Verfahrens – endovaskulär oder offen chirurgisch – sollte interdisziplinär gefällt werden und ist abhängig von der klinischen Gesamtsituation des Patienten und der fachlichen Expertise innerhalb des behandelnden Zentrums (204–207).

### Empfehlung 2.18

Eine endovaskuläre Rekanalisation bei akuter Beinvenenthrombose kann erwogen werden bei Patienten mit ausgedehnter proximaler Thrombose unter Einbeziehung der Beckenvenen, bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms besteht. Dies gilt insbesondere für Patienten mit deszendierender iliofemoraler Thrombose und schwerer venöser Stauungssymptomatik, sofern die klinischen Symptome nicht länger als 14 Tage bestehen und das Blutungsrisiko gering ist. (*Empfehlungsstärke: ⇔, starker Konsens*).



**Tab. 2.8: Randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich revaskularisierender Verfahren vs. alleinige Antikoagulation bei iliakaler und/oder femoraler TVT**

	CaVenT Trial 2012 (n=189)	ATTRACT Trial 2017 (n=691)	CAVA Trial 2020 (n=152)
Intervention/Prozedur	CDT mit rt-PA 0,01 mg/kg/h für max. 96 h (max. Tagesdosis 20 mg) vs. Standardtherapie	PCDT mit rt-PA für max. 30 h (Maximaldosis 35 mg) vs. Standardtherapie	Ultraschall-verstärkte CDT mit Urokinase (Bolus 250.000 IE, gefolgt von 100.000 IE/h für max. 96 h) vs. Standardtherapie
Weitere fakultative Maßnahmen	UFH-Perfusor (aPTT 1,2-1,7fach verlängert), PTA, Stenting bei Reststenosen > 50%	UFH-Perfusor (6-12 IE/kg/h; während Lyse maximal 1000 IE/h), Stenting bei Restthromben > 50% oder Druckgradient > 2 mmHg	UFH-Perfusor (1000 IE/h), Thrombektomie, PTA, Stenting, Endophlebektomie, AV-Fistelanlage
Einschlusskriterien	Alter 18-75 Jahre, iliakale und/oder femorale TVT, Symptome < 21 Tage	Alter 16-75 Jahre, proximale TVT, Symptome < 14 Tage	Alter 18-85 Jahre, iliofemorale TVT, Symptome < 14 Tage
Ausschlusskriterien	erhöhtes Blutungsrisiko, Kontraindikationen gegen Thrombolytika, schwere Niereninsuffizienz, unkontrollierte arterielle Hypertonie, Schwangerschaft, Lebenserwartung < 24 Monate, frühere ipsilaterale proximale TVT, Tumorerkrankung mit Chemotherapie	Schwangerschaft, hohes Blutungsrisiko, aktive Tumorerkrankung, bestehendes PTS, frühere TVT < 2 Jahre	GI-Blutung < 12 Monate, Kardio-/zerebrovaskuläres Ereignis < 12 Monate, schwere Hypertonie (>180/100 mmHg), aktive Tumorerkrankung, großer operativer Eingriff < 6 Monate, ipsilaterale Rezidivthrombose, CVI ≥ C3 der CEAP-Klassifikation, Schwangerschaft, Immobilität (Rollstuhl-abhängig), ALT > 3 x ULN, eGFR < 30 mL/min
Interventionsergebnis	Lysedauer 2,4 Tage, Thrombusregression in 52% komplett, in 41% partiell, in 11% unzureichend, PTA in 26%, Stenting in 17%, Thrombusaspiration u. VCI-Filter in 1%, schwere Blutung in 3%, CRNMB in 6%	76%ige Reduktion der Thrombuslast, Marder-Score postinterventionell reduziert von 11,4 auf 2,7, PTA in 62%, Stenting in 28%, schwere Blutung 1,7% vs. 0,3% unter Standardtherapie (p=0,049)	Schwere Blutung 5% vs. 0% unter Standardtherapie (OR 9,25; 0,49-174,7)
Primärer Endpunkt	Offenheit nach 6 Monaten, PTS nach 24 Monaten	PTS nach 6, 12, 18 u. 24 Monaten	PTS nach 12 Monaten, schwere Blutung
Ergebnisse	<u>6-Monats-FU:</u> Offenheit 66% vs. 47%; p=0,012, fortgeführte Antikoagulation 61% vs. 53%, Kompressionstherapie 79% vs. 69% <u>2-Jahres-FU:</u> PTS 41% vs. 56% (p=0,047, NNT=7), schweres PTS 0% vs. 1%, keine Ulcera cruris in beiden Gruppen <u>5-Jahres-FU:</u> PTS 43% vs. 71% (p<0,001, NNT=4), schweres PTS 5% vs. 1%, kein Unterschied bzgl. QoL-Scores	<u>6-Monats-FU:</u> Fortgeführte Antikoagulation 78% vs. 86%, TFH 21% vs. 13%, Kompression 66% vs. 69% <u>2-Jahres-FU:</u> PTS 47% vs. 48% (RR 0,96; 95%-KI 0,82-1,11), mittleres/schweres PTS 18% vs. 24% (RR 0,73; 95%-KI 0,54-0,98), RezVTE 12% vs. 8% (p=0,09)	<u>12-Monats-FU:</u> PTS 29% vs. 35% (OR 0,75; 95%-KI 0,38-1,50), Ipsilaterale RezTVT 18% vs. 8%, Kompressionstherapie 66% vs. 72%, kein Unterschied bzgl. QoL-Scores <u>3-Jahres-FU:</u> PTS 31% vs. 45% (OR 0,54; 95%-KI 0,26-1,15; p=0,11)

Abk.: ALT = Alanin-Aminotransferase; CDT = kathetergesteuerte Thrombolyse; CVI = chronisch venöse Insuffizienz; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FU = Follow-Up; GI = gastrointestinal; PCDT = pharmakomechanische kathetergesteuerte Thrombolyse; PTS = postthrombotisches Syndrom; QoL = Quality of Life; RezTVT = Rezidivthrombose; rt-PA = rekombinanter Tissue Plasminogen Aktivator; TVT = tiefe Venenthrombose; UFH = unfractioniertes Heparin; ULN = oberer Referenzwert („upper limit of normal“); VCI = Vena cava inferior

### 2.3.6 Vena cava-Filter

Ziel des Einsatzes von Vena cava-Filtern (VCF) ist die Verhinderung von symptomatischen LE. Frühere Untersuchungen zeigten zwar eine Reduktion von LE-Ereignissen, allerdings ohne Einfluss auf die Früh- und Langzeitmortalität und unter Inkaufnahme einer höheren Anzahl von Rezidivthrombosen und Filterkomplikationen (181, 208–210). Generell ist die Datenlage nicht einheitlich und basiert nur auf wenigen RCTs und klinischen kontrollierten Studien (211).

Zu beachten sind angesichts potenzieller Filterkomplikationen im Langzeitverlauf die erfahrungsgemäß niedrigen Entfernungsraten (20-40%) im weiteren Verlauf (212, 213). In einem aktuellen Review werden als häufige bzw. typische Komplikationen genannt: Komplikationen in Assoziation mit dem vaskulären Zugangsweg (4-11%), Filterfraktur (1-2%), Filtermigration (0-18%), Fehllage (1-9%), VTE/LE (bis zu 43%), Thrombose der Vena cava inferior (2-30%), Embolisation von Filterfragmenten (<1%) sowie Filterverlust (0,12%) (214). Eine weitere Arbeit, die 9.002 Patientendatensätze mit 15 verschiedenen VCF analysierte, ergab in 19% eine Penetration der Venenwand von > 3 mm und in 3,6% eine Penetration in benachbarte Organe bzw. Strukturen (z.B. Darm, Aorta, Niere, Retroperitoneum), was in 0,5% eine interventionelle bzw. operative Therapie nach sich zog (215).

Daraus begründet sich eine insgesamt zurückhaltende Empfehlung zur Filtereinlage. Der Einsatz eines VCF kann jedoch im Einzelfall erwogen werden, wenn es trotz adäquater therapeutischer Antikoagulation zu rezidivierenden LE kommt oder wenn bei Patienten mit akuter VTE und hohem LE-Risiko eine Antikoagulationstherapie kontraindiziert ist (z.B. akute Blutung oder hohes Blutungsrisiko, bei Polytrauma oder in der perioperativen Phase) (6.11 Management von Patienten mit akuter VTE in Notfallsituationen) (216–218).

Temporäre, wieder entfernbare sowie permanente VCF haben spezifische Vor- und Nachteile, die im Einzelfall gegeneinander abzuwägen sind. Im Prinzip sind wieder entfernbare Filter zu bevorzugen, wobei das vom Hersteller vorgegebene Zeitintervall (meist 4-8 Wochen) zur Entfernung zu beachten ist (218). Die Erfolgsraten für die Filterentfernung liegen bei etwa 90% (219). Eine neue Entwicklung besteht im Einsatz biologisch abbaubarer Filtersysteme, deren Stellenwert derzeit noch nicht abschließend bewertet werden kann (220, 221).

#### Empfehlung 2.19

Die Implantation eines Vena cava-Filters soll Einzelfällen vorbehalten bleiben, in denen ein hohes Lungenembolierisiko besteht und eine Antikoagulation nicht möglich ist oder in denen trotz adäquater Antikoagulation Lungenembolie-Ereignisse auftreten. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

## 2.4 Prognose nach tiefer Venenthrombose und Nachsorge

### 2.4.1 Verlauf und Nachsorge

In den ersten Wochen nach Therapieeinleitung sollte zur Überprüfung der Therapie eine klinische Untersuchung erfolgen. Klinisch sinnvoll ist eine Kontrolle in den ersten 5 bis 21 Tagen der Thrombosebehandlung. Dafür eignet sich z.B. der Zeitpunkt der Umstellung von der Initialtherapie auf die Erhaltungstherapie (z.B. Dosisänderung im Fall von Apixaban und Rivaroxaban bzw. Wechsel von NMH oder Fondaparinux auf ein orales Antikoagulans). Die Kontrolluntersuchung



dient einerseits der Überprüfung der Verträglichkeit der Medikation und andererseits der Begutachtung des Lokalbefundes an der betroffenen Extremität einschließlich der Optimierung der Kompressionstherapie. Eine sonografische Kontrolle ist erforderlich, wenn sich klinisch der Verdacht auf eine Thromboseprogression ergibt, und ist sinnvoll, wenn sich bei fehlender Befundbesserung einer primär konservativ behandelten deszendierenden Becken-Beinvenenthrombose die Frage einer interventionellen Rekanalisation stellt.

Bei Verlaufskontrollen nach 3 Monaten oder zu einem späteren Zeitpunkt sollte eine klinische Untersuchung zur Erfassung von Zeichen einer venösen Insuffizienz bzw. eines PTS erfolgen. Bei persistierender Schwellneigung oder Umfangsvermehrung der Extremität sollte die Kompressionstherapie fortgesetzt oder ggf. auch intensiviert werden (2.3.4 Kompressionstherapie). Nach einer Dauer von 3-6 Monaten gilt eine akute Thrombose in der Regel als austherapiert und es schließt sich die Frage an, ob die Antikoagulation beendet oder – bei hohem Risiko für eine Rezidiv-VTE – fortgeführt werden soll.

Bei geplanter Beendigung der Antikoagulation ist eine sonografische Verlaufskontrolle mit möglichst genauer Befunddokumentation erforderlich. Hierbei soll das Ausmaß eventueller Residualthromben qualitativ und quantitativ erfasst und dokumentiert werden, da die residuelle Venenobstruktion (RVO) ein etablierter Risikofaktor für Rezidiv-VTE ist und als einer von mehreren Parametern in die Entscheidung zur Fortsetzung oder Beendigung der Antikoagulation eingeht (5.1.1 Risiko für Rezidiv-VTE). Der sonografische Abschlussbefund steht außerdem bei einem späteren Verdacht auf eine ipsilaterale Rezidivthrombose zum Vergleich zur Verfügung (2.2.7.3 Diagnostik der Rezidivthrombose).

Besteht die Indikation für eine verlängerte oder zeitlich unbefristete medikamentöse Sekundärprophylaxe, sind regelmäßige Verlaufskontrollen (z.B. alle 1-2 Jahre) für eine Reevaluation einzuplanen, die die Frage nach erneuten Thromboembolien, Blutungskomplikationen, Komorbiditäten sowie Dosierung und Einnahme von Antikoagulans und Komedikationen beinhalten sollten. Unter fortgeführter Antikoagulation sollten auch routinemäßige Laborkontrollen erfolgen (z.B. Blutbild, Leber-/Nierenwerte, ggf. Gerinnung). Dabei sind insbesondere unter DOAK-Therapie engmaschige Kontrollen der Nierenfunktion bei älteren Menschen (> 75 Jahre), bei vorbestehender Niereninsuffizienz sowie in Situationen erforderlich, die mit einer passageren Verschlechterung von Leber- und/oder Nierenfunktion einhergehen können (z.B. Infektionen, Komedikation mit NSAR, Dehydratation).

#### **Empfehlung 2.20**

Bei akuter tiefer Beinvenenthrombose sollte innerhalb der ersten 1-3 Wochen nach Therapieeinleitung zur Überprüfung der Therapie eine klinische Untersuchung erfolgen. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

#### **Empfehlung 2.21**

Bei akuter tiefer Beinvenenthrombose soll nach 3-6 Monaten eine Reevaluation erfolgen, um eine Entscheidung über die Beendigung der Antikoagulation oder die Fortführung zur Sekundärprophylaxe zu treffen. (*Empfehlungsstärke: ↑↑↑, starker Konsens*)

In Abhängigkeit von der Beschwerdesymptomatik und einer klinischen Untersuchung soll auch über die Fortführung einer Kompressionstherapie entschieden werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑↑, starker Konsens*)

**Empfehlung 2.22**

Bei Beendigung der Antikoagulation soll sonografisch das Ausmaß eventueller Residualthromben erfasst und dokumentiert werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

**2.4.2 Postthrombotisches Syndrom****2.4.2.1 Definition und Häufigkeit**

Die Symptome und klinischen Zeichen eines PTS werden durch eine Beeinträchtigung des venösen Ausstroms infolge einer verbliebenen Obstruktion und/oder eines Refluxes als Ausdruck einer Klappeninsuffizienz der ehemals thrombosierte Venensegmente verursacht. Typische Symptome sind Schwere- und Spannungsgefühl, Schwellneigung, Juckreiz, Schmerzen und Muskelkrämpfe sowie selten eine venöse Claudicatio. Zu den klinischen Zeichen eines PTS zählen Ödeme, sekundäre Varikosis und Hautveränderungen wie z.B. Hyperpigmentierung, Lipodermatosklerose, Atrophie blanche und das Ulcus cruris.

Die Angaben zur Häufigkeit eines PTS variieren in der Literatur. Nach proximaler TBVT entwickeln etwa 20-50% Patienten ein klinisch relevantes PTS; in etwa 5-10% der Fälle liegt ein schweres PTS vor (222, 223). In einer in Deutschland durchgeführten prospektiven Registerstudie wurde im 3 Jahres-Follow-Up nach einer ersten proximalen TBVT eine PTS-Prävalenz von etwa 33% beobachtet, wobei 23% lediglich milde Symptome (Villalta-Score < 5) und 1,4% schwere Symptome (Villalta-Score ≥ 15 oder Ulcus cruris) aufwiesen (12). Das Risiko ist nach isolierter distaler TBVT wesentlich geringer, nach ausgedehnter Becken-Beinvenenthrombose höher einzuschätzen.

Über 3-6 Monate anhaltende Beschwerden nach einer TBVT sind prädiktiv für PTS. Die Prävalenz eines PTS nimmt mit zunehmendem Zeitabstand zum Thromboseereignis zu (224). In Einzelfällen ist die Ausbildung eines PTS auch 10 Jahre oder später nach abgelaufener TBVT beschrieben. Risikofaktoren für die Entstehung eines PTS sind Übergewicht, höheres Lebensalter, eine vorbestehende primäre Veneninsuffizienz, eine Beteiligung proximaler Venen (insbesondere bei iliofemoraler oder iliokavaler Thrombose), eine ipsilaterale Rezidivthrombose, hohe residuelle Thrombuslast bzw. eine verbliebene Obstruktion tiefer Venen und eine persistierende D-Dimer-Erhöhung. Ganz wesentlich tragen auch eine trotz richtungsweisender Beschwerden erst spät diagnostizierte TBVT und eine unzureichende Antikoagulation in der Initialphase der Therapie zur Entwicklung eines PTS bei (113). Patienten mit PTS leiden zum Teil unter einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität im Vergleich zu Patienten ohne PTS (113).

**2.4.2.2 Klinische Scores und apparative Diagnostik**

Die Diagnose des PTS ist primär eine klinische Diagnose. Es gibt keinen „Goldstandard“ für die Diagnostik. Die weiteste Verbreitung hat der Villalta-Score, der verschiedene Symptome und klinische Zeichen berücksichtigt, deren Ausprägung jeweils in drei Schweregrade unterteilt werden (Tab. 2.9). Nachteilig ist, dass eine venöse Claudicatio nicht erfasst wird. Weitere klinische Scores zur Erfassung des Ausmaßes einer chronisch venösen Insuffizienz sind die CEAP-Klassifikation und der *Venous Clinical Severity Score (VCSS)* (Tab. 2.10) (225).

Additiv können die farbkodierte Duplexsonografie und eine venöse Funktionsdiagnostik (z.B. D-PPG, LRR, VVP) zum Einsatz kommen. Die Sonografie sollte vorzugsweise eingesetzt werden zur Bestimmung des Ausmaßes von Reflux und/oder Obstruktion des tiefen Venensystems. Mit der D-PPG bzw. LRR kann über eine verkürzte Wiederauffüllzeit der Schweregrad einer

Veneninsuffizienz bestimmt werden, während mit der VVP der arterielle Einstrom, die venöse Kapazität und der venöse Ausstrom quantifiziert werden können. Als invasives Verfahren ist die Phlebodynamometrie geeignet, eine venöse Hypertension nachzuweisen. Die Verfahren können im Alltag nützlich sein, um die veränderte Hämodynamik nach TBVT zu dokumentieren. Inwieweit aus den Ergebnissen differenzialtherapeutische Implikationen abgeleitet werden können, ist nicht gut untersucht.

Insbesondere nach proximaler TBVT oder bei persistierenden Beschwerden im Sinne einer chronisch venösen Insuffizienz sollte im Rahmen einer Verlaufskontrolle auch eine klinische Untersuchung erfolgen, um ein PTS nicht zu übersehen.

### Empfehlung 2.23

Zur Klassifizierung der Schwere eines postthrombotischen Syndroms sollte der Villalta-Score herangezogen werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

**Tab. 2.9: Villalta-Score zur Klassifikation eines PTS (226)**

Ausprägung der Beschwerden bzw. klinischen Befunde				
Ausprägung:	Fehlend	Mild	Moderat	Schwer
<b>Beschwerden:</b>				
Schmerzen	0	1	2	3
Krämpfe	0	1	2	3
Schweregefühl	0	1	2	3
Parästhesien	0	1	2	3
Juckreiz	0	1	2	3
<b>Klinische Befunde:</b>				
Prätibiales Ödem	0	1	2	3
Induration der Haut	0	1	2	3
Hyperpigmentation	0	1	2	3
Rötung	0	1	2	3
Venektasien	0	1	2	3
Schmerz bei Wadenkompression	0	1	2	3
Venöses Ulcus	Fehlend			Vorhanden
Bewertung: Die Punkte werden zusammengezählt (0-33 Pkt.). Ein PTS wird definiert als Score $\geq 5$ Pkt. oder bei Vorliegen eines Ulcus. Die Ausprägung wird klassifiziert in mild: 5-9 Pkt.; moderat: 10-14 Pkt.; schwer: $\geq 15$ Pkt. oder Vorliegen eines Ulcus cruris.				

**Tab. 2.10: Revised Venous Clinical Symptoms Score (rVCSS) zur Klassifikation der chronisch venösen Insuffizienz (227)**

Klinisches Zeichen (Punkte)	0	1	2	3
Schmerz oder andere Missempfindungen	n.v.	Gelegentlich	Täglich	Aktivitätseinschränkung im täglichen Leben
Variköse Venen > 3 mm	n.v.	Vereinzelt	US- oder OS-Varizen	US- und OS-Varizen
Venöses Ödem	n.v.	Fuß-/Knöchelregion	US	US und OS
Hyperpigmentierung	n.v.	Perimalleolär	Distales US-Drittel	Mehr als distales US-Drittel
Entzündung	n.v.	Perimalleolär	Distales US-Drittel	Mehr als distales US-Drittel
Induration	n.v.	Perimalleolär	Distales US-Drittel	Mehr als distales US-Drittel
Ulcus cruris (Anzahl)	n.v.	1	2	≥ 3
Ulcus cruris (Dauer)	n.v.	< 3 Monate	3 Monate bis 1 Jahr	≥ 1 Jahr
Ulcus cruris (Größe)	n.v.	< 2 cm	2-6 cm	≥ 6 cm
Kompressionstherapie	n.v.	intermittierend	meistens	permanent
Bewertung: Die Punkte werden addiert (0-30 Pkt). n.v.: nicht vorhanden; OS: Oberschenkel; US: Unterschenkel				

#### 2.4.2.3 Therapie des PTS

Die Therapie des PTS besteht im Wesentlichen in einer konsequent durchgeführten Kompressionstherapie. Darüber hinaus sollte der Patient zu regelmäßiger körperlicher Bewegung unter Einsatz der Wadenmuskelpumpe angehalten werden. Vom pathophysiologischen Verständnis her sind Kompressions- und Bewegungstherapie in der Lage, die Ödemneigung zu reduzieren, den venösen Blutfluss in der betroffenen Extremität zu beschleunigen, die Funktion der venösen Muskelpumpe zu verbessern und die ambulatoische venöse Hypertonie positiv zu beeinflussen (228).

Die Kompression kann mit Kurzzugbinden, medizinischen Kompressionsstrümpfen (MKS) oder medizinischen adaptiven Kompressionssystemen (MAK) durchgeführt werden. Verbände mit Kurzzugbinden eignen sich besonders zur Entstauung des Beines. Bei der Anwendung von MKS sind in der Regel Unterschenkel-Kompressionsstrümpfe ausreichend. Der Anpressdruck im Fesselbereich sollte 23-32 mm Hg (KKL 2) bei leichter Symptomatik und 34-46 mm Hg (KKL 3) bei schwerer Ausprägung des PTS betragen. An das Vorliegen einer begleitenden PAVK ist insbesondere bei älteren Menschen mit kardiovaskulären Risikofaktoren zu denken (2.3.4 Kompressionstherapie). MAK (d.h. Klett- oder Wrap-Verbände) eignen sich besonders für die Therapie des Ulcus cruris. In Studien konnte eine schnellere Abheilung der Ulcera durch MAK erreicht werden (229). Dies ist zum einen durch den höheren Anpressdruck von 50 mm Hg als auch durch die höhere „Stiffness“ im Vergleich zu einem MKS bedingt (230). Zur Unterstützung der Kompressionstherapie mit MKS kann auch die intermittierende pneumatische Kompression (IPK) herangezogen werden (179).

Insgesamt ist die Datenlage zum Nachweis eines Nutzens einer Kompressionstherapie bei PTS unzureichend und zum Teil auch widersprüchlich. So kommt ein aktueller Cochrane-Review zum Stellenwert der Kompressionstherapie bei PTS zu dem Schluss, dass trotz einzelner Berichte über eine Verbesserung hämodynamischer Parameter und klinischer Symptomen-Scores lediglich eine geringe Evidenz für einen Nutzen von MKS oder einer IPK vorliegt (228). Dem stehen allerdings

fehlende alternative Behandlungsoptionen gegenüber. Eine Evaluation der verschiedenen Kompressionsmethoden im Rahmen von groß angelegten randomisierten Studien ist dringend notwendig.

Eine Bewegungstherapie unterstützt durch die Aktivierung von Gelenk- und Muskelpumpe die Kompressionstherapie (231). Prinzipiell ist jede Form von Bewegungstherapie geeignet. In einer Metaanalyse fand sich auch eine bessere Abheilung venöser Ulzerationen unter einer kombinierten Bewegungs- und Kompressionstherapie (232).

Obstruktionen der Beckenvenen nach TBVT führen besonders häufig zu einem schweren PTS. Es gelingt häufig, die verschlossene Beckenvene mit endovaskulären Techniken zu rekanalisieren. Eine endovaskuläre Rekanalisation sollte allerdings nur für den Fall schwerer klinischer Symptome erwogen werden, wenn andere Therapiemaßnahmen nicht ausreichend sind. Dazu zählt auch eine schwere venöse Claudicatio, die anhand einer Laufbandergometrie objektiviert werden kann. Der technische Erfolg der Rekanalisation wird in Metaanalysen mit 91-98% angegeben (200, 233, 234).

Eine Metaanalyse analysierte auch periprozedurale Komplikationen und gab die Mortalität mit 0,3%; das Risiko für schwere Blutungskomplikationen und LE lag bei 0,9 bzw. 0,6% (200). Frühe Rezidivthrombosen traten in 6,8% der Fälle auf. Die Offenheitsraten variieren zwischen 70-80% nach einem mittleren Follow-Up von 23,5 Monaten (235). Eine Metaanalyse nach Stenting verschlossener Beckenvenen zeigte eine primäre Offenheitsrate von 68% (95%-KI 61-75%) nach 3 Jahren und eine sekundäre Offenheitsrate von 86% (95%-KI 79-94%) (233).

Allerdings vermerken einige Reviews, dass zum einen die Qualität der vorliegenden Studiendaten stark variiert und die Ergebnisse oft nicht vergleichbar sind (235, 236). Dies liegt daran, dass es keinen einheitlichen Standard für die Durchführung der Eingriffe gibt. Es ist außerdem nicht bekannt, wie hoch das Reverschlussrisiko in den einzelnen Venensegmenten ist und inwieweit der venöse Ein- bzw. Ausstrom das Risiko für einen Reverschluss beeinflusst. Metaanalysen berichten Ulcusabheilungsraten von etwa 70-80%; die Ulcus-Rezidivrate wird mit 0-17% angegeben (233, 237). Daten zum Langzeitverlauf fehlen jedoch weitgehend. Eine venöse Claudicatio zeigt in 83% (95%-KI 74-89%) eine Verbesserung (234).

Wenngleich kontrollierte Studien mit konservativem Vergleichsarm fehlen, so kann aufgrund der Datenlage konstatiert werden, dass durch die endovaskuläre Rekanalisation verschlossener Venensegmente ein PTS im Einzelfall bis hin zur Symptomfreiheit verbessert werden kann. Wichtig für eine langfristige Offenheit nach erfolgreicher venöser Rekanalisation ist ein optimaler Einstrom in den behandelten Venenabschnitt. Ein interventioneller Eingriff kann bis in die distale Vena profunda femoris bzw. Vena femoralis erfolgen, um einen adäquaten Einstrom zu gewährleisten. Bei inadäquatem Einstrom kann eine operative Endophlektomie bzw. die AV-Fistelanlage notwendig sein, um eine Offenheit der Stents zu ermöglichen. Der Nachteil besteht in einer möglichen Zunahme der venösen Stauungsproblematik und damit der Beschwerden. Eine offen chirurgisch durchgeführten Endophlebektomie im Bereich der Leistenvene ist in der Literatur beschrieben und wird teilweise durchgeführt (238, 239)

1985 wurde von Hauer in Deutschland die Technik der subfaszialen endoskopischen Perforans-Diszision (SEPS) entwickelt (240). Früher weit verbreitet wird diese Technik heute nur noch selten angewendet. Zum einen gibt es keine validen Daten, die in randomisierten Studien den Beweis für die Wirksamkeit der Ausschaltung insuffizienter Perforansvenen erbracht haben. Zum anderen zeigte eine große amerikanische Studie bei Patienten mit PTS eine Ulcus-Rezidivrate von 70% innerhalb von 3 Jahren nach SEPS (241). Diese Technik ist zudem mit hohen Komplikationsraten verbunden (242). Aus diesen Gründen sollte sie nur Einzelfällen vorbehalten sein.

### **Empfehlung 2.24**

Zur Behandlung eines postthrombotischen Syndroms soll eine Kompressionstherapie konsequent und langfristig durchgeführt werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

Zur Behandlung eines postthrombotischen Syndroms sollte neben der Kompressionstherapie ergänzend eine Bewegungstherapie durchgeführt werden, wobei jede Form von Bewegungstherapie zur Reduktion der klinischen Symptomatik geeignet erscheint. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Bei schwerem postthrombotischem Syndrom (therapierefraktäre schwere Stauungssymptomatik, Claudicatio venosa, Ulcus cruris) können endovaskuläre oder chirurgische Verfahren zur Rekanalisation verschlossener Venenabschnitte bzw. Verbesserung des venösen Abstroms bei entsprechend vorhandener Expertise zur Anwendung kommen. (*Empfehlungsstärke: ⇔, starker Konsens*)

## 3. Lungenembolie

### 3.1 Definition und klinische Problematik

Bei der LE handelt es sich um eine partielle oder vollständige Verlegung der Lungenarterien durch meist eingeschwemmte Thromben aus der periphervenösen Strombahn. Die LE ist eine potenziell schwerwiegende Komplikation in der Akutphase venöser Thrombosen. Sie ist die dritthäufigste akute kardiovaskuläre Erkrankung nach Myokardinfarkt und Schlaganfall.

Das Risiko für eine LE liegt in epidemiologischen Studien jährlich bei einer Inzidenz von 39-115 pro 100.000 Personen. Das LE-Risiko steigt – ebenso wie das Thromboserisiko – mit höherem Lebensalter (1, 13). Die Mortalität ist hoch und wurde in den Jahren 1998-2008 mit 9,4-32,2 pro 100.000 Personen pro Jahr angegeben (1). Jährlich versterben etwa 370.000 Menschen in Europa an einer venösen Thromboembolie, wie Daten aus 2004 aufweisen (243). Ein Drittel dieser Patienten verstirbt innerhalb weniger Stunden nach Diagnose der LE. Die Frühletalität ist dabei abhängig vom Ausmaß der LE, vom Vorliegen und dem Schweregrad einer rechtsventrikulären (RV-)Dysfunktion und von eventuellen kardiopulmonalen Begleiterkrankungen (243–245). Bei den anderen zwei Dritteln wird die Diagnose in der Mehrzahl der Fälle erst post mortem durch den Pathologen gestellt.

Zahlreiche Risikofaktoren sind beschrieben, die das Risiko für eine LE erhöhen. Dabei handelt es sich im Wesentlichen um die gleichen Faktoren, die das Auftreten von venösen Thrombosen begünstigen (1.2 Prädisponierende Faktoren). Die LE stellt – trotz medikamentöser VTE-Prophylaxe – weiterhin eine wesentliche Ursache für die postoperative Morbidität und Mortalität dar. Die LE ist in der westlichen Welt zudem eine häufige Ursache für mütterliche Sterblichkeit während der Schwangerschaft und im Wochenbett (246).

Durch die Verlegung der Lungenarterien werden sowohl die Blutzirkulation als auch der Gasaustausch in der Lunge gestört. In Abhängigkeit vom Ausmaß der LE kommt es zu einer Erhöhung der RV-Nachlast, einer Dilatation des rechten Ventrikels, einer Trikuspidalinsuffizienz und erhöhten Wandspannung im rechten Herzen. Die resultierende RH-Insuffizienz infolge akuter Druckbelastung (Cor pulmonale) ist die Haupttodesursache bei schwerer LE. Patienten mit hämodynamischer Instabilität weisen eine hohe Sterblichkeit innerhalb der ersten Tage und Wochen auf. Daher ist im Verdachtsfall eine zielgerichtete Abklärung ohne Zeitverzug erforderlich, um durch Einleitung einer Antikoagulation und ggf. weiterer Maßnahmen das Risiko für einen ungünstigen Verlauf zu senken.

Es ist sinnvoll, Patienten mit LE primär zu stratifizieren in hämodynamisch stabile vs. instabile Patienten, da dies wesentliche Implikationen auf die Wahl der diagnostischen und therapeutischen Verfahren hat. Mittels Bildgebung werden LE nach der anatomischen Lokalisation eingeteilt in zentrale, segmentale und subsegmentale Embolien. Darüber hinaus werden symptomatische von asymptomatischen Embolien unterschieden. Mit häufiger durchgeführter Schnittbilddiagnostik (z.B. zum Staging von Tumorerkrankungen) hat insbesondere die Zahl inzidenteller bzw. asymptomatischer LE in den letzten Jahren deutlich zugenommen (6.9 Inzidentelle und asymptomatische venöse Thromboembolie).

#### Empfehlung 3.1

Jeder klinische Verdacht auf eine Lungenembolie soll umgehend soweit abgeklärt werden, dass eine therapeutische Entscheidung erfolgen kann. Anamnese und körperliche Untersuchung allein sind hierzu nicht ausreichend. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)



## 3.2 Diagnostik der Lungenembolie

### 3.2.1 Klinische Symptomatik und Vortestwahrscheinlichkeit

Die klinischen Zeichen und Symptome einer akuten LE sind unspezifisch. Zu den häufigsten Symptomen gehören Dyspnoe mit plötzlichem Beginn, Thoraxschmerzen, Synkope oder Präsynkope und Hämoptysen (247, 248). Das Spektrum der klinischen Präsentation reicht von asymptomatischen Patienten bis zur hämodynamischen Instabilität und Schock. Der klinische Untersuchungsbefund an der Lunge ist dabei typischerweise unauffällig.

Bei Vorliegen von Symptomen, die an eine LE denken lassen, kann mit Informationen zu Anamnese, prädisponierenden Faktoren und klinischen Befunden die klinische Wahrscheinlichkeit einer LE bestimmt werden. Scores wie der Wells-Score oder der revidierte Geneva-Score helfen, aus diesen Parametern die sogenannte Vortestwahrscheinlichkeit abzuschätzen. Beide Scores wurden zunächst in einer 3-stufigen Einteilung (d.h. Einteilung in hohes, mittleres und niedriges Risiko) validiert (248, 249). Beide Scores stehen auch in einer 2-stufigen Einteilung (hohes und niedriges Risiko) zur Verfügung (250, 251) (Tab. 3.1 und Tab. 3.2). Bei Verwendung der 3-stufigen Scores bestätigt sich der Verdacht einer LE bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit in ca. 60-80%, bei mittlerer Wahrscheinlichkeit in ca. 20-30% und bei niedriger Wahrscheinlichkeit in ca. 5-10% der Fälle. Eine 2-stufige Bewertung oder auch die Verwendung vereinfachter Scores beeinträchtigt die diagnostische Aussagekraft nicht (251–253).

**Tab. 3.1: Wells-Score zur Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie**

Klinisches Charakteristikum	Punkte	
	Original	Vereinfachter Score
Klinische Zeichen einer TVT	3,0	1
LE wahrscheinlicher als alternative Diagnose	3,0	1
Kürzlich zurückliegende Operation oder Immobilisierung	1,5	1
Herzfrequenz > 100/min	1,5	1
VTE in der Vorgeschichte	1,5	1
Hämoptysen	1,0	1
Aktive Tumorerkrankung	1,0	1
<b>3-stufige Bewertung:</b> ≥ 7 Punkte: hohe Wahrscheinlichkeit (54-78%) 2-6 Punkte: mittlere Wahrscheinlichkeit (17-24%) 0-1 Punkt: niedrige Wahrscheinlichkeit (2-6%)  <b>2-stufige Bewertung:</b> > 4 Punkte: hohe Wahrscheinlichkeit für LE (37-56%) 0-4 Punkte: niedrige Wahrscheinlichkeit für LE (8-13%)	<b>Bewertung:</b> ≥ 2 Punkte: hohe Wahrscheinlichkeit 0-1 Punkt: niedrige Wahrscheinlichkeit	

**Tab. 3.2: Revidierter Geneva-Score zur Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie**

Klinisches Charakteristikum	Punkte	
	Original	Vereinfachter Score
Alter > 65 Jahre	1	1
OP oder Fraktur in den letzten 4 Wochen	2	1
Aktive Tumorerkrankung	2	1
Hämoptysen	3	1
Herzfrequenz 75-94/min	3	2
Herzfrequenz $\geq$ 95/min	5	1
Venendruckschmerz und einseitiges Ödem	4	1
Einseitige Beinschmerzen	3	1
VTE in der Vorgeschichte	3	1
<b>3-stufige Bewertung:</b> $\geq$ 11 Punkte: hohe Wahrscheinlichkeit (58-82%) 4-10 Punkte: mittlere Wahrscheinlichkeit (22-31%) 0-3 Punkte: niedrige Wahrscheinlichkeit (7-12%)  <b>2-stufige Bewertung:</b> $\geq$ 5 Punkte: hohe Wahrsch 0-4 Punkte: niedrige Wahrscheinlichkeit für LE	<b>3-stufige Bewertung:</b> $\geq$ 5 Punkte: hohe Wahrscheinlichkeit 2-4 Punkte: mittlere Wahrscheinlichkeit 0-1 Punkt: niedrige Wahrscheinlichkeit  <b>2-stufige Bewertung:</b> $\geq$ 3 Punkte: hohe Wahrscheinlichkeit 0-2 Punkte: niedrige Wahrscheinlichkeit	

Die Ermittlung der Vortestwahrscheinlichkeit ist bei hämodynamisch stabilen Patienten mit LE-Verdacht sinnvoll für die Festlegung der weiteren diagnostischen Schritte und verfolgt das Ziel, die Zahl unnötiger und belastender Untersuchungen zu minimieren. Scores sind vor allem für in der LE-Diagnostik unerfahrene Untersucher zu empfehlen. Das Ergebnis der Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit bzw. des kalkulierten Scores sollte dokumentiert werden.

Als weiterer Ansatz, eine Überdiagnostik in der Notaufnahmesituation zu vermeiden, wurden die sogenannten PERC-Kriterien (*pulmonary embolism rule-out criteria*) entwickelt (254). Die Kriterien beinhalten 8 klinische Variablen, die Patienten mit einer hinreichend niedrigen klinischen Wahrscheinlichkeit identifizieren, bei denen auf eine bildgebende Diagnostik verzichtet werden kann. Im Umkehrschluss soll eine Bildgebung durchgeführt werden, wenn eines der folgenden Kriterien vorliegt:

- arterielle Sauerstoffsättigung von 94% oder weniger
- einseitige Beinschwellung
- Hämoptysen
- kürzliches Trauma oder Operation
- LE oder TVT in der Vorgeschichte
- Herzfrequenz mindestens 100 Schläge/Minute
- Patientenalter über 50 Jahre
- Einnahme von Östrogenen

Obwohl dieses Konzept in mehreren Studien validiert wurde (255, 256), weisen die aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) aufgrund der relativ niedrigen LE-Prävalenz in den Validierungsstudien auf eine eingeschränkte Übertragbarkeit der PERC-Strategie auf den klinischen Alltag hin (216).

**Empfehlung 3.2**

Bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Lungenembolieverdacht sollte der diagnostische Prozess mit einer Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit beginnen. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Hierzu eignen sich validierte Scores (Wells-Score, revidierter Geneva Score). Alternativ dazu kann eine untersucher-basierte empirische Beurteilung herangezogen werden. (*Empfehlungsstärke: ↔, starker Konsens*).

Das Ergebnis der klinischen Wahrscheinlichkeitseinschätzung sollte dokumentiert werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

**3.2.2 D-Dimer-Testung bei LE-Verdacht**

Bei etwa 15-25% aller Patienten, die mit dem Verdacht auf eine LE untersucht werden, wird die Diagnose einer LE im Verlauf bestätigt. Die D-Dimer-Testung soll daher bei LE-Verdacht und hämodynamisch stabilen Patienten mit niedriger und mittlerer klinischer Wahrscheinlichkeit eingesetzt werden, um rasch und ohne zusätzliche Risiken Patienten zu identifizieren, bei denen keine LE vorliegt und daher auf den Einsatz bildgebender diagnostischer Verfahren (Computertomografie-Pulmonalisangiografie (CTPA), Ventilations-Perfusions-(VQ-)Szintigrafie, Sonografie) verzichtet werden kann. Auf die Bestimmung der D-Dimere soll bei Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit verzichtet werden. Da der negativ-prädiktive Wert in dieser Situation nicht ausreicht, ist in jedem Fall eine Bildgebung erforderlich.

Der negative prädiktive Wert normwertiger D-Dimer-Befunde, die in quantitativen ELISA- und ELFA-basierten Testverfahren erhoben werden, liegt über 95% (47); wie bei der TVT-Diagnostik sind erhöhte D-Dimere hingegen unspezifisch und können als alleiniger Test das Vorliegen einer LE daher nicht sichern (2.2.2 D-Dimer-Testung bei Thromboseverdacht). In der Notaufnahmesituation wie auch im ambulanten Setting schließen normwertige D-Dimere in Kombination mit einer niedrigen bzw. mittleren klinischen Vortestwahrscheinlichkeit eine LE mit hoher Wahrscheinlichkeit aus (Sensitivität 91-100%; Spezifität 25-63%), so dass auf eine Bildgebung verzichtet werden kann (257). Für die Differenzierung von normwertigen und erhöhten D-Dimeren wird dabei meistens ein Grenzwert von 500 µg/l zugrunde gelegt (50). Einer Metaanalyse zufolge lässt sich auf diese Weise in 28% der Fälle (95%-KI 21-37%) auf eine nachfolgende bildgebende Diagnostik verzichten (55). Der Anteil falsch negativer Befunde ist dabei mit 0,65% gering (95%-KI 0,38-1,11%).

Mit der Einführung eines altersadjustierten Grenzwerts (Alter x 10 µg/l bei einem Lebensalter > 50 Jahre) lässt sich der Anteil der Patienten, die bei niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit keiner Bildgebung bedürfen, auf 33% (95%-KI 25-42%) steigern, ohne dass es zu Einbußen im Hinblick auf die diagnostische Sicherheit kommt (52). Die Rate falsch-negativer Befunde liegt mit diesem Vorgehen bei 0,94% (95%-KI 0,58-1,5).

Ein alternativer Ansatz zur Vermeidung einer (radiologischen) Überdiagnostik ist der YEARS-Algorithmus (258). Dabei wird für die Ausschlussdiagnostik einer LE für Patienten mit mindestens einem der sogenannten YEARS-Kriterien (d.h. LE als wahrscheinlichste Diagnose, Hämoptysen und/oder klinische Zeichen einer TVT vorhanden) der übliche D-Dimer-Grenzwert von 500 µg/l zugrunde gelegt, während für Patienten, die keines der drei YEARS-Kriterien aufweisen, ein höherer D-Dimer-Grenzwert von 1000 µg/l für den Ausschluss einer LE angewandt wird. Die Evaluation dieses Vorgehens im Rahmen einer prospektiven Managementstudie ergab, dass im Vergleich zum traditionellen Vorgehen in 14% der Fälle auf eine radiologische Diagnostik verzichtet

werden konnte; ohne CT-Diagnostik blieben in dieser Studie 48% vs. 34% der Patienten. Die Versagerrate innerhalb eines 3-Monats-Follow-Ups war niedrig (0,61%; 95%-KI 0,36-0,96).

In der prospektiven PEGeD-Studie wurde ebenfalls ein an die klinische Wahrscheinlichkeit adaptiertes Vorgehen untersucht (259). Unter Anwendung des 3-stufigen Wells-Scores wurde bei niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit ein D-Dimer-Grenzwert von 1000 µg/l verwendet und bei mittlerer klinischer Wahrscheinlichkeit ein D-Dimer-Grenzwert von 500 µg/l. Unter den 1.285 Patienten mit niedriger Wahrscheinlichkeit und D-Dimeren < 1000 µg/l wurde in keinem Fall während des Nachbeobachtungszeitraums eine LE diagnostiziert.

### Empfehlung 3.3

Bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Lungenembolieverdacht soll ein D-Dimer-Test nur eingesetzt werden, wenn eine niedrige bzw. mittlere klinische Wahrscheinlichkeit vorliegt. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

Bei niedriger bzw. mittlerer klinischer Wahrscheinlichkeit und normwertigen D-Dimeren gilt eine Lungenembolie als ausgeschlossen; eine bildgebende Diagnostik ist in diesen Fällen nicht erforderlich.

Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit soll kein D-Dimer-Test durchgeführt werden, da auf eine Bildgebung nicht verzichtet werden kann. (*Empfehlungsstärke: ↓↓↓, starker Konsens*)

### 3.2.3 Computertomografische Pulmonalisangiografie

Die CTPA ist heutzutage universell verfügbar und liefert rasch einen Befund, der die LE bestätigt oder ausschließt. In einer Metaanalyse von 16 Studien und einer Gesamtzahl von 4.392 Patienten ergab sich für die CPTA eine Sensitivität von 94% (95%-KI 89-97%) und eine Spezifität von 98% (97-99%) (260). Die kontinuierliche Verbesserung der System-Hardware und der Postprocessing-Methoden über die Jahre haben zur Folge, dass Strahlenbelastung und Kontrastmittelapplikation reduziert und die Bildqualität zunehmend verbessert wurden. Basierend auf den Berechnungen des Bundesamts für Strahlenschutz (BfS) wird für die CTPA als diagnostischer Referenzwert ein Dosislängenprodukt (DLP) von 350 mGy x cm – entsprechend ca. 6,6 mSv – angegeben (261). Gerade bei dyspnoischen Patienten ist eine schnelle Akquisitionszeit entscheidend für eine diagnostische Bildqualität. Empirisch sind Akquisitionszeiten < 8 s mit einer deutlich besseren Bildqualität assoziiert; dies gelingt mit Geräten mit mehr als 32 Zeilen routinemäßig. Zudem ist die Rekonstruktion in dünnen Schichten (1-1,5 mm) essenziell (262).

Mit der zunehmenden Verbreitung der CT-Diagnostik werden auch zunehmend häufiger isolierte subsegmentale und inzidentelle LE entdeckt. Die klinische Relevanz wird bis dato zum Teil kontrovers diskutiert (13, 263). Eine „Überdiagnostik“ ist problematisch, da die kumulative Strahlendosis steigt und ggf. klinisch nicht relevante Befunde einer Übertherapie zugeführt werden. Für eine optimale Patientenselektion sollen Scores für die klinische Wahrscheinlichkeit bzw. die Ergebnisse einer D-Dimer-Testung in die Entscheidung für eine CT-Diagnostik einfließen (3.2.10 Diagnostische Strategie bei LE-Verdacht).

Die CTPA liefert neben einer exzellenten Auflösung mit Darstellung von Emboli bis in die Subsegmentarterien auch prognostische Informationen zur Abschätzung der hämodynamischen Belastung einer akuten LE. Dabei hat die Bestimmung des Verhältnisses der enddiastolischen Durchmesser des rechten (RV) gegenüber dem linken Ventrikel (LV) die größte prognostische Bedeutung. Ein RV/LV-Verhältnis von > 1,0 in Transversalschichten bzw. > 0,9 in 4-Kammer-

Rekonstruktionen gilt als Hinweis für das Vorliegen einer Rechtsherzbelastung und ist mit einer erhöhten Frühmortalität assoziiert (264, 265). Ein weiterer wichtiger Marker zur Beurteilung der Widerstandserhöhung ist das Verhältnis Pulmonalarterie zu Aorta ascendens – liegt dieses  $> 1$ , ist von einer Widerstandserhöhung auszugehen (266).

Für die CTPA sind auch Scores beschrieben (267, 268), die eine Einschätzung der Thrombuslast bei einer LE erlauben, aber im klinischen Alltag kaum Anwendung finden. Die prognostische Bedeutung der Thrombuslast ist umstritten. Allerdings zeigte eine Metaanalyse, dass Embolien in den zentralen Lungenarterien mit einer erhöhten 30-Tage-Mortalität einhergehen (269).

Einige CT-Geräte ermöglichen auch Aufnahmen mit 2 Energieniveaus (Dual-Energy-CT, DECT) und können neben der Angiografie auch eine sogenannte Jodkarte darstellen, welche durch Visualisierung von Jodanreicherungen im Lungenparenchym zusätzlich Informationen über Perfusionsdefekte liefern kann. In einer Metaanalyse wurde gezeigt, dass die zusätzliche Jodkarte, welche mit einer gering höheren Strahlenbelastung einhergeht, keine Steigerung der Detektionsrate bringt (270)

Einige Zentren bieten bei Thoraxschmerzen ein „Triple-Rule-Out“ an, in welchem eine EKG-synchronisierte Datenaquisition erfolgt, um den gesamten Thorax darzustellen und um die 3 Hauptursachen für akuten Thoraxschmerz, d.h. LE, akutes Koronarsyndrom und akutes Aortensyndrom, mit einer diagnostischen Maßnahme nachzuweisen bzw. auszuschließen. Nachteilig sind eine höhere Strahlenbelastung, eine größere Kontrastmittelmenge, eine aufwendigere Befundung und eine mancherorts fehlende Kardio-CT-Expertise (271). Es ist davon auszugehen, dass der Kliniker anhand einer ausführlichen Anamnese, körperlichen Untersuchung und erfolgter Basisdiagnostik (z.B. Labor, Blutgasanalyse, EKG und Echokardiografie (EchoKG) bzw. Sonografie) bereits festlegen kann, welche Verdachtsdiagnose für ihn im Vordergrund steht, und somit auf ein „Triple-Rule-Out“ verzichtet werden kann.

Eine routinemäßige Kombination der CTPA mit einer indirekten CT-Venografie in einer Sitzung ist nicht zu empfehlen, da diese mit einer vermehrten Strahlenbelastung ohne signifikante Verbesserung der diagnostischen Spezifität oder des negativ-prädiktiven Wertes der CTPA einhergeht (272–275).

#### **Empfehlung 3.4**

Wenn eine Bildgebung zur Sicherung der Verdachtsdiagnose einer Lungenembolie erforderlich ist, sollte eine Computertomografie-Pulmonalisangiografie (CTPA) durchgeführt werden. (Empfehlungsstärke:  $\uparrow$ , starker Konsens)

### **3.2.4 Ventilations-Perfusions-Szintigrafie**

Die kombiniert durchgeführte Ventilations- und Perfusions-Szintigrafie (V/Q-Szintigrafie) ist ein etabliertes Verfahren zum Ausschluss oder Nachweis einer LE. Bei technisch zeitgemäßer Durchführung in 3D-SPECT-Technik weist sie eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 91% auf (276).

Die Ventilationsuntersuchung erfolgt in der Regel nach Inhalation von Tc-99m-markierten Aerosolen oder Tc-99m-markierten Nanopartikeln (Technegas). Die Perfusionsuntersuchung wird nach intravenöser Gabe von mit Tc-99m-markiertem makroaggregierten Albumin (MAA) oder Mikrosphären durchgeführt, welches einen kleinen, aber repräsentativen Anteil der Lungenstrombahn markiert und damit die Lungenperfusion abbildet. Allergische Reaktionen auf

Tc-99m-MAA sind äußerst selten. Eine Niereninsuffizienz stellt – unabhängig vom Schweregrad – keine Kontraindikation für die Lungenszintigrafie dar.

Legt man ein Standard-Untersuchungsprotokoll zugrunde, so ist die Strahlenexposition der kombinierten V/Q-Szintigrafie mit etwa 1,8 mSv gering. Eine unauffällige Perfusionsstudie schließt eine LE mit hoher Wahrscheinlichkeit aus (277). Anhand der Ventilationsstudie werden Perfusionsdefizite als Mismatch-Befunde (d.h. erhaltene Ventilation bei reduzierter Perfusion) oder als Match-Befunde (d.h. gleichsinnig reduzierte Ventilation und Perfusion) unterschieden. Mismatch-Befunde sprechen für eine LE und Matchbefunde dagegen. Bei nicht durchgeführter Ventilationsuntersuchung können Perfusionsauffälligkeiten – trotz vorliegendem Röntgen-Thorax-Befund – oft nicht abschließend beurteilt werden, was zu einem höheren Anteil diagnostisch nicht verwertbarer Befunde führt.

Die V/Q-Szintigrafie sollte in 3D-SPECT-Technik erfolgen, da so – anders als in der planaren Bildgebung – auch kleinere Befunde überlagerungsfrei abgebildet werden können (278, 279). Die Befundbeschreibung sollte ganz konkret den Nachweis oder Ausschluss eines embolietypischen Befundes wiedergeben; die Angabe einer „wahrscheinlich vorliegenden“ LE ist unzureichend. Es konnte gezeigt werden, dass bei Einsatz definierter Kriterien zum Embolienachweis ( $\geq 1$  segmentaler oder 2 subsegmentale Mismatch-Befunde) mit der V/Q-SPECT eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 91% gegenüber einem klinischen Follow-Up mit Einschluss der CTPA erreicht werden können (276).

Ein weiterer diagnostischer Ansatz ist die Kombination der V/Q-Szintigrafie mit der *low-dose*-CT an einem SPECT-CT Hybridgerät (279). Dabei blieb die bekanntermaßen hohe Sensitivität von 97% erhalten bei gleichzeitigem Anstieg der Spezifität auf 100%, da falsch positive Befunde nicht embolischer Genese auf Grund struktureller Auffälligkeiten eliminiert werden konnten. Hier bleiben größere Studien abzuwarten, um den Zugewinn durch die Kombination beider Methoden zu validieren.

Sowohl die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) als auch der European Association of Nuclear Medicine (EANM) sehen die Szintigrafie in SPECT-Technik inzwischen als Stand von Wissenschaft und Technik an im Gegensatz zur planaren Szintigrafie (280, 281).

### Empfehlung 3.5

Die Durchführung einer Ventilations-Perfusions-Szintigrafie der Lunge kann beim hämodynamisch stabilen Patienten mit Lungenembolieverdacht als Alternative zur Computertomografie-Pulmonalisangiografie (CTPA) eingesetzt werden. (*Empfehlungsstärke*:  $\leftrightarrow$ , *starker Konsens*)

Diese sollte als Teil eines diagnostischen Algorithmus verwendet werden, wenn die CTPA bei individueller Abschätzung zu risikoreich bzw. kontraindiziert erscheint. (*Empfehlungsstärke*:  $\hat{\uparrow}$ , *starker Konsens*)

### 3.2.5 Magnetresonanztomografie / MR-Angiografie

MRT (mit speziellen MR-Perfusionssequenzen) und MR-Angiografie erlauben die Untersuchung der Lungenstrombahn ohne Strahlenbelastung, aber mit Gd-haltigem intravenös appliziertem Kontrastmittel.

In der PIOPED III-Studie ergab sich eine Sensitivität von 78% und eine Spezifität von 99% für die MR-Diagnostik bei LE-Verdacht. Allerdings sank die Sensitivität von zentral (79%) nach peripher



erheblich (Segmentarterien 50% und Subsegmental 0%) (282). Diese Zahlen gelten allerdings nur für die technisch beurteilbaren Untersuchungen, wobei 25% der Untersuchungen bereits technisch nicht beurteilbar waren.

Bei entsprechender Expertise stellen MR-Angiografie und MR-Perfusion eine interessante Alternative zu den etablierten Untersuchungsverfahren dar und können in Einzelfällen (z.B. vorausgegangene schwere allergische Reaktion auf jodhaltige Kontrastmittel, Schwangerschaft) erwogen werden. Bei Anwendung in der Schwangerschaft soll eine Kontrastmittelgabe vermieden werden (6.2.4 Diagnostik der akuten Lungenembolie in der Schwangerschaft). Der Einsatz bleibt vorerst spezialisierten Zentren vorbehalten, die aufgrund ihrer Logistik und/oder ihres Patientenkollektivs diese Methode bereits breit einsetzen (283–285).

### **Empfehlung 3.6**

Die MR-Angiografie in Kombination mit der MR-Perfusion der Lunge kann in spezialisierten Zentren zur Abklärung eines Lungenembolieverdachts eingesetzt werden, wenn Computertomografie-Pulmonalisangiografie oder Ventilations-Perfusions-Szintigrafie kontraindiziert sind oder nicht zur Verfügung stehen. (*Empfehlungsstärke: ⇔, starker Konsens*)

## **3.2.6 Pulmonalisangiografie**

Die katheterbasierte Pulmonalisangiografie in rein diagnostischer Intention zur Detektion von LE wurde weitgehend durch die CTPA ersetzt (286), da diese eine vergleichbare diagnostische Genauigkeit bei geringerer Invasivität und Strahlenbelastung aufweist (287). Aus diesem Grund ist die Pulmonalisangiografie nur in ausgewählten Situationen indiziert wie im Rahmen einer geplanten Rekanalisation mittels endovaskulärer oder chirurgischer Verfahren (z.B. kathetergesteuerte Thrombolysen, Thrombektomie) (3.3.5 Endovaskuläre und chirurgische Reperfusionen).

## **3.2.7 Echokardiografie**

### **3.2.7.1 Stellenwert der EchoKG in der Diagnostik der akuten Lungenembolie**

Neben dem direkten Nachweis einer Thromboembolie, etwa durch die Visualisierung von Thromben im rechten Vorhof, rechten Ventrikel oder den zentralen Anteilen der Pulmonalarterien, beschreibt die EchoKG indirekte Zeichen der RH-Belastung, welche die Diagnose einer LE nahelegen.

Eine echokardiografische Thrombusvisualisierung kann in 2,6-18% aller Patienten mit symptomatischer akuter LE gelingen, unterliegt aber einem erheblichem Selektions- und Detektions-Bias, und ist mit einer erhöhten 30-Tage-Mortalität assoziiert, insbesondere bei hämodynamischer Instabilität (288).

Die akute LE kann zu einer Druckbelastung und Funktionsstörung des RV führen, welche in der EchoKG nachgewiesen werden kann. Die Wand des RV ist dünn und dehnbar, so dass als Folge einer akuten Nachlaststeigerung rasch eine RV-Dilatation auftreten kann neben einer Beeinträchtigung der systolischen Funktion. Eine chronische Nachlaststeigerung des RV (z.B. bei chronischen Lungenerkrankungen oder chronisch thromboembolischen Veränderungen) führt eher zu einem komplexen Remodelling mit Hypertrophie.

Angesichts der besonderen Geometrie des RV gibt es jedoch keinen echokardiografischen Parameter, der allein eine schnelle und zuverlässige Beurteilung von Größe und Funktion des RV liefert. Wichtig ist, dass eine unauffällige EchoKG eine LE nicht ausschließen kann, da kleinere Thromben keine rechtsventrikuläre Druckbelastung auslösen müssen.

In der Akutsituation bei hämodynamisch instabilen Patienten mit LE-Verdacht ist der *point-of-care*-Ultraschall (POCUS) eine wichtige Entscheidungshilfe (289–291). So können Zeichen der akuten RH-Belastung bei hämodynamisch instabilen Patienten auch ohne CTPA in Abwesenheit plausibler Differenzialdiagnosen im Einzelfall eine Thrombolyse rechtfertigen (216, 292). Der Einsatz der EchoKG korreliert mit einer reduzierten Krankenhausmortalität, vermutlich aufgrund einer früheren Diagnosestellung und Vermeidung prognostisch ungünstiger Therapieverzögerungen (293). Bei fehlender RH-Belastung wird eine vital bedrohliche LE sehr unwahrscheinlich und andere Differenzialdiagnosen sollten geprüft werden.

Bei hämodynamisch stabilen Patienten mit LE sind Ausschluss bzw. Nachweis einer RH-Belastung Bestandteil der Risikostratifizierung für die Festlegung des weiteren Vorgehens (Behandlung bzw. Überwachung auf der *intermediate-care*-Station, Normalstation oder im ambulanten Setting) (3.3.1 Risikostratifizierung und 3.3.7 Risikoadaptierte therapeutische Strategie). Darüber hinaus ist die EchoKG von Bedeutung für die Erkennung von Zeichen einer möglicherweise vorbestehenden chronischen RH-Belastung und für die Abgrenzung wichtiger Differenzialdiagnosen. Gelegentlich kann auch ein intrakardialer Transitthrombus direkt nachweisbar sein. Daher sollte die EchoKG als Routineuntersuchung auch bei stabilen LE-Patienten angesehen werden, selbst wenn die Notwendigkeit kontrovers diskutiert wird (216).

### **3.2.7.2 Echokardiografische Zeichen der akuten Rechtsherzbelastung**

Die wichtigsten echokardiografischen Parameter bei Patienten mit nachgewiesener oder vermuteter LE beschreiben Größe, Morphologie und Funktion des RV (auch in Relation zum LV), Veränderungen der Herzklappen und das abgeschätzte Druckniveau in der pulmonalen Strombahn. Besonders wichtig und rasch bestimmbar ist die Größe des RV und deren Relation zu der des linken Ventrikels (RV/LV: normal 0,67:1, pathologisch > 1:1 (294, 295). Mehr als 25% der Patienten mit akuter LE zeigen hier pathologische Werte, welche für die Risikostratifikation genutzt werden können (296). Sensitivität und Spezifität dieses Parameters für das Vorliegen einer LE liegen bei 55% bzw. 86% (289). Diese Werte können allerdings höher liegen, wenn beispielsweise Notfallmediziner die Untersuchungen durchführen (292) oder andere Hinweise auf eine LE (z.B. Sinustachykardie) hinzukommen (291). Dieses RV/LV-Verhältnis kann ebenfalls, wie auch die Abflachung des interventrikulären Septums (D-Zeichen), in der meist ohnehin vorliegenden CTPA bestimmt werden (264) (3.2.4 Computertomografie-Pulmonalisangiografie). Eine Druckerhöhung im RV kann zu einer Abflachung bzw. Bewegung des interventrikulären Septums in Richtung des LV führen, sowohl end-diastolisch als auch end-systolisch (295).

Neben der RV-Dilatation kann die akute Nachlaststeigerung zu einer Beeinträchtigung der RV-Funktion führen. Auf eine eingeschränkte systolische Funktion des RV hinweisen können eine reduzierte Kontraktilität der freien Wand im Vergleich zum RV-Apex (McConnel Zeichen) (297), eine verminderte systolische Bewegung des Trikuspidalklappen-Anulus (*tricuspid annular plane systolic excursion*: TAPSE) (291) bzw. dessen reduzierte systolische Spitzengeschwindigkeit ( $S'$ ) und eine verkürzte Akzelerationszeit an der Pulmonalklappe bzw. im RVOT (< 60 ms) in Kombination mit einem Trikuspidalklappengradienten < 60 mmHg (60/60-Zeichen) (297, 298). Auch die inverse Beziehung einer Einschränkung der RV-FAC (*right ventricular fractional area change*) mit dem Schweregrad der pulmonalvaskulären Obstruktion wurde beschrieben (299). Die

transtrikuspidale E/A-Ratio nimmt mit akutem Anstieg des RV-Druckes ab und kann im Verlauf dessen Normalisierung abbilden (300). Diese Parameter können, insbesondere in Kombination, auch trotz kardiorespiratorischer Vorerkrankungen einen ausreichenden positiven prädiktiven Wert für das Vorliegen einer akuten RH-Belastung bieten, auch wenn sie nur in 10-20% der Patienten nachweisbar sind (296, 298). Die deutlichste Assoziation mit einer eingeschränkten Prognose zeigten eine RV/LV-Ratio > 1 und eine TAPSE < 17 mm (294, 301).

Die Bedeutung echokardiografischer Veränderungen des rechten Vorhofs (RA) bei LE sind weniger gut definiert. Beschrieben werden RA-Dilatation, verminderte Werte der Strain-Messungen und ein gestörtes RA-RV-Coupling. Hier sind weitere Daten erforderlich, um die Bestimmung dieser Parameter zu empfehlen (302). Sensitivität und Spezifität der einzelnen echokardiografischen Zeichen sind in Tab. 3.3 und Tab. 3.4 wiedergegeben (289, 294, 295, 297), und sind zum Teil abhängig von Untersucher und hämodynamischer Beeinträchtigung (291, 292).

**Tab. 3.3: EchoKG-Parameter als indirekte Zeichen einer Rechtsherzbelastung**

Echokardiografisches Kriterium		Sensitivität*	Spezifität*
Rechter Ventrikel	Dilatation		
	RV/LV-Relation erhöht (> 0,7 PLAX, > 1 apikal 4KB)	55%	86%
	TAPSE reduziert	66-88%	73-85%
	RV-FAC reduziert		
	Trikuspidale E/A-Relation erhöht		
60/60-Zeichen (TI-Gradient < 60 mmHg und pulmonale Akzelerationsgeschwindigkeit < 60 ms)		13-51%	69-98%
	McConnel-Zeichen (Hypokinesie freie RV-Wand, apikal erhalten)	22-35%	97-100%
Linker Ventrikel	Abnormale oder paradoxe Septumbewegung, D-Zeichen	28-47%	93-96%
Rechter Vorhof	Dilatation		
	Septumshift nach links		

Abk.: RV: rechter Ventrikel, TAPSE: *tricuspid annular plane systolic excursion*, FAC: *fractional area change*.

\*Sensitivität/Spezifität bezüglich des Nachweises einer akuten Lungenembolie

**Tab. 3.4: Parameter der RV-Beurteilung**

Parameter		Normwerte
Rechter Ventrikel	RV Wandstärke (mm)	1–5
	RV Diameter basal (mm)	25–41
	RV Diameter mid-ventrikulär (mm)	19–35
	RV Diameter longitudinal (mm)	59–83
	RVOT Diameter PLAX (mm)	20–30
	RVOT Diameter proximal (mm)	21–35
	RVOT Diameter distal (mm)	17–27
	TAPSE (mm)	≥ 17
	Pulsed Doppler S Welle (cm/s)	≥ 9.5
	RVFAC (%)	≥ 35
	RV 3D EF (%)	≥ 45
	Trans-trikuspidale E/A Relation	0.8–2.0
	E-Wellen Dezelerationszeit (ms)	119–224
	RV strain freie Wand (%)	≤ -20
Pulmonale Akzelerationszeit (ms)	≥ 120	
Rechter Vorhof	RA Fläche (cm <sup>2</sup> )	<18
	RA Volumen (mL/m <sup>2</sup> )	25 ± 7 (Männer); 21 ± 6 (Frauen)
	RA Strain (%)	49 ± 13

Abk.: RV: rechter Ventrikel, RVOT: *right ventricular outflow tract*, PLAX: *parasternal long axis*, TAPSE: *tricuspid annular plane systolic excursion*, FAC: *fractional area change*. \*Sensitivität/Spezifität bezüglich des Nachweises einer akuten LE

Eine Dilatation der Vena cava inferior (> 2,1 cm), ggf. mit verminderter Atemvariabilität (< 50%), kann auf eine RH-Belastung hinweisen (294, 303) unterscheidet allerdings nicht akute von chronischen Veränderungen. Eine Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) kann – neben zahlreichen anderen Ursachen – in Folge einer akuten Anulusdilatation des rechten Ventrikels bei LE auftreten (Sensitivität 46%, Spezifität 87%) (289) und eine Abschätzung des systolischen Pulmonalarteriendrucks (PAP) erlauben. Die klinisch wichtige Unterscheidung zwischen akuten und chronischen Veränderungen ist allein anhand der TI nicht möglich; ein abgeschätzter systolischer PAP > 60 mmHg spricht insbesondere bei RV-Hypertrophie jedoch eher für vorbestehende Veränderungen (297). Andere wichtige Hinweise auf eine chronische RH-Belastung sind der Nachweis einer Hypertrophie der RV-Wand (pathologisch > 5 mm enddiastolisch) oder einer Dilatation des Pulmonalarterienhauptstammes, wobei sich in der Literatur unterschiedliche Referenzwerte finden (EchoKG > 25 mm (216); CTPA > 29 mm bei Männern bzw. > 27 mm bei Frauen) (304); > 30-34 mm in Abhängigkeit vom Risiko (266, 305)). Neben der Abgrenzung einer chronischen RH-Belastung muss als seltene, aber wichtige Differenzialdiagnose auch der isolierte RV-Infarkt beachtet werden, welcher ebenfalls zu einer akuten RV-Dilatation oder Hypokinesie der freien Wand des RV führen kann, typischerweise aber ohne erhöht abgeschätzten systolischen PAP und RV-Hypertrophie.

### 3.2.7.3 Transösophageale Echokardiografie und neue echokardiografische Parameter

Die transösophageale Echokardiografie (TEE) bietet gegenüber der transthorakalen Beschallung eine bessere örtliche Auflösung, kommt aber nur in Ausnahmefällen zur Anwendung (z.B. beatmete Patienten). Neben der rechtsventrikulären Dysfunktion können intrakardiale und zentrale pulmonalarterielle Emboli mit höherer Sensitivität und Spezifität nachgewiesen werden (306).

Technische Fortschritte der EchoKG – wie 3D-EchoKG und Strain-Analyse – bieten neue Parameter, welche eine exakte Beschreibung von Geometrie, Dimensionen sowie systolischer und diastolischer Funktion (global und regional) des RV ermöglichen (307). Zwei dieser Parameter, *RV Tei Index* und *free wall RV strain*, sind unabhängige Prognoseparameter bei akuter LE und korrelieren mit dem sPESI-Score (*simplified pulmonary embolism severity index*) (308). Damit könnte die Prognoseabschätzung von LE-Patienten verbessert werden. Die regionale Wandbewegungsanalyse des RV mittels Strain-Analyse (*right ventricular mechanical dyssynchrony, RV-MD*) kann der visuellen Beurteilung überlegen sein, korreliert mit der Prognose und reduziert die Interobservervariabilität (309). Zudem können die genannten Parameter zu einer besseren Unterscheidung von akuten und chronischen Veränderungen führen (302). Diese neueren Parameter sind bislang nicht Teil der Routine-Evaluation von Patienten mit akuter LE, können in Zukunft aber helfen, deren Einschätzung zu verbessern.

### 3.2.7.4 Stellenwert der EchoKG in der Verlaufsbeurteilung nach Lungenembolie

Neben der oben erwähnten Abgrenzung akuter von chronischen Veränderungen, z.B. bei einer vorbestehenden pulmonalen Hypertonie, spielt die EchoKG in der Verlaufsbeurteilung nach LE eine wichtige Rolle. Dabei geht es sowohl um die Objektivierung der Rückbildung einer RH-Belastung nach akuter LE als auch um die Erkennung einer sich entwickelnden chronischen thromboembolischen Lungenerkrankung (CTEPD) im Verlauf. Als optimaler Zeitpunkt bietet sich eine Kontrolle 3-6 Monate nach dem Indexereignis an (310) (3.4.1.1 Nachsorge nach Lungenembolie und Diagnostik bei CTEPH-Verdacht).

Am häufigsten kommt hierbei die Abschätzung des pulmonalvaskulären Druckniveaus zur Anwendung. Kalkulierte Werte des systolischen PAP über 35 mmHg gelten als pathologisch, Werte über 50 mmHg bedürfen in jedem Fall einer weiteren Abklärung (311). Darüber hinaus können die oben erwähnten Zeichen einer RH-Belastung wie RV-Dilatation, Hypertrophie oder Funktionseinschränkungen die Entwicklung einer CTEPD anzeigen. Auch eine Dilatation der Pulmonalarterie kann darauf hinweisen, wenn auch meist als spätes Zeichen. Andererseits kann die EchoKG in frühen Stadien einer CTEPD völlig unauffällig bleiben und ist nur ein Teil der Verlaufsbeurteilung neben Untersuchungen (z.B. Spiroergometrie), bildgebenden Verfahren (V/Q-Szintigrafie) und Labordiagnostik (z.B. *brain-natriuretic peptide*, BNP).

#### Empfehlung 3.7

Bei hämodynamisch instabilen Patienten mit Lungenembolieverdacht soll die Echokardiografie als *point-of-care*-Ultraschall (POCUS) – möglichst in Kombination mit der Sonografie der Beinvenen und der Lunge – durchgeführt werden, um die weitere Management-Strategie festzulegen. (Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens)

Der echokardiografische Nachweis einer akuten Rechtsherzbelastung und der fehlende Hinweis auf wichtige Differenzialdiagnosen können bei hämodynamisch instabilen Patienten mit Lungenembolieverdacht im Einzelfall auch ohne direkten Embolienachweis in der CTPA eine Thrombolyse rechtfertigen. (Empfehlungsstärke: ⇔, starker Konsens)

**Empfehlung 3.8**

Bei stabilen Patienten sollte die EchoKG mit dem Ziel der Risikostratifizierung sowie der Erkennung von Zeichen einer möglicherweise vorbestehenden chronischen RH-Belastung angewandt werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*).

Bei Patienten mit Lungenembolie sollen im Rahmen der Echokardiografie Veränderungen von Größe und Funktion des rechten Ventrikels beschrieben werden (*Empfehlungsstärke: ↑↑↑, starker Konsens*).

Als prognostisch ungünstig gelten beispielsweise eine RV/LV-Ratio > 1 und eine TAPSE ("tricuspid annular plane systolic excursion") < 17 mm.

**Empfehlung 3.9**

Nach akuter Lungenembolie mit akuter Rechtsherzbelastung soll die Echokardiografie zur Verlaufskontrolle angewandt werden, um die Rückbildung einer Rechtsherzbelastung zu objektivieren und um eine chronische thromboembolische Erkrankung frühzeitig zu erkennen. (*Empfehlungsstärke: ↑↑↑, starker Konsens*)

**3.2.8 Sonografie der Lungen**

Der Lungensonographie (LUS) kann eine LE nachweisen (312–316). Führendes sonografisches Kriterium ist die Darstellung von mindestens zwei dreieckigen oder runden Läsionen, die subpleural im Lungenparenchym gelegen sind. Die Mehrzahl der Herde ist in den dorsobasalen Lungenabschnitten zu finden und zeigt eine durchschnittliche Größe von etwa 15 mm. Läsionen unter 5 mm Durchmesser sollten nicht gewertet werden (317). Diese Läsionen sind zur Pleura ausgerichtet, sonografisch echoarm, homogen, am Anfang eher gerundet und im weiteren Verlauf triangulär und gröber strukturiert. Im Farbmodus (C-Mode) zeigen sie zentral keine Vaskularisation. Kleine embolische Konsolidierungen können jenen bei Pleuritis/Pleuropneumonie ähnlich sein. Bei Zweifeln kann die kontrastmittel-verstärkte Ultraschalluntersuchung (CEUS) weiterhelfen, da pleuritische Konsolidierungen früh sättigen, während Embolien kaum Kontrastmittel aufnehmen (318–321). Der LUS ist allerdings als alleinige Methode nicht geeignet, eine LE sicher auszuschließen. In einer aktuellen Metaanalyse von 16 Studien mit insgesamt 1916 Patienten beträgt die gepoolte Sensitivität 82% (95%-KI 72-88) und die gepoolte Spezifität 89% (95%-KI 79-95%) (154).

Bei der Kombination von LUS mit der Sonografie der Beinvenen und der EchoKG (Triple-POCUS), lässt sich für den Nachweis einer thromboembolischen Krankheit jedoch eine Sensitivität von 90% bei einer Spezifität von 86% erzielen (322–324). Diese nicht-invasive Untersuchungskombination kann von Vorteil sein, um in besonders vulnerablen Patientengruppen (z.B. Schwangere, Kinder) bildgebende Verfahren mit Strahlen- und Kontrastmittelbelastung zu vermeiden, und sie kann bei Kontraindikationen zur CTPA wie schwere Niereninsuffizienz, manifeste Hyperthyreose und Kontrastmittelallergie als Alternative erwogen werden. Bei entsprechender Expertise gilt dies auch für die präklinische Situation (Hausarzt, Notarzt), in der Notaufnahme und auf der Intensivstation, wenn die CTPA nicht unmittelbar verfügbar ist (314, 323, 325).

Liefen LUS, Venensonografie und EchoKG keinen Nachweis einer Embolie bzw. Thrombose, sind bei entsprechendem klinischem Verdacht weitere bildgebende diagnostische Verfahren (z.B.



CTPA, V/Q-Szintigrafie) erforderlich, um eine LE sicher auszuschließen oder zu bestätigen. Auf keinen Fall darf ein Patient mit LE-Verdacht allein auf der Basis eines negativen Sonografie-Befundes ohne Antikoagulation belassen werden.

### Empfehlung 3.10

Bei Patienten mit Lungenembolieverdacht kann der Lungensonographie zum Nachweis einer Lungenembolie eingesetzt werden. (*Empfehlungsstärke: ⇔, starker Konsens*)

Bei Patienten mit Lungenembolieverdacht sollte der Lungensonographie möglichst immer in Kombination mit der Sonografie der Beinvenen und der Echokardiografie (Triple-POCUS) erfolgen. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Bei Patienten mit Lungenembolieverdacht soll der Lungensonographie nicht als alleinige Methode zum Ausschluss einer Lungenembolie verwendet werden. (*Empfehlungsstärke: ↓↓, starker Konsens*)

### 3.2.9 Sonografie der Extremitätenvenen

Eine LE ist in der Mehrzahl der Fälle Folge einer TVT der unteren Extremitäten; seltener sind symptomatische LE bei Schulter-Armvenenthrombose (SAVT). Bei Patienten mit symptomatischer Embolie lässt sich in 30-70% d.F. eine Thrombose in den Venen der unteren Extremitäten nachweisen (216). Da die LE die wesentliche Akutkomplikation einer TVT darstellt, ist es sinnvoll, die Sonografie der Beinvenen und ggf. der Schulter- und Armvenen (insbesondere bei liegenden ZVK) auch zur Abklärung eines LE-Verdachts einzusetzen, zumal die Sonografie eine nicht-invasive und nebenwirkungsfreie Methode darstellt, die eine Thrombose mit hoher Sensitivität und Spezifität nachweisen kann (2.2.3 Sonografie der Beinvenen und 6.4.2 Diagnostik der SAVT). Bei Patienten mit LE-Verdacht (hoher klinischer Wahrscheinlichkeit und/oder positiver D-Dimer-Test) kann der Nachweis einer TVT als Bestätigung einer vermuteten LE gelten. Dies trifft sowohl auf symptomatische als auch auf asymptomatische Venenthrombosen zu (326).

Bei nachgewiesener TVT ist die Indikation zu einer therapeutischen Antikoagulation gegeben. Sofern stabile Kreislaufverhältnisse vorliegen, ergeben sich keine Unterschiede bezüglich Art und Intensität einer Antikoagulanzientherapie. Da der Nachweis einer TVT hochprädictiv ist für das Vorliegen einer LE (Spezifität 96%, Sensitivität 41%), ist die Durchführung einer Sonografie ein sinnvoller diagnostischer Schritt für alle hämodynamisch stabilen Patienten mit LE-Verdacht (327, 328). Das trifft insbesondere dann zu, wenn eine Diagnosesicherung mittels CTPA oder V/Q-Szintigrafie nicht zeitnah möglich ist (z.B. bei LE-Verdacht und hämodynamischer Instabilität oder Niereninsuffizienz und nicht verfügbarer Szintigrafie) (314).

Auch bei bereits gesicherter LE ist eine sonografische Diagnostik zur Lokalisation der Emboliequelle erforderlich, da sich aus der Kenntnis der vollständigen Ausdehnung eines thromboembolischen Geschehens möglicherweise Implikationen für die Therapie in der Akutphase und die Dauer der Sekundärprävention ergeben können. Auch ist die Kenntnis der Venenbefunde von Bedeutung für Verlaufskontrollen; dies ist von besonderer Bedeutung, wenn zu einem späteren Zeitpunkt der Verdacht auf eine Rezidiv-VTE aufkommt.

**Empfehlung 3.11**

Bei jeder gesicherten Lungenembolie soll eine sonografische Diagnostik der Beinvenen erfolgen, um die Emboliequelle zu identifizieren und das Ausmaß des thromboembolischen Geschehens zu dokumentieren. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

**Empfehlung 3.12**

Die venöse Sonografie sollte in Kombination mit der Echokardiografie und dem Lungenultraschall (Triple-POCUS) insbesondere bei Patienten mit Lungenembolieverdacht und nicht durchführbarer radiologischer Diagnostik zur Diagnosesicherung und Risikostratifizierung eingesetzt werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Bei Nachweis einer tiefen Venenthrombose kann bei Patienten mit Lungenembolie-Verdacht die Verdachtsdiagnose als gesichert gelten. (*Empfehlungsstärke: ↔, starker Konsens*)

**3.2.10 Diagnostische Strategie bei LE-Verdacht**

Die Frage nach dem Vorliegen einer LE wird in den letzten Jahren zunehmend häufiger gestellt. Aber nur bei einem kleinen Teil der Patienten – ca. 15-25% der Fälle – wird dieser Verdacht letztendlich auch bestätigt (329). Die geringe Sensitivität und Spezifität der klinischen Zeichen einer LE und der geringe prädiktive Wert erhöhter D-Dimere verleiten dazu, rasch bildgebende Verfahren, insbesondere eine CTPA, durchzuführen. Trotz immer besser werdender Technik sind die radiologischen Verfahren weiterhin mit einer Strahlen- und Kontrastmittelbelastung verbunden, weswegen eine Überdiagnostik vermieden werden muss. Aus diesem Grund sind in den letzten Jahren Algorithmen entwickelt worden, um die diagnostischen Schritte zu standardisieren und den Einsatz unnötiger und zum Teil belastender diagnostischer Verfahren zu minimieren. Entscheidend für das diagnostische Vorgehen bei LE-Verdacht sind die hämodynamische Situation des Patienten und die Einschätzung der klinischen bzw. Vortest-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer LE.

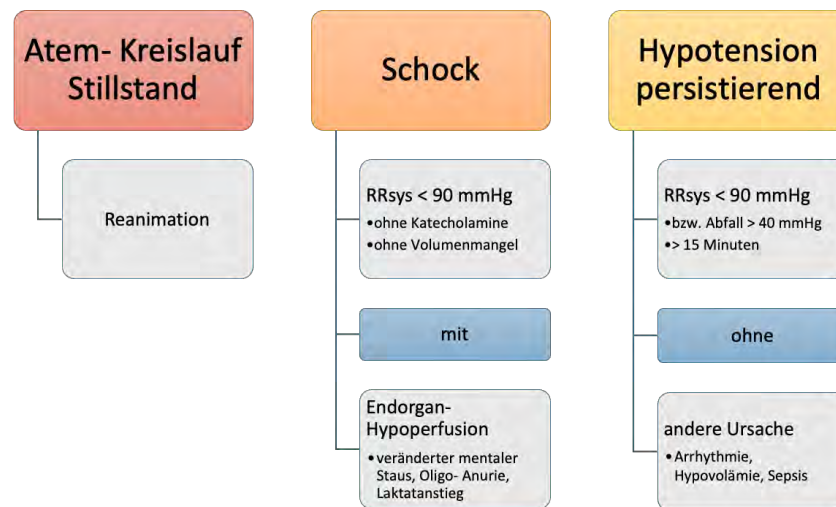
**3.2.10.1 Basisdiagnostik**

Zur Basisdiagnostik bei LE-Verdacht zählen neben den Vitalparametern eine Röntgen-Thoraxübersicht in 2 Ebenen, ein EKG und die arterielle bzw. kapilläre Blutgasanalyse. Das Röntgenbild ist oft unspezifisch verändert, kann aber helfen, Differenzialdiagnosen zu stellen oder auszuschließen (330). Im EKG können Zeichen der RH-Belastung (z.B. T-Negativierung in V1-V4, Qr in V1, SI-QIII-TIII-Muster, Rechtsschenkelblock), Sinustachykardie oder Vorhofflimmern auffallen, ein normales EKG schließt eine LE aber nicht aus (331). Ähnliches gilt für die Blutgasanalyse, welche eine Hypoxämie, eine Hyperventilation oder einen erhöhten alveolo-arteriellen Gradienten zeigen kann, oft aber auch unauffällig ist (332, 333). Aktuelle Daten unterstreichen die prognostische Bedeutung der Herzfrequenz bei nicht-hypotensiven Patienten (334). Jeder Parameter für sich betrachtet bleibt unzureichend; gemeinsam können sie aber einen Gesamteindruck von der klinischen Situation vermitteln.

**3.2.10.2 Lungenembolie-Verdacht bei hämodynamisch instabilem Patienten**

Bei allen Patienten mit LE-Verdacht ist zunächst einmal zu klären, ob eine hämodynamisch stabile Situation vorliegt oder ob es sich um einen hämodynamisch instabilen Patienten handelt. Als

hämodynamisch instabil werden Patienten mit Atem- Kreislaufstillstand (Reanimation), Schock oder anhaltender Hypotension definiert (Abb. 3.1).



**Abb. 3.1: Definition des hämodynamisch instabilen Patienten** (modifiziert nach (216))

Hämodynamisch instabile Patienten werden intensivmedizinisch überwacht; alle kreislauf- und atmungsunterstützenden Maßnahmen müssen sofort verfügbar sein. Eine rasche Reperfusion der embolisch verlegten Pulmonalarterien steht im Vordergrund. Die sofortige Therapie ist für die Prognose entscheidend. Jeglicher Zeitverzug für aufwendige Diagnostik und Transporte ist zu vermeiden. Die CTPA ist die am häufigsten eingesetzte Methode zur Bestätigung oder zum Ausschluss einer klinisch vermuteten LE. Dies gilt grundsätzlich auch für hämodynamisch instabile Patienten. Falls die CTPA – aufgrund der instabilen Kreislauflage und unmittelbarer Lebensgefahr – nicht umgehend durchgeführt werden kann oder nicht sofort verfügbar ist, rücken sonografische Verfahren, die am Patientenbett durchgeführt werden können, für die unmittelbar anstehenden Therapieentscheidungen in den Vordergrund.

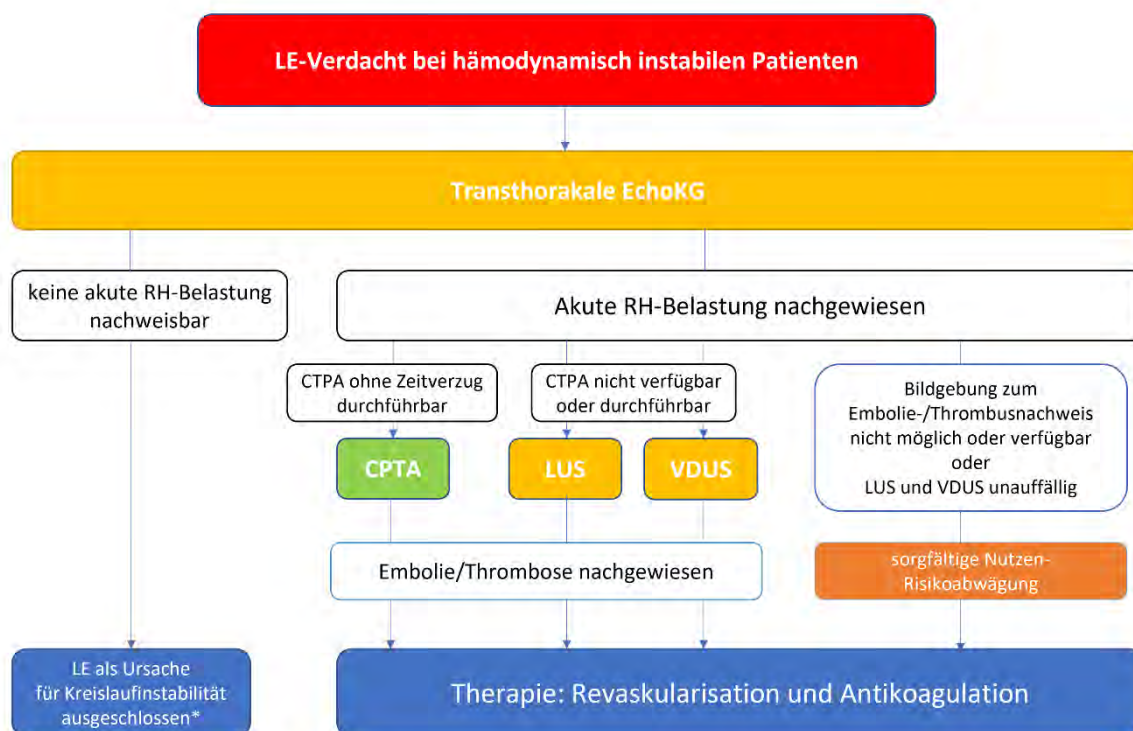
Bei hämodynamisch instabilen Patienten sollte initial die transthorakale EchoKG eingesetzt werden. Diese besitzt in der Notfallsituation einen hohen Stellenwert, um eine RH-Belastung nachzuweisen oder auszuschließen und wichtige Differenzialdiagnosen (z.B. Linksherzversagen, Perikardtamponade, akute Klappeninsuffizienzen) auszuschließen. Bei zugrundeliegender LE ist die akute rechtsventrikuläre Dysfunktion als Ursache der klinischen Instabilität anzusehen; sie ist in aller Regel leicht und zuverlässig echokardiografisch erkennbar (3.2.7 Echokardiografie). Bei fehlenden RH-Belastungszeichen kann eine massive LE als Ursache der klinischen Instabilität ausgeschlossen werden, und es ist nach einer alternativen Diagnose zu suchen. Wenn jedoch Zweifel bestehen, dass es sich bei der echokardiografisch festgestellten RV-Dysfunktion um ein akutes Ereignis handelt (wie z.B. bei bekannter chronischer Lungenerkrankung oder chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH)) oder wenn aus technischen Gründen kein aussagekräftiger Befund erhoben werden kann (z.B. Emphysem, extreme Adipositas), müssen die Patienten bei fortbestehendem LE-Verdacht einer weiteren bildgebenden Diagnostik unterzogen werden.

Hierbei ist die Zielsetzung, den Embolus bzw. die zugrundeliegende Thrombose direkt nachzuweisen. Selten gelingt es, echokardiografisch einen Thrombus im rechten Herzen (sog. Transitthrombus) oder in den zentralen Anteilen der pulmonalarteriellen Strombahn direkt

darzustellen. Mit dem am Patientenbett verfügbaren Ultraschallgerät soll daher bei hämodynamisch instabilen Patienten unmittelbar im Anschluss an die EchoKG eine Sonografie der Extremitätenvenen und bei entsprechender Expertise auch ein Lungenultraschall erfolgen (Triple-POCUS). RH-Belastungszeichen in der EchoKG zusammen mit dem sonografischen Nachweis eines Embolus und/oder einer TVT sind als beweisend anzusehen für ein thromboembolisches Geschehen als Ursache für die hämodynamische Instabilität; die Therapie kann ohne weiteren Zeitverzug eingeleitet werden.

In akut lebensbedrohlicher Situation kann im Einzelfall auch der alleinige Nachweis einer RH-Belastung ausreichend sein, um eine LE anzunehmen und eine Therapie einzuleiten, wenn eine weitere Bildgebung zum direkten Embolie- bzw. Thrombusnachweis nicht durchführbar oder verfügbar ist und andere Ursachen für die hämodynamische Instabilität ausgeschlossen bzw. unwahrscheinlich sind.

Der Diagnosealgorithmus für hämodynamisch instabile Patienten mit LE-Verdacht ist in Abb. 3.2 dargestellt.



\* Eine fehlende RH-Belastung kann lediglich das Vorliegen einer hämodynamisch relevanten LE ausschließen. Kleinere Embolien sind weiterhin möglich.  
Abk.: CTPA = CT-Pulmonalangiografie; LE = Lungenembolie; LUS = Lungenultraschall; RH = Rechter Herz; VDUS = venöse Duplexsonografie

**Abb. 3.2: Diagnosealgorithmus bei LE-Verdacht bei hämodynamisch instabilen Patienten**

### 3.2.10.3 Lungenembolie-Verdacht bei hämodynamisch stabilen Patienten

Bei hämodynamisch stabilen Patienten steht die diagnostische Sicherheit im Vordergrund, um keine LE zu übersehen (Sensitivität), aber auch unnötige und belastende Untersuchungen an Patienten ohne LE zu vermeiden (Spezifität). Für das diagnostische Vorgehen wurden Algorithmen etabliert mit dem Ziel, aus der Gruppe der Verdachtsfälle die Minderheit der Patienten mit LE sicher zu identifizieren, und der Mehrheit der Patienten ohne diese Erkrankung weitere diagnostische Verfahren mit den damit verbundenen Risiken zu ersparen.

Der erste Diagnoseschritt sollte die Bestimmung der klinischen Wahrscheinlichkeit sein, die mit Hilfe etablierter Scores oder empirisch abgeschätzt werden kann. Für die am häufigsten eingesetzten Scores (Wells-Score, revidierter Geneva-Score) wurde im Original eine 3-stufige Bewertung eingeführt. Heutzutage werden im klinischen Alltag häufiger die 2-stufigen Bewertungen bzw. die vereinfachten Formen dieser Scores angewendet. Die diagnostische Aussagekraft der einzelnen Kalkulations- und Bewertungsmethoden ist annähernd gleich (252, 253), so dass die Präferenz einer Methode dem Untersucher obliegt (3.2.1 Klinische Symptomatik und Vortestwahrscheinlichkeit).

Bei niedriger und mittlerer klinischer Wahrscheinlichkeit schließen normwertige D-Dimere das Vorliegen einer akuten LE mit hinreichender Sicherheit aus, so dass auf eine Bildgebung verzichtet werden kann. Eine aktuelle Metaanalyse, in der 20.553 Patientendatensätze aus 16 Studien ausgewertet wurden, analysierte die Effizienz und Sicherheit der unterschiedlichen prädiktiven Scores in Kombination mit fixen vs. an Alter oder die klinische Wahrscheinlichkeit adjustierten D-Dimer-Grenzwerten (335). Die zu erwartende Versagerrate für Patienten, bei denen aufgrund der Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit und der D-Dimere auf eine Bildgebung verzichtet wurde, lag für den Wells-Score bei 0,36% (95%-KI 0,2-0,63) und für den revidierten Geneva-Score bei 0,58% (95%-KI 0,37-0,90), wenn ein fixer D-Dimer-Grenzwert von 500 µg/l verwendet wurde. Wurde hingegen ein altersadjustierter D-Dimer-Grenzwert zugrunde gelegt, ergaben sich Versagerraten von 0,76% (95%-KI 0,52-1,1) für den Wells-Score und 1,1% (95%-KI 0,80-1,5%) für den revidierten Geneva-Score. Unter Verwendung einer an die klinische Wahrscheinlichkeit angepassten D-Dimer-Grenzwert ergab sich eine Versagerrate von 1,8% (95%-KI 1,4-2,4) für den YEARS-Algorithmus und von jeweils 2,8% (95%-KI 2,3-3,5) für den Wells-Score (PEGeD Wells) und den revidierten Geneva-Score (PEGeD Geneva) (3.2.2 D-Dimer-Testung bei LE-Verdacht). Weitere Analysen ergaben, dass die Versagerrate auf 3-4% anstieg für Patienten jenseits des 80. Lebensjahres sowie für Patienten mit aktiver Tumorerkrankung oder mit vorausgegangener VTE. Diese Daten belegen, dass die Abschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit mittels validierter Scores und die Anwendung sowohl eines fixen wie auch altersadaptierten D-Dimer-Grenzwertes geeignet sind, eine LE mit hinreichend hoher Sicherheit auszuschließen. Die erhöhte Versagerrate bei Patienten in höherem Lebensalter, mit aktiver Tumorerkrankung oder vorausgegangener VTE ist sicherlich zum Teil durch das per se erhöhte VTE-Risiko dieser Patientengruppen zu erklären, sollte aber nicht Anlass für ein grundsätzliches anderes diagnostisches Vorgehen sein.

Hingegen ist bei Patienten mit hoher klinischer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer LE die Bestimmung der D-Dimere nicht sinnvoll, da der negative prädiktive Wert zu gering ist, um in dieser Situation eine LE sicher auszuschließen und somit auf eine Bildgebung nicht verzichtet werden kann. Patienten mit hoher klinischer Wahrscheinlichkeit sollten primär einer bildgebenden Diagnostik zugeführt werden, um eine LE sicher zu diagnostizieren oder sicher auszuschließen. Unter Berücksichtigung der in den letzten Jahren publizierten Diagnose- und Management-Studien sowie der klinischen Praktikabilität und Verfügbarkeit wird ganz überwiegend die CTPA als primäre bildgebende Methode eingesetzt. Das schließt allerdings die Validität anderer bildgebender Untersuchungen keineswegs aus. So stellt z.B. die V/Q-Szintigrafie der Lunge eine gute Alternative dar. Dies gilt insbesondere für Patienten, bei denen keine anderweitige kardiale oder pulmonale Vorerkrankung bekannt ist, die eine Verteilungsstörung des applizierten Tracers bzw. Nuklids erwarten lässt, aber auch für Patienten, für die eine CTPA bei individueller Abschätzung zu risikoreich erscheint (z.B. Allergie auf jodhaltiges Kontrastmittel, Schwangerschaft, schwere Niereninsuffizienz). Bei entsprechender Expertise des Untersuchers ist auch eine aussagekräftige Sonografie von Lunge und Beinvenen, idealerweise ergänzt durch eine EchoKG (Triple-POCUS) geeignet, Patienten mit venöser Thromboembolie zu identifizieren. Bei eindeutigem sonografischen Befund mit direktem Nachweis einer LE oder TVT sind dann keine weiteren Untersuchungen erforderlich, um eine therapeutische Entscheidung zu treffen. Zu beachten ist bei einer primär auf sonografischen Verfahren basierten Vorgehensweise, dass unauffällige







**Empfehlung 3.14**

Bei hämodynamisch instabilen Patienten mit Rechtsherzbelastung sollte die Diagnose einer Lungenembolie durch einen Thrombose- bzw. Embolusnachweis gesichert werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Ist eine Computertomografie-Pulmonalisangiografie nicht durchführbar, sollte ein Point-of-Care-Ultraschall (POCUS) am Patientenbett durchgeführt werden, der neben der Echokardiografie die Sonografie der Beinvenen und einen Lungenultraschall beinhaltet (Triple-POCUS). (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

**Empfehlung 3.15**

Bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Lungenembolieverdacht und niedriger bzw. mittlerer klinischer Wahrscheinlichkeit sollte eine Bestimmung der D-Dimere erfolgen. Bei niedriger und mittlerer Wahrscheinlichkeit schließen normwertige D-Dimere das Vorliegen einer LE mit hoher Sicherheit aus. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Lungenembolieverdacht und hoher klinischer Wahrscheinlichkeit soll eine bildgebende Diagnostik – vorzugsweise Computertomografie-Pulmonalisangiografie (CTPA) oder Ventilations-Perfusions-(V/Q-)Szintigrafie – durchgeführt werden, um die Diagnose einer Lungenembolie zu bestätigen oder zu verwerfen. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

Ist eine CPTA oder V/Q-Szintigrafie nicht verfügbar, durchführbar oder gewünscht, sollten alternativ primär sonografische Verfahren (Echokardiografie, Sonografie der Beinvenen und Lungenultraschall) herangezogen werden, um die Diagnose einer venösen Thromboembolie zu sichern. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Lässt sich die Verdachtsdiagnose einer venösen Thromboembolie mit sonografischen Verfahren allein nicht sichern, soll die Diagnostik zeitnah ergänzt werden um eine CTPA oder V/Q-Szintigrafie. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

Bei hohem klinischen Verdacht soll der Ausschluss einer Lungenembolie allein auf der Basis sonografischer Verfahren nicht erfolgen. (*Empfehlungsstärke: ↓↓, starker Konsens*)

### 3.3 Therapie der akuten Lungenembolie

#### 3.3.1 Risikostratifizierung

Bereits bei Verdacht auf eine LE unterscheidet sich die diagnostische Vorgehensweise bei einem *hämodynamisch instabilen Patienten (hohes Mortalitätsrisiko)* grundsätzlich von jener bei einem hämodynamisch stabilen Patienten (Tab. 3.5). Während Patienten mit kardiogenem Schock oder persistierender Hypotension von Anfang an intensivmedizinisch überwacht und behandelt werden sollen, ist bei hämodynamisch stabilen Patienten nach Bestätigung der Diagnose als nächster Schritt eine weitere Risikostratifizierung indiziert, um eine an den klinischen und hämodynamischen Schweregrad der LE angepasste Therapie zu ermöglichen.

**Tab. 3.5: Risikostratifizierung bei nachgewiesener Lungenembolie und frühe Sterblichkeit (30-Tages-Mortalität) (216, 336)**

Frühmortalität (innerhalb von 30 Tagen)	Schock oder Hypotension	sPESI $\geq 1$	RV-Dysfunktion in EchoKG oder CTPA	Kardiale Biomarker (z.B. Troponin, NT-proBNP)	Anteil der Patienten*
Hoch (> 20%)	ja	ja	ja	ja	12%
Intermediär	intermediär-hoch	nein	ja	RV-Dysfunktion <u>und</u> Biomarker erhöht	30%
	intermediär-niedrig	nein	ja	normale RV-Funktion und Biomarker <u>oder</u> RV-Dysfunktion <u>oder</u> erhöhte Biomarker	37%
Niedrig (< 1%)	nein	nein	nein	nein	22%

Abk.: EchoKG = Echokardiografie; NT-proBNP = N-terminales pro-B-natriuretisches Peptid; sPESI = simplified Pulmonary Embolism Severity Score; RV = rechtsventrikulär. \* aus: Beccattini et al. Eur Respir J 2016; 48: 780-786 (336)

Die Risikostratifizierung des hämodynamisch stabilen Patienten mit nachgewiesener LE beginnt mit einem validierten klinischen prognostischen Score, beispielsweise dem vereinfachten (*simplified*) *Pulmonary Embolism Severity Index* (sPESI) (Tab. 3.6). Der sPESI berücksichtigt und integriert demografische Faktoren (Alter), Komorbiditäten (kardiale und pulmonale Vorerkrankungen, Malignom) und klinische Befunde bei Diagnosestellung (Blutdruck, Herzfrequenz, arterielle Sauerstoffsättigung). Etwa ein Drittel aller Patienten mit akuter LE haben einen sPESI-Score von 0. Bei diesen Patienten besteht – unter der Voraussetzung einer adäquaten Antikoagulation – ein niedriges Risiko für einen ungünstigen Verlauf in der Akutphase (30-Tages-Mortalität 1,0%; 95%-KI 0,0–2,1%) (337, 338). Patienten mit einem sPESI-Score von  $\geq 1$  hingegen haben eine 30-Tages-Mortalität von 10,9% (95%-KI 8,5–13,2%) und somit ein intermediäres klinisches Risiko.

**Tab. 3.6: Vereinfachter (*simplified*) *Pulmonary Embolism Severity Index* (sPESI) zur Risikostratifizierung von hämodynamisch stabilen Lungenembolie-Patienten (338)**

Parameter	Punkte
Alter > 80 Jahre	1
Aktive Tumorerkrankung	1
Chronische Herz- oder Lungenerkrankung	1
Herzfrequenz $\geq 100$ /min	1
Systolischer Blutdruck < 100 mmHg	1
Arterielle Sauerstoffsättigung < 90%	1
<b>Bewertung:</b>	
0 Pkt.: niedriges Risiko (30-Tages-Mortalität ca. 1%)	
$\geq 1$ Pkt.: intermediäres Risiko (30-Tages-Mortalität ca. 11%)	

Anhand dieser national und international etablierten Risikostratifizierung erfolgt die Festlegung der weiteren Therapiestrategie (z.B. Reperfusionstherapie vs. alleinige Antikoagulation; stationäre Behandlung auf der Intensivstation bzw. Normalstation vs. ambulante Therapie bzw. frühzeitige Entlassung).

Zu beachten ist bei der Anwendung des sPESI-Scores, dass eine mögliche Beeinträchtigung der RV-Funktion nicht erfasst wird. So können Patienten trotz eines sPESI-Scores von 0 ein erhöhtes Risiko für einen ungünstigen klinischen Verlauf aufweisen, wenn Zeichen der RH-Belastung in der EchoKG oder in der CTPA vorliegen (OR 4,2) oder das Troponin erhöht ist (OR 6,2) (339, 340). Daher sollten diese zusätzlichen Parameter einer RV-Dysfunktion in die Risikostratifizierung einbezogen werden.

Echokardiografische Zeichen einer RH-Belastung wurden bereits beschrieben (3.2.7 Echokardiografie), und auch der Nachweis von Thromben oder eines persistierenden Foramen ovale mit dieser Methode kennzeichnen eine eingeschränkte Prognose (288, 341, 342). Ähnliches gilt für den vergrößerten RV im CT, so wurde für eine RV/LV-Ratio  $>1,0$  eine 5-fach erhöhte LE-Mortalität beschrieben (307). Unter den Laborwerten ist insbesondere ein Anstieg des Troponins, möglichst bestimmt als altersadaptierter hochsensitiver Test, mit einer erhöhten Mortalität auch bei initial hämodynamisch stabilen Patienten assoziiert (OR 5,9) (343, 344). Ähnlich dem Troponin, können bei akuter RV-Belastung natriuretische Peptide wie BNP bzw. NTproBNP freigesetzt werden, und trotz eines schlechten positiven prädiktiven Wertes sagen altersadaptiert normale Werte einen stabileren klinischen Verlauf voraus (340).

Je nach Vorliegen von RH-Belastungszeichen in der EchoKG oder CTPA oder erhöhten kardialen Biomarkern (z.B. Troponin) werden entsprechend aktueller ESC-Leitlinien Patienten mit intermediärem Risiko weiter stratifiziert in solche mit intermediär-hohem oder intermediär-niedrigem klinischen Risiko (Tab. 3.5). Liegen RH-Belastungszeichen in der EchoKG oder CTPA in Kombination mit erhöhten kardialen Biomarkern vor, erfolgt die Klassifizierung in intermediär-hohes Risiko. Bei Nachweis dieser Konstellation einer RH-Belastung und erhöhten kardialen Biomarkern sind Mortalität und das Risiko für eine klinische Verschlechterung innerhalb der ersten Tage deutlich höher als bei Patienten mit anderen Befundkombinationen (sPESI  $\geq 1$  und keine RV-Dysfunktion und/oder kardiale Biomarker negativ) (345–348), die daher in die Kategorie des intermediär-niedrigen klinischen Risikos eingestuft werden.

### Empfehlung 3.16

Bei Patienten mit nachgewiesener Lungenembolie soll initial eine Risikostratifizierung erfolgen, um die Frühsterblichkeit (d.h. Risiko innerhalb von 30 Tagen zu versterben) abschätzen und die Therapie daran ausrichten zu können. (*Empfehlungsstärke:  $\uparrow\uparrow$ , starker Konsens*)

Hierzu sollte bei hämodynamisch stabilen Patienten im ersten Schritt ein validierter klinischer Score eingesetzt werden (z.B. *simplified Pulmonary Embolism Severity Index*, sPESI), um Patienten mit intermediärem und niedrigem Mortalitätsrisiko zu unterscheiden. (*Empfehlungsstärke:  $\uparrow$ , starker Konsens*).

Zusätzlich sollten hämodynamisch stabile Lungenembolie-Patienten anhand bildgebender Befunde (Echokardiografie, Computertomografie-Pulmonalisangiografie) und kardialer Biomarker (z.B. Troponin) auf das Vorliegen einer rechtsventrikulären Dysfunktion bzw. Myokardnekrose untersucht werden, da beides ein erhöhtes Risiko anzeigen kann. (*Empfehlungsstärke:  $\uparrow$ , starker Konsens*).

## 3.3.2 Risiko-adaptierte therapeutische Strategie

### 3.3.2.1 Behandlung der Lungenembolie mit hohem Risiko

Für hämodynamisch instabile Patienten (Sterblichkeit  $> 20\%$ ) wird eine möglichst rasche Reperfusion der pulmonalarteriellen Strombahn angestrebt, meist in Form der systemischen Thrombolyse (3.3.5 Systemische Thrombolyse). Die Therapie erfolgt üblicherweise unter Monitorüberwachung auf der Intensivstation. Eine systemische Thrombolyse kann bei unmittelbarer vitaler Bedrohung im Einzelfall bei auch bereits prähospital eingeleitet werden, wenn eine LE als die wahrscheinlichste Ursache für die hämodynamische Instabilität angesehen wird.

Abhängig von der klinischen Situation und dem Vorliegen von Kontraindikationen gegen eine systemische Thrombolyse kommen alternativ endovaskuläre Reperusionsverfahren oder eine chirurgische Embolektomie zur Anwendung (3.3.6 Endovaskuläre und chirurgische Reperfusion bei Lungenembolie). Diese Patienten werden in der Regel parallel mit UFH antikoaguliert. Erst nach Erreichen einer hämodynamisch stabilen Situation wird dann auf die definitive Form einer meist oralen Antikoagulation umgestellt, wobei der ideale Zeitpunkt dieser Umstellung unklar ist. In jedem Fall sind die entsprechenden Dosierungsempfehlungen und Zeitintervalle für die Initial- und Erhaltungstherapie zu beachten (2.3.2 Antikoagulanzen-therapie).

Mit dem Ziel, die Akuttherapie von hämodynamisch beeinträchtigten LE-Patienten zu verbessern, werden in Europa und Nordamerika zunehmend multidisziplinäre LE-Teams (*pulmonary embolism response team*, PERT) eingerichtet (349). Lokale Behandlungsprotokolle, welche die im jeweiligen Krankenhaus verfügbaren Kapazitäten und Ressourcen berücksichtigen, begünstigen die Auswahl der am besten geeigneten Therapie.

### **3.3.2.2 Behandlung der Lungenembolie mit intermediärem Risiko**

Patienten mit intermediärem Risiko sollen primär stationär behandelt werden. Patienten mit intermediär-hohem Risiko bzw. Patienten, bei denen anhand der klinischen Präsentation oder aufgrund von Komorbiditäten das Risiko für eine hämodynamische Dekompensation als hoch eingeschätzt wird, sollten initial auf einer Überwachungsstation (*intermediate care*, IMC) oder Intensivstation (*Intensive Care Unit*, ICU) therapeutisch antikoaguliert und mittels Kreislaufmonitoring (meist für 24-36 h) überwacht werden, um rechtzeitig eine klinische Verschlechterung mit der Notwendigkeit einer Therapieeskalation erkennen zu können. Im Fall einer eintretenden hämodynamischen Dekompensation sollte eine Reperfusionstherapie – vorzugsweise in Form einer systemischen Thrombolyse – erfolgen. Für diese Patienten kann es vorteilhaft sein, in den ersten 2 bis 3 Tagen – dem Zeitraum, in dem die meisten klinischen Verschlechterungen auftreten (350) –, eine Antikoagulation mit Heparin durchzuführen.

Patienten mit intermediär-niedrigem Risiko bzw. Patienten, bei denen anhand der klinischen Präsentation und Komorbiditäten das Risiko für eine hämodynamische Dekompensation als gering eingestuft wird, sollen eine therapeutische Antikoagulation mit einem parenteralen Antikoagulans oder DOAK erhalten und können in der Regel initial auf einer Normalstation behandelt werden. Bei klinisch stabilen und symptomatisch rückläufigen Befunden wird die Behandlung in der Regel nach wenigen Tagen ambulant fortgeführt.

Für die Therapiefortführung sind die Therapieregime, Dosierungsempfehlungen und Zeitintervalle der Initial- und Erhaltungstherapie zu beachten. Die Prinzipien der Antikoagulanzen-therapie unterscheiden sich dabei nicht von der einer tiefen Beinvenenthrombose (2.3.2 Antikoagulanzen-therapie).

### **3.3.2.3 Behandlung der Lungenembolie mit niedrigem Risiko**

Schließlich verbleiben noch Patienten mit niedrigem Sterblichkeitsrisiko (< 1%), welche primär ambulant oder stationär ohne Monitoring behandelt werden können. Die Antikoagulation kann bei diesen Patienten initial mit einem DOAK oder einem parenteralen Antikoagulans erfolgen, wobei Dosierungsempfehlungen und Zeitintervalle der Initial- und Erhaltungstherapie zu beachten sind (2.3.2 Antikoagulanzen-therapie).

Die Frage, welche Patienten ausschließlich ambulant behandelt oder frühzeitig (innerhalb der ersten 1-2 Tage) aus stationärer Behandlung entlassen werden können, kann mit Hilfe von Scores wie dem sPESI-Score (3.3.1 Risikostratifizierung) bzw. dem Vorliegen bestimmter Kriterien (z.B.

HESTIA-Kriterien, Tab. 3.7) beantwortet werden (351). In Betracht kommen Patienten mit niedrigem Risiko, ohne relevante Komorbiditäten, mit adäquater Krankheitseinsicht und Compliance, für die eine ausreichende ambulante Versorgung gewährleistet werden kann. Sind diese Voraussetzungen erfüllt, kann für Patienten, welche keines der sPESI- und keines der Hestia-Kriterien aufweisen, eine ambulante Therapie oder Frühentlassung erfolgen (352). Im Umkehrschluss bedeutet das Beantworten einer einzelnen HESTIA-Frage mit „ja“ heutzutage nicht, dass keine Frühentlassung möglich ist (353). Die HESTIA-Kriterien wurden 2011 erstmals publiziert, als noch wenig Erfahrungswerte mit der Anwendung von DOAK vorlagen. So ist beispielsweise bei Verzicht auf Heparin nach vorausgegangener HIT heutzutage eine frühzeitige ambulante LE-Therapie mit einem DOAK sowohl in der Initial- als auch Erhaltungsphase möglich. Zu beachten ist, dass diese Empfehlungen zur ambulanten Therapie bzw. frühzeitigen Entlassung nur für LE-Patienten mit niedrigem Risiko und nach Ausschluss einer akuten Rechtsherzbelastung (normale RV-Funktion, normwertiges Troponin) gelten (340, 354).

Gesonderte Therapie-Strategien gelten für bestimmte Patientengruppen wie Schwangere (6.2. Schwangerschafts-assoziierte venöse Thromboembolie) bzw. Tumorpatienten (6.3 Malignom-assoziierte venöse Thromboembolie).

**Tab. 3.7: HESTIA-Kriterien zur Abschätzung der Eignung zur ambulanten Behandlung bzw. frühzeitigen Entlassung bei akuter Lungenembolie (355)**

HESTIA-Kriterium
Patient hämodynamisch instabil?
Ist eine Thrombolyse, Katheterintervention oder chirurgische Embolektomie notwendig?
Besteht eine aktive Blutung oder erhöhtes Blutungsrisiko?
Ist eine Sauerstoffgabe erforderlich, um die Sättigung > 90% zu halten?
Trat die LE unter vorbestehender therapeutischer Antikoagulation auf?
Besteht die Notwendigkeit einer intravenösen Schmerztherapie?
Besteht eine schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min)?
Besteht eine schwere Leberinsuffizienz?
Besteht eine Schwangerschaft?
Hatte der Patient eine dokumentierte Heparin-induzierte Thrombozytopenie in der Vorgeschichte?
Gibt es medizinische oder soziale Gründe, die gegen eine Frühentlassung bzw. ambulante Therapie sprechen (z.B. Infektion, Tumorerkrankung, keine Unterstützung durch Familie oder soziales Umfeld)?

### Empfehlung 3.17

Patienten mit Lungenembolie und hohem Risiko bzw. hämodynamischer Instabilität sollen ohne zeitlichen Verzug einer Reperfusionstherapie – vorzugsweise einer systemischen Thrombolyse – zugeführt werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

Liegen relevante Kontraindikationen gegen eine systemische Thrombolyse vor oder führt eine systemische Thrombolyse nicht zur Kreislaufstabilisierung, soll eine endovaskuläre bzw. chirurgische Thrombektomie erwogen werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

**Empfehlung 3.18**

Hämodynamisch stabile Patienten mit Lungenembolie und intermediärem Risiko sollen primär eine therapeutische Antikoagulation erhalten und innerhalb der ersten (meist 2-3) Tage stationär überwacht werden, um bei klinischer Verschlechterung eine Therapieeskalation (z.B. Reperfusionstherapie) rechtzeitig einleiten zu können. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

**Empfehlung 3.19**

Hämodynamisch stabile Patienten mit Lungenembolie und niedrigem Risiko können ambulant therapiert oder frühzeitig aus dem Krankenhaus entlassen werden, sofern eine therapeutische Antikoagulation gewährleistet ist. (*Empfehlungsstärke: ⇔, starker Konsens*).

Als Entscheidungskriterien eignen sich ein negativer sPESI-Score, fehlende Zeichen der Rechtsherzbelastung (Echokardiografie, Computertomografie-Pulmonalisangiografie) und normwertige kardiale Biomarker (z.B. Troponin).

**3.3.2.4 Isolierte subsegmentale Lungenembolie**

Mit der Verbesserung der diagnostischen Methoden wie der CTPA werden zunehmend auch kleinere Embolien in den Subsegmentarterien diagnostiziert. Eine prospektive multizentrische Kohortenstudie ging der Frage nach der klinischen Relevanz einer isolierten subsegmentalen LE nach (356). Patienten mit einer oder mehreren subsegmentalen LE wurden sonografisch auf das Vorliegen einer TBVT untersucht. Bei fehlendem Thrombosenachweis wurde die Sonografie nach 7 Tagen wiederholt. Eine Antikoagulation erfolgte nur bei Nachweis einer TBVT in der Eingangs- oder Wiederholungssonografie. Patienten ohne Thrombosenachweis (n=226) erhielten keine Antikoagulation. Im 3-Monats-Follow-Up lag die Rate symptomatischer VTE-Ereignisse bei Patienten mit einer singulären Subsegmentembolie bei 2,1% und bei Patienten mit mehreren Perfusionsdefiziten bei 5,7%. Aufgrund der unerwartet hohen Rate an VTE-Ereignissen wurde die Studie vorzeitig beendet. Eine weitere prospektive Studie mit 748 LE-Patienten, darunter 116 mit subsegmentaler LE, fand keinen Unterschied von Patienten mit subsegmentaler LE und solchen mit LE in weiter proximalen Abschnitten der Lungenstrombahn im Hinblick auf VTE-Risikofaktoren, Rezidiv-VTE oder Mortalität (357).

**Empfehlung 3.20**

Bei singulärer subsegmentaler Lungenembolie in der Computertomografie-Pulmonalisangiografie bzw. Ventilations-Perfusions-Szintigrafie sollte – insbesondere bei fehlenden oder unpassenden klinischen Beschwerden – an die Möglichkeit eines falsch-positiven Befundes gedacht werden und die Diagnose einer venösen Thromboembolie möglichst durch den Nachweis der ursächlichen Venenthrombose erhärtet werden, bevor eine Antikoagulation eingeleitet wird. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Eine ergänzende Diagnostik (zusätzliche Bildgebung, ggf. D-Dimere) sollte erwogen werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)



### 3.3.2.5 Thrombus im rechten Vorhof

Das Risiko für eine schwere LE bei nachgewiesenem Thrombus im rechten Vorhof liegt bei 4-18% und einer Mortalität bis 21% (358). Es gibt zwei Arten von Thromben im rechten Vorhof, zum einen thromboembolischer Genese, wobei meist eine TVT der unteren Extremitäten zugrunde liegt, und bei lokaler Thrombusbildung katheterassoziiert oder im Rahmen einer rechtsatrialen Anomalie.

Bei einem katheterassoziierten Thrombus sind die Entfernung des Katheters nach Einleitung einer therapeutischen Antikoagulation und eine Fortführung der Antikoagulation für mindestens 3 Monate indiziert. Bei großen Thromben sollte bei fehlender Regredienz unter Antikoagulation am ehesten eine chirurgische Embolektomie erwogen werden (359, 360).

Bei Patienten mit flottierenden Thromben in den rechten Herzhöhlen, die nicht katheterassoziiert entstanden sind, stellt eine thrombolytische Behandlung eine Alternative zur chirurgischen Embolektomie dar. Die Thrombolysen erzielen eine gute Erfolgsrate (361–363). Vor allem bei hämodynamisch instabilen Patienten ist dieses Verfahren der Antikoagulation oder keiner Therapie in einer Metaanalyse überlegen (361). Bei hämodynamisch instabilen Patienten steigt die sonst geringe Komplikationsrate deutlich an. Es wird über schwere bis hin zu tödlichen Komplikationen berichtet (358). Eine endovaskuläre mechanische Thrombektomie erscheint in Einzelfällen möglich, wenn eine Operation oder systemische Lysetherapie nicht möglich sind (361, 364).

Zusammenfassend ist in jedem Fall eine Behandlung zu empfehlen. Angesichts fehlender kontrollierter Vergleichsstudien bleibt es eine Einzelfallentscheidung, welches Behandlungsverfahren angewendet wird. Neben dem Thromboembolierisiko sind das Risiko für Blutungskomplikationen sowie das operative Komplikationsrisiko zu berücksichtigen.

### 3.3.3 Antikoagulantientherapie bei Lungenembolie

Für die Mehrzahl der Patienten mit LE gelten bezüglich der initialen Antikoagulation, der Erhaltungs- und der Sekundärprophylaxe dieselben Empfehlungen wie für die Beinvenenthrombose (2.3.2 Antikoagulantientherapie und 5. Antikoagulationsdauer und Sekundärprophylaxe).

Ein wesentlicher Unterschied besteht für Patienten mit LE und hämodynamischer Instabilität, die eine systemische Thrombolysen erhalten oder einer invasiven Reperfusionstrategie zugeführt werden sollen. In diesen Fällen wird aufgrund der kürzeren Halbwertszeit und besseren Steuerbarkeit häufig initial UFH verabreicht (350). NMH können eine Alternative darstellen. In einer RCT, die die Gabe von NMH vs. UFH bei 121 Patienten nach systemischer Thrombolysen untersuchte, ergaben sich keine signifikant unterschiedlichen Blutungsraten (365). Bei hämodynamisch instabilen Patienten ist eine initiale Antikoagulation mit einem DOAK dagegen nicht zu empfehlen. Die sofortige Einleitung einer therapeutisch dosierten parenteralen Antikoagulation senkt die Morbidität und die Mortalität bei einer LE. Eine Antikoagulation sollte daher bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit und fehlenden Kontraindikationen noch vor apparativer Bestätigung der Diagnose eingeleitet werden (216).

Bei hämodynamisch stabilen Patienten kommen für die Initialtherapie entweder ein parenterales Antikoagulans oder eine orale Therapie mit Apixaban und Rivaroxaban (Apixaban 2 x 10 mg/d für 7 Tage oder Rivaroxaban 2 x 15 mg/d für 21 Tagen) in Betracht (123, 366). Welchem Therapieregime der Vorzug gegeben wird, ist individuell zu entscheiden. Eine parenterale Therapieeinleitung sollte erwogen werden für Patienten, bei denen das Risiko für eine hämodynamische Verschlechterung als hoch eingestuft und eine Therapieeskalation bzw. Reperfusionstherapie in Betracht gezogen wird. Bei Patienten mit niedrigem Risiko ist eine primär orale Antikoagulation von Vorteil, da diese Patienten heutzutage teils primär ambulant behandelt

oder frühzeitig von einer stationären in eine ambulante Behandlung überführt werden. Wenn eine Erhaltungstherapie mit Dabigatran, Edoxaban, Phenprocoumon oder Warfarin angedacht ist, ist initial ein parenterales Antikoagulans für mindestens 5 Tage einzusetzen. NMH und Fondaparinux gelten als genauso effektiv und sicher wie UFH (367–370), wobei aufgrund der besseren Vorhersagbarkeit der Wirkung und Praktikabilität bei hämodynamisch stabilen Patienten vorzugsweise NMH und Fondaparinux zum Einsatz kommen.

#### **Empfehlung 3.21**

Bei hämodynamisch instabilen Patienten und solchen mit intermediärem Risiko, bei denen das Risiko für eine klinische Verschlechterung bzw. hämodynamische Dekompensation als hoch erachtet wird, sollte in der Initialphase UFH oder NMH in therapeutischer Dosierung einer oralen Antikoagulation vorgezogen werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

### **3.3.4 Intensivmedizinisches Management**

Auf der Intensivstation werden vor allem LE-Patienten mit hohem oder intermediär-hohem Risiko für das Monitoring der Lysetherapie bzw. die postinterventionelle oder postoperative Nachsorge behandelt (216). In der akuten Behandlungssituation stehen bei diesen Patienten die folgenden therapiebedürftigen Komplikationen in unterschiedlichem Ausmaß im Vordergrund: Hypoxämie und hämodynamische Instabilität bis hin zum obstruktiven (kardiogenen) Schock als Ausdruck des Rechtsherzversagens.

Die an der Pathophysiologie ausgerichtete Therapie besteht vor allem in der Senkung der Nachlast des rechten Ventrikels, die vorrangig durch die Entfernung der pulmonalarteriellen Emboli erzielt wird. Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) kann bei Patienten mit Kreislaufversagen und bei Reanimationen (371), alleinig oder in Kombination mit Reperusionsverfahren zur Therapie der LE eingesetzt werden (372).

Die Festlegung der optimalen Therapiestrategie sollte individualisiert, risikoadaptiert und im interdisziplinären Konsens erfolgen. Hierfür wurden in zahlreichen Kliniken spezialisierte Teams (PERT) etabliert. Metaanalysen zur Effizienz von PERT zeigen derzeit einen Trend zu einem Überlebensvorteil insbesondere bei Patienten mit intermediärem und hohem Risiko (373, 374).

#### **Empfehlung 3.22**

Die Festlegung der optimalen Therapiestrategie bei Patienten mit akuter Lungenembolie und hohem Risiko sollte individualisiert und im interdisziplinären Konsens erfolgen. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

#### **3.3.4.1 Monitoring**

Das Monitoring sollte aus dem Basismonitoring einer kontinuierlichen EKG-Aufzeichnung, einer kontinuierlichen Sättigungsmessung, und bei hämodynamischer Instabilität einer kontinuierlichen invasiven arteriellen Blutdruckmessung bestehen. Bei der Verwendung von arteriellen Zugangswegen zur kontinuierlichen Druckmessung und zentralen Venenkathetern zur Verabreichung von Katecholaminen müssen ein erhöhtes Blutungsrisiko bei Anlage unter laufender Antikoagulation bzw. Thrombolyse und das prothrombotische Potenzial dieser Katheter abgewogen werden. Diskontinuierliche Verfahren (z.B. Sonografie) sollten ebenfalls verfügbar sein.

### **3.3.4.2 Behandlung der Hypoxämie**

Die mit einer LE einhergehende Hypoxämie sollte zunächst mit Sauerstoff behandelt werden. Unabhängig vom Applikationssystem (Nasenbrille, Venturi-Maske, High-Flow-Kanülen, Beatmungsmasken) sollte sich die Behandlung auf einen Zielbereich für die periphere Sauerstoffsättigung von 92-96% ausrichten (375).

Es gibt nur wenige Belege für eine nichtinvasive positive Druckbeatmung (z. B. bilevel positive airway pressure) bei Patienten mit LE (376, 377). Eine nicht-invasive Beatmung kann atelektatische Bereiche eröffnen und den pulmonalen vaskulären Shunt reduzieren. Die damit verbundene positive Druckbeatmung kann zwar die rechtsventrikuläre Funktion negativ beeinflussen, hat aber den Vorteil einer schnellen Reversibilität.

Bei LE-Patienten mit hämodynamischer Instabilität und drohendem Atemstillstand ist oftmals eine Intubation erforderlich. Patienten, die zur pulmonalen Embolektomie intubiert werden müssen (378, 379), werden in etwa zu 20% reanimationspflichtig. Die Intubation eines Patienten mit hämodynamisch relevanter LE stellt für das medikamentöse Management der Narkoseeinleitung eine besondere Herausforderung dar, da der kompromittierte linke Ventrikel sich nur eingeschränkt an die Folgen der Narkoseeinleitung anpassen kann und zusätzlich jedes Einleitungsmedikament eine schon bestehende Hypotonie aggravieren kann, in dem es die sympathische Reaktion abschwächt (380). Eine Postintubationshypotonie sollte antizipiert und wenn möglich durch geeignete Kombination von Einleitungsmedikamenten unter Einbezug von z.B. Ketamin und Vasopressoren bei angepasster Dosierung vermieden werden.

Für die Beatmung von Patienten mit einer akuten RH-Insuffizienz sollten niedrig normale PaCO<sub>2</sub>-Werte angestrebt werden, da eine Hyperkapnie die rechtsventrikuläre Nachlast erhöht.

### **3.3.4.3 Behandlung der Rechtsherzinsuffizienz**

Das kardiale Versagen bei akuter LE erklärt sich aus einer Kombination von erhöhter Wandspannung und kardialer Ischämie, welche die RV Funktion einschränkt und sekundär zu einer Reduktion der linksventrikulären Auswurfleistung führt (381).

Der pulmonalarterielle Druck steigt an, wenn > 30-50% der gesamten Querschnittsfläche des Lungenarterienbettes durch Thromboembolien verschlossen sind (382). Die LE-induzierte Vasokonstriktion, die durch die Freisetzung von Thromboxan A<sub>2</sub> und Serotonin vermittelt wird, trägt zum anfänglichen Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR) nach LE bei (383). Weiterhin muss die Nachlasterhöhung des RV als Interaktion von Embolusgröße und kardiopulmonalen Ausgangsvoraussetzungen verstanden werden. Die akute Erhöhung der RV-Nachlast führt rasch zu einer Abnahme des Schlagvolumens. Gleichzeitig nimmt die rechtsventrikuläre Wandspannung zu und in der Folge eine akute Ischämie des RV mit einer weiteren Abnahme des Schlagvolumens. Das Missverhältnis zwischen RV-Druck und RV-Auswurfleistung bedingt eine progrediente Abnahme der linksventrikulären Vorlast. Zusätzlich wird aufgrund der Druck- und Volumenbelastung des RV das interventrikuläre Septum nach links verlagert und die perikardiale Spannung erhöht. Beide Komponenten beeinträchtigen zusätzlich die linksventrikuläre Funktion. Folge ist ein deutlicher Abfall des Herzzeitvolumens, kompensatorisch nimmt die Herzfrequenz zu, und eine massive Aktivierung des adrenergen Systems versucht, als weitere Gegenregulation die systemische Perfusion aufrecht zu erhalten. Ein Abfall des systemischen Blutdrucks und die Erhöhung der rechtsventrikulären intrakavitären Drücke führt wiederum zu einer Einschränkung der RV-Koronarperfusion und schließlich zu einem Rechtsherzversagen (381). In Anbetracht der pathophysiologischen Abläufe ist die akute RH-Insuffizienz eine entscheidende Determinante für den klinischen Schweregrad und weiteren Verlauf der akuten LE.

Folgende Aspekte sind für die intensivmedizinische Behandlung der RH-Insuffizienz vorrangig, sofern anderweitig noch nicht behandelt (384):

- Ggfs. vorsichtige Volumengabe
- Nachlastsenkung durch Reduktion der pulmonalarteriellen Thrombuslast
  - Systemische Thrombolyse
  - Perkutane kathetergestützte mechanische/ultraschallgestützte Thrombusfragmentation +/- lokale Thrombolyse
  - Perkutane kathetergestützte Thrombusaspiration/-extraktion +/-
  - Chirurgische Embolektomie
- Mechanische Kreislaufunterstützung
  - Systemische Therapie mit Vasopressoren und/oder positiv inotropen Substanzen

### **Volumentherapie**

Patienten mit akuter RH-Insuffizienz bei LE können im Einzelfall zwar noch vorlastabhängig sein, aber eine zu hohe Volumengabe zur Vorlasterrhöhung kann in dieser Situation den RV überdehnen und dadurch die Wandspannung erhöhen. In der Folge nimmt die Kontraktilität des RV weiter ab, die Trikuspidalregurgitation ggfs. zu und die für den linken Ventrikel deletäre ventrikuläre Interdependenz verstärkt sich. Damit wird die linksventrikuläre Füllung zusätzlich beeinträchtigt und letztlich kann das Herzzeitvolumen zusätzlich abnehmen.

Die Vorlast kann über intravenöse Flüssigkeitsboli erhöht werden. Das passive Anheben der Beine (*passive leg raise test*) kann eine Volumenreagibilität anzeigen. Eine Volumeninfusion sollte grundsätzlich vorsichtig erfolgen. Die Gabe von 500 ml führte bei 13 Patienten zur Steigerung des zentralen Venendrucks (ZVD) um 8mm Hg und war mit einer Steigerung des CI von 1,6 auf 2,0 verbunden (385). Wenn allerdings lediglich der RA-Druck ansteigt, ohne dass damit eine Schlagvolumensteigerung verbunden ist, macht eine Volumentherapie keinen Sinn. Der Überprüfung der Vorlastabhängigkeit mittels passivem Beinhebeversuch ist aufgrund der Reversibilität sinnvoll. Als Zielparame-ter der Intervention eignet sich insbesondere das Schlagvolumen, die Schlagvolumenvariabilität und die Größenbestimmung der Vena cava inferior und der rechten Herzhöhlen. In zweiter Linie können herkömmliche Parameter (ZVD, mittlerer arterieller Druck (MAD)) herangezogen werden.

### **Reduktion des pulmonalvaskulären Widerstands**

Für die LE-Behandlung mit inhalativen Vasodilatoren gibt es keine RCTs. In Notaufnahmen wurde bei wenigen Patienten beobachtet, dass die Epoprostenol-Inhalation keine Hypotonien verursacht und in der Mehrzahl die Sauerstoffzufuhr reduziert werden konnte (386). Bei akutem RH-Versagen nach kardiochirurgischen Eingriffen werden zur Reduktion des pulmonalvaskulären Widerstands (PVR) inhalative Vasodilatoren (Stickstoffmonoxid (NO), Prostanoiden) empfohlen (387). In einer Metaanalyse aus 10 RCTs, bei denen eine pulmonale Hypertonie (PH) im Rahmen von herzchirurgischen Eingriffen mit inhalativen Vasodilatoren behandelt wurde, war eine signifikante Reduktion des PVR gleichzeitig mit einem Anstieg des MAD verbunden (388). In der bisher einzigen RCT zur inhalativen Behandlung mit NO bei Patienten mit LE konnte nicht gezeigt werden, dass sich die RV-Funktion signifikant verbessert (389). Zum jetzigen Zeitpunkt kann weder eine Empfehlung für noch gegen die Therapie mit inhalativen Vasodilatoren ausgesprochen werden.

### **Inotrope Therapie**

Dobutamin, Phosphodiesterase-(PDE)-3-Inhibitoren oder Levosimendan können zur Inotropiesteigerung eingesetzt werden. Die Verwendung von Dobutamin stützt sich lediglich auf kleinere Fallserien (390), wird in Leitlinien empfohlen (216, 387) und sollte mit Vasopressoren

balanciert werden, falls der MAD darunter abfällt. PDE-3-Inhibitoren sind gleichzeitig inotropiesteigernd und vasodilatierend. Ihre vasodilatierende Wirkung ist stärker ausgeprägt als die von Dobutamin, sodass eine Kombination mit einem Vasopressor ratsam ist. Levosimendan kann eine dosisabhängige Abnahme des Lungenkapillaren-Verschlussdruck (*pulmonary capillary wedge pressure*, PCWP), des rechtsatrialen und des pulmonalarteriellen Druckes und eine Zunahme des Herzindex und des Schlagvolumens bewirken (391). Eine Metaanalyse aus 6 RCTs belegt einen Anstieg der Ejektionsfraktion, der TAPSE als Maß für die rechtsventrikuläre Funktion und einen Abfall des PVR (392). Autoren einer Cochrane-Analyse resümieren, dass es keine überzeugenden Daten zur Stützung spezifischer Inotropika oder Vasodilatoren im Hinblick auf Mortalitätsvorteile bei der akuten RH-Insuffizienz gibt (393).

### Vasopressortherapie

Zu den gängigen Vasopressoren zählen Noradrenalin und Vasopressin. Ihr Einsatz im Rahmen des RH-Versagens wird von der AWMF empfohlen (387). Der Einsatz von Vasopressin bei LE wird von der ESC in Kooperation mit der European Respiratory Society (ERS) empfohlen (216, 387).

### Extrakorporale Unterstützungssysteme

Eine veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung (VA-ECMO) kann bei LE-Patienten mit hämodynamischer Instabilität eingesetzt werden. Hierbei wird der Lungenkreislauf umgangen und somit die Oxygenierung und gleichzeitig der Kreislauf unterstützt. Die ESC sieht eine Anwendungsmöglichkeit in Kombination mit der chirurgischen Embolektomie oder Katheterverfahren und bei persistierendem Kreislaufversagen bzw. dem Herz-Kreislaufstillstand (216). Eine retrospektive Analyse von 2005-2018 aus DRG-Daten deutscher Krankenhäuser zeigt, dass eine VA-ECMO alleine oder in Kombination mit einer Thrombektomie oder der Thrombolyse statistisch einen Vorteil gegenüber der alleinigen Thrombolyse für die Krankenhaussterblichkeit hat (372). In einer Metanalyse aus 29 Observationsstudien wurde eine erhöhte Sterblichkeit errechnet, wenn Patienten älter als 60 Jahre alt waren, keine chirurgische Embolektomie erhielten und aus einer Reanimationssituation heraus behandelt wurden (394). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Kaso et al. (395). Die Anwendung einer VA-ECMO sollte Zentren mit adäquater Erfahrung vorbehalten bleiben.

### 3.3.5 Systemische Thrombolyse

Die systemische Thrombolyse führt in kurzer Zeit zu einer Reduktion der Thrombusmasse in der pulmonalarteriellen Strombahn und entlastet damit den RV (396, 397). In einer Metaanalyse aus 21 Studien mit 2.401 Patienten, die eine LE mit hohem bzw. intermediärem Risiko aufwiesen, ergab sich für die systemische Thrombolyse plus Heparin im Vergleich zu einer alleinigen therapeutischen Antikoagulation mit Heparin eine Reduktion sowohl der Mortalität (OR 0,58; 95%-KI 0,38-0,88) als auch der LE-Rezidive (OR 0,54; 95%-KI 0,32-0,91) (398). Diese Ergebnisse werden durch einen weiteren systemischen Review mit Metaanalyse bestätigt (399). Der Therapieerfolg ist am größten bei Einleitung einer Thrombolyse innerhalb von 48 h nach Symptombeginn. Eine Thrombolyse kann aber auch nach 6-14 Tagen noch von Vorteil sein (400, 401).

Allerdings erhöht die Thrombolyse das Risiko für schwere Blutungen (OR 2,84; 95%-KI 1,92-4,20) und insbesondere intrakranielle Blutungen (OR 7,59; 95%-KI 1,38-41,7) (398). Einer aktuellen Cochrane-Analyse zufolge erleiden 9,4% der thrombolytisch behandelten Patienten eine schwere Blutungskomplikation (398); intrakranielle Blutungen treten bei ca. 2% der Patienten auf (350, 402). Aus diesem Grund ist die Thrombolyse bei LE-Patienten mit hohem Risiko klar indiziert, da das Risiko für LE-bedingten Tod bzw. lebensbedrohliche Komplikationen in den ersten Stunden oder Tagen nach Diagnose stark erhöht ist. Die Frage, ob auch LE-Patienten mit einem intermediär-



hohem Risiko einer systemischen Thrombolyse zugeführt werden sollen, wird seit Jahren kontrovers diskutiert. In einer RCT (PEITHO), in die 1.005 LE-Patienten mit intermediärem Risiko eingeschlossen wurden, trat der kombinierte Endpunkt aus Tod und hämodynamischer Dekompensation bei Patienten mit systemischer Thrombolyse (Tenecteplase als Bolusgabe) zwar seltener auf als unter alleiniger Antikoagulation (2,6% vs. 5,6%; OR 0,44 (95%-KI 0,23-0,87)) (350). Dieses Ergebnis war im Wesentlichen getrieben von dem Endpunkt „Schockentwicklung“, während der Unterschied bezüglich des Endpunktes „Tod“ gering und statistisch nicht signifikant war (1,2% vs. 1,8%; OR 0,65 (95%-KI 0,23–1,85);  $p=0,42$ ). Außerdem wurde die Reduktion des primären Endpunktes erkauft mit einem erhöhten Risiko an (überwiegend hämorrhagischen) Schlaganfällen (2,4% vs. 0,2%; OR 12,1 (95%-KI 1,6-93,4)) und schweren extrakraniellen Blutungen (6,3% vs. 1,2%; OR 5,6 (95%-KI 2,3-13,4)). Daraus ergibt sich, dass Patienten mit intermediärem Risiko nicht primär einer Thrombolyse unterzogen werden sollten, sondern nur bei Eintritt einer hämodynamischen Verschlechterung.

Für die systemische Thrombolyse bei akuter LE stehen in Deutschland Streptokinase, Urokinase und rekombinanter Gewebe-Plasminogenaktivator (rt-PA) zur Verfügung. Die etablierten Dosierungsschemata sind Tab. 3.8 zu entnehmen. Andere Thrombolytika wie Tenecteplase oder Reteplase wurden zwar in Studien zum Teil erfolgreich getestet, sind jedoch bis dato in Deutschland nicht für diese Indikation zugelassen (Stand 01/2023). Absolute und relative Kontraindikationen sind zu beachten (Tab. 3.9).

**Tab. 3.8: Validierte Thrombolyse-Schemata zur Therapie der akuten Lungenembolie**

Substanz	Dosisregime
Alteplase (rt-PA)	Bolus-Injektion von 10 mg über 1-2 min, gefolgt von 90 mg über 2 h oder 100 mg über 2 h oder akzeleriert: 0,6 mg/kg über 15 min
Streptokinase	250.000 IE über 30 min, gefolgt von 100.000 IE/h über 12-24 h oder akzeleriert: 1,5 Mio. IE über 2 h
Urokinase	4.400 IE/kg über 10 min, gefolgt von 4.400 IE/kg/h über 12-24 h oder akzeleriert: 3 Mio. IE über 2 h
(Tenecteplase)	Gewichtsadaptiertes Schema mit Bolus-Injektion von 30-50 mg über 5-10 s  (Dosierung wie beim akuten Myokardinfarkt, validiert in einer prospektiven Studie, jedoch in Deutschland derzeit keine Zulassung für die Therapie der akuten LE (Stand 01/2023))

**Tab. 3.9: Absolute und relative Kontraindikationen gegen eine Thrombolyse**

Absolute Kontraindikation	Relative Kontraindikation
- Intrakranielle Blutung in der Vorgeschichte	- TIA innerhalb der letzten 6 Monate
- Ischämische Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate	- Orale Antikoagulation
- ZNS-Neoplasie mit erhöhtem Blutungsrisiko	- Schwangerschaft oder Entbindung innerhalb der letzten 7 Tage
- Schweres Trauma, Operation oder Kopfverletzung innerhalb der letzten 3 Monate	- Reanimation mit Herzdruckmassage
- Hämorrhagische Diathese	- Unkontrollierte Hypertonie ( $RR_{\text{sys}} > 180$ mmHg)
- Aktive, nach Lyse potenziell bedrohliche Blutung	- Schwere Lebererkrankung
- Allergie gegen Thrombolytikum	- Infektiöse Endokarditis oder Perikarditis
	- Ösophagusvarizen
	- Aktive gastroduodenale Ulzera
	- Akute Pankreatitis
	- Arterielle Aneurysmata
	- Kürzlich erfolgte Punktion an nicht komprimierbarer Punktionsstelle



Seit einigen Jahren wird darüber diskutiert, ob eine systemische Thrombolyse in reduzierter Dosierung Vorteile bietet. Die Ergebnisse einzelner Studien mit geringer Fallzahl lassen vermuten, dass Regime mit reduzierter Dosis möglicherweise genauso effektiv sind wie die Standarddosis bei allerdings niedrigerem Blutungsrisiko (403). Die Datenlage ist aktuell nicht ausreichend, um definitive Schlüsse zu ziehen. Derzeit wird im Rahmen einer großen multizentrischen RCT (PEITHO-3; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04430569) ein reduziertes Dosisregime mit rt-PA (d.h. 0,6 mg/kg bis zu einer Maximaldosis von 50 mg) mit einer alleinigen Antikoagulation bei LE-Patienten mit intermediär-hohem Risiko verglichen (404).

Bei Patienten mit Thromben im rechten Herzen wird der Stellenwert einer thrombolytischen Behandlung als Alternative zur endovaskulären bzw. chirurgischen Embolektomie kontrovers diskutiert. Während in manchen Patientenkohorten gute Ergebnisse mittels Thrombolyse erzielt werden konnten (362, 363), berichteten andere Studien über eine hohe Letalität von über 20% in der Akutphase (405, 406)

#### **Empfehlung 3.23:**

Die systemische Thrombolyse soll – sofern keine Kontraindikationen bestehen – bei hämodynamisch instabilen Patienten mit akuter Lungenembolie eingesetzt werden, um über eine Reduktion der Thrombusmasse in der pulmonalarteriellen Strombahn den rechten Ventrikel zu entlasten und eine Kreislaufstabilisierung zu erreichen. (Empfehlungsstärke: ↑↑, *starker Konsens*).

### **3.3.6 Endovaskuläre und chirurgische Reperfusion bei Lungenembolie**

Endovaskuläre und chirurgische Reperusionsverfahren stellen eine Therapiealternative dar für LE-Patienten, bei denen eine eigentlich indizierte systemische Thrombolyse aufgrund von Kontraindikationen nicht möglich ist bzw. bei denen eine systemische Thrombolyse nicht erfolgreich war.

Der Vorteil endovaskulärer Verfahren liegt zum einen in der Möglichkeit, kathetergesteuert ein Thrombolytikum direkt in die zu behandelnde pulmonalarterielle Strombahn zu applizieren, wobei eine geringere effektive Dosis verwendet wird als bei systemischer Therapie. Bei der kathetergesteuerten Thrombolyse werden nur etwa 10-20% der Dosis verwendet wie bei systemischer Thrombolyse, was ein geringeres Blutungsrisiko erwarten lässt (407). Darüber hinaus stehen endovaskuläre Kathetertechniken und offen chirurgische Verfahren zur Verfügung, um Thromben bzw. Emboli direkt aus den Pulmonalarterien zu entfernen, was zu einer schnelleren Kreislaufstabilisierung in der Akutphase einer LE beitragen kann.

Von einer Reperfusionstherapie sollten daher insbesondere diejenigen Patienten profitieren, die bei akuter LE hämodynamisch instabil sind und ein hohes Mortalitätsrisiko aufweisen. Dies betrifft etwa 10-15% aller symptomatischen LE-Patienten. Es fehlen zwar RCTs, die bei dieser Patientengruppe eine Mortalitätssenkung durch die Anwendung endovaskulärer oder chirurgischer Techniken nachweisen. Allerdings gilt die Indikation für eine Reperfusionstherapie in der Akutphase der LE bei hämodynamisch instabilem Patienten aufgrund einer Mortalität von mehr als 20% als unstrittig.

Derzeit steigt die Zahl der Therapiestudien, die Patienten mit hohem und intermediärem Risiko oder ausschließlich Patienten mit intermediärem Risiko einschließen. Etwa 45-65% aller LE-Patienten lassen sich der Gruppe mit intermediärem Risiko zuordnen. Da die 30-Tage-Mortalität für Patienten mit intermediärem Risiko nur bei etwa 3-8% liegt (336, 350), ist fraglich, ob der Nutzen

die Risiken einer Reperfusionstherapie überwiegt. Qualitativ hochwertige RCTs mit harten Endpunkten fehlen für diese Patientengruppe (407). Als primäre oder sekundäre Studienendpunkte werden häufig hämodynamische Parameter herangezogen wie die Veränderung der RV/LV-Ratio, die als valider prognostischer Parameter in der Akutphase der LE gilt (408, 409), oder der modifizierte Miller-Score, der angiografisch die pulmonalarterielle Thrombuslast erfasst (267).

### 3.3.6.1 Kathetergesteuerte lokale Thrombolysen

Die kathetergesteuerte Thrombolysen (*catheter-directed thrombolysis, CDT*) wurde entwickelt, um mit einer geringeren Gesamtdosis eines Fibrinolytikums, das lokal appliziert wird, einen vergleichbaren Effekt wie bei systemischer Thrombolysen zu erreichen bei jedoch niedrigerem Blutungsrisiko. Randomisierte Vergleichsstudien von systemischer Thrombolysen und CDT bei LE-Patienten mit hohem oder intermediärem Risiko liegen bis dato nicht vor. Ebenso ließen sich keine Studien finden, die randomisiert und kontrolliert den Einsatz einer CDT mit einer alleinigen Antikoagulation bei LE-Patienten mit hohem Risiko verglichen. Hingegen liegen Ergebnisse einer Metaanalyse vor, die das Outcome von LE-Patienten mit intermediärem Risiko ausgewertet hat (410). In die Analyse einbezogen wurden 12 Studien (1 RCT, 11 Beobachtungsstudien) mit 9.789 Patienten. Verglichen mit einer alleinigen Antikoagulation ergab sich für die CDT eine um 59% reduzierte Krankenhausmortalität (RR 0,41; 95%-KI 0,30-0,56); der Mortalitätsvorteil war auch im Follow-Up nach 30 Tagen und 90 Tagen und im Trend auch nach 12 Monaten noch nachweisbar. Ein Gruppenunterschied im Hinblick auf schwere und nicht-schwere Blutungen wurde nicht beobachtet. Das Ergebnis dieser Metaanalyse ist im Wesentlichen durch zwei Studien getriggert. Etwa 83% der ausgewerteten Datensätze entstammen einer retrospektiven Auswertung US-amerikanischer bevölkerungsbasierter Krankenhausdaten (n=8.170) (411); diese Arbeit wies eine niedrigere Krankenhausmortalität nach bei Patienten, die einer CDT im Vergleich zu einer alleinigen Antikoagulation zugeführt wurden (2,4% vs. 6,4%; p<0,001; RR 0,37 (95%-KI 0,26-0,54)). In einer weiteren retrospektiven Studie (n=384), in der ein *propensity score matching* durchgeführt wurde, ergaben sich zwar keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die Krankenhaussterblichkeit, jedoch wurde im 30-Tages-Follow-Up ein signifikanter Mortalitätsunterschied zugunsten der Patientengruppe nachgewiesen, die einer CDT zugeführt wurde (412).

In der bislang einzigen prospektiven RCT (ULTIMA), die LE-Patienten mit intermediär-hohem Risiko einschloss (n=59), zeigte sich eine Verbesserung hämodynamischer Parameter bei einer ultraschallassistierten CDT (Applikation von 10 mg rt-PA über 15 h pro betroffener Lungenseite) im Vergleich zur alleinigen therapeutischen Antikoagulation (413). Im Vergleich zur Kontrollgruppe ergab sich eine signifikante Reduktion der RV/LV-Ratio innerhalb von 24 h um 0,30 vs. 0,03 (p<0,001). Ein Patient der Kontrollgruppe verstarb im 3-Monats-Follow-Up. Schwere Blutungen und Rezidiv-VTE wurden nicht beobachtet.

Eine prospektive und multizentrisch durchgeführte einarmige Register-Studie (SEATTLE II) analysierte das Outcome von 150 Patienten, die bei LE mit massiver oder submassiver LE einer ultraschallassistierten CDT zugeführt wurden (414). Die Patienten erhielten bei einseitiger LE rt-PA in einer Dosierung von 1 mg/h über 24 h oder bei beidseitiger LE 2 x 1 mg/h über 12 h. In 16% der Fälle wurde zusätzlich ein VCF implantiert (415). Nach 48 h zeigte sich auch in dieser Arbeit eine signifikante Reduktion der RV/LV-Ratio, die um 0,42 gegenüber der Ausgangssituation absank (p<0,001). Der pulmonalarterielle Druck sank ebenfalls signifikant (von 51 auf 37 mmHg; p<0,001), und es ließ sich eine Verbesserung des angiografisch erfassten modifizierten Miller-Scores nachweisen (von 22,5 auf 15,8; p< 0,001). Bei 2% der Patienten trat eine nicht näher spezifizierte schwere Komplikation durch die Katheterintervention auf, und in 1,3% wurde eine schwere Komplikation auf das Thrombolytikum zurückgeführt. Darüber traten bei 15 Patienten (10%) schwere Blutungen auf. Blutungen traten vermehrt bei Patienten auf, denen zuvor ein VCF

eingesetzt wurde (415). Zu intrakraniellen Blutungen kam es in keinem Fall. Vier Patienten verstarben innerhalb von 30 Tagen.

Im Rahmen einer RCT (SUNSET-sPE, n=81) wurde untersucht, ob eine ultraschallassistierte CDT einen zusätzlichen Nutzen gegenüber einer alleinigen CDT bei Patienten mit submassiver LE bietet (416). Als primärer Endpunkt wurde die Beseitigung der Embolie in der Lungenstrombahn mit Hilfe des Miller-Scores in der CTPA evaluiert. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion des Scores in beiden Gruppen; ein Gruppenunterschied ergab sich allerdings nicht. Auch hinsichtlich der Menge an verabreichtem Thrombolytikum oder der Infusionsdauer ergaben sich keine Unterschiede. Allerdings fand sich in der Gruppe mit ultraschallassistierter CDT eine weniger ausgeprägte Absenkung der RV/LV-Ratio (0,37 vs. 0,59;  $p < 0,001$ ). Darüber hinaus traten zwei schwere Blutungen und ein Todesfall (an Tag 58) bei Patienten mit ultraschallassistierter CDT auf. Die Ergebnisse dieser Arbeit werden unterstützt durch eine Metaanalyse, die 7 Publikationen mit insgesamt 451 Patienten einschloss (417). Für die ultraschall-assistierte CDT ergaben sich auch hier keine Vorteile im Hinblick auf die Mortalität, das Auftreten schwerer Blutungen oder hämodynamischer Parameter.

Die Ergebnisse wichtiger prospektiver Einzelstudien sind in Tab. 3.10 zusammengefasst.

### **3.3.6.2 Endovaskuläre Thrombusfragmentation und Thrombektomieverfahren**

Die endovaskulären mechanischen Verfahren zur Thrombusfragmentierung bzw. Thrombusentfernung arbeiten mittels Rotations-, Aspirations-, hydrodynamischer oder Saug-Thrombektomie. Das Ziel besteht darin, über eine Verkleinerung der Thrombusgröße und Reduktion der Thrombuslast die rechtsventrikuläre Funktion zu verbessern. Zum Teil wird die mechanische Thrombektomie auch in Kombination mit einer Thrombolyse angewandt, wobei Thrombolytika dann meist niedrig dosiert und mitunter auch ultraschall-assistiert verabreicht werden (418).

Trotz des in den letzten Jahren gesteigerten Interesses an endovaskulären Verfahren fehlen bislang RCTs, die die mechanischen Verfahren bei LE-Patienten mit hohem bzw. intermediär-hohem Risiko mit der bisherigen medikamentösen Standardtherapie vergleichen (407). Es liegen inzwischen zahlreiche kleine retrospektive Fallserien, prospektive Registerstudien und einarmige Studien vor, die potenzielle Vorteile für die mechanischen Verfahren herausstellen. Die Ergebnisse wesentlicher Arbeiten sind in Tab. 3.11 dargestellt.

Aufgrund der unzureichenden Datenlage zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung lassen sich die einzelnen endovaskulären Verfahren nicht abschließend bewerten. In den vorliegenden Beobachtungsstudien wurden oftmals mehrere Verfahren kombiniert angewendet, so dass sich die Wertigkeit einer einzelnen Methode nicht abschätzen lässt. In RCTs konnte eine Absenkung der Mortalität bislang nicht nachgewiesen werden, auch wenn eine Verbesserung hämodynamischer Parameter in der Akutphase der LE eine Prognoseverbesserung vermuten lässt. Insofern sollte der Einsatz von Verfahren, für deren Nutzen bislang keine ausreichende Evidenz vorliegt, außerhalb von Studien auf Situationen beschränkt werden, in denen eine vitale Gefährdung vorliegt oder etablierte Therapieverfahren nicht anwendbar sind.

**Tab. 3.10: Studienübersicht zur kathetergesteuerten Thrombolyse bei Patienten mit Lungenembolie und hohem bzw. intermediärem Risiko**

Katheter-gesteuerte Thrombolyse							
Studien-/Registernamen	Studientyp	N	Thrombolyse-Schema	Risikostratifizierung nach ESC-Kriterien (30-Tage-Mortalität)	Outcome	Komplikationen	Schwere Blutung
Kucher et al. ULTIMA, 2014 (413)	Prospektiv, multizentrisch randomisiert	59	USAT (EKOS™-System) mit rt-PA 0,5-1 mg/h über max. 15 h vs. alleinige Antikoagulation	Intermediär 100%	RV/LV-Ratio Reduktion von $1,28 \pm 0,14$ auf $0,99 \pm 0,17$ nach 24 h; Mortalität n=1 in der Kontrollgruppe (3,4%)	leichte Blutung (n=3; 2 x Hämoptyse, 1 x Leistenhämatom)	keine
Piazza et al. SEATTLE II, 2015 (414)	Prospektiv, multizentrisch, einarmig	150	USAT (EKOS™-System) mit rt-PA 1 mg/h über 24 h bei einseitiger LE, 2 x 1 mg/h über 12 h bei beidseitiger LE; VCF in 24 Fällen (16%)	Massive LE 21%; submassive LE 79%	Mortalität n=4 (2,7%)	Nicht näher spezifizierte schwere Komplikation durch Device (2%) oder Thrombolytikum (1,3%); schwere Blutungen (n=15, non-ICB)	n=15 (10%)
Avgerinos et al. SUNSET-PE, 2021 (416)	Prospektiv, multizentrisch, randomisiert	81	USAT (EKOS™-System) vs. Standard-CDT mit rt-PA bis max. 24 mg	Intermediär 93%	Stärkere Absenkung der RV/LV-Ratio in der Kontrollgruppe (0,37 vs. 0,59; $p < 0,001$ ); Mortalität n= 1 (2,5%) in USAT-Gruppe	HIT (n=1)	n=2 (5%) unter USAT

Abk.: CDT = Katheter-unterstützte Thrombolyse; ESC = European Society of Cardiology; HIT = Heparin-induzierte Thrombozytopenie; ICB = intrakranielle Blutung; LE = Lungenembolie; LV = linker Ventrikel; rt-PA = rekombinanter gewebspezifischer Plasminogenaktivator; RV = rechter Ventrikel; USAT = ultraschall-assistierte lokale Thrombolyse; VCF = Vena cava-Filter; VCI = Vena cava inferior

**Tab. 3.11: Studienübersicht zur mechanischen Thrombektomie bei Patienten mit Lungenembolie und hohem bzw. intermediärem Risiko**

Mechanische Thrombektomie								
Autor bzw. Studie	Studientyp	N	Katheter/ Device	Katheter-gesteuerte Thrombolyse	Risikostratifizierung nach ESC-Kriterien (30-Tage-Mortalität)	Outcome	Komplikationen	Schwere Blutung
Schmitz-Rode et al. 2000 (419)	prospektiv, multizentrisch, einarmig	20	Pigtail	n=17 (85%)	Hoch (100%)	Mortalität n=4 (20%)	keine	keine
Chechi et al. 2009 (420)	retrospektiv, monozentrisch	51	AngioJet™	n=11 (22%)	Hoch (100%)	Mortalität n=8 (16%)	Hämoptyse (n=2), ICB (n=1), GI-Blutung (n=1)	n=4 (7,8%)
Bayiz H et al., 2015 (421)	retrospektiv, monozentrisch, einarmig	16	Aspirex™ S	-	Hoch (100%)	Thrombusentfernung zu >90% in 88%; Mortalität n=1 (6,3%); Reduktion der RV/LV-Ratio von $1,32 \pm 0,15$ auf $0,84 \pm 0,13$ ; $p < 0,001$	Keine	keine
Al-Hakim et al. 2016 (422)	retrospektiv, monozentrisch	5	AngioVac	-	Hoch (80%), intermediär (20%)	Mortalität n=4 (80%)	RV-Perforation (n=1)	n=1 (20%)
Sista et al. EXTRACT-PE, 2021 (423)	prospektiv, multizentrisch, einarmig	119	Indigo™	n=2 (1,7%)	Sub-massiv LE (100%)	Reduktion der RV/LV-Ratio innerhalb von 48 h um 0,43 (95%-KI 0,38-0,47); $p < 0,001$ ; Mortalität n=1 (0,8%)	Hämoptyse (n=1), schwere Blutung aus Punktionsstelle (n=1), ventrikuläre Tachykardie (n=1), Hirninfarkt (n=1)	n=2 (1,7%)
Toma et al. FLASH, 2022 (424)	prospektiv, multizentrisch, einarmig	250	FlowTrieve	n=11 (4,4%)	Hoch (7%), intermediär-hoch (80%) intermediär-niedrig (6%), nicht klassifiziert (7%)	Mortalität nach 48h 0%; Mortalität nach 30 Tagen n=1 (0,4%)	schwere Blutung (n=3; non-ICB)	n=3 (1,2%)

Abk.: ESC = European Society of Cardiology; ICB = intrakranielle Blutung; KI = Konfidenzintervall; LE = Lungenembolie; LV = linker Ventrikel; RV = rechter Ventrikel

### 3.3.6.3 Chirurgische Thrombektomie bzw. Embolektomie

Die chirurgische pulmonale Embolektomie ist eine Therapieoption bei Patienten mit vor allem zentral lokalisierten Thromben. Die Operation wird in der Regel über eine Sternotomie an der Herz-Lungen-Maschine und ohne Anwendung von kardioplegem Herz-Stillstand durchgeführt. Die Lungenarterien werden hierbei eröffnet und die Thromben mechanisch extrahiert und/oder abgesaugt. Je distaler die Thromben lokalisiert sind, desto schwieriger ist deren Entfernung. Mittels intraoperativer TEE sollten Thromben im RV, den Vorhöfen (insbesondere bei persistierendem Foramen ovale oder Vorhofseptumdefekten) und der Vena cava superior und inferior ausgeschlossen werden. Hier befindet sich in bis zu einem Viertel der Fälle thrombotisches Material (425), welches wenn möglich mit entfernt werden sollte.

Neuere Arbeiten berichten von guten Akut- und Langzeiterfolgen der chirurgischen Embolektomie (426–428). Die Krankenhausmortalität liegt in vergleichbarer Größenordnung wie für die Thrombolyse und wird für Patienten ohne vorausgegangene kardiopulmonale Reanimation mit 6,8% beziffert (429). Nach vorausgegangener kardiopulmonaler Reanimation liegt die Krankenhaussterblichkeit hingegen bei 46%. Prospektive vergleichende Studien zur chirurgischen Embolektomie und anderen Reperusionsverfahren liegen nicht vor. Die Daten wurden retrospektive erhoben, so dass ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden kann.

Aktuelle Arbeiten schlagen die Anwendung einer VA-ECMO als hämodynamische Unterstützung der Kreislauffunktion bei ausgeprägten Embolisationen vor, die dann auch als Brücke zur chirurgischen Embolektomie und ggf. auch für die postoperative Nachsorge genutzt werden kann (428, 430–432).

#### Empfehlung 3.24:

Bei Kontraindikationen gegen eine indizierte systemische Thrombolyse oder bei Versagen einer systemischen Thrombolyse sollen endovaskuläre oder chirurgische Reperusionsverfahren als therapeutische Alternative erwogen werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*).

## 3.4 Prognose nach Lungenembolie und Nachsorge

Das Post-Lungenembolie-Syndrom (PLS; engl.: *post pulmonary embolism syndrome* (PPES)) ist definiert als neue oder progrediente Dyspnoe und/oder reduzierte körperliche oder mentale Leistungsfähigkeit nach  $\geq 3$  Monaten wirksamer Antikoagulation nach akuter LE, die nicht durch andere (evtl. vorbestehende) Komorbiditäten erklärt werden kann (216, 433, 434). Einem systematischen Review zufolge lassen sich nach symptomatischer LE intravasale postembolische Residuen in etwa 50% der Fälle nachweisen (435). Dies geht nicht in jedem Fall mit einer klinischen Symptomatik einher. Daten einer prospektiven Registerstudie (FOCUS) zeigen, dass etwa 16% aller Patienten mit akuter symptomatischer LE im 2-Jahresverlauf Symptome eines PLS entwickeln (436). Nur ein Teil dieser Patienten entwickelt eine CTEPH als besonders schwere Verlaufsform eines PLS (434, 437, 438).

Aktuell wird eine CTEPH mit einer kumulativen Inzidenz von 0,1-11,8% nach symptomatischer LE im 2-Jahres-Verlauf bzw. bei 2,8-8% der Patienten mit persistierender Dyspnoe beobachtet (439–444). Diese große Spanne erklärt sich einerseits durch unterschiedliche Einschlusskriterien der Studien und andererseits durch die schwierige Differenzierung zwischen Frühsymptomen bzw. Symptomen bei rezidivierenden akuten LE-Ereignissen gegenüber vorbestehender CTEPH (442–444). Von den Autoren einer Metaanalyse von 16 Studien wurde vorgeschlagen, im klinischen Kontext vom Auftreten



einer CTEPH bei ca. 3% der Überlebenden einer akuten LE auszugehen (444). Dabei entwickelte sich die CTEPH meist innerhalb der ersten zwei – selten bis zu vier – Jahre nach akuter LE. Die Entwicklung einer CTEPH geht mit einer eingeschränkten Langzeitprognose einher. Das 5-Jahresüberleben wird mit etwa 60% angegeben; bei einem mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) > 40 mmHg hingegen nur bei etwa 30% (445, 446).

Für symptomatische Patienten ohne PH, jedoch mit Perfusions-Ventilations-Missverhältnis in der V/Q-Szintigrafie bzw. mit Nachweis von organisiertem Thrombusmaterial in der Schnittbildgebung (CT oder MRT) trotz  $\geq 3$  Monate therapeutischer Antikoagulation wurde rzlich von der ERS die Bezeichnung chronische thromboembolische Lungenerkrankung (*chronic thromboembolic pulmonary disease, CTEPD*) etabliert (447). Es ist bisher ungeklärt, ob die CTEPD ein eigenständiger Folgezustand nach LE ist oder ein frühes Stadium der CTEPH darstellt (437).

Die Symptomatik bei Patienten nach LE ist oftmals unspezifisch; Dyspnoe und reduzierte Belastbarkeit sind häufige Symptome. Häufig spielen Dekonditionierung oder Komorbiditäten eine wichtige Rolle und müssen von den unmittelbaren Folgen der LE abgegrenzt werden. Die Anwendung funktioneller, bildgebender und invasiver Verfahren ist daher von Bedeutung, um Patienten mit und ohne PH zu differenzieren und einer adäquaten Therapie zuzuführen (216, 437, 448).

### 3.4.1 Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie

Nach aktuellen Konzepten wird die CTEPH als eine duale Gefäßerkrankung verstanden. Während in den großen und mittelgroßen Lungenarterien an Stellen früherer Emboli infolge einer unvollständigen Thrombusregression Stenosen, Netze und Verschlüsse verbleiben, entwickelt sich in den kleinen Widerstandsgefäßen (Gefäßdiameter < 500  $\mu\text{m}$ ) eine sekundäre Arterio- und Arteriopathie mit exzentrischer Intimaverdickung und Gefäßwandremodeling (449). Es resultiert ein Anstieg des PVR mit der Folge einer progredienten RH-Insuffizienz, wobei die Widerstandserhöhung nur zum Teil abhängig ist vom Ausmaß des residuellen Thrombusmaterials in den Pulmonalarterien (437, 449).

Für die Diagnose einer CTEPH bedarf es des Nachweises eines Ventilations-Perfusions-Missverhältnisses, spezifischer Befunde in der radiologischen Bildgebung (z.B. CTPA, MRT oder konventionelle Pulmonalisangiografie) und des Nachweises einer PH (mPAP  $\geq 25$  mmHg und linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP)  $\leq 15$  mmHg in Ruhe) nach  $\geq 3$  Monaten einer therapeutischen Antikoagulation (216, 311, 450). Die aktuellen Leitlinien der ESC/ERS definieren die CTEPH über hämodynamische Kriterien und geben als Grenzwerte einen mPAP > 20 mmHg bei einem PVR > 2 Wood Units an (451). Die CTEPH ist in dieser aktuellen ESC/ERS-Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie als Gruppe 4 (PH aufgrund pulmonalarterieller Obstruktion) aufgeführt (450).

#### 3.4.1.1 Nachsorge nach Lungenembolie und Diagnostik bei CTEPH-Verdacht

Nach einer LE können Patienten im Alltag durch Belastungsdyspnoe und reduzierte Belastbarkeit beeinträchtigt sein. Weitere Symptome bei RH-Belastung können periphere Ödeme, Schwindel oder Synkopen sein. Die Verzögerung zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung einer CTEPH kann 14-24 Monate betragen (452, 453). Eine frühzeitige Diagnosestellung ist essenziell, da eine adäquate Therapie die Lebensqualität sowie die Prognose der Patienten verbessert (437, 454). Im Verlauf nach akuter LE ist daher eine standardisierte Nachsorge erforderlich. Diese sollte etwa 3 (bis 6) Monate nach dem akuten LE-Ereignis erfolgen. Bei ausgeprägten oder rasch progredienten Symptomen ist ggf. eine frühere Evaluation angezeigt (216, 437, 447, 448).

Bei der Diagnose einer CTEPH hat die EchoKG einen hohen Stellenwert, da sich Zeichen der RH-Belastung bzw. pulmonalen Druckerhöhung identifizieren lassen (216, 455). Eine routinemäßige

EchoKG für alle Patienten nach LE wird jedoch nicht empfohlen (216). Indiziert ist eine EchoKG jedoch bei folgenden Patienten:

- bei Patienten mit neu aufgetretener oder persistierender Dyspnoe oder Belastungseinschränkung sowie
- bei Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer CTEPH unabhängig vom Vorhandensein einer Symptomatik (Tab. 3.12) (437).

Mittels typischer Befunde in der EchoKG lässt sich die Wahrscheinlichkeit für eine CTEPH ermitteln. Anhand der Regurgitationsgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe lässt sich eine niedrige ( $\leq 2,8$  m/s), mittlere (2,9-3,4 m/s) und hohe Wahrscheinlichkeit ( $> 3,4$  m/s) differenzieren. Liegen zusätzlich echokardiografische Kriterien aus mindestens 2 Kategorien (A, B oder C) vor (Tab. 3.13), wird aus einer niedrigen eine mittlere Wahrscheinlichkeit bzw. aus einer mittleren eine hohe Wahrscheinlichkeit (450).

**Tab. 3.12: Risikosituationen für eine chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie**

Risikofaktoren und prädisponierende Situationen für die Entwicklung einer CTEPH	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Befunde passend zu pulmonaler Hypertonie in der Index-Echokardiografie</li> <li>• Hinweise auf pulmonale Hypertonie in Index-Computertomografie *)</li> <li>• Hohe Thrombuslast im pulmonalarteriellen Gefäßsystem</li> <li>• Rezidivierende Lungenembolien in der Vorgeschichte</li> <li>• Persistierende (Belastungs-)Dyspnoe trotz adäquater Antikoagulation</li> <li>• Permanente invaskuläre Devices (z.B. Schrittmacher-Sonde, Portkatheter, ventrikuloatrialer Shunt)</li> <li>• Chronisch entzündliche Darmerkrankung</li> <li>• Antiphospholipid-Syndrom</li> <li>• Essenzielle Thrombozythämie, Polycythaemia vera</li> <li>• Aktive Tumorerkrankung</li> <li>• Hypothyreose</li> <li>• Zustand nach Splenektomie</li> </ul>	

**Tab. 3.13: Echokardiografische Kriterien für eine pulmonale Hypertonie bzw. CTEPH**

Kategorie	Lokalisation	Kriterium
<b>A</b>	<b>Ventrikel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RV/LV-Basis Durchmesser/Fläche Quotient <math>&gt; 1,0</math></li> <li>- Abflachung des interventrikulären Septums (LVEI <math>&gt; 1,1</math> systolisch und/oder diastolisch)</li> <li>- TAPSE/sPAP Quotient <math>&lt; 0,55</math> mm/mmHg</li> </ul>
<b>B</b>	<b>Lungenarterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RVOT-AT <math>&lt; 105</math> ms und/oder <i>mid-systolic notching</i></li> <li>- Frühdiastolische Refluxgeschwindigkeit <math>&gt; 2,2</math> m/s</li> <li>- PA Durchmesser <math>&gt;</math> aortaler Durchmesser</li> <li>- PA-Durchmesser <math>&gt; 25</math> mm</li> </ul>
<b>C</b>	<b>Vena cava inferior und rechter Vorhof</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diameter der Vena cava inferior <math>&gt; 21</math> mm mit reduziertem inspiratorischen Kollaps (<math>&lt; 50\%</math> beim Schnupftest oder <math>&lt; 20\%</math> in Ruheatmung)</li> <li>- End-systolische Fläche des rechten Vorhofs <math>&gt; 18</math> cm<sup>2</sup></li> </ul>

Abk.: LV = linker Ventrikel; LVEI = *left ventricle eccentricity index*; PA = Pulmonalarterie; RV = rechter Ventrikel, RVOT-AT = Akzelerationszeit im rechtsventrikulären Ausflusstrakt; sPAP = systolischer pulmonalarterieller Druck; TAPSE = *tricuspid annular plane systolic excursion*.

Zeigt die EchoKG eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer CTEPH, soll eine Darstellung der Lungenperfusion erfolgen. Als etabliertes Verfahren kommt hier vorzugsweise die V/Q-Szintigrafie zur Anwendung. Alternativ ermöglicht auch das *dual energy CT* bei entsprechender Expertise eine valide Identifikation ungepaarter Perfusionsausfälle und einer sogenannten Mosaikperfusion, d.h. Nachweis von normal perfundierten, hyperdensen vs. hypodensen, minderperfundierten Bereichen (456).

Bestätigt die EchoKG eine niedrige bis mittlere Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer CTEPH, sollte eine weitere Abklärung erfolgen mit Bestimmung des NT-proBNP, Durchführung einer Spiroergometrie und Erhebung des CTEPH-Risiko-Scores (Tab. 3.14). Sind mindestens zwei von drei Kriterien erfüllt (d.h. erhöhtes NT-proBNP, Hinweise für CTEPH in der Spiroergometrie und/oder hoher CTEPH-Risikoscore) (457), erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer CTEPH. Bei diesen Patienten sollte dann ebenfalls eine Darstellung der Lungenperfusion durchgeführt werden.

**Tab. 3.14: Score für die Prädiktion einer CTEPH (448)**

CTEPH Prediction Score	Punkte
Lungenembolie ohne erkennbare Ursache	+ 6
Bekannte Hypothyreose	+3
Symptombeginn > 2 Wochen vor Bestätigung der Lungenembolie	+3
Rechtsventrikuläre Dysfunktion in CTPA oder EchoKG	+2
Diabetes mellitus	-3
Z.n. Thrombolyse oder Thrombektomie/Embolektomie	-3
Bewertung: Score > 6 Punkte kennzeichnet <i>hohes Risiko</i> für CTEPH	

Die Spiroergometrie ist ein geeignetes Instrument, um Komorbiditäten zu identifizieren und typische Veränderungen nach LE zu erfassen (305, 434, 458, 459). Als typische Langzeiteffekte nach LE finden sich eine erhöhte Totraumventilation und eine eingeschränkte Reserve des kardialen Schlagvolumens (460, 461). In einem Kollektiv von 40 Patienten wurden nachfolgende Grenzwerte für den Nachweis von LE-Langzeiteffekten identifiziert: Totraumventilation ( $V_D/V_T$ )  $\geq 0,38$  in Ruhe bzw.  $\geq 0,27$  an der ventilatorischen Schwelle 1 (VT1; sog. anaerobe Schwelle) und Schlagvolumen-Reserve ( $O_2$ -Puls VT1/ $O_2$ -Puls Ruhe)  $< 28\%$  bzw.  $< 2,37$  (459).

Zusätzlich kann eine Analyse der Index-Bildgebung zum Zeitpunkt der akuten LE wichtige Hinweise auf eine CTEPH liefern und sollte Bestandteil einer strukturierten Nachsorge sein (Tab. 3.15) (216, 437, 448). Typische CTEPH-Zeichen erlauben eine zuverlässige Diagnosestellung (Spezifität 96%, Sensitivität 72%) (443, 462, 463). In der Nachsorge nach LE sind CTPA und MR-Angiografie zwar geeignete Verfahren, setzen aber eine entsprechende Expertise voraus, um die mitunter subtilen Zeichen von CTEPH oder CTEPD zu erkennen. Hierbei ist zu beachten, dass ein unauffälliger Befund in der CTPA eine CTEPH nicht ausschließt. Bei hohem CTEPH-Verdacht und unauffälliger CTPA sollte daher eine kathetergestützte Pulmonalisangiografie durchgeführt werden (437, 448).

Die katheterbasierte Pulmonalisangiografie gilt in Kombination mit der RH-Katheteruntersuchung derzeit als Methode der Wahl zur Diagnose einer CTEPH und schließt sich bei Patienten mit auffälliger nicht-invasiver Diagnostik an. Idealerweise sollte die Pulmonalisangiografie in dem Zentrum erfolgen, in dem später auch eine invasive Therapie erfolgen kann (448). Die Abgrenzung der CTEPH von anderen Formen der PH ist entscheidend für eine adäquate Therapie, die sich deutlich von anderen Formen der PH unterscheidet und explizit invasive bzw. operative Therapieverfahren neben pharmakologischen Ansätzen umfasst.

Die wichtigsten diagnostischen Schritte in der Nachsorge der LE bzw. Diagnose einer CTEPH sind in Abb. 3.4 zusammengefasst.

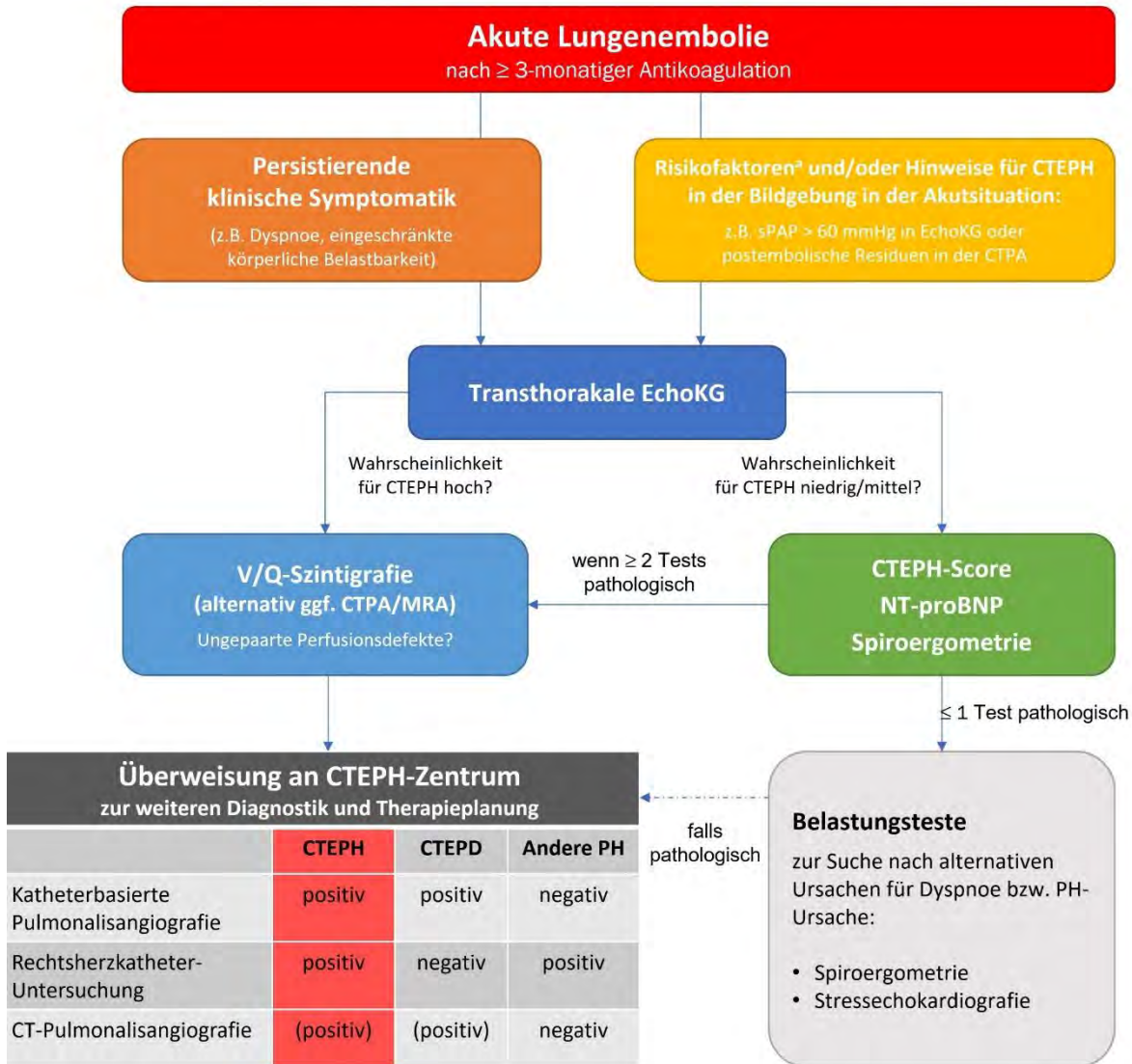
**Tab. 3.15: Diagnostische Hinweise auf eine CTEPH in der radiologischen Bildgebung (CTPA, MR-Angiografie, Pulmonalisangiografie) (216, 448)**

Zeichen einer CTEPH in der radiologischen Bildgebung
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ringförmige Gefäßstenosen, ggf. mit poststenotischer Dilatation oder geschlängeltem Verlauf</li> <li>• Unregelmäßige Intima</li> <li>• Exzentrisch lokalisierte, wandständige Füllungsdefekte/Kontrastmittelaussparungen</li> <li>• Intravaskuläre Netz- und Membranstrukturen</li> <li>• Abrupte Rarefizierung pulmonalerterieller Gefäße (<i>taper lesions</i>)</li> <li>• Chronische Gefäßverschlüsse, ggf. mit Aussackungen (<i>pouch lesions</i>)</li> <li>• Rechtsventrikuläre Hypertrophie</li> <li>• Abflachung des Ventrikelseptums</li> </ul>
Erkrankungen, die als CTEPH bzw. Lungenembolie fehlinterpretiert werden können
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäres Sarkom der Pulmonalarterie</li> <li>• Fibrosierende Mediastinitis</li> <li>• Sarkoidose</li> <li>• Großgefäßvaskulitis</li> <li>• periphere Pulmonalarterienstenose</li> <li>• <i>In situ</i> Thrombose der Pulmonalarterie</li> <li>• Pulmonale veno-okklusive Erkrankung</li> <li>• Angeborene Anomalien der Pulmonalarterie</li> <li>• Moyamoya Krankheit</li> </ul>

### Empfehlung 3.25

Drei (bis sechs) Monate nach einer Lungenembolie soll eine strukturierte Nachsorge durchgeführt werden, um Symptome einer chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) zu erfassen. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

Bei symptomatischen Patienten und solchen mit Risikofaktoren für eine CTEPH sollte primär eine Echokardiografie erfolgen und bei Hinweisen auf eine pulmonale Hypertonie entsprechend eines standardisierten Algorithmus weitere Untersuchungen wie Spiroergometrie, Ventilations-Perfusions-Szintigrafie, CT-Pulmonalisangiografie und Pulmonalis-Angiografie mit Rechtsherzkatheter-Untersuchung veranlasst werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)



Abk.: CTEPD: chronische thromboembolische Lungenerkrankung; CTEPH: chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie; CTPA: CT-Pulmonalisangiografie; MRA: Magnetresonanztomografie; NT-proBNP: N-terminales pro-B-natriuretisches Peptid; PH: pulmonale Hypertonie; sPAP: systolischer pulmonaler arterieller Druck; V/Q: Ventilations-Perfusions-<sup>a)</sup> Als Risikofaktoren für eine CTEPH gelten: Antiphospholipidsyndrom, permanente intravaskuläre Devices, chronisch entzündliche Darmerkrankung, aktive Tumorerkrankung, Hypothyreose, Z.n. Splenektomie.

Abb. 3.4: Algorithmus zur Nachsorge nach akuter Lungenembolie (216, 450, 464)

### 3.4.1.2 Therapie der CTEPH

Das therapeutische Management von Patienten mit CTEPH ist komplex. Daher sollte die Versorgung in multidisziplinären spezialisierten Zentren erfolgen, die neben der fachärztlichen Expertise auch über entsprechend geschultes Assistenzpersonal, Physiotherapeuten, Sozialarbeiter, Psychologen etc. verfügen (448, 465). Die leitlinien-basierten Anforderungen an ein solches Zentrum sind in Tab. 3.16 dargestellt.

Alle Patienten mit CTEPH sollten eine zeitlich unbefristete Antikoagulation mit einem für die VTE-Therapie zugelassenen Antikoagulans erhalten (2.3.2 Antikoagulanzen-therapie) (437). Eine Antikoagulation ist auch nach erfolgreicher chirurgischer bzw. endovaskulärer Therapie weiterhin erforderlich. Bisher gelten VKA in dieser Indikation als Mittel der Wahl (466). Dies gilt insbesondere



für CTEPH-Patienten mit gesichertem APS (4.1.5 Antiphospholipid-Syndrom und Antikoagulation). Obwohl bereits ein relevanter Anteil dieser Patienten mit DOAK behandelt wird, ist die Wirksamkeit von DOAKs bei CTEPH bislang nicht ausreichend untersucht. Bisherige Studien ergaben Hinweise für eine höhere Rate an thromboembolischen Rezidiven unter DOAK als unter VKA, während die Blutungsraten vergleichbar waren (451, 466). Die Anwendung von DOAK in Niedrigdosis bei CTEPH wird nicht empfohlen (448).

**Tab. 3.16: Anforderungen an Zentren zur Versorgung von CTEPH-Patienten (437, 450, 467)**

Anforderungen bzw. Voraussetzungen	
Zentrum für pulmonale Hypertonie (PH-Zentrum)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Multidisziplinär: Kernteam und erweitertes Team</li> <li>○ Prozesse standardisiert durch Behandlungspfade, Konferenzen, Audits, Forschung, Fortbildung etc.</li> <li>○ Betreuung von mindestens 50 Patienten mit PH oder CTEPH</li> <li>○ Monatlich mindestens 2 Neuvorstellungen von Patienten mit PH oder CTEPH</li> </ul>
Zentrum für chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH-Zentrum)	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Strukturkriterien des PH-Zentrums (siehe oben)</li> <li>○ Zusätzlich multidisziplinäres CTEPH-Team: PEA-Operateur, BPA-Interventionalist, PH-Spezialist, Thoraxradiologe</li> <li>○ Idealerweise mind. 50 PEA-Eingriffe jährlich mit &lt;5% Mortalität bzw. 30-Tage-Mortalität &lt;3%, 3-Jahresüberleben &gt;90%</li> <li>○ Mindestens 30 BPA oder 100 PEA-Eingriffe jährlich</li> <li>○ Betreuung von CTEPH-Patienten mit Pharmakotherapie</li> </ul>

Abk.: CTEPH = chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie; BPA = pulmonale Ballonangioplastie; PEA = pulmonale Endarteriektomie; PH = pulmonale Hypertonie

Neben der Antikoagulation besteht bei allen Patienten mit gesicherter CTEPH die Indikation für eine chirurgische oder endovaskuläre Wiedereröffnung der Lungenstrombahn. Die Wahl des Verfahrens hängt dabei in erster Linie von der Lokalisation der postembolischen Residuen ab. Sofern eine Operabilität gegeben ist, ist die pulmonale Endarteriektomie (PEA) die Standardtherapie zur Behandlung von Stenosen und Verschlüssen zentraler Lungenarterien bis auf Segmentniveau. Mit der PEA lassen sich bessere Ergebnisse als mit anderen Verfahren erzielen im Hinblick auf die Verbesserung der Hämodynamik und der klinischen Symptomatik. Obstruktionen kleinerer Lungenarterien mit einem Durchmesser von 2-5 mm können mit der pulmonalen Ballonangioplastie (*balloon pulmonary angioplasty*, BPA) dilatiert werden. Bei pulmonaler Mikrovaskulopathie hingegen steht die Vasodilatation mittels Pharmakotherapie im Vordergrund.

### Pulmonale Endarteriektomie

Die Therapieoption der ersten Wahl mit kurativem Ansatz ist die pulmonale Endarteriektomie (PEA), die mittlerweile weltweit in spezialisierten chirurgischen Zentren als CTEPH-Therapiestandard etabliert ist (216, 437, 448). Grundlage der Indikationsstellung in einer interdisziplinären Konferenz ist eine Bildgebung mit ausgezeichneter Qualität. Dieses Vorgehen verbessert das Identifizieren relevanter Pathologien in segmentalen und subsegmentalen Gefäßen, bei denen eine operative Sanierung indiziert ist. Der Erfolg der Operation ist abhängig vom lokalen Befund, der in 4 Typen nach Jamieson eingeteilt wird (468). Je zentraler die Läsionen, desto größer die Erfolgsaussicht. Diese morphologischen Kriterien sind wichtig, denn auch Patienten > 70 Jahre oder Patienten mit hohem PVR > 1.000 dyn $\times$ s $\times$ cm<sup>-5</sup> (d.h. > 12,5 Wood Units) können von einer PEA profitieren (469).



Bei Patienten mit Rechtsherzinsuffizienz infolge der CTEPH kommt es postoperativ oft zu einer Erholung der rechtsventrikulären Funktion (470). Bei komplizierter Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine nach PEA wurde der Einsatz einer veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung (VA-ECMO) etabliert (448). Eine Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik ist bereits kurz nach der Operation zu beobachten (311), auch wenn die klinische Erholung meist etwas verzögert (3-12 Monate) eintritt. Obwohl die PEA großes kuratives Potential hat (471), verbleibt eine PH in bis zu 50% der Fälle (437).

Um CTEPH-Patienten mit persistierender oder progredienter pulmonaler Hypertonie nach PEA zu identifizieren, wird eine Nachsorge mittels 6-Minuten-Gehtest bzw. Spiroergometrie, Bildgebung und RH-Katheter innerhalb des ersten postoperativen Jahres empfohlen (448). Bei symptomatischen Patienten mit persistierender oder progredienter PH nach PEA stehen die perkutane pulmonale Ballonangioplastie (BPA) bzw. die medikamentöse Therapie mit Riociguat zur Verfügung.

### **Pulmonale Ballonangioplastie**

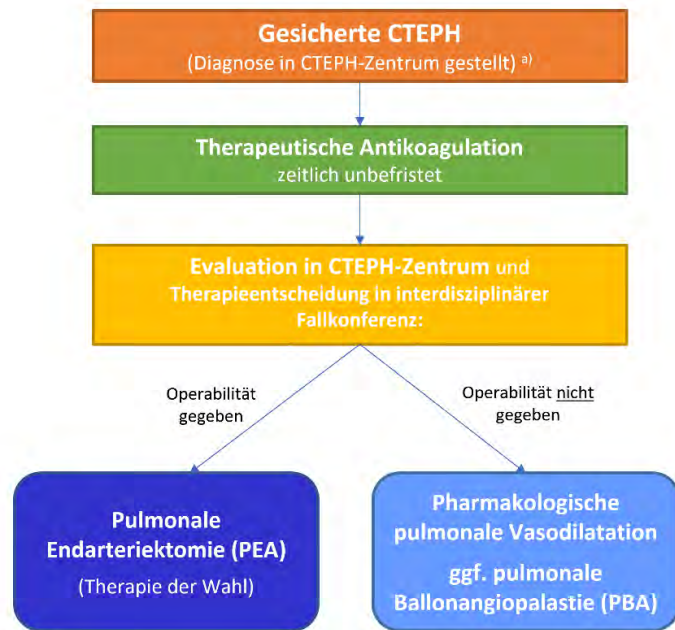
Die perkutan durchgeführte BPA ist ein katheterbasiertes Verfahren, bei dem das Lumen und damit die Perfusion subsegmentaler Äste der Pulmonalarterien möglichst wiederhergestellt werden soll. Die BPA ist eine wichtige Therapieoption für CTEPH-Patienten, bei denen eine PEA nicht indiziert (bzw. nicht möglich) ist oder eine PH nach PEA persistiert (472, 473). Eine entscheidende Rolle für Erfolg und Prognose spielt die korrekte Patientenselektion. In Studien konnte durch eine Ballonangioplastie – meist in mehreren Sitzungen – eine signifikante Verbesserung von Dyspnoe, körperlicher Belastbarkeit, pulmonaler Hämodynamik, RV-Funktion und ventilatorischer Effizienz erreicht werden (448). Die BPA-assoziierte Mortalität betrug in französischen und japanischen Beobachtungen ca. 4% (474, 475). Bei Patienten mit einem mPAP > 35 mmHg bzw. mit PVR > 4 Wood Units konnte eine pulmonalvasodilatatorische PH-Therapie (Riociguat) vor und begleitend zwischen den Interventionen das Risiko für einen Reperfusionsschaden signifikant vermindern (448, 476, 477).

Die BPA sollte nur in spezialisierten CTEPH-Zentren (d.h. > 30 Patienten bzw. > 100 BPA-Eingriffe pro Jahr) durchgeführt werden. Aus Verlaufsbeobachtungen über 8 Jahre ist bekannt, dass Sicherheit und Nutzen der BPA einerseits vom Schweregrad der CTEPH zum Zeitpunkt der Intervention abhängen und andererseits mit der Erfahrung des Zentrums korrelieren (437, 448, 474). Der Stellenwert der BPA im Therapiealgorithmus und die Langzeitprognose nach BPA sind noch in weiteren Studien mit größeren Patientenkollektiven und längeren Beobachtungszeiträumen zu klären (448).

Zu beachten ist, dass es sich bei der CTEPH um eine duale Gefäßerkrankung der proximalen und peripheren Pulmonalgefäße handelt. Die verschiedenen Therapieoptionen (Abb. 3.5) sollten individuell in einem Zentrum mit entsprechender Expertise gegeneinander abgewogen werden. Auch kombinierte Therapien mit PEA, BPA und pharmakologischer Vasodilatation sind denkbar. Eine therapeutische Antikoagulation soll auch nach erfolgreicher Behandlung zeitlich unbefristet fortgesetzt werden.

### **Pharmakologische pulmonale Vasodilatation**

Bei Patienten, die sich nicht für eine PEA eignen, die nach PEA – oder selten nach BPA – eine persistierende, postoperativ rezidivierende oder progrediente PH aufweisen oder als „bridging“ zu einer geplanten PEA oder BPA sind pharmakologische Therapien mit Wirkstoffen zur gezielten pulmonalen Vasodilatation bzw. zum Remodeling zu prüfen.



Abk.: BPA: Pulmonale Ballonangioplastie; CTEPH: chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie; PEA: Pulmonale Endarteriektomie. <sup>a1</sup> Patienten mit CTEPD kommen im Einzelfall ebenfalls für diese Vorgehensweise in Betracht.

**Abb. 3.5: Therapie der CTEPH**

Bisher liegen 5 prospektive Studien vor, in denen eine pharmakologische Therapie bei CTEPH-Patienten untersucht wurde, wenn eine PEA nicht indiziert war oder eine PH nach PEA fortbestand (448). Von den untersuchten Wirkstoffen Sildenafil, Bosentan, Riociguat, Macitentan und Treprostinil sind aktuell in Deutschland für inoperable oder persistierende bzw. rezidivierende CTEPH nur Riociguat p.o. und Treprostinil s.c. zugelassen. Kürzlich erreichte Selexipag bei CTEPH-Patienten ohne PEA-Indikation in einer japanischen multizentrischen Studie eine signifikante Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik, jedoch ohne Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit (478). Eine größere prospektive Studie mit Selexipag im Therapiearm befindet sich noch in der Rekrutierungsphase. PDE-5-Inhibitoren bzw. Endothelinrezeptorantagonisten in Monotherapie oder Kombination mit zugelassenen Wirkstoffen sind bisher nicht ausreichend in randomisierten Studien untersucht.

Aktuell rechtfertigt die Datenlage keine medikamentöse Therapie bei CTEPH-Patienten mit Indikation zur PEA (448). Als Überbrückung bis zur PEA erhielten Patienten in zwei kleinen prospektiven Studien mit Bosentan, einer retrospektiven Analyse mit Epoprostenol, einer größeren retrospektiven Studie mit zielgerichteter PH-Therapie oder wurden im Rahmen des *International CTEPH-Register* analysiert. Die postoperative Hämodynamik nach PEA war bei Patienten mit und ohne präoperativer Pharmakotherapie vergleichbar. Vielmehr gab es Hinweise auf eine Verzögerung der PEA bzw. auf eine gesteigerte perioperative Mortalität bei behandelten Patienten (448).

## Rehabilitation

Infolge einer LE berichten Patienten oftmals von einer eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit. Hier kann neben organischen Ursachen auch die mentale/psychologische Situation der Patienten eine wichtige Rolle spielen. Mittels Spiroergometrie lassen sich die Ursachen einer reduzierten Belastbarkeit oder Belastungsdyspnoe in vielen Fällen differenzieren (479). Insbesondere kann eine Dekonditionierung als häufige Ursache einer Belastungsdyspnoe bei Patienten nach akuter LE erkannt werden und damit Kandidaten für ein spezialisiertes Rehabilitationsprogramm identifiziert werden (305, 480).

Ein Rehabilitationsprogramm soll unter Aufsicht von PH-Experten mit individuell angepassten Übungen für die oftmals schwer kompromittierten Patienten erfolgen (437). Voraussetzung für den Einschluss in ein spezialisiertes Trainingsprogramm sind unter anderem eine optimierte medikamentöse Therapie und ein stabiler funktioneller Zustand (311). In der bisher größten prospektiven Studie in 11 Zentren mit 129 Patienten mit medikamentöser Therapie bei PH bzw. CTEPH konnten die Sicherheit, Durchführbarkeit und Effektivität eines stationär eingeleiteten, standardisierten Rehabilitationsprogramms bestehend aus körperlichem und mentalem Training gezeigt werden (480, 481).

Im Anschluss an PEA oder BPA wird ein intensiv überwacht Rehabilitationsprogramm mit niedriger Übungsintensität bereits als Standard angesehen (437, 482).

### **Empfehlung 3.26**

Patienten mit chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie sollen in einem spezialisierten Zentrum interdisziplinär evaluiert werden, um die Indikation zur pulmonale Endarteriektomie, pulmonalen Ballonangioplastie und/oder Pharmakotherapie festzulegen. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

### **Empfehlung 3.27**

Patienten mit gesicherter chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie sollen eine zeitlich unbefristete therapeutische Antikoagulation erhalten. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

Bei CTEPH-Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom sollte eine Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten erfolgen. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

### **Empfehlung 3.28**

Patienten mit chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) mit fibrotisch-stenosierenden Veränderungen der Pulmonalarterien, die chirurgisch erreichbar sind, sollen – sofern eine Operabilität gegeben ist – einer pulmonalen Endarteriektomie (PEA) zugeführt werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

Für CTEPH-Patienten mit peripheren bzw. distal gelegenen Obstruktionen, bei denen ein operatives Vorgehen nicht möglich ist oder bei denen eine pulmonale Hypertonie nach einer PEA persistiert, sollte die Indikation für eine pulmonale Ballonangioplastie (BPA) geprüft werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

### **Empfehlung 3.29**

Bei Patienten mit chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) und Indikation zur pulmonalen Ballonangioplastie (BPA) sollte in Abstimmung mit dem durchführenden Zentrum die Indikation für eine pharmakologische pulmonale Vasodilatation geprüft werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

**Empfehlung 3.30**

Symptomatische Patienten mit chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) ohne Indikation für eine pulmonale Endarteriektomie (PEA) oder mit fortbestehender pulmonaler Hypertonie nach PEA sollen eine Pharmakotherapie mit pulmonalen Vasodilatoren erhalten. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

**Empfehlung 3.31**

Eine Rehabilitation von Patienten mit inoperabler chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) bzw. nach chirurgischer oder endovaskulärer Therapie sollte in spezialisierten Einrichtungen erfolgen. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

**3.4.2 Chronische thromboembolische Lungenerkrankung**

Die CTEPD ist definiert als chronische Obstruktion des pulmonalen Gefäßsystems mit normalem mPAP in Ruhe, aber mit eingeschränkter körperlicher Belastbarkeit, die zumindest teilweise auf einer erhöhten Totraumventilation oder einer belastungsinduzierten PH, d.h. erhöhte Steigerung im Verhältnis von mPAP zu Herzzeitvolumen ( $>3$  mmHg/l/min) unter Belastung, beruht (439, 450). Bevor die Diagnose einer CTEPD gestellt und eine entsprechende Therapie eingeleitet wird, sind andere Ursachen einer körperlichen Belastungseinschränkung (z.B. restriktive oder obstruktive Ventilationsstörung, dysfunktionelle Atmung, Dekonditionierung, linksventrikuläre Dysfunktion, Herzvitium) auszuschließen.

Bei Patienten mit CTEPD sind bei Belastung die rechtsventrikuläre kontraktile Reserve und die Zunahme der rechtsventrikulären Ejektionsfraktion reduziert (458, 483). Im Vergleich zu Gesunden kann die Totraumventilation bei Patienten mit CTEPD bereits in Ruhe gering erhöht sein und unter Belastung nur unzureichend abnehmen. Als Ausdruck dieser ineffizienten Ventilation zeigen CTEPD-Patienten eine erhöhte Steigerung im Verhältnis von Atemminutenvolumen zu  $\text{CO}_2$ -Abgabe (VE/ $\text{VCO}_2$  slope) und einen erniedrigten endtidalen  $\text{CO}_2$ -Partialdruck (PET $\text{CO}_2$ ) unter Belastung (458, 479, 483, 484). Diese Reaktionsmuster können in der Spiroergometrie zuverlässig erkannt und gleichzeitig mögliche andere Ursachen der Dyspnoe und Belastungseinschränkung (z.B. COPD oder Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion (HFpEF) abgegrenzt werden (479). Daher ist die Spiroergometrie bei der Abklärung von Patienten mit Verdacht auf CTEPD bzw. CTEPH neben der EchoKG, CTPA, MR-Angiografie bzw. V/Q-Szintigrafie zur Differentialdiagnose wichtig (437).

Die Differenzierung zwischen Patienten mit CTEPD und CTEPH gelingt durch Bestimmung der pulmonalen Hämodynamik und wird ggf. unterstützt durch Befunde einer Dual-Energy-CTPA. Bei vergleichbarer Obstruktion der zentralen Pulmonalgefäße durch intravasal postembolische Residuen (narbig-fibrotischem Restmaterial) waren bei 40 CTEPD-Patienten signifikant weniger Areale mit Mosaikperfusionsmuster und weniger Bereiche mit Perfusionsausfällen als bei 45 CTEPH-Patienten (485).

Die optimale Therapiestrategie bei CTEPD ist bislang unklar. Da CTEPD-Patienten einen Progress zur CTEPH zeigen können, ist zumindest eine regelmäßige Reevaluation empfohlen.

## 4. Umfelddiagnostik

Zur Umfelddiagnostik werden Untersuchungen gezählt, die geeignet sind, die zur Entstehung eines thromboembolischen Geschehens beitragende Faktoren zu identifizieren. Diese haben in der Regel keinen Einfluss auf die Initial- und Akuttherapie einer tiefen TVT oder LE, können aber für die Abschätzung des Rezidivrisikos und die Frage der Beendigung oder Fortführung einer Antikoagulationstherapie von Bedeutung sein (5. Antikoagulationsdauer und Sekundärprophylaxe).

### 4.1 Thrombophilie-Screening

#### 4.1.1 Grundsätzliche Überlegungen und Indikationen

Das Wort Thrombophilie bezeichnet angeborene oder erworbene Störungen der Blutgerinnung, die mit einem erhöhten Risiko einhergehen, thromboembolische Ereignisse zu entwickeln (486). Es wird seit Jahren kontrovers diskutiert, bei welchen Patienten nach einem VTE-Ereignis ein Thrombophilie-Screening sinnvoll ist. Mit der Testung auf eine Thrombophilie im Nachgang einer stattgehabten VTE können grundsätzlich unterschiedliche Zielsetzungen verfolgt werden wie die Klärung potenzieller Ursachen, die zum VTE-Ereignis beigetragen haben, die Festlegung der akuten Behandlungsstrategie, die Abschätzung des Risikos für Rezidiv-VTE-Ereignisse und davon abgeleitet die Indikationsstellung für geeignete sekundärpräventive Maßnahmen. Ausdrücklich nicht Gegenstand dieser Leitlinie ist die ungeklärte Diskussion, ob und ggf. wann ein Thrombophilietestung bei Personen ohne stattgehabte VTE (z.B. zur Risikoeinschätzung vor Hormontherapie) oder im Rahmen arterieller Thromboembolien sinnvoll ist.

Einigkeit besteht darüber, dass ein Thrombophilie-Screening nur dann sinnvoll ist, wenn sich aus dem Ergebnis therapeutische Konsequenzen ableiten lassen (486, 487). Nur in wenigen Fällen kann die Kenntnis einer Thrombophilie die Wahl des Antikoagulans oder die Intensität der Antikoagulation beeinflussen (z.B. APS, Antithrombinmangel), weswegen eine entsprechende Abklärung in der Phase der Initial- und Erhaltungstherapie einer VTE in der Regel entbehrlich ist (488). Gegen Ende der Erhaltungstherapie steht hingegen die Entscheidung an, ob eine medikamentöse Sekundärprophylaxe angestrebt werden soll und wenn ja, ob diese in Therapiedosis oder in reduzierter Dosis (sog. Niedrigdosis) mit Apixaban oder Rivaroxaban möglich ist.

Wird bereits aufgrund der Vorgeschichte oder wegen persistierender Risikofaktoren (z.B. aktive Tumorerkrankung) die Indikation zu einer Fortführung der Antikoagulation gestellt, wird die Kenntnis einer Thrombophilie ohne Konsequenz bleiben. Gleichermaßen soll auf eine Testung verzichtet werden, wenn das VTE-Ereignis in Zusammenhang mit einem starken transienten Risikofaktor (z.B. Operation oder Trauma) aufgetreten ist und eine prolongierte Antikoagulation ohnehin nicht in Betracht gezogen wird.

Ein Thrombophilie-Screening kann hingegen sinnvoll sein für Patienten, bei denen die Entscheidung für oder gegen eine prolongierte Antikoagulation unklar ist bzw. bei denen die Kenntnis einer Thrombophilie Einfluss auf die Dauer und Intensität der Antikoagulation oder die Art des Antikoagulans hat. Im klinischen Alltag werden oftmals Patienten mit VTE-Manifestation in jungen Jahren, solche mit spontanen Ereignissen, Rezidiv-VTE oder atypischer Thromboselokalisation sowie Patienten mit positiver Familienanamnese einem Thrombophilie-Screening zugeführt.

Bislang fehlen adäquat durchgeführte prospektive Management-Studien und damit die Evidenz dafür, dass ein Thrombophilie-Screening von Nutzen ist und aus der Kenntnis einer Thrombophilie abgeleitete Konsequenzen VTE-Rezidive verhindern (486, 489, 490). Die einzige RCT, die Patienten nach einer ersten VTE auf die Durchführung eines Thrombophilie-Screenings versus keine Testung randomisierte mit dem Ziel, das Langzeit-Outcome zwischen beiden Gruppen zu vergleichen, wurde

wegen mangelnder Rekrutierung vorzeitig beendet (491). Insofern sollte im Einzelfall entschieden werden, ob ein Thrombophilie-Screening sinnvoll ist. Hierbei sind auch potenzielle Nachteile (z.B. Verunsicherung von Patienten und Angehörigen, versicherungsrechtliche Konsequenzen und mit einer ergebnisabhängigen Therapiemaßnahme verbundene Risiken) zu berücksichtigen.

Das VTE-Risiko wird durch die verschiedenen Thrombophilien in sehr unterschiedlichem Maß erhöht. Es ist inzwischen etabliert, zwischen schweren (*high-risk*) und milden (*low-risk*) Thrombophilien zu unterscheiden (Tab. 4.1). Die milden Thrombophilien haben in der Regel einen geringen Einfluss auf das VTE-Rezidivrisiko. Insgesamt scheint zu gelten, dass die relative Risikoerhöhung für ein erstes VTE-Ereignis höher ist als für VTE-Rezidive. Allerdings sollte das relative Risiko nicht allein, sondern immer in Kenntnis des absoluten Risikos bewertet werden. Während das absolute Risiko für Personen ohne vorausgegangene VTE gering ist (VTE-Inzidenz 0,1-0,2% pro Jahr in der Normalbevölkerung), liegt nach einer ersten proximalen TVT und/oder LE das VTE-Rezidivrisiko nach Beendigung der Antikoagulation deutlich höher (kumulatives VTE-Rezidivrisiko 8-13% im ersten Jahr) (492, 493). Somit kann auch ein geringeres relatives Risiko bei höherem absolutem Risiko von Relevanz sein.

**Tab. 4.1: Thrombophilie-Häufigkeit und relatives Risiko bei VTE und Rezidiv-VTE (494–499)**

Thrombophilie	Prävalenz (%)		Relatives Risiko	
	Normalbevölkerung	VTE-Patienten	Erst-VTE	Rezidiv-VTE (ohne AK)
<b>Schwere Thrombophilie (<i>high-risk</i>)</b>				
Antiphospholipid-Syndrom	1-5	2-7%	5-33	1,8-4,5
Antithrombin-Mangel	0,02-0,2	1	4-50	2,5 (?)
Protein C-Mangel	0,2-0,4	3	15	2,5 (?)
Protein S-Mangel	0,03-0,1	2	5-10	2,5 (?)
FVL-Mutation, homozygot	0,02	1,5	40-80	(?)
PT-G20210A-Mutation, homozygot	0,02	<1	20-30	(?)
<b>Milde Thrombophilie (<i>low risk</i>)</b>				
FVL-Mutation, heterozygot	5	20	5-7	1,5
PT-G20210A-Mutation, heterozygot	2	6	3-4	1,5
Persistierende Faktor-VIII-Erhöhung	-	-	5	1,5 (?)
Blutgruppe A, B oder AB („non-0“)	55-57	75	2	2

Abk.: FVL = Faktor-V-Leiden; PT = Prothrombin, VTE = venöse Thromboembolie.

#### Empfehlung 4.1

Ein Thrombophilie-Screening soll bei Patienten mit venöser Thromboembolie nur dann durchgeführt werden, wenn sich aus dem Ergebnis therapeutische Konsequenzen ableiten lassen. (Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens)



### 4.1.2 Umfang der Testungen

An das Vorliegen einer *hereditären Thrombophilie* sollte insbesondere gedacht werden bei VTE-Manifestation bei jungen Erwachsenen und bei positiver Familienanamnese – insbesondere, wenn VTE-Ereignisse bei erstgradigen Verwandten ohne starke Triggerfaktoren aufgetreten sind. Eine hereditäre Thrombophilie lässt sich wesentlich häufiger bei jungen VTE-Patienten nachweisen als bei älteren Menschen.

Im Rahmen eines Thrombophilie-Screenings sollte nur auf Thrombophilien untersucht werden, für die ein Zusammenhang mit dem Auftreten von VTE-Ereignissen als gesichert gelten kann (500, 501). Zu den klassischen hereditären Thrombophilien zählen:

- Genanalytik auf eine Faktor-V-Leiden-Mutation (ggf. vorausgehende Testung auf APC-Resistenz als nicht-genetisches Screeningverfahren)
- Genanalytik auf Prothrombin-G20210A-Mutation
- Messung der Antithrombin-Aktivität
- Messung der Protein-C-Aktivität
- Messung der Menge an freiem Protein S bzw. der Protein-S-Aktivität

Während die Gendiagnostik als zuverlässig gilt, sollte die Diagnose eines hereditären Mangels an Antithrombin, Protein C oder Protein S nie aufgrund eines einzelnen funktionellen Tests gestellt werden. Präanalytische Fehler, physiologische Schwankungen, aber auch zahlreiche Ursachen für sekundäre Mangelzustände sind hier zu bedenken, zumal die sekundären Mängel wesentlich häufiger vorkommen als hereditäre Defekte (500). Es ist zu beachten, dass nach Gendiagnostikgesetz (GenDG) eine genetische Analyse nur nach ärztlicher Aufklärung über die Bedeutung und Tragweite der Untersuchung und schriftlicher Einwilligung des Patienten durchgeführt werden darf. Auch soll dem Patienten – insbesondere bei auffälligem Untersuchungsbefund – eine genetische Beratung angeboten werden, die nur von Ärzten mit Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung durchgeführt werden darf.

An das Vorliegen eines APS sollte gedacht werden bei spontanen VTE-Ereignissen bei jungen Patienten (< 50 Jahre), atypischer venöser Thromboselokalisation (z.B. Viszeralvenenthrombose, VVT) und bei auffälligen VTE-Verläufen mit VTE-Progression trotz adäquater Antikoagulation und anzunehmender Therapieadhärenz. Darüber hinaus kann die Koinzidenz der VTE mit weiteren akuten oder stattgehabten Thrombosen der arteriellen und/oder kapillären Strombahn, Komplikationen in einer Schwangerschaft (z.B. Aborte, Präeklampsie, Plazentainsuffizienz), Autoimmunerkrankungen (z.B. systemischer Lupus erythematodes) oder nicht anders zu erklärenden Laborauffälligkeiten (z.B. Thrombozytopenie, aPTT-Verlängerung) hinweisend sein für das Vorliegen eines APS (502). Wird eine Diagnostik auf Antiphospholipid-Antikörper veranlasst, dann sollen immer alle drei diagnostisierbaren Antikörpertypen bestimmt werden (503). Dazu gehören:

- Lupusantikoagulanzen
- anti-Cardiolipin-Antikörper vom IgG- und IgM-Typ
- anti-beta-2-Glykoprotein-I-Antikörper vom IgG- und IgM-Typ

Positive Tests bedürfen einer Wiederholungstestung, da entsprechend internationaler Diagnosekriterien nur bei Antikörperpersistenz über mindestens 12 Wochen die Diagnose eines APS gestellt werden darf (504).

Im Einzelfall können auch weitere Gerinnungsparameter (z.B. Faktor VIII, Fibrinogen, D-Dimere, Prothrombinfragmente) oder die Blutgruppeneigenschaften A, B und AB zur Abschätzung des Rezidivrisikos herangezogen werden (495, 496). In begründeten Verdachtsfällen kann außerdem eine JAK2V617F-Mutationsdiagnostik zum Nachweis einer Polycythaemia vera oder essenziellen

Thrombozythämie, eine Flowzytometrie zum Nachweis einer paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) oder die Bestimmung von Homocystein zum Nachweis einer Hyperhomocysteinämie sinnvoll sein.

Auf die Bestimmung von genetischen Polymorphismen (z.B. der Gene der Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) oder des Plasminaktivator-Inhibitors (PAI)) und Gerinnungsfaktoren mit fraglicher klinischer Relevanz soll hingegen verzichtet werden.

#### Empfehlung 4.2

Bei Patienten mit venöser Thromboembolie sollen in die Entscheidung für oder gegen ein Thrombophilie-Screening immer das Patientenalter, die Familienanamnese, weitere klinische Umstände (z.B. Vorliegen von Triggerfaktoren, Komorbiditäten, Laborauffälligkeiten) und der Patientenwille mit einbezogen werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

### 4.1.3 Einflussfaktoren und Zeitpunkt der Testung

Ein Thrombophilie-Screening in der Akutphase einer VTE ist in den meisten Fällen nicht sinnvoll, da bei ausgedehnten Thrombosen und durch den Einfluss von Antikoagulanzen einige Gerinnungsteste verfälscht werden können bzw. unnötig wiederholt werden müssten (500, 505). Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, ist es wichtig, den Einfluss der einzelnen antithrombotischen Substanzen auf die verschiedenen Tests bzw. Parameter zu kennen (Tab. 4.2) oder eine Testung erst durchzuführen, nachdem die Antikoagulation beendet wurde. Soll eine Testung unter fortgeführter Antikoagulation erfolgen, sollte eine NMH- oder DOAK-Therapie zumindest für 48-72 h zu pausiert werden, um eine valide Bewertung der Testergebnisse zu gewährleisten. Von einer solchen Therapiepause ist in den ersten 4 Wochen nach Diagnosestellung wegen des hohen Rezidiv- und LE-Risikos in dieser Phase abzuraten. Eine Therapiepause gegen Ende der Erhaltungstherapie, wenn die Frage nach der Notwendigkeit einer Sekundärprophylaxe geklärt werden soll, ist hingegen in den meisten Fällen vertretbar. Alternativ kann eine relevante DOAK-Restwirkung in der Plasmaprobe durch Zusatz spezieller Kohle-Reagenzien (z.B. DOAC-Stop®, DOAC-Remove®) eliminiert werden (505–507).

#### Empfehlung 4.3

Ein Thrombophilie-Screening sollte nicht in der Akutphase einer VTE und idealerweise nicht unter Antikoagulanzeinfluss erfolgen, sondern in der Erhaltungsphase, wenn ein Pausieren oder Absetzen der Antikoagulation möglich ist, oder nach Beendigung der Antikoagulation. (*Empfehlungsstärke: ↓, starker Konsens*)

#### Empfehlung 4.4

Um Fehlinterpretationen zu vermeiden, soll die Diagnose eines Antiphospholipid-Syndroms bzw. eines hereditären Antithrombin-, Protein C- oder Protein S-Mangels durch einen Arzt mit spezieller hämostaseologischer Expertise bestätigt werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

**Tab. 4.2: Thrombophilie-Screening und Einfluss von akuter VTE und Antikoagulanzen auf die Testergebnisse (500, 505)**

	Akute VTE	Heparin	VKA	DOAK
<b>Faktor-V-Leiden-Mutation</b>	kein Einfluss	kein Einfluss	kein Einfluss	kein Einfluss
<b>Prothrombin-G20210A-Mutation</b>	kein Einfluss	kein Einfluss	kein Einfluss	kein Einfluss
<b>APC-Ratio (APC-Resistenz)</b>	(?)	(?)	(↓)	↑
<b>Antithrombin-Aktivität</b>				
Faktor-IIa-basierter Assay	(↓)	↓	kein Einfluss	↑ (FII-Inhibitor)
Faktor-Xa-basierter Assay	(↓)	↓	kein Einfluss	↑ (FX-Inhibitor)
<b>Antithrombin-Antigen</b>				
Immunologischer Assay	(↓)	↓	kein Einfluss	kein Einfluss
<b>Protein-C-Aktivität</b>				
gerinnungs-basierter Assay	(↓)	kein Einfluss	↓↓	↑
chromogener Assay	(↓)	kein Einfluss	↓↓	kein Einfluss
<b>Protein-C-Antigen</b>				
Immunologischer Assay	(↓)	kein Einfluss	↓↓	kein Einfluss
<b>Protein-S-Aktivität</b>				
gerinnungs-basierter Assay	(↓)	kein Einfluss	↓↓	↑
chromogener Assay	(↓)	kein Einfluss	↓↓	kein Einfluss
<b>Freies /Gesamt-Protein S-Antigen</b>				
Immunologischer Assay	(↓)	kein Einfluss	↓↓	kein Einfluss
<b>Lupusantikoagulanzen</b>				
DRVVT-Test	kein Einfluss	(?)	(↑)	↑↑
lupus-sensitive aPTT	kein Einfluss	(?)	(↑)	↑↑
<b>Anti-Cardiolipin-IgG/IgM</b>	kein Einfluss	kein Einfluss	kein Einfluss	kein Einfluss
<b>Anti-beta-2-Glykoprotein-I-IgG/IgM</b>	kein Einfluss	kein Einfluss	kein Einfluss	kein Einfluss

Abk.: aPTT = aktivierte partielle Thromboplastin-Zeit; DOAK = direktes orales Antikoagulans, DRVVT = Dilute Russel Viper Venom Time; VKA = Vitamin-K-Antagonist, VTE = venöse Thrombophilie, ↑ = falsch zu hohes Testergebnis, ↓ = falsch zu niedriges Testergebnis.

#### 4.1.4 Hereditäre Thrombophilie und Antikoagulation

Bei Patienten mit hereditärer Thrombophilie ist das Risiko für VTE-Rezidive höher als bei Patienten ohne Thrombophilie. Dies gilt insbesondere für Patienten mit schwerer Thrombophilie. Der Frage, ob DOAK VTE-Rezidive genauso effektiv bei Patienten mit Thrombophilie verhindern wie VKA, wurde in einer Metaanalyse nachgegangen (508). In diese wurden 8 RCTs einbezogen, die DOAK in der VTE-Therapie mit dem traditionellen Therapieregime aus NMH und VKA verglichen und dabei auch thrombophile Diathesen miterfassten. Im Hinblick auf alle Thrombophilien fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit von VTE-Rezidiven bei Patienten, die mit DOAK vs. Warfarin bei Patienten mit Thrombophilie (RR 0,70; 95%-KI 0,34-1,44; I<sup>2</sup>=0%). Auch bei Betrachtung der einzelnen thrombophilen Defekte und insbesondere der angeborenen Inhibitormängel (Antithrombin, Protein C, Protein S) ergab sich kein Signal für eine unterschiedliche Effizienz. Gleiches galt auch für das Auftreten von schweren und klinisch relevanten Blutungskomplikationen. Es sei darauf hingewiesen, dass in diesen Studien jeweils die volltherapeutische DOAK-Dosierung getestet

wurde. Ob eine Sekundärprophylaxe mit Apixaban oder Rivaroxaban in Niedrigdosis bei schwererer hereditärer Thrombophilie sicher ist, wurde bislang nicht untersucht.

#### 4.1.5 Antiphospholipid-Syndrom und Antikoagulation

Das APS ist eine autoantikörpervermittelte und somit eine erworbene Thrombophilie. Die Diagnose erfordert das Vorliegen klinischer und laborchemischer Kriterien. Die wichtigsten klinischen Manifestationen sind vaskuläre Thrombosen (*thrombotic* APS) und Schwangerschaftskomplikationen (*obstetric* APS) (Tab. 4.3) (504). Da Antiphospholipid-Antikörper gelegentlich auch nur passager (z.B. im Rahmen von Infekten) auftreten können, wird für die Diagnose eines APS eine wiederholte Testung und Nachweis einer Antikörperpersistenz über mindestens 12 Wochen gefordert.

**Tab. 4.3: Diagnosekriterien des Antiphospholipid-Syndroms (504)**

<b>Klinische Kriterien:</b>
<b>Vaskuläre Thrombosen:</b>
- Mindestens eine vaskuläre Thrombose innerhalb der arteriellen, venösen und/oder kapillären Strombahn
<b>Schwangerschaftskomplikationen:</b>
- $\geq$ ein Abort nach der 10. SSW mit morphologisch unauffälligem Fötus
- $\geq$ drei Aborte vor der 10. SSW bei Ausschluss mütterlicher chromosomaler oder hormoneller Störungen
- $\geq$ eine Geburt vor der 34. SSW infolge Eklampsie, schwerer Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz
<b>Laborchemisches Kriterien:</b>
- Nachweis von Lupusantikoagulanzen
- Mittel- bis hochtitrige Anticardiolipin-Antikörper vom IgG- oder IgM-Typ ( $> 40$ GPL oder MPL)
- Anti-beta-2-Glykoprotein-I-Antikörper vom IgG- oder IgM-Typ ( $> 99.$ Perzentile)

Abk.: SSW = Schwangerschaftswoche.

Bei APS mit thrombotischen Manifestationen erfolgt die Antikoagulation in Therapiedosis in der Regel zeitlich unbefristet. Aber auch unter Antikoagulationstherapie ist das Rezidivrisiko erhöht. Mit Zulassung der DOAK wurden zunehmend mehr Patienten mit Apixaban, Dabigatran, Edoxaban oder Rivaroxaban behandelt. Inzwischen liegen mehrere RCTs vor, die DOAK vs. VKA (Ziel-INR 2,0-3,0) bei Patienten mit APS verglichen haben (509–512). Eine Metaanalyse errechnete ein numerisch höheres Thromboembolierisiko unter DOAK im Vergleich zu VKA, allerdings war der Unterschied statistisch nicht signifikant (RR 4,08; 95%-KI 0,48-34,79) (513). Die TRAPS-Studie, die als einzige Studie Patienten mit APS und Nachweis von Lupusantikoagulanzen, anti-Cardiolipin- und anti-beta-2-Glykoprotein-I-Antikörpern (Tripelpositivität) einschloss und somit ausschließlich APS-Patienten mit sehr hohem Thromboserisiko erfasste, wurde vorzeitig beendet, weil im Rivaroxaban-Arm der kombinierte Endpunkt aus Thromboembolie, schwerer Blutung und vaskulärem Tod signifikant häufiger auftrat als im VKA-Arm (11/59 vs. 2/61;  $p=0,01$ ) (510). Bei den thrombotischen Ereignissen, die im Rahmen dieser Studie unter Rivaroxaban auftraten waren, handelte es sich um arterielle Thrombosen (Myokardinfarkt, Hirninfarkt), während in beiden Therapiearmen keine Fälle mit Rezidiv-VTE zu verzeichnen waren. Auch die ASTRO-APS-Studie, die Apixaban vs. Warfarin bei APS-Patienten verglich, wurde vorzeitig beendet bei niedrigen Rekrutierungszahlen ( $n=48$ ) und einer Häufung von Schlaganfällen im Apixaban-Arm (512).

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) warnte bereits 2019 in einem Rote-Hand-Brief vor dem Einsatz von DOAK bei Patienten mit APS und hohem Risiko für thromboembolische Komplikationen (514). In einer gemeinsamen Stellungnahme verschiedener deutscher Fachgesellschaften und Berufsverbände erfolgte eine differenzierte Bewertung der Studienergebnisse mit der Empfehlung, DOAK bei APS-Patienten mit Tripelpositivität bzw. arteriellen Thromboseereignissen nicht anzuwenden, während für Patienten mit VTE-Ereignissen in der Vorgeschichte ohne Nachweis von Lupusantikoagulanzen eine Behandlung mit DOAK durchaus als möglich erachtet wird (Tab. 4.4) (515). Wenn DOAK bei APS gegeben werden, sollte dies in der Therapiedosis Dosierung geschehen.

**Tab. 4.4: Antithrombotische Therapieoptionen bei Antiphospholipid-Syndrom in Abhängigkeit von der thrombotischen Manifestation und der Antiphospholipid-Antikörper-Diagnostik**

	DOAK-Therapie	VKA-Therapie
APS mit stattgehabter arterieller Thrombose	nicht empfohlen*	Mittel der Wahl, ggf. zusätzlich ASS
APS mit venösen Thrombosen und Tripelpositivität (d.h. Nachweis von LA, ACL und b2GPI)	nicht empfohlen*	Mittel der Wahl
APS mit venösen Thrombosen, Nachweis von ACL und/oder b2GPI und fehlendem Nachweis von LA	möglich	möglich
APS mit chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie	nicht empfohlen †	Mittel der Wahl

\* Es liegen Studien vor mit erhöhter thromboembolischer Ereignisrate (Myokardinfarkt, Schlaganfall) unter DOAK vs. VKA. † ESC/ERS-Leitlinienempfehlung bei fehlenden Vergleichsstudien in dieser Indikation. Abk.: APS = Antiphospholipid-Syndrom, DOAK = direktes orales Antikoagulans, LA = Lupusantikoagulans, ACL = anti-Cardiolipin-AK, b2GPI = beta-2-Glykoprotein-I-AK, VKA = Vitamin-K-Antagonist

#### Empfehlung 4.5

Bei venöser Thromboembolie auf dem Boden eines Antiphospholipid-Syndroms mit Tripelpositivität (d.h. Vorliegen von Lupusantikoagulanzen, anti-Cardiolipin- und anti-beta-2-Glykoprotein-I-Antikörpern) sollten vorzugsweise NMH und/oder Vitamin-K-Antagonisten zur Antikoagulation eingesetzt werden. (Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens)

## 4.2 Tumor-Screening

Bei Patienten mit Tumorerkrankungen kommt es etwa 8-mal häufiger zum Auftreten von VTE-Ereignissen als bei Nichttumorpatienten. Die kumulative Inzidenz, innerhalb von 12 Monaten nach Tumordiagnose ein VTE-Ereignis zu erleiden, beträgt etwa 2,3% im Vergleich zu 0,35% bei Patienten ohne Tumorerkrankung (516). Es ist davon auszugehen, dass bei etwa 10% bis zu 25% der Patienten mit akuter TVT zum Diagnosezeitpunkt ein Malignom bekannt ist oder (noch) unerkannt vorliegt (517–521).

Außerdem ist bei VTE-Patienten ein vermehrtes Auftreten von Malignomen innerhalb von 12 Monaten nach dem Indexereignis zu beobachten, und dies häufiger bei spontanem als bei risikoassoziiertem VTE-Ereignis (97, 522–525). In einer aktuellen Untersuchung lag die Rate neu diagnostizierter

Malignome in den ersten 2 Jahren nach einem spontanen VTE-Ereignis bei 8,5% und bei risikoassoziierter VTE immerhin noch bei 4,8% (522).

Einer akuten Venenthrombose kann somit eine Tumorerkrankung zugrunde liegen, bedingt durch eine paraneoplastische systemische Gerinnungsaktivierung und/oder eine lokale Gefäßkompression oder -infiltration. Dieses Zusammentreffen einer neu diagnostizierten VTE bei bis dato okkulten Tumorerkrankung ist insbesondere bei Patienten jenseits des 50. Lebensjahres deutlich gegenüber jüngeren Patienten erhöht (6,8% versus 1,0%) (524). Abhängig vom Umfang der Umfelddiagnostik zum VTE-Manifestationszeitpunkt, beträgt das Risiko eines bisher nicht erkannten Malignoms bei spontaner VTE 3-15% (522, 524–526).

Aus diesen Daten leitet sich die Frage ab, wann und wie intensiv bei einer neu diagnostizierten VTE nach einem zugrundeliegenden Malignom gesucht werden sollte. Bei Durchführung einer intensiven Tumorsuche werden deutlich mehr Malignome in einem lokalen bzw. lokoregionären Stadium mit potentiell kurativer Behandlungsmöglichkeit entdeckt, als wenn eine Tumordiagnostik erst nach Auftreten weiterer hinweisender klinischer Symptome durchgeführt wird (527, 528). Da prospektive RCTs zu Durchführung bzw. Unterlassung einer Tumorsuche bei VTE ethisch problematisch sind, bleibt der Wert einer Tumorsuche und ihrer Intensität bei diesen Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens des thromboembolischen Ereignisses für Lebensqualität und Lebenserwartung der betroffenen Patienten offen (524, 529). Etabliert hat sich die Empfehlung, in dieser Situation ein Tumorscreening anhand der alters- und geschlechtsspezifischen Früherkennungsmaßnahmen durchzuführen.


Eine prospektive RCT (530) untersuchte eine über diese routine-mäßige Abklärung („limitierte Tumorsuche“) hinausgehende „intensivierte“ Tumorsuche mittels zusätzlicher Abdomen- und Becken-CT-Untersuchung bei 854 vergleichsweise jungen Patienten (Altersdurchschnitt 54 Jahre) mit spontaner VTE. Signifikante Unterschiede in der Anzahl der mit beiden Strategien zeitnah diagnostizierten Malignome (3,2% vs 4,5%) und der Malignom-assoziierten Sterblichkeit (1,4% vs. 0,9%) ergaben sich nicht. Die Einbeziehung einer Positronenemissionstomografie mit <sup>18</sup>F-Fluor-Desoxy-Glucose (FDG-PET) zum Tumorscreening ergab im Vergleich zu einer Kontrollgruppe bei 399 randomisierten Patienten einen numerischen, aber nicht-signifikanten Unterschied (5,6% vs. 2,0% Malignome), wobei im 12-Monats-Follow-Up der FDG-PET Gruppe nur eine im Vergleich zu 9 neuen zusätzlichen Tumordiagnosen diagnostiziert wurde (531).

Vermutlich aufgrund des allgemein zunehmenden Bewusstseins für den Zusammenhang zwischen VTE und Krebserkrankung ist die Rate „okkulten“ Malignome im ersten Jahr nach spontaner Index-VTE in aktuellen Auswertungen mit meist unter 5% niedriger als in älteren Auswertungen (532). Hintergrund dieser Beobachtung könnte sein, dass die früher nur in Ausnahmefällen durchgeführten Krebsvorsorgeuntersuchungen inzwischen seit längerem in den Leitlinien empfohlen und im Alltag auch überwiegend durchgeführt werden.

Der Zusammenhang zwischen VTE und Malignom ist bei Anamneseerhebung und Untersuchung von Patienten mit akuter VTE grundsätzlich zu beachten; der Umfang des Malignom-Screenings ist dabei im Einzelfall festzulegen. Allgemeine Akzeptanz besteht für die in Tab. 4.5 dargestellten Empfehlungen (533).



**Tab. 4.5: Umfelddiagnostik zur Suche nach Tumorerkrankungen bei venösen Thromboembolien unklarer Ätiologie**

<b>Empfehlungen für ein rationelles Tumor-Screening in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht</b> (in Anlehnung an die Krebsfrüherkennungsuntersuchungen der gesetzlichen Krankenversicherungen)			
<b>Für alle Patienten empfohlen</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sorgfältige Anamnese inkl. Familienanamnese</li> <li>• Komplette körperliche Untersuchung (inkl. Lymphknotenstatus und Untersuchung der Geschlechtsorgane)</li> <li>• Labor: Blutbild und maschinelles Differentialblutbild, Na, K, Ca, CRP, ALT/AST, LDH, AP, Urinstatus</li> <li>• Röntgen-Thorax in 2 E [sofern keine Schnittbildgebung wie CT/MRT oder PET-CT erfolgt (s.u.)]</li> <li>• Abdomen-Sonografie</li> </ul>	
 <b>Altersabhängig zunehmendes Untersuchungsprogramm zur Krebsfrüherkennung</b>	<i>Alter</i>	<i>Männer</i>	<i>Frauen</i>
	≥ 20 Jahre	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gynäkologische Abklärung: Gebärmutterhalsabstrich, Untersuchung der inneren und äußeren Geschlechtsorgane</li> </ul>
	≥ 35 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hautkrebscreening</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hautkrebscreening,</li> <li>• (HPV-Testung im Rahmen der gynäkologischen Abklärung)</li> </ul>
	≥ 45 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Digitale rektale Untersuchung mit Abtasten der Prostata (inkl. PSA), der regionären Lymphknoten und der äußeren Genitale</li> </ul>	
	≥ 50 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test auf okkultes Blut im Stuhl</li> <li>• Darmspiegelung (Koloskopie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test auf okkultes Blut im Stuhl</li> <li>• Mammografie-Screening</li> </ul>
	≥ 55 Jahre	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Darmspiegelung (Koloskopie)</li> </ul>
<b>Fakultative bzw. weiterführende Diagnostik (in begründeten Verdachtsfällen)</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Labor: z.B. Eiweißelektrophorese, spezifische Tumormarker</li> <li>• Bildgebung: Sonografie von Schilddrüse und Lymphknoten, CT-Thorax (insbes. bei Rauchern), CT-Abdomen, ggf. PET-CT.</li> </ul>	

**Empfehlung 4.6**

Eine zugrundeliegende Tumorerkrankung sollte bei venöser Thromboembolie, die spontan oder in Zusammenhang mit einem fraglichen Risikofaktor auftritt, in Betracht gezogen werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Bei der Abklärung auf ein möglicherweise zugrundeliegendes Malignom sollte sich die Auswahl der Diagnostik nach Anamnese sowie alters- und geschlechtsspezifischer Risikokonstellation richten sollte. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

**Empfehlung 4.7**

Falls im Rahmen der Diagnostik für eine Lungenembolie oder Thrombose eine CT- oder MRT-Diagnostik erfolgt, sollen die abgebildeten Umgebungsstrukturen im Hinblick auf ein malignes Geschehen mitbeurteilt werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

## 5. Antikoagulationsdauer und Sekundärprophylaxe

Während in der Initial- und Erhaltungstherapie der VTE die Notwendigkeit einer therapeutischen Antikoagulation zur Verhinderung von Thromboseprogression und symptomatischer LE unstrittig ist, ist im Anschluss zu entscheiden, ob die Antikoagulation zur VTE-Rezidivprophylaxe fortgesetzt werden sollte oder beendet werden kann (Abb. 5.1).

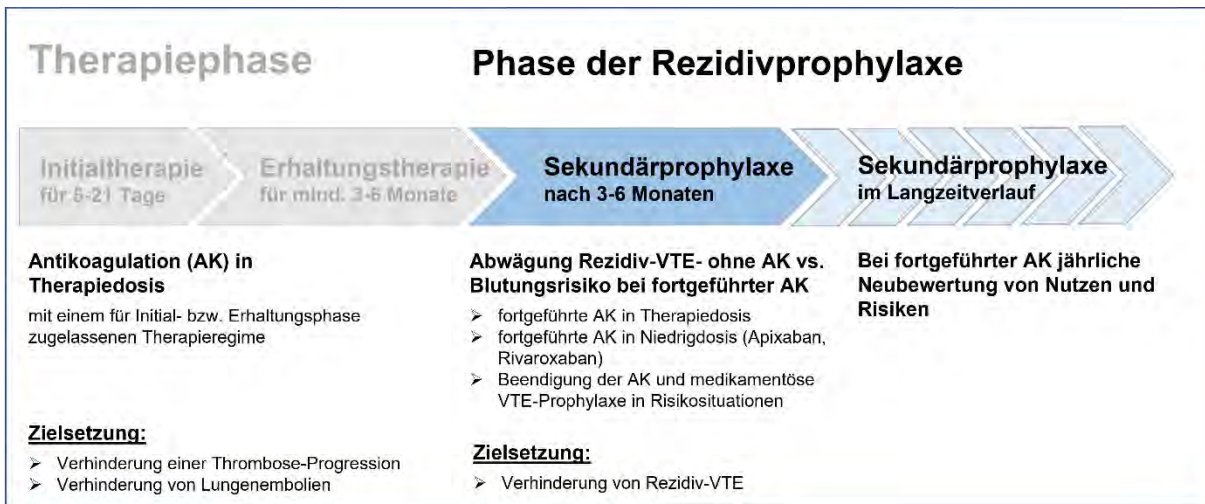


Abb. 5.1: Behandlungsphasen bei venöser Thromboembolie

Die Entscheidung über die Art, Intensität und Dauer einer Sekundärprophylaxe gehört zu den schwierigsten Entscheidungen in der Behandlung von VTE-Patienten, da mit jeder Entscheidung Risiken für den Patienten entstehen: die Beendigung einer Antikoagulation erhöht das VTE-Rezidivrisiko, während aus der Fortsetzung der Antikoagulation ein fortbestehend erhöhtes Blutungsrisiko resultiert. Beide Risiken – VTE-Rezidivrisiko und Blutungsrisiko – sind daher bei allen Entscheidungsprozessen für oder gegen einer verlängerte Sekundärprophylaxe gegeneinander abzuwägen. Dabei ist auch immer die Patientenpräferenz in die Therapieentscheidungen einzubeziehen. Im Folgenden werden die für die Entscheidungsfindung wesentlichen Aspekte in Abhängigkeit von der Manifestationsform und Ausdehnung der Index-VTE dargestellt.

### 5.1 Proximale Venenthrombose und Lungenembolie

In den letzten Jahren hat sich sowohl für Patienten mit proximaler TVT als auch für Patienten mit LE eine Antikoagulationsdauer von mindestens 3 Monaten in allen relevanten Leitlinien etabliert (216, 217, 310, 534), da eine Antikoagulationsdauer von weniger als 3 Monaten mit deutlich höheren Rezidivraten assoziiert ist (535, 536). Ausgedehnte Thromboembolien werden im klinischen Alltag häufig auch länger behandelt und dies insbesondere, wenn nach 3 Monaten noch eine hohe residuelle Thrombuslast nachweisbar ist, welche das Risiko eines VTE-Rezidivs erhöhen bzw. die Entstehung eines PTS begünstigen könnte (97, 537).

Nach 3-6 Monaten sind eine proximale TVT und/oder LE in der Regel ausreichend behandelt, und damit ist die Therapiephase (Initial- und Erhaltungstherapie) zunächst einmal abgeschlossen. Zu diesem Zeitpunkt muss geprüft werden, ob die Antikoagulation beendet werden kann, oder ob es

sinnvoll ist, sie noch für einen längeren Zeitraum im Sinne einer Sekundärprophylaxe fortzuführen und dann ggf. in der Dosierung anzupassen (217, 447, 503, 534, 538, 539). Die Entscheidung zu Art, Dosis und Dauer einer verlängerten Sekundärprophylaxe soll dabei auf der Abwägung des geschätzten individuellen Rezidivrisikos einerseits und des geschätzten individuellen Blutungsrisikos andererseits erfolgen unter zusätzlicher Berücksichtigung des Patientenwillens (540–542). Die Art der Abwägung ist zu diesem Zeitpunkt für Patienten mit proximaler TVT und/oder LE prinzipiell gleich.

### 5.1.1 Risiko für Rezidiv-VTE

In unselektierten Thrombosekollektiven beträgt das kumulative Rezidivrisiko nach einem ersten VTE-Ereignis und Beendigung der Antikoagulation 6,3% nach 3 Monaten, 8,0% nach 6 Monaten, 13% nach 1 Jahr, 23% nach 5 Jahren und 30% nach 10 Jahren (493). Es ist davon auszugehen, dass das Rezidivrisiko nach einer VTE in Zusammenhang mit einem transienten Risikofaktor (Trigger), der zum Zeitpunkt der Therapiebeendigung nicht mehr vorliegt, langfristig niedriger, jedoch bei Vorliegen von persistierenden Risikofaktoren höher ausfallen wird.

Zahlreiche Faktoren beeinflussen das Rezidivrisiko unterschiedlich stark. Neben den patienteneigenen Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Thrombophilie) sind die Charakteristika der vorausgegangenen VTE (Manifestationsform, Ausdehnung, Auslöser, klinischer Verlauf, Langzeitfolgen), Begleiterkrankungen (z.B. Malignom, Infektion, Autoimmunerkrankung) und Komedikationen (z.B. Hormontherapie) in die Abwägung einzubeziehen. Darüber hinaus können zusätzliche risikoerhöhende Begleitumstände (z.B. Adipositas, Varikosis, häufiges Reisen) vorliegen, welche allein keine verlängerte Sekundärprophylaxe rechtfertigen würden, aber in die Gesamtbeurteilung mit einbezogen werden sollten. Fast immer fließen daher mehrere objektive und subjektive Faktoren in die Entscheidungsfindung ein.


Ein Ampelsystem, das vor einigen Jahren durch das Aktionsbündnis Thrombose entworfen wurde und in modifizierter Form auch in aktuelle Leitlinien übernommen wurde, ermöglicht eine Einschätzung des Rezidivrisikos ([www.risiko-thrombose.de](http://www.risiko-thrombose.de)) (216). Diese sogenannte „Antikoagulationsampel“ stellt eine prinzipielle Orientierungshilfe dar, in welchen klinischen Situationen eine verlängerte Erhaltungstherapie durchgeführt, erwogen oder nicht durchgeführt werden sollte. Ausschlaggebend ist dabei die Einteilung der zur Index-VTE beigetragenen Risikofaktoren, wobei starke und schwache sowie persistierende und transiente Faktoren unterschieden werden. Im Rahmen der Erstellung dieser Leitlinie wurde das Ampelsystem angepasst (Abb. 5.2) und ergänzt durch einen Algorithmus (Abb. 5.3), der insbesondere für Patienten mit moderatem Rezidivrisiko eine differenziertere Vorgehensweise ermöglichen soll, in dem zusätzliche für das Rezidivrisiko des Patienten relevante Faktoren Berücksichtigung finden.

Da jeder Patient eine sehr individuelle Kombination von Risikofaktoren aufweist, ist eine strukturierte Vorgehensweise bei der Entscheidungsfindung für die Fortsetzung oder Beendigung der Antikoagulation nach Abschluss der Therapiephase sinnvoll.

#### 5.1.1.1 Sekundärpräventive Strategie bei hohem Rezidivrisiko

Wird das Rezidivrisiko aufgrund persistierender starker Risikofaktoren (z.B. aktive Tumorerkrankung, Antiphospholipid-Syndrom, schwere hereditäre Thrombophilie) oder bereits in der Vorgeschichte aufgetretener VTE-Ereignisse als hoch eingeschätzt (Rezidivrate > 8% pro Jahr; rote Kategorie im Ampelsystem), wird die Antikoagulation – soweit vertretbar – zeitlich unbefristet fortgesetzt, wobei die Fortführung in der Regel in der Therapiedosis erfolgt.





Risikofaktor bzw. Trigger bei Index-VTE	Rezidivrisiko nach Absetzen der Antikoagulation	Therapeutische Konsequenz
<b>Persistierende starke Risikofaktoren:</b> z.B. aktive TU-Erkrankung, Antiphospholipid-Syndrom, schwere hereditäre Thrombophilie, Rezidiv-VTE (ohne starken/reversiblen RF)	<b>hoch</b> (> 8%/Jahr)	<b>unbefristete Antikoagulation in Therapiedosis</b>
<b>Persistierende, schwache Risikofaktoren:</b> z.B. milde Thrombophilie, chronisch entzündliche Darmerkrankung, aktive Autoimmunerkrankung, Paresen der unteren Extremitäten	<b>moderat</b> (3-8%/Jahr)	<b>individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung nach 3-6 Monaten;</b>  <b>bei Entscheidung zur Fortführung der Antikoagulation Dosisreduktion erwägen (z.B. Apixaban, Rivaroxaban in „Niedrigdosis“)</b>
<b>Spontanes VTE-Ereignis ohne Risikofaktor/Trigger</b>		
<b>Transiente, schwache Risikofaktoren:</b> z.B. kleiner operativer Eingriff, Beinverletzung ohne Fraktur, Langstreckenreise > 6-8 h, Östrogentherapie, Schwangerschaft, Wochenbett	<b>gering</b> (< 3%/Jahr)	<b>zeitlich befristete Antikoagulation</b>
<b>Transiente, starke Risikofaktoren:</b> z.B. OP mit Vollnarkose > 30 min, Trauma mit Fraktur, KH-Aufenthalt mit Immobilisierung ≥ 3 Tage		

Abb. 5.2: Stratifizierung des Risikos für Rezidiv-VTE („Antikoagulationsampel“)

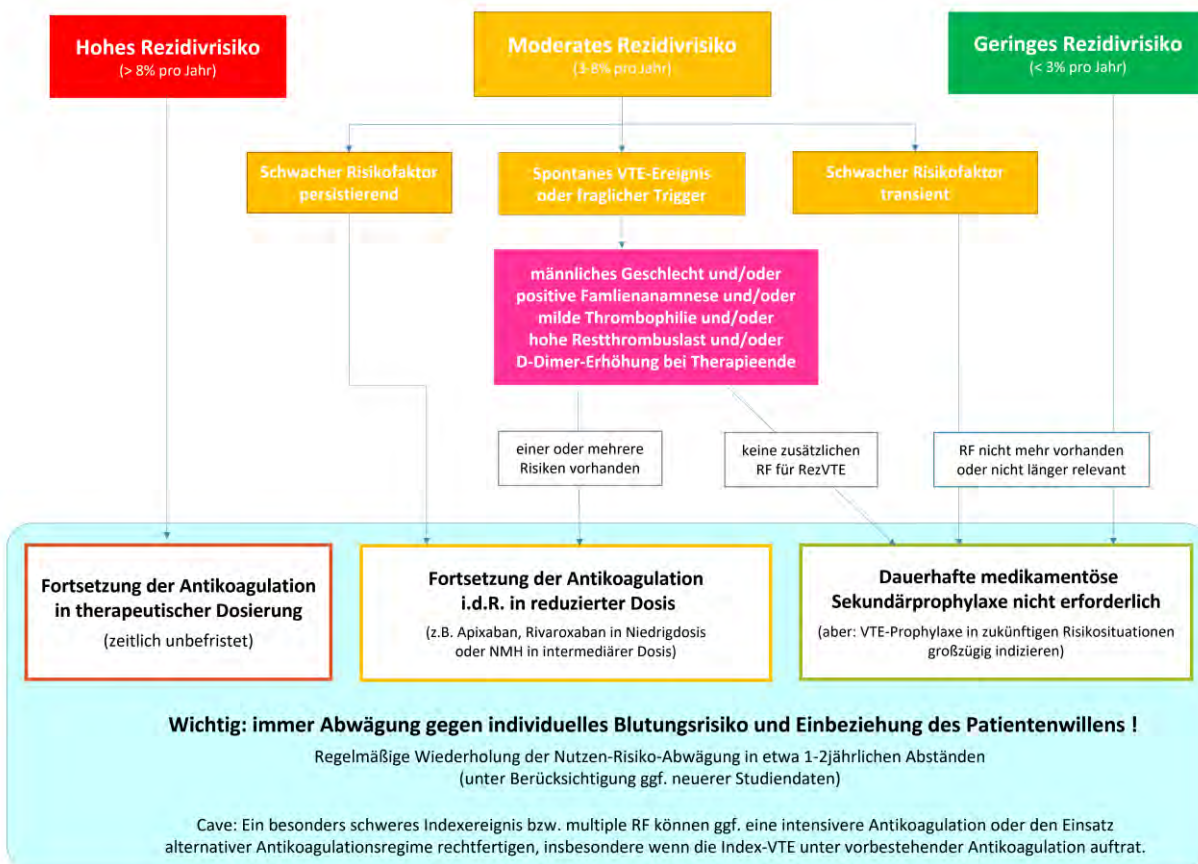


Abb. 5.3: Therapeutische Implikationen in Abhängigkeit des VTE-Rezidivrisikos

### 5.1.1.2 Sekundärpräventive Strategie bei moderatem Rezidivrisiko

Ein moderates Rezidivrisiko (Rezidivrate 3-8%; orange-gelbe Kategorie im Ampelsystem) haben Patienten, deren Index-VTE in Zusammenhang mit schwachen transienten oder persistierenden Risikofaktoren oder aber spontan (d.h. ohne identifizierbare Risikofaktoren oder Trigger) aufgetreten ist. Bei moderatem Rezidivrisiko ist eine Fortführung der Antikoagulation oft sinnvoll, allerdings ist der klinische Nutzen geringer und muss gemeinsam mit dem individuellen Blutungsrisiko und der Patientenpräferenz bewertet werden. Eine Fortsetzung der Antikoagulation sollte bei persistierendem schwachem Risikofaktor (z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankung) erwogen werden, sofern das Blutungsrisiko gering ist. Liegt hingegen ein erhöhtes Blutungsrisiko vor oder hat der Patient ein spontanes VTE-Ereignis erlitten, ist es sinnvoll, weitere Faktoren in die Bewertung des Rezidivrisikos aufzunehmen.

Hilfreich kann es sein, vor geplanter Beendigung der Antikoagulation die D-Dimere zu bestimmen, bei normwertigen D-Dimeren die Antikoagulation zu pausieren und 4 bzw. 12 Wochen später die D-Dimere nochmals zu bestimmen (543, 544). Patienten, die bereits unter laufender Antikoagulation erhöhte D-Dimere aufweisen, sowie Patienten, bei denen es nach Beendigung der Antikoagulation zu einem Anstieg der D-Dimere kommt, weisen in Einzelstudien wie in Metaanalysen ein erhöhtes Rezidivrisiko auf (545, 546). Etwa 40-50% aller Patienten weisen nach einer ersten spontanen proximalen TVT oder LE erhöhte D-Dimerwerte auf, was mit einem jährlichen Rezidivrisiko von 8,9% einherging im Vergleich zu 3,5% bei normwertigen D-Dimeren. Die Assoziation mit einem erhöhten Risiko für Rezidive ließ sich sowohl für Patienten ohne Thrombophilie (Hazard Ratio (HR) 2,4; 95%-KI 1,18-4,61) als auch für Patienten mit Thrombophilie nachweisen (HR 8,34; 95%-KI 2,72-17,43) (543). Trotz normwertiger D-Dimere weisen Männer mit 7,5% pro Jahr ein höheres VTE-Rezidivrisiko auf als Frauen (3,8% ohne Östrogeneinfluss). Das niedrigste jährliche Rezidivrisiko haben hingegen Frauen, bei denen das VTE-Ereignis unter Östrogeneinfluss aufgetreten und die die Östrogeneinnahme inzwischen beendet hatten (0,4%) (547). Prospektive Managementstudien zeigen zudem, dass die Wiederaufnahme einer Antikoagulation bei erhöhten D-Dimeren die VTE-Rezidivrate signifikant zu senken vermag (548–550). Zu bedenken ist bei dieser Vorgehensweise allerdings der logistische Aufwand, da zunächst ein Großteil der Patienten die Antikoagulation bei normwertigen D-Dimeren beendet und sich 4-12 Wochen später einer erneuten Testung unterziehen muss. Darüber hinaus sind die D-Dimere unspezifisch und finden sich nahezu regelhaft bei Tumorerkrankungen, Infektionen, chronisch-entzündlichen Erkrankungen oder in der Schwangerschaft. Insofern kann das D-Dimer einen additiven Nutzen in der Entscheidungsfindung haben, ist aber kein geeigneter Parameter, um die Entscheidung zur VTE-Sekundärprophylaxe einzig an diesem Biomarker auszurichten.

Patienten, die am Ende der Therapiephase nach proximaler TVT eine hohe Restthrombuslast aufweisen – meist definiert als eine mehr als 40%ige Verlegung des Venenquerschnitts – haben eine höhere VTE-Rezidivrate als Patienten mit vollständiger Rekanalisation ihrer ursprünglich thrombosierten Venen (551–553). Eine hohe Restthrombuslast bzw. eine residuelle Venenobstruktion (RVO) lässt sich 6 Monate nach proximaler TVT noch bei etwa 50-60% der Fälle nach spontaner proximaler TVT nachweisen. Dies geht einer Metaanalyse zufolge mit einem 1,3-fach erhöhten Risiko für ein VTE-Rezidiv einher (95%-KI 1,06-1,65) (537).

Eine RCT konnte zeigen, dass eine flexible Therapiedauer bis zu 12-24 Monaten bei hoher RVO mit einem geringeren Risiko für Rezidivthrombosen einhergeht als eine fixe Therapiedauer von 3-6 Monaten (adjustierte HR 0,64; 95%-KI 0,39-0,99) (554). In einer weiteren prospektiven Kohortenstudie wurde dieser Ansatz in Kombination mit einer D-Dimer-Testung bei Beendigung der Antikoagulation angewandt (549). Hier lag die jährliche Rezidivrate bei 3,0%, wenn bei flexibler Therapiedauer und negativen D-Dimeren die Antikoagulation beendet wurde. Bei erhöhten D-Dimeren wurde eine Wiederaufnahme der Antikoagulation empfohlen, was mit einer sehr niedrigen Rezidivrate einherging

(0,7% pro Jahr). Das höchste Rezidivrisiko hatten hingegen Patienten, die die Wiederaufnahme der Antikoagulation ablehnten trotz erhöhter D-Dimere (8,8% pro Jahr). Eine sequenzielle Strategie mit flexibler Therapiedauer, die sich am Ausmaß der Restthrombuslast orientiert und bei der vor Beendigung einer D-Dimer-Kontrolle erfolgt, scheint somit prognostische Vorteile zu bieten (555).

Während für Risikoindikatoren wie D-Dimer-Erhöhung bei Therapieende bzw. Vorliegen einer hohen RVO prospektive Managementstudien vorliegen, die zeigen konnten, dass eine individualisierte Therapie unter Einbeziehung dieser Faktoren mit einer niedrigeren VTE-Rezidivrate einhergeht, gibt es weitere Risikofaktoren, für die sich in Kohortenstudien eine Risikoerhöhung in vergleichbarer Größenordnung kalkulieren ließ, ohne dass bislang wissenschaftlich belegt wurde, dass Berücksichtigung für die verlängerte Sekundärprophylaxe tatsächlich mit einer Reduktion des Rezidivrisikos einhergeht. Hierzu gehören unter anderem männliches Geschlecht, der Nachweis milder Thrombophilien wie die heterozygoten Formen der Faktor-V-Leiden-Mutation und Prothrombin-G20210A-Mutation sowie eine positive Familienanamnese ohne Nachweis einer konkreten Thrombophilie. Die relative Risikoerhöhung durch diese Faktoren ist gering (Tab. 5.1) und keiner dieser Faktoren ist allein entscheidend für die Festlegung der Art und Dauer der Sekundärprophylaxe. Allerdings kann das Vorliegen von mehreren schwachen Risikofaktoren im Einzelfall durchaus den Ausschlag geben, zu einer medikamentösen Sekundärprophylaxe zu raten. Dies gilt insbesondere für Patienten mit spontaner Index-VTE ohne eindeutigen Trigger (Abb. 5.3). Dabei sollte auch die Manifestationsform des Erstereignisses berücksichtigt werden. Man wird sich bei einer abgelaufenen LE eher zu einer verlängerten Sekundärprophylaxe entschließen als bei einer abgelaufenen TBVT, da das Rezidiv mit höherer Wahrscheinlichkeit wieder eine LE sein wird und diese per se mit einer höheren Mortalität belastet ist (556).

Für Patienten mit moderatem VTE-Rezidivrisiko, die eine medikamentöse Sekundärprophylaxe erhalten, ist es in aller Regel ausreichend, diese mit Apixaban oder Rivaroxaban in Niedrigdosis (d.h. Apixaban 2 x 2,5 mg/d oder Rivaroxaban 1 x 10 mg/d) durchzuführen. Studien konnten nachweisen, dass die Niedrigdosis bei Patienten mit moderatem Rezidivrisiko in der Sekundärprophylaxe genauso effektiv VTE-Rezidive verhindert wie die Dosis für die Erhaltungstherapie, wobei das Blutungsrisiko erwartungsgemäß jedoch niedriger ausfiel als bei fortgeführter therapeutischer Dosierung (124, 557).

### **5.1.1.3 Sekundärpräventive Strategie bei niedrigem VTE-Rezidivrisiko**

Ein niedriges Rezidivrisiko (Rezidivrate < 3%; grüne Kategorie im Ampelsystem) haben in der Regel Patienten, deren Index-VTE in Zusammenhang mit einem transienten, starken Auslöser bzw. Trigger aufgetreten ist (z.B. nach OP, Trauma oder KH-Aufenthalt mit Immobilisierung  $\geq$  3 Tage). In diesen Fällen ist keine verlängerte Sekundärprophylaxe erforderlich, und die Therapie wird mit Ablauf der Erhaltungsphase beendet.

Die Schwierigkeit der Entscheidung für oder gegen eine verlängerte Sekundärprophylaxe liegt darin, dass sich das absolute Rezidivrisiko eines einzelnen Patienten schwer kalkulieren lässt. Das Risiko sinkt im zeitlichen Verlauf und mit zunehmendem zeitlichem Abstand zum Index-Ereignis. Nicht immer lassen sich die Auslöser bzw. Triggerfaktoren für das Index-Ereignis identifizieren; auch lassen sich nicht immer alle Faktoren klar benennen, die ein erhöhtes Rezidivrisiko ausmachen. Bei Vorliegen von mehreren Risikofaktoren ist zudem nicht sicher zu entscheiden, ob ihr Einfluss das Rezidivrisiko additiv, multiplikativ oder exponentiell beeinflusst. Anhand von großen VTE-Kollektiven wurden zwar verschiedene Prognose-Scores für VTE-Rezidive entwickelt (558–560); in ihrer Trennschärfe für die Beratung des einzelnen Patienten sind diese Scores allerdings zu ungenau (561, 562). Daher sollte die Entscheidung für oder gegen eine verlängerte Sekundärprophylaxe nicht allein auf einem Score aufbauen.



**Tab. 5.1: Auswahl an Risikofaktoren für Rezidiv-VTE, die im Einzelfall bei Patienten mit moderatem Risiko die Entscheidung zur medikamentösen Sekundärprophylaxe beeinflussen können**

Risikofaktor für RezVTE	Relatives Risiko	Bemerkung
Männliches Geschlecht	RR 1,6-1,8	Douketis et al. 2011 McRae et al. 2006
Positive Familienanamnese	RR 1,2-1,3, wenn 1 Elternteil oder 1 Geschwister betroffen  RR 2,3, wenn ein erstgradiger Verwandter bereits in jungen Jahren VTE-Ereignis erlitten haben  RR ggf. höher, wenn Index-VTE in jungen Jahren oder spontan aufgetreten oder wenn mehrere erstgradige Verwandte betroffen	Weingarz et al. 2015 Zoeller et al. 2015/2014
FVL-Mutation, heterozygot	RR 1,4-1,6	Wang et al. 2022 Segal et al. 2009 Ho et al. 2006
PT-G20210A-Mutation, heterozygot	RR 1,4-1,7	Segal et al. 2009 Ho et al. 2006
D-Dimer-Erhöhung bei Beendigung der Antikoagulation	RR 2,1-2,6	Di Minno et al. 2021 Douketis et al. 2010
Hohe Restthrombuslast bzw. residuelle Venenobstruktion (RVO)	RR 1,3-1,5  Stärkste Aussagekraft, wenn RVO nach 3-6 Monaten bestimmt wird, danach keine signifikante Assoziation mehr nachweisbar	Donadini 2014 Carrier 2011 Tan 2011

### 5.1.2 Blutungsrisiko und Patientenpräferenz

Unter fortgeführter Antikoagulation besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko. In einer Metaanalyse, die Daten aus 14 RCTs und 13 Kohortenstudien analysierte, ergab sich für die Sekundärprophylaxe mit VKA (n=9.982) eine Inzidenz für schwere Blutungen von 1,74 (95%-KI 1,34-2,20) pro 100 Personenjahre im Vergleich zu 1,12 (95%-KI 0,72-1,62) unter einem DOAK-Regime (n=7.220) (563). Das Risiko, an einer schweren Blutung zu versterben, lag dabei für VKA und DOAK in vergleichbarer Größenordnung (*case fatality rate* 8,3% (95%-KI 5,1-12,2%) vs. 9,7% (95%-KI 3,2-19,2%)). Bei der Berücksichtigung des Blutungsrisikos sollte nicht vernachlässigt werden, dass auch in den Kontroll- bzw. Placeboarmen randomisierter DOAK-Studien schwere Blutungen zu verzeichnen waren, die in einer Größenordnung von etwa 0,45 (95%-KI 0,29-0,64) pro 100 Personenjahre lagen (564, 565). Unter dem zusätzlichen Aspekt, dass eine effiziente VTE-Sekundärprophylaxe für viele Patienten mit Apixaban oder Rivaroxaban in Niedrigdosis möglich ist, verschiebt sich die heutige Risiko-Nutzenbewertung deutlich in Richtung einer verlängerten Erhaltungstherapie.

Das Blutungsrisiko bei Langzeitantikoagulation variiert in Abhängigkeit von patientenspezifischen Risikofaktoren. Höheres Lebensalter (> 65 Jahre), Nierenfunktionseinschränkung (GFR < 50 ml/min), Blutungen in der Vorgeschichte, Komedikation mit Thrombozytenfunktionshemmern und eine Anämie (Hb-Wert < 10,0 g/dL) sind etablierte Risikofaktoren für Blutungskomplikationen (563). Scores sind etabliert, um das Risiko für schwere Blutungen unter fortgeführter Antikoagulationstherapie abzuschätzen. Für Patienten mit VTE und Indikation zur langfristigen Antikoagulation in Therapiedosis

am besten validiert ist der VTE-BLEED-Score (566, 567) (Tab. 5.2). Die Anwendung von Blutungscores ist zwar hilfreich, Patienten mit hohem und niedrigem Blutungsrisiko zu unterscheiden. Da prospektive Managementstudien für VTE-Patienten bislang fehlen, darf ein hoher Blutungsscore nicht dazu verleiten, Patienten mit klarer Indikation eine Antikoagulation vorzuenthalten. Darüber hinaus erfasst kein Score alle patientenspezifischen Risiken. Weitere Faktoren wie Komorbiditäten und Komedikationen können sowohl das VTE-Rezidivrisiko wie auch das Blutungsrisiko ungünstig beeinflussen. Die individuellen Risiken eines Patienten können sich über die Behandlungszeit hinweg auch erheblich verändern, so dass für den Einzelfall in regelmäßigen Abständen – mindestens alle 1-2 Jahre – eine Abwägung von Nutzen und Risiken einer laufenden medikamentösen Sekundärprophylaxe vorgenommen werden sollte.

**Tab. 5.2: VTE-BLEED-Score zur Abschätzung des Blutungsrisikos von VTE-Patienten unter langfristiger therapeutischer Antikoagulation**

Faktor	Score
Aktive Tumorerkrankung	2
Männlich mit unkontrollierter Hypertonie (RR $\geq$ 140 mmHg)	1
Anämie (Männer: Hb < 13; Frauen: Hb < 12 g/dl)	1,5
Vorausgegangene Blutung (MB oder CRNMB)	1,5
Alter $\geq$ 60 Jahre	1,5
Niereninsuffizienz (eGFR < 60 ml/min)	1,5
<b>Bewertung des Blutungsrisikos:</b>	
< 2 Punkte: niedriges Blutungsrisiko; $\geq$ 2 Punkte: hohes Blutungsrisiko	

Die Präferenz des Patienten soll bei jeder Reevaluation in den Entscheidungsprozess einbezogen werden, nachdem eine verständliche Aufklärung zum angenommenen Nutzen-Risiko-Verhältnis erfolgt ist. Drei bis 6 Monate nach dem Akutereignis haben die Patienten meist eine klare Vorstellung von der Bedeutung eines möglichen Rezidivs für ihr weiteres Leben. Zudem können sie auf eine mehrmonatige Erfahrung einer Antikoagulationstherapie zurückblicken (568). Ihre Neigung für oder gegen eine verlängerte Erhaltungstherapie sollte daher als qualifiziertes Votum betrachtet und berücksichtigt werden. Für den weiteren Patientenweg maßgeblich ist, die Entscheidung explizit, transparent und unter Beteiligung des Patienten zu treffen und die Entscheidungskriterien nachvollziehbar zu dokumentieren.

Zusammengefasst verbleibt für die Frage der medikamentösen Sekundärprophylaxe nach einer ersten spontanen proximalen TVT oder LE ein relativ breiter Korridor richtiger Entscheidungen. Bei einer Rezidivthrombose, vor allem bei ausgedehntem Befund, proximaler Lokalisation und fehlendem eindeutigen Triggerfaktor, wird das erneute Rezidivrisiko auch über lange Zeiträume als hoch genug eingeschätzt, um eine medikamentöse Sekundärprophylaxe zu rechtfertigen. Das gilt auch für das Rezidiv einer LE.

### 5.1.3 Therapieoptionen zur Sekundärprophylaxe

Zugelassen für die Sekundärprophylaxe sind Dabigatran, Edoxaban und VKA in Therapiedosis. Rivaroxaban ist sowohl in Therapie- als auch in Niedrigdosis für die Sekundärprophylaxe zugelassen, während Apixaban für die Sekundärprophylaxe laut Zulassung in Niedrigdosis eingesetzt werden soll.

Bis vor wenigen Jahren wurde die Sekundärprophylaxe mit VKA und einem INR-Zielbereich von 2,0-3,0 durchgeführt, wobei der guten Wirksamkeit eine Rate an schweren Blutungen von 1-3% pro Jahr gegenüberstand (488). Der Versuch, in der prolongierten Sekundärprophylaxe eine VKA-

Dosisreduktion auf einen INR-Zielbereich von 1,5-2,0 vorzunehmen, steigerte das Risiko von VTE-Rezidiven deutlich, ohne dass der erhoffte Nutzen eines reduzierten Blutungsrisikos erkennbar war (569, 570). Daher bleibt bei Einsatz von VKA zur Rezidivprophylaxe nur die Fortführung in der Therapiedosis mit einem Ziel-INR von 2,0-3,0. Da die VTE-Therapie heutzutage aufgrund der einfacheren Handhabung und der reduzierten Rate schwerer Blutungen von den DOAK dominiert wird, beschränkt sich der Einsatz von VKA in der Sekundärprophylaxe überwiegend auf Patienten, bei denen Unverträglichkeiten und Kontraindikationen gegen eine DOAK-Therapie sprechen oder die ein APS mit Tripelpositivität und/oder vorausgegangenen arteriellen Thrombosen aufweisen.

Für die Mehrzahl der Patienten, bei denen bereits die Akuttherapie mit einem DOAK erfolgte, stellt sich am Ende der Therapiephase (nach 3-6 Monaten) vordergründig die Frage, ob eine Weiterführung der DOAK-Therapie sinnvoll ist und wenn ja, in welcher Dosis. Direkte Vergleiche von DOAK vs. VKA liegen für die Phase der Sekundärprophylaxe nur für Dabigatran vor. Bei der verlängerten Therapie über weitere 18 Monate nach abgeschlossener Erhaltungstherapie ergab sich für Dabigatran eine im Vergleich zu VKA nicht unterlegene Wirksamkeit bei signifikanter Reduktion schwerer Blutungen (571).

In weiteren Studien zur Sekundärprophylaxe mit DOAK wurde Placebo oder Acetylsalicylsäure (ASS) als Komparator mitgeführt. Es wurden die Therapiedosen von Apixaban (2 x 5 mg/d), Dabigatran (2 x 150 mg/d) sowie Rivaroxaban (1 x 20 mg/d) und darüber hinaus Apixaban und Rivaroxaban in der klassischen Dosierung für die Primärprophylaxe (sog. „Niedrigdosis“) untersucht (Apixaban 2 x 2,5 mg/d bzw. Rivaroxaban 1 x 10 mg/d) (124, 557, 571). Für alle getesteten Regime in Therapiedosis fand sich gegenüber Placebo eine ca. 90%ige Reduktion der VTE-Rezidive (564). Allerdings ergab sich für Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban in therapeutischer Dosierung auch ein erhöhtes Risiko für klinisch relevante Blutungen. Ein wesentlicher Vorteil der Therapiefortführung mit Apixaban und Rivaroxaban in Niedrigdosis war die Erkenntnis, dass sich eine vergleichbare Reduktion der Rate an VTE-Rezidiven erreichen ließ bei allerdings deutlich niedrigerem Blutungsrisiko, das in den entsprechenden Studien (AMPLIFY-EXT, EINSTEIN CHOICE) in ähnlicher Größenordnung lag wie im Vergleichsarm mit Placebo bzw. ASS (124, 557, 564). Die in diesen Studien ermittelten niedrigen Blutungsraten sind geeignet, die Entscheidung für oder gegen eine verlängerte Erhaltungstherapie sowie auch die Auswahl des Antikoagulans zu beeinflussen (Abb. 5.4) (572). Es ist allerdings zu beachten, dass für die Sekundärprophylaxe in Niedrigdosis nur Apixaban und Rivaroxaban eine Zulassung haben. Für Dabigatran und Edoxaban liegen bislang keine Daten vor, die eine effiziente Sekundärprophylaxe in Niedrigdosis belegen. Daher stehen sie für die Sekundärprophylaxe nur in Therapiedosis zur Verfügung. Rivaroxaban kann sowohl in Therapiedosis als auch in Niedrigdosis für die verlängerte Sekundärprophylaxe eingesetzt werden. Für Apixaban hingegen wird laut Fachinformation nach 6 Monaten eine Dosisreduktion auf die Niedrigdosis empfohlen.

Aus der Zusammenschau der vorliegenden Datenlage lässt sich schlussfolgern, dass eine Sekundärprophylaxe bei einem Großteil der Patienten heutzutage in Niedrigdosis mit Apixaban 2 x 2,5 mg/d oder Rivaroxaban 1 x 10 mg/d durchgeführt werden kann, was das Risiko für klinisch relevante Blutungen deutlich reduziert. Allerdings sollte bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko (z.B. bei aktiver Tumorerkrankung, schwerer Thrombophilie oder Rezidiv-VTE unter laufender Antikoagulation) die Therapiedosis in der Phase der Sekundärprophylaxe beibehalten werden.

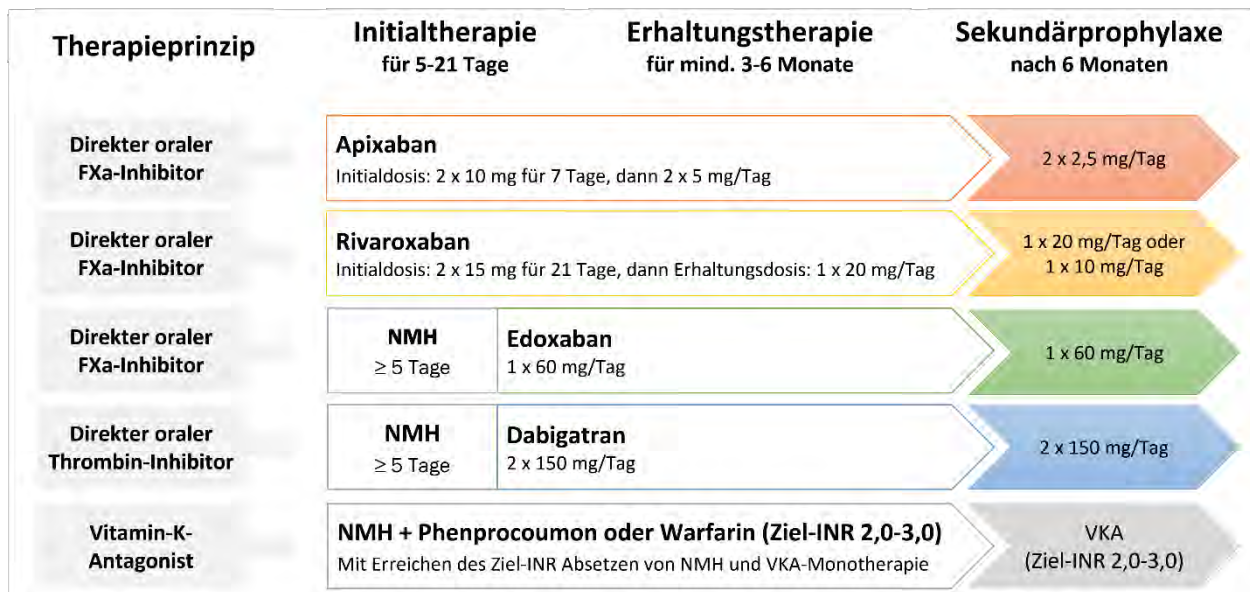


Abb. 5.4: Therapiephasen und derzeit zugelassene Therapieregime für die Sekundärprophylaxe

**Empfehlung 5.1**

Bei Patienten mit proximaler Venenthrombose und/oder Lungenembolie soll am Ende der Therapiephase eine Abschätzung des Rezidivrisikos (hoch, moderat, gering) erfolgen, um eine Entscheidung über die Beendigung oder Fortführung der Antikoagulation zu treffen. (Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens)

Bei der Einschätzung des Rezidivrisikos sollen starke und schwache Triggerfaktoren sowie persistierende und transiente Risikofaktoren, die zum Indexereignis beigetragen haben, Berücksichtigung finden. (Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens)

In die Entscheidung über Beendigung oder Fortführung der Antikoagulation sollen auch das Blutungsrisiko und die Patientenpräferenz einbezogen werden. (Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens)

**Empfehlung 5.2**

Für die Sekundärprophylaxe von tiefen Venenthrombosen und/oder Lungenembolien sollte – ebenso wie für die Therapie – ein Regime mit einem direkten oralen Antikoagulans gegenüber der traditionellen Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten bevorzugt werden. (Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens).

**Empfehlung 5.3**

Bei Patienten mit hohem VTE-Rezidivrisiko (z.B. aktive Tumorerkrankung, Antiphospholipid-Syndrom; Rezidiv-VTE ohne starken Trigger) sollte eine zeitlich unbefristete Antikoagulation mit der Therapiedosis erfolgen. (Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens)

Bei Patienten mit geringem VTE-Rezidivrisiko (z.B. Index-VTE mit starkem transienten Trigger wie Operation oder Trauma, isolierte Unterschenkelvenenthrombose) sollte die Antikoagulation nach Abschluss der Therapiephase beendet werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Bei Patienten mit moderatem VTE-Rezidivrisiko (z.B. Index-VTE spontan oder in Zusammenhang mit schwachem persistierendem Risikofaktor aufgetreten) sollte die Indikation für eine Fortführung der Antikoagulation geprüft werden (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*).

Patienten mit moderatem VTE-Rezidivrisiko, bei denen die Antikoagulation fortgeführt wird, sollten vorzugsweise die Niedrigdosis von Apixaban (2 x 2,5 mg/Tag) oder Rivaroxaban (1 x 10 mg/Tag) zur Sekundärprophylaxe erhalten. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*).

#### **Empfehlung 5.4**

Bei Patienten mit proximaler Beinvenenthrombose kann eine an die Restthrombuslast angepasste verlängerte Therapiedauer über 6 Monate hinaus erwogen werden. (*Empfehlungsstärke: ⇔, starker Konsens*)

Nach spontaner proximaler Beinvenenthrombose kann ein D-Dimer-kontrollierter Auslassversuch der Antikoagulation erwogen werden. (*Empfehlungsstärke: ⇔, starker Konsens*)

## **5.2 Distale Venenthrombose**

Die isolierte distale tiefe Venenthrombose (idTVT) betrifft die tiefen Leitvenen des Unterschenkels (Venae fibulares, Venae tibiales posteriores und/oder Venae tibiales anteriores). Die sogenannte Trifurkations- oder Poplitealetage wird bei der Thrombosierung dabei nicht erreicht. Von der idTVT abzugrenzen sind die isolierten Muskelvenenthrombosen (iMVT), die in der Mehrzahl der Fälle in den Muskelvenen der Gastrocnemius- und Soleusvenen auftreten, aber nicht in die tiefen Leitvenen eingewachsen sind.

Zur Inzidenz lassen sich nur grobe Schätzungen abgeben. Der Anteil der idTVT an der Gesamtzahl gesicherter Thrombosen beträgt je nach Studie zwischen 30 und 60%, was auf Unterschiede in der Patientenselektion, aber auch in der Qualität der Untersuchung hindeutet (573–575).

### **5.2.1 Isolierte distale tiefe Venenthrombose**

Bei der idTVT handelt es sich im Vergleich zur proximalen TVT um eine prognostisch günstigere Verlaufsform, vor allem weil das Risiko einer symptomatischen LE mit <1,5% deutlich niedriger zu sein scheint (217, 576–580). In Screening-Studien ließen sich allerdings bei 13% der idTVT asymptomatische LE nachweisen. Daher entspricht es schon länger dem aktuellen Therapiestandard im deutschsprachigen Raum, jede idTVT in der Akutphase zu antikoagulieren, auch wenn verschiedene Studien einen – zum Teil sonografisch überwachten – Antikoagulationsverzicht evaluiert haben (581, 582).

Inzwischen zeigt auch eine Cochrane-Meta-Analyse, dass das VTE-Rezidivrisiko bei idTVT im 3-Monatsverlauf durch eine Antikoagulation signifikant und um mehr als 60% gesenkt werden kann, was im Wesentlichen durch die Reduktion von TVT-Rezidiven (3,1% vs. 9,1% für Patienten mit und ohne



Antikoagulation; RR 0,34, 95%-KI 0,15-0,77) erreicht wird, während das LE-Risiko grundsätzlich niedrig ist (1,0% vs. 1,2% für Patienten mit und ohne Antikoagulation) (578, 580). Neben den seltenen Akutkomplikationen verursachen idTVT auch nur in Ausnahmefällen ein klinisch relevantes PTS (11, 12, 578, 579, 583–585).

Für die Festlegung der Therapiedauer bei idTVT ist das im Vergleich zur proximalen TVT geringere Komplikationsrisiko entscheidend. Bei idTVT gilt eine Therapiedauer von 3 Monaten in der Regel als ausreichend. Dies sollte auch für das Rezidiv einer distalen Thrombose gelten. Einige Studien haben für die idTVT eine kürzere Therapiedauer von 6 Wochen gegen eine längere Antikoagulation verglichen. Dabei zeigte sich, dass eine mindestens 3-monatige Therapie mit einer niedrigeren Rate an VTE-Rezidiven einherging (13,5% vs. 5,7%; RR 0,42, 95%-KI 0,26-0,68), ohne dass dies mit einem höheren Blutungsrisiko einherging (580).

Es ist bisher nicht ausreichend untersucht, ob bestimmte Patientengruppen mit idTVT von einer längeren oder kürzeren Behandlungsdauer bzw. von einer reduzierten Antikoagulationsintensität profitieren (581, 585). Beobachtungsstudien deuten – in Analogie zur proximalen TVT – auf ein erhöhtes Rezidivrisiko nach spontaner idTVT oder bei einer Rezidivthrombose hin (586). Bei eindeutigem und fortbestehendem Risikofaktor für ein VTE-Rezidiv (z.B. schwere hereditäre Thrombophilie, Antiphospholipid-Syndrom, aktive Tumorerkrankung) sollte eine prolongierte Antikoagulation über mehr als 3 Monate erwogen werden (587–589).

Sofern im Einzelfall trotz der dargelegten Studiendaten und Empfehlungen eine Entscheidung gegen eine Antikoagulation getroffen wird (z.B. wegen eines erhöhten Blutungsrisikos oder weil der Patient keine Antikoagulation wünscht), sollen eine sorgfältige Dokumentation der Thromboseausdehnung und eine sonografische Verlaufskontrolle innerhalb von 7 Tagen erfolgen, um eine Thromboseprogression nach proximal frühzeitig zu detektieren (217).

### Empfehlung 5.5

Die isolierte distale tiefe Venenthrombose sollte für die Dauer von 3 Monaten antikoaguliert werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Bei isolierter distaler tiefer Venenthrombose, die als VTE-Rezidiv, spontan ohne erkennbaren Auslöser oder bei persistierendem Risikofaktor auftritt, sollte die Indikation für eine verlängerte Antikoagulation geprüft werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Wird im Einzelfall auf eine Antikoagulation bei isolierter distaler tiefer Venenthrombose verzichtet, soll eine sorgfältige Dokumentation der Thrombuslast und eine engmaschige sonografische Kontrolle erfolgen, um bei Thromboseprogression die Indikation zur Antikoagulation erneut zu prüfen. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

## 5.2.2 Isolierte Muskelvenenthrombose der Wadenmuskulatur

Am häufigsten finden sich iMVT in der Wadenmuskulatur. Diese können unbehandelt in das tiefe Leitvenensystem vorwachsen, wobei in der Literatur Progressionsraten von 8-25% berichtet werden (590); das Risiko für eine Thromboseprogression scheint dabei für iMVT der Gastrocnemiusmuskulatur höher zu sein als für iMVT der Soleusmuskulatur. Dabei ist zu bedenken, dass bei einer Thromboseprogression einer Gastrocnemius-iMVT aufgrund der Einmündung der Venen in die Vena poplitea ein höheres Risiko für die Entstehung einer proximalen Thrombose



resultiert als bei einer iMVT der Soleusmuskelvenen, die üblicherweise in die Venae tibiales posteriores und Venae fibulares drainieren.

Auch wenn die Datenlage in den verfügbaren Kohortenstudien sehr variabel ist, scheinen für die iMVT die Komplikationsraten noch niedriger zu sein als bei der idTVT (591). Retrospektive und prospektive Studiendaten wurden in einer Übersichtsarbeit dezidiert analysiert (590), allerdings ist bis dato nur eine RCT (n=109) verfügbar, die eine 10-tägige therapeutische Antikoagulation mit NMH plus Kompressionstherapie gegen eine alleinige Kompressionstherapie verglich (592). Im Kontrollarm war allerdings NMH in Prophylaxedosis erlaubt, wenn dies anderweitig indiziert war. Nach 3 Monaten zeigten sich vergleichbare Raten für eine Thromboseprogression ins tiefe Venensystem (3.7% vs. 3.8%; p=0,99), und es traten keine LE-Ereignisse oder Todesfälle auf. Auch wenn eine Metaanalyse aus dem Jahr 2016 unter Einbeziehung prospektiver und retrospektiver Kohortenstudien eine statistische Überlegenheit für eine therapeutische Antikoagulation mit geringerer Progressionsrate und höherer Rekanalisationsrate für eine therapeutische Antikoagulation bei iMVT errechnet hat (593), bestehen angesichts der niedrigen Komplikationsraten Zweifel an einem vernünftigen Nutzen-Risiko-Verhältnis einer therapeutischen Antikoagulation.

Aufgrund der widersprüchlichen Datenlage ist eine kurzzeitige therapeutische Antikoagulation bei iMVT zu empfehlen (590), wobei für Patienten ohne Risikofaktoren für einen iMVT-Progress eine Therapiedauer von 7-10 Tagen bevorzugt werden sollte, während für Patienten mit fortbestehender Immobilisation oder aktiver Tumorerkrankung eine 4-wöchige Antikoagulation in Betracht kommt (592, 594). Analog zur idTVT ist auch für Patienten mit iMVT zu empfehlen, dass bei Verzicht auf jedwede Antikoagulation eine sorgfältige Dokumentation der Thrombuslast erfolgen und eine engmaschige sonografische Kontrolle angeboten werden sollte, um eine Thrombusprogression zu detektieren.

#### **Empfehlung 5.6**

Bei isolierter Muskelvenenthrombose des Unterschenkels kann eine therapeutische Antikoagulation über 1-4 Wochen erfolgen. (*Empfehlungsstärke: ⇔, Konsens*)

Wird auf eine Antikoagulation einer isolierten Muskelvenenthrombose des Unterschenkels verzichtet, sollten eine sorgfältige Dokumentation der Thrombuslast und eine engmaschige sonografische Kontrolle erfolgen, um eine Thromboseprogression in die tiefen Leitvenen frühzeitig zu detektieren. (*Empfehlungsstärke: ↑, Konsens*)

## 6. Sonderformen venöser Thromboembolien

### 6.1. Venöse Thromboembolie im Kindes- und Jugendalter

Die Epidemiologie und Pathophysiologie thrombotischer Ereignisse sowie die Besonderheiten des Gerinnungssystems im Kindesalter verlangen nach speziell an Kinder angepasste Leitlinien zur Anwendung antithrombotischer Medikamente. Die Evidenz für spezifische Empfehlungen zum VTE-Management im Kindesalter ist allerdings gering und beruht hauptsächlich auf Expertenmeinung (595, 596). Eine Leitlinie der ständigen Kommission Pädiatrie der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH) zur Diagnostik und Therapie venöser Thromboembolien im Kindesalter ist in Erarbeitung. Daher wird in diesem Kapitel primär auf postpubertäre Kinder und Jugendliche eingegangen, da sich aufgrund der Zulassung der DOAK Dabigatran und Rivaroxaban zur Antikoagulation bei VTE im Kindesalter neue therapeutische Optionen eröffnet haben (597).

#### 6.1.1 Epidemiologie der VTE im Kindes- und Jugendalter

Generell sind VTE seltene Ereignisse im Kindes- und Jugendalter im Vergleich zu Erwachsenen. Sie treten hauptsächlich innerhalb der Neugeborenenperiode auf, mit einer weiteren Häufung ab der Pubertät. Die jährliche Inzidenz symptomatischer thromboembolischer Ereignisse beträgt etwa 1:100.000 für alle Kinder (4, 598).

Während sich die meisten Thrombosen (bis zu 90 %) bei Jugendlichen wie bei Erwachsenen in den tiefen Beinvenen ereignen, kommen sie bei Säuglingen und kleinen Kindern eher an atypischen Lokalisationen vor (zentralvenös, renal, mesenterial und zerebral) und treten vorzugsweise risikoassoziiert bei hospitalisierten Kindern auf und dies oftmals im Zusammenhang mit intravenösen Kathetern. Im Gegensatz dazu dominieren ab der Pubertät die bekannten VTE-Risikofaktoren des Erwachsenenalters (599, 600).

#### 6.1.2 Diagnostik der VTE im Kindes- und Jugendalter

Die Leitsymptome einer VTE entsprechen der Symptomatik erwachsener Patienten der jeweiligen Lokalisation. Aufgrund der fehlenden Evaluierung der Scores zur klinischen Wahrscheinlichkeit und der D-Dimere ist eine Bildgebung zum Ausschluss einer VTE bei Kindern und Jugendlichen essenziell.

Aufgrund der anatomischen Größe der Gefäßsysteme bei Neugeborenen/Kleinkindern und andererseits der kompakten Körpergröße ist

Wann immer möglich, ist die Sonografie in der Diagnostik bzw. zum Ausschluss einer VTE zu bevorzugen. Aufgrund von kompakten Körpergröße, des kleineren Gefäßkalibers und der meist guten Zugänglichkeit der Gefäßsysteme sollten die Möglichkeiten der Sonografie ausgeschöpft werden, bevor andere bildgebende Verfahren in Erwägung gezogen werden. Zudem ist die sonografische Technik strahlungsfrei und ohne jegliche Vorbereitung (z.B. Sedierung, intravenöser Zugang) anwendbar. Die Sensitivität in der Diagnose von VTE ist allerdings untersucherabhängig, so dass die Untersuchung in Zentren bzw. durch routinierte Untersucher durchgeführt werden sollte.

Die körperliche Entwicklung von Kindern und Jugendlichen ist sehr individuell, was die Qualität einer Ultraschalluntersuchung in unterschiedlichem Ausmaß beeinflussen kann. Als alternative oder ergänzende Technik zur Sonografie ist die MRT zu empfehlen, da hier mittels Mehr-Phasen-Techniken ohne Strahlenbelastung eine venöse Kontrastierung erreicht werden kann. Aufgrund der

individuellen und altersabhängigen Kreislaufzeit ist dies in der CT nicht einfach zu erreichen und zudem mit einer Strahlenexposition verbunden. Allerdings dauert eine MRT-Untersuchung deutlich länger als eine CT-Untersuchung, so dass ggf. ein anderes Sedierungsschema notwendig ist. Bei der MRT-Indikationsstellung ist allerdings zu beachten, dass sich Teile des MRT-Kontrastmittels im Hirnparenchym ablagern (ohne bisher bekannte Langzeitfolgen) (601, 602). Daher sind MRT-Techniken zu bevorzugen, welche auf eine intravenöse Kontrastmittelgabe verzichten.

### **6.1.3 Therapie der VTE im Kindes- und Jugendalter**

Kinder und Jugendliche mit symptomatischer VTE sollen antikoaguliert werden. Eine Thrombolyse gefolgt von einer Antikoagulation wird nur bei einer LE mit Kreislaufinstabilität und akuter vitaler Gefährdung empfohlen. Bei Kindern und Jugendlichen mit inzidenteller bzw. asymptomatischer VTE wird auf individueller Basis entschieden, ob eine Antikoagulation notwendig ist oder nicht (595, 596). Wird auf eine Antikoagulation verzichtet, sollten allerdings zeitnah eine Verlaufskontrolle erfolgen.

Zur initialen Antikoagulation können UFH und NMH verwendet werden. Die Dosierungsempfehlungen für Kinder unterscheiden sich in Abhängigkeit vom Alter, und die Dosierung erfolgt bei postpubertären Kindern und Jugendlichen für die NMH wie bei Erwachsenen (2.3.2 Antikoagulanzen-therapie) (595, 596).

Die Erhaltungstherapie wurde bisher bei Kindern bislang mit VKA oder NMH durchgeführt. Für die DOAK wurden (Dabigatran und Rivaroxaban) und werden (Apixaban mit Edoxaban) Studien an Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Die Substanzen Dabigatran und Rivaroxaban sind nach erfolgreichen Studien und zentraler europäischer Zulassung in Deutschland inzwischen zur Therapie von VTE im Kindes- und Jugendalter verfügbar (597).

In einer multizentrischen offenen RCT wurden 267 Kinder mit VTE nach einer initialen parenteralen Antikoagulation über mindestens 5 Tage randomisiert auf eine Behandlung mit Dabigatran vs. Standardantikoagulation. Dabei erhielten 177 Kinder Dabigatran, und 90 Kinder wurden mit einer Standardantikoagulation behandelt. Die Dabigatrandosis wurde anhand der Dosis für Erwachsene und des Alters und des Gewichts der Kinder errechnet (603). Das Outcome im Hinblick auf Auflösung des Thrombus, Verhinderung von VTE-Rezidiven und Auftreten von schweren Blutungen war in beiden Gruppen vergleichbar (604).

In einer weiteren multizentrischen offenen RCT wurde Rivaroxaban bei 500 Kindern (Alter 0-18 Jahre) mit VTE mit Rivaroxaban in einer körperrgewichtsadaptierten Äquivalenzdosis zur Erwachsenenendosis im Vergleich zur Standardantikoagulation untersucht (605, 606). Die initiale Antikoagulation erfolgte dabei über mindestens 5 Tage mit einem parenteralen Antikoagulans. Die Erhaltungstherapie wurde für mindestens 3 Monate durchgeführt und konnte bis zu 12 Monaten verlängert werden. Effizienz und Sicherheit einer Therapie mit Rivaroxaban entsprachen der einer Standardantikoagulation. Die Analyse pharmakokinetischer Parameter bestätigte die Äquivalenz der verabreichten Dosierungen mit der für Erwachsenen üblichen Erhaltungsdosis von 20 mg pro Tag (607). Die alters- und körperrgewichtsadaptierte Dosierung von Rivaroxaban in der Erhaltungstherapie beträgt für Kinder mit einem Gewicht über 30 kg 1 x 15 mg pro Tag und für Kinder über 50 kg 1 x 20 mg pro Tag.

### **6.1.4 Dauer der Antikoagulation bei VTE im Kindes- und Jugendalter**

Die Dauer der Antikoagulation bei Kindern und Jugendlichen mit VTE sollte im Regelfall 3 Monate. Bei spontanem VTE-Ereignis und in begründeten Einzelfällen kann bei Kindern eine längere Antikoagulationsdauer erwogen werden (595, 596).

Bei Kindern und Jugendlichen, bei denen das VTE-Ereignis durch einen eindeutigen transienten Risikofaktor getriggert wurde, ist auch eine kürzere Dauer der Antikoagulation möglich, sofern der Risikofaktor dann nicht mehr vorliegt. Eine Studie mit Patienten, die jünger als 21 Jahre waren und eine risikoassoziierte VTE aufwiesen, verglich eine 6-wöchige mit der üblichen 3-monatigen Antikoagulation. Ausgeschlossen waren Patienten mit schweren Gerinnungsstörungen oder vorausgegangener VTE. Von den 417 randomisierten Patienten erfüllten 297 (mittleres Alter 8,3 Jahre) die Kriterien für eine per Protokoll-Analyse. Im Ergebnis zeigte sich die 6-wöchige Antikoagulation der üblichen 3-monatigen Antikoagulation im Hinblick auf Rezidivthrombosen und Blutungen nicht als unterlegen (608). Bei VTE mit eindeutigem Trigger kann daher im Einzelfall eine Antikoagulation von 6 Wochen ausreichend sein, sofern der Auslöser zum Zeitpunkt der geplanten Therapiebeendigung nicht mehr vorliegt.

### Empfehlung 6.1

Die Diagnostik venöser Thromboembolien im Kindes- und Jugendalter sollte primär mittels Sonografie erfolgen. Alternativ ist die MRT die präferierte Untersuchungstechnik. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

### Empfehlung 6.2

Patienten im Kindes- und Jugendalter mit einer gesicherten symptomatischen venösen Thromboembolie sollen therapeutisch antikoaguliert werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑↑, starker Konsens*)

Nach einer initialen parenteralen Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin oder unfraktioniertem Heparin für mindestens 5 Tage kann die Antikoagulation mit einem für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen zugelassenen DOAK oder nachrangig mit Vitamin K-Antagonisten erfolgen (*Empfehlungsstärke: ⇔, starker Konsens*).

### Empfehlung 6.3

Die Dauer der Antikoagulation bei Patienten im Kindes- und Jugendalter mit einer gesicherten venösen Thromboembolie sollte 3 Monate betragen. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

Bei einer VTE ohne erkennbarem Trigger sollte eine Antikoagulation länger als 6 Monate nur im begründeten Einzelfall erfolgen. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

## 6.2 Schwangerschaftsassozierte venöse Thromboembolie

### 6.2.1 Epidemiologie der schwangerschaftsassozierten VTE

Thromboembolische Ereignisse zählen in der westlichen Welt zu den führenden Todesursachen in der Schwangerschaft und in der Wochenbettphase. VTE-Ereignisse treten in etwa 1,2 pro 1000 Schwangerschaften auf (609) und zeigen eine Fallsterblichkeit von ca. 0,4% (610). Etwa 80% aller VTE manifestieren sich als isolierte TVT, während 20% als symptomatische LE auftreten. Dabei

kommen iliofemorale Thrombosen mit und ohne Beteiligung der distalen Venen in der Schwangerschaft gehäuft vor. Isolierte Beckenvenenthrombosen machen etwa 15-20% der schwangerschaftsassozierten VTE-Ereignisse aus, und in der Mehrzahl der Fälle ist das linke Bein betroffen. Diese auffälligen Häufungen sind durch die fötusbedingte Kompression der Beckenvenen und die häufig ohnehin vorbestehende physiologische Engstelle der (71) linken Vena iliaca communis zu erklären. Das VTE-Risiko von Schwangeren ist durchschnittlich 5-fach höher als das von nicht-schwangeren Frauen. Es steigt mit zunehmender Schwangerschaftsdauer und ist um den Geburtszeitpunkt und in den ersten Wochen postpartal am höchsten (611). Für diesen Zeitraum lässt sich eine etwa 10-bis 20-fache Risikoerhöhung im Vergleich zu Nicht-Schwangeren errechnen (612, 613). Postpartal sinkt es innerhalb weniger Wochen und ist in den Wochen 6-12 post partum nur noch geringfügig erhöht (613, 614).

Vorausgegangene VTE, eine positive Familienanamnese für VTE-Ereignisse und hereditäre bzw. erworbene Thrombophilien tragen zur Risikoerhöhung in der Schwangerschaft bei (615). Ein ovarielles Hyperstimulationssyndrom, Mehrlings-Schwangerschaften, Hyperemesis gravidarum, Präeklampsie, prolongierte Wehentätigkeit und ein Alter > 35 Jahre gelten ebenfalls als VTE-Risikofaktoren (610). Für assistierte Reproduktionstechniken wurde ebenfalls ein höheres VTE-Risiko beschrieben; allerdings treten VTEs nur in etwa 0,1% aller Behandlungszyklen auf (616). Einen Überblick über etablierte Risikofaktoren gibt Tab. 6.1.

**Tab. 6.1: Risikofaktoren bzw. -situationen für eine schwangerschafts-assoziierte venöse Thromboembolie**

Vorbestehende Risiken	Spezielle Risiken in der Schwangerschaft	Spezielle Risiken in der Wochenbettphase
<ul style="list-style-type: none"> <li>• VTE in der Vorgeschichte</li> <li>• Hereditäre Thrombophilie</li> <li>• Antiphospholipid-Syndrom</li> <li>• Familienanamnese für VTE</li> <li>• Höheres Alter (&gt; 35 Jahre)</li> <li>• Rauchen (&gt; 10 Zig./Tag)</li> <li>• Varikosis</li> <li>• Herzerkrankung</li> <li>• Lupus erythematodes</li> <li>• chronisch entzündliche Darmerkrankung</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Tumorerkrankung</li> <li>• Paraplegie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mehrlingsschwangerschaft</li> <li>• Gewichtszunahme &lt; 21 kg</li> <li>• künstliche Befruchtung</li> <li>• Ovarielles Hyperstimulationssyndrom (OHSS)</li> <li>• Hyperemesis gravidarum</li> <li>• Präeklampsie</li> <li>• Immobilisation <math>\geq</math> 4 Tage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sectio caesarea</li> <li>• Postapartale Infektion</li> <li>• Peripartaler Blutverlust (&gt; 1000 mL)</li> <li>• Transfusionen</li> <li>• Frühgeburt (&lt; 37. SSW)</li> <li>• Totgeburt</li> </ul>

## 6.2.2 Klinische Symptomatik und Probleme der Diagnostik

Jeder klinische VTE-Verdacht bei Schwangeren erfordert zeitnah eine sorgfältige und definitive Abklärung. Das Auftreten einer einseitigen Beinumfangsvermehrung – insbesondere wenn das linke Bein betroffen ist – sollte an eine TVT denken lassen (617). Eine isolierte Beckenvenenthrombose kann sich allerdings auch mit Schmerzen im Gesäß, in der Leistenregion oder im Bauchraum manifestieren (618). Die Symptomatik einer LE in der Schwangerschaft unterscheidet sich nicht von der nicht-schwangerer Patienten. Es sollte aber bedacht werden, dass Symptome wie Kurzatmigkeit, Tachykardie und Beinschwellung in der Schwangerschaft häufig auch aus anderen Gründen vorliegen

können. Nur in etwa 2-10% aller Fälle mit der klinischen Verdachtsdiagnose einer LE wird diese im Verlauf bestätigt (216, 619).

Für Schwangere mit VTE-Verdacht gibt es bis heute keine allgemein anerkannten diagnostischen Algorithmen. Für die Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer TVT bei Schwangeren wurde der LEft-Score entwickelt. Fehlen die sogenannten LEft-Kriterien (L = „symptoms in the left leg“; E = „calf circumference difference  $\geq 2$  cm“; Ft = „first trimester presentation“), ist eine TVT unwahrscheinlich und der negative prädiktive Vorhersagewert hoch (NPV 100%; 95%-KI 96-100%) (617, 620). Die Einbindung dieses Scores in einen diagnostischen Algorithmus mit Evaluation in einem größeren Patientenkollektiv steht aber weiterhin aus.

Die D-Dimere, die einen hohen Stellenwert in der VTE-Diagnostik bei nicht-schwangeren Patienten haben, steigen im Verlauf der Schwangerschaft physiologisch an und erreichen ihren Peak um den Geburtstermin (216, 618). Während im 1. Trimenon etwa 50-85% der Frauen normale D-Dimer-Werte aufweisen, sinkt der Anteil der Frauen mit normalen D-Dimeren im 2. Trimenon auf 23-33% und im 3. Trimenon auf 0-4% (611). Die Einführung höherer schwangerschaftsspezifischer Referenzbereiche wird gelegentlich gefordert. Aktuell fehlen prospektive Managementstudien, die zeigen, dass ein solcher Ansatz praktikabel und sicher ist. Es ist aber davon auszugehen, dass D-Dimere innerhalb der an Nicht-Schwangeren etablierten Referenzbereiche eine klinisch relevante VTE in der Schwangerschaft genauso sicher ausschließen wie bei Nicht-Schwangeren (621).

Aufgrund der beschriebenen Limitationen kommt der bildgebenden Diagnostik bei TVT-Verdacht in der Schwangerschaft eine besondere Bedeutung zu. Für Schwangere mit LE-Verdacht haben prospektive Managementstudien der letzten Jahre gezeigt, dass es auch bei Schwangeren möglich ist, durch eine initiale Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit und eine D-Dimer-Testung die Zahl radiologischer Untersuchungen zum Ausschluss bzw. Nachweis einer LE zu reduzieren (622, 623).

Sind zeitliche Verzögerungen bis zum Vorliegen einer definitiven Diagnose in der Akutsituation zu erwarten, sollte bei entsprechendem klinischem Verdacht bereits vor Sicherung der Diagnose mit einer therapeutischen Heparin-Gabe – NMH oder UFH – begonnen werden (611, 624). Das Risiko für Blutungskomplikationen nach kurzfristiger Heparinexposition bis zum Vorliegen der Untersuchungsergebnisse ist – sofern keine Hämostasestörung bei der Schwangeren vorliegt – sehr gering.

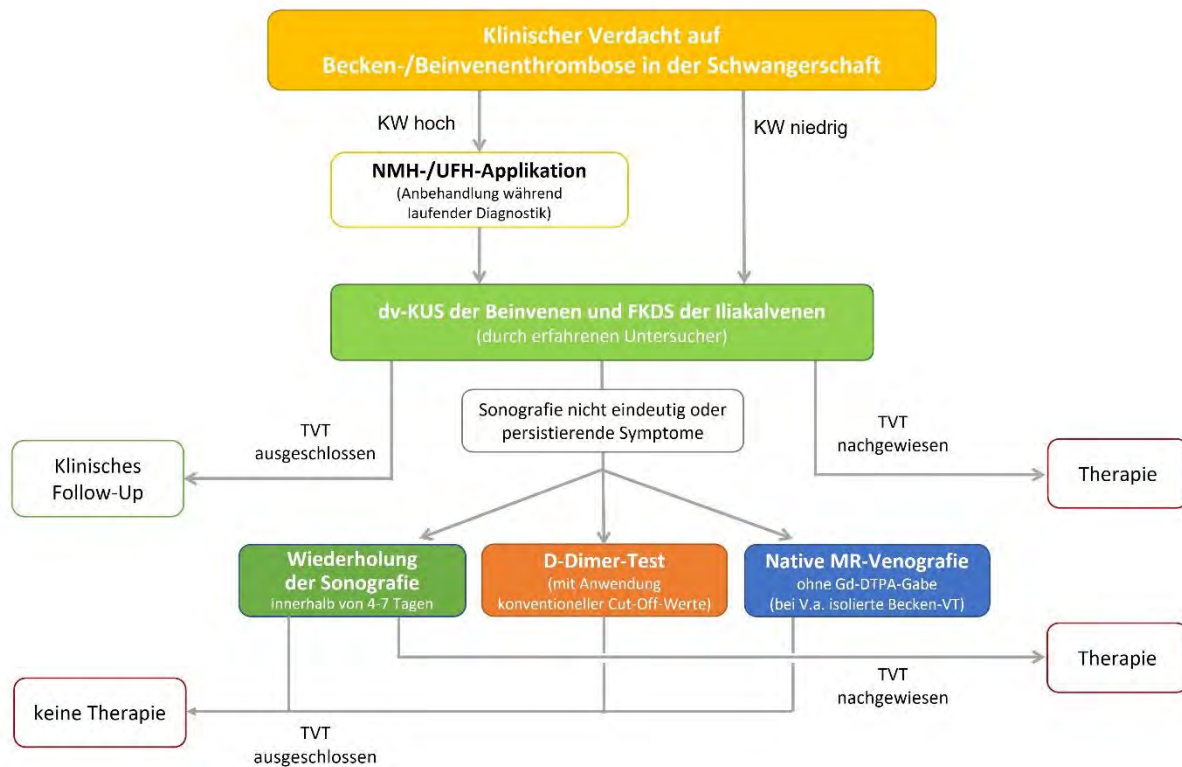
### 6.2.3 Diagnostik der tiefen Venenthrombose in der Schwangerschaft

Die Sonografie ist die Methode der Wahl zur Bestätigung bzw. Ausschluss einer TVT der Becken- und Beinvenen in der Schwangerschaft (611). Üblicherweise werden die tiefen Venen von der Leisten- bis zur Knöchelregion auf Kompressibilität untersucht. Da in der Schwangerschaft gehäuft isolierte Beckenvenenthrombosen vorkommen, sollte auf jeden Fall die Beckenetage duplexsonografisch mituntersucht und ein seitenvergleichendes Strömungsprofil in der Vena femoralis – ggf. in Seitenlage, um eine Venenkompression durch den graviden Uterus zu vermeiden – abgeleitet werden. In der Hand erfahrener Untersucher erwies sich die Sonografie in prospektiven Kohortenstudien bei Schwangeren als sicher mit einem negativen prädiktiven Wert von über 98% (625, 626). Wegen methodischer Mängel in den Studien sind die Daten allerdings mit Vorsicht zu interpretieren. Mit fortschreitender Schwangerschaft ist die Beurteilung der Beckenvenen auch für einen Ultraschall-erfahrenen Untersucher erschwert.

Auch wenn eine Becken- bzw. Beinvenenthrombose sonografisch als ausgeschlossen gilt, sollten Frauen mit persistierender klinischer Symptomatik nachverfolgt werden, um ggf. im Intervall eine Wiederholung der Sonografie vorzunehmen oder eine weiterführende Diagnostik anzuschließen (627, 628). In Fällen, in denen der Ultraschallbefund nicht eindeutig ist und eine Thrombose nicht sicher



ausgeschlossen werden kann, kommen eine Wiederholung der Sonografie innerhalb von 4-7 Tagen, die Bestimmung der D-Dimere und/oder eine MR-Venografie als weitere Maßnahmen in Betracht. Ein Algorithmus fasst die Diagnostik bei TVT-Verdacht in der Schwangerschaft zusammen (Abb. 6.1).



**Abb. 6.1: Diagnostik bei Thromboseverdacht in der Schwangerschaft**

Eine MR-Venografie eignet sich insbesondere für die Darstellung der Vena cava inferior und der Iliakalvenen und hat für die Schwangere den Vorteil, dass sie ohne Strahlenbelastung und ohne Gd-haltige Kontrastmittel angefertigt werden kann (629–631). Es gibt keine Studien, die eine erhöhte Gefährdung für Mutter und Kind bei 1.5 Tesla nachweisen. Im 2. und 3. Trimester gilt eine native MR-Untersuchung als unbedenklich (632). Die Gabe Gd-haltiger Kontrastmitteln in der Schwangerschaft stellt zwar keine Kontraindikation dar, bedarf aber einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung (633–635), da Studien ein erhöhtes Risiko für einen intrauterinen Fruchttod nachgewiesen haben (632). Die Zahl kongenitaler Fehlbildungen scheint nicht erhöht zu sein (636, 637). Jedoch traten nach intrauteriner Gd-Exposition in den ersten Lebensjahren häufiger rheumatologische, inflammatorische bzw. infiltrative Hauterkrankungen auf (632).

Konventionelle Phlebografie und CT-Venografie kommen in der Schwangerschaft nicht in Betracht, da der Fötus direkt im Strahlengang für die Beurteilung der Beckenvenen liegt, was eine relevante Strahlenbelastung für Mutter und Kind bedeutet.

**Empfehlung 6.4**

In der Schwangerschaft soll jeder Verdacht auf eine tiefe Venenthrombose zeitnah so weit abgeklärt werden, dass eine therapeutische Entscheidung erfolgen kann. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

Bei Verdacht auf eine schwangerschafts-assoziierte tiefe Venenthrombose der unteren Extremitäten soll primär eine sonografische Untersuchung der Becken- und Beinvenen erfolgen, um eine Thrombose zu bestätigen oder auszuschließen. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

Bei nicht eindeutigem sonografischem Befund sollten ergänzend eine Wiederholungssonografie innerhalb von 7 Tagen, eine D-Dimer-Bestimmung und/oder – bei Verdacht auf eine isolierte Beckenvenenthrombose – eine MR-Venografie (ohne Gadolinium-Kontrast) Anwendung finden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

**6.2.4 Diagnostik der akuten Lungenembolie in der Schwangerschaft**

Bei klinischen Symptomen, die an eine LE denken lassen, soll zunächst eine Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit erfolgen. Zwei prospektive Managementstudien haben gezeigt, dass für Schwangere der Geneva-Score oder die modifizierten YEARS-Kriterien verwendet werden können (622, 623). In einer dieser Studien konnte gezeigt werden, dass es sicher ist, bei niedriger bzw. mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit im Geneva-Score und normwertigen D-Dimeren eine LE als ausgeschlossen anzunehmen und auf eine Bildgebung mit Strahlenbelastung zu verzichten. Im 3-Monats-Follow-Up wurden dann keine weiteren VTE-Ereignisse registriert (0,0%; 95%-KI 0,0-1,0%) (623). Die zweite Studie untersuchte die Sicherheit eines modifiziertem YEARS-Algorithmus bei LE-Verdacht in der Schwangerschaft (622). Bei geringem klinischen Verdacht wurden zusätzlich die D-Dimere bestimmt. Eine LE galt als ausgeschlossen, wenn bei Vorliegen eines der drei YEARS-Kriterien (i.e., klinische Zeichen einer TVT, Hämoptysen oder LE als wahrscheinlichste Diagnose) D-Dimere < 500 ng/mL vorlagen. Wenn keines der drei YEARS-Kriterien vorlag, kam ein höherer D-Dimer-Grenzwert (< 1000 ng/mL) zur Anwendung. Mit Anwendung dieses Algorithmus konnte auf eine weitere Bildgebung in 39% der Fälle verzichtet werden. Nur bei einer Patientin ergab sich im 3-Monats-Follow-Up die Diagnose einer TVT (sog. Versagerquote: 0,21%; 95%-KI 0,04-1,2). Eine aktuelle Metaanalyse, die diese beiden und zwei weitere Studien und Datensätze von 836 Frauen einbezog, bestätigte, dass normwertige D-Dimere bei Schwangeren einen hohen negativen prädiktiven Wert haben und mit hoher Sicherheit eine LE ausschließen (NPV 100%; 95%-KI 99,19-100%). Lediglich bei einer von 312 Frauen, die bei normwertigen D-Dimeren nicht antikoaguliert wurden, wurde im 3-Monats-Follow-Up eine VTE diagnostiziert (0,32%; 95%-KI 0,06-1,83) (621).

Im klinischen Alltag erscheint es sinnvoll, bei klinischem LE-Verdacht, der sich nicht durch eine niedrige Wahrscheinlichkeit und normwertige D-Dimere ausschließen lässt, zunächst die sonografische Diagnostik auszuschöpfen. Hierzu gehört die vollständige Untersuchung von Becken- und Beinvenen mit der Kompressionssonografie unter Zuhilfenahme der farbkodierten Duplexsonografie (2.2.3 Sonografie der Beinvenen). Sofern die Expertise zur Durchführung einer vollständigen Untersuchung der Becken- und Beinvenen nicht gegeben ist, können in der Notaufnahmesituation auch zunächst *point-of-care*-Ultraschallmethoden eingesetzt werden und die Diagnostik zeitnah im Nachgang komplettiert werden. Da sich die Therapie der TVT und der LE bei hämodynamisch stabiler Patientin nicht unterscheidet, kann eine Antikoagulation mit dem Nachweis einer TVT begonnen und auf eine weitere Bildgebung zur Visualisierung der LE bei Schwangeren verzichtet werden.

Lässt sich eine TVT nicht bestätigen und der LE-Verdacht besteht fort, darf unter Nutzen-Risiko-Abwägung einer Schwangeren eine Bildgebung mit Strahlenbelastung nicht vorenthalten werden (216, 618). Aufgrund der Fortschritte in der CT-Diagnostik im Hinblick auf eine reduzierte Strahlenexposition der mütterlichen Brust und ein späteres Brustkrebsrisiko empfehlen aktuelle internationale Leitlinien für Schwangere die CTPA als bildgebende Methode der ersten Wahl (216). Alternativ kann eine Perfusionsszintigrafie der Lunge eingesetzt werden, die jedoch – insbesondere in der Nacht und an Wochenenden – seltener zur Verfügung steht. Auf eine zusätzliche Ventilationsuntersuchung wird bei Schwangeren in der Regel verzichtet, da bei jungen Frauen meistens keine strukturellen Lungenveränderungen zu erwarten sind. Soll eine Perfusionsszintigrafie zum Einsatz kommen, kann eine vorgeschaltete konventionelle Röntgen-Thoraxaufnahme sinnvoll sein, die eine zu vernachlässigende Strahlenbelastung für den Fötus bedeutet und bereits wichtige Differenzialdiagnosen abbilden kann (z.B. Pneumonie, Pneumothorax). Bei Schwangeren haben CTPA und Szintigrafie eine vergleichbare Aussagekraft; nicht aussagekräftige Untersuchungsbefunde ergeben sich einer Metaanalyse zufolge für die CTPA in 14% (95%-KI 10-18%) und für die Szintigrafie in 12% (95%-KI 6-17%) der Fälle (638).

Die kindliche Strahlenbelastung ist bei beiden Verfahren in etwa vergleichbar (Tab. 6.2). Strahlendosen für den Uterus bzw. Fötus < 50 mSv gelten als unbedenklich. Innerhalb der ersten zwei Wochen nach Konzeption kann eine Strahlendosis von 50-100 mSv eine fehlende Blastozyst-Implantation zur Folge haben. Die Strahlenvulnerabilität des Embryos ist am höchsten zwischen der 8. und 15. Schwangerschaftswoche (SSW). Es wird angenommen, dass das Risiko für Fehlbildungen, intrauterine Wachstumsretardierung, intellektuelle Defizite und Aborte erst ab einer Strahlenbelastung von > 100-200 mSv ansteigt (639, 640). Die fötale Strahlenbelastung aller diagnostischen Verfahren zur LE-Diagnostik liegt deutlich unterhalb der für bedenklich gehaltenen Schwellenwerte. Allerdings bleibt ein stochastisches Risiko für den Fötus für die Induktion einer späteren Tumorerkrankung, für die es nach heutigem Verständnis keine Schwellendosis gibt. Daraus ergibt sich die zwingende Notwendigkeit, zunächst die Diagnostik ohne Strahlenbelastung auszuschöpfen, um zu einer Entscheidungsfindung zu gelangen, um eine Bildgebung unter Einsatz ionisierender Strahlung auf das absolut unvermeidbare Minimum zu beschränken. Ein Algorithmus fasst die Diagnostik bei LE-Verdacht in der Schwangerschaft zusammen (Abb. 6.2).

Prinzipiell kann in Abhängigkeit von Verfügbarkeit und lokaler Expertise auch eine MRT-Untersuchung erwogen werden, um eine Strahlenexposition zu vermeiden. Die Erfahrungen mit der MR-Pulmonalisangiografie in der Schwangerschaft sind allerdings begrenzt. Falls eine MRT-Diagnostik in Erwägung gezogen wird, sollte sie ohne Gd-Kontrast und nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden (641).

Mit der Diagnose einer LE sollten ergänzend eine EchoKG und Bestimmung der kardialen Biomarker für die weitere Risikostratifizierung erfolgen (3.3.1 Risikostratifizierung).

**Tab. 6.2: Geschätzte Strahlenexposition bei radiologischer Lungenemboliediagnostik (216)**

Testverfahren	Fötale Strahlenexposition (mGy)	Strahlenexposition der mütterlichen Brust (mGy)
Röntgen-Thoraxaufnahme	< 0,01	< 0,1
Perfusionsszintigrafie mit Tc99m-markiertem Albumin		
- „low dose“: ≈ 40 MBq	0,02-0,20	0,16-0,5
- „high dose“: ≈ 200 MBq	0,20-0,60	1,2
Ventilationsszintigrafie	0,10-0,30	< 0,01
CT-Pulmonalisangiografie	0,05-0,5	3-10

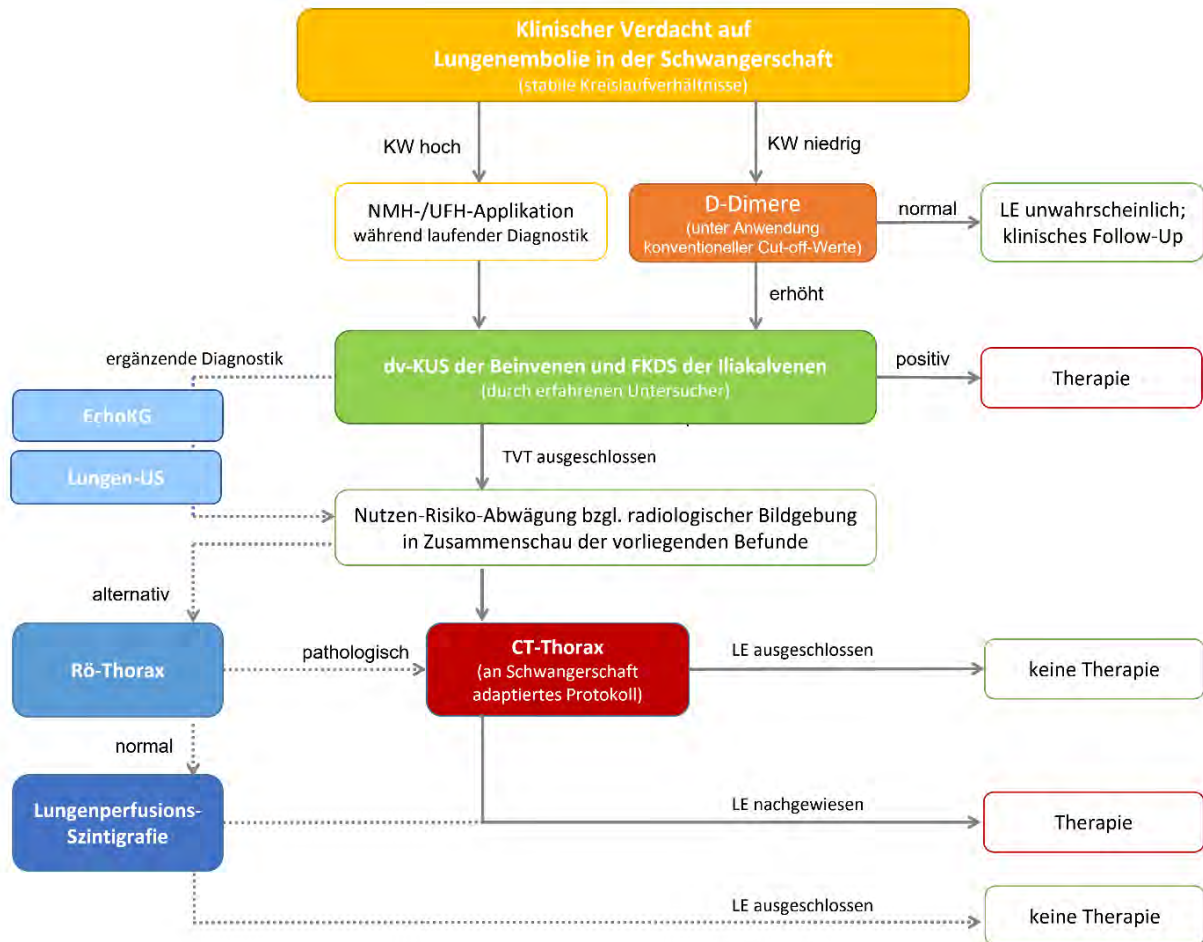


Abb. 6.2: Diagnostik bei Verdacht auf Lungenembolie in der Schwangerschaft

### Empfehlung 6.5

In der Schwangerschaft soll jeder Verdacht auf eine Lungenembolie umgehend so weit abgeklärt werden, dass eine therapeutische Entscheidung getroffen werden kann. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

Um die Strahlenexposition für Mutter und Kind zu minimieren, sollen zunächst alle Möglichkeiten der Diagnostik ohne Strahlenbelastung ausgeschöpft werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

Wird bei klinischem Verdacht auf eine Lungenembolie eine tiefe Venenthrombose nachgewiesen, sollte direkt therapiert und auf eine Bildgebung mit Strahlenexposition verzichtet werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Bei niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit (Geneva-Score bzw. YEARS-Kriterien) und normwertigen D-Dimeren kann eine Lungenembolie als ausgeschlossen gelten und auf eine Bildgebung verzichtet werden. (*Empfehlungsstärke: ⇔, starker Konsens*)

Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen einer Lungenembolie und fehlendem Nachweis einer tiefen Venenthrombose darf einer Schwangeren eine bildgebende Diagnostik nicht vorenthalten werden. Zur Diagnosesicherung soll eine Computertomografie-Pulmonalisangiografie mit schwangerschaftsadaptiertem Protokoll zur Dosisminimierung eingesetzt werden (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*).

Alternativ kann eine Perfusions-Szintigrafie der Lunge durchgeführt werden (*Empfehlungsstärke: ↔, starker Konsens*).

### 6.2.5 Antikoagulantientherapie bei VTE in der Schwangerschaft

Frauen mit nachgewiesener proximaler Beinvenenthrombose und/oder LE in der Schwangerschaft bedürfen einer engmaschigen spezialisierten Überwachung. Diese kann bei hämodynamisch stabilen Kreislaufverhältnissen ambulant an einem spezialisierten Zentrum mit durchgehender Rufbereitschaft erfolgen. Alternativ kommen eine Krankenhauseinweisung und stationäre Überwachung in den ersten Tagen in Betracht.

Die Therapie der Wahl bei schwangerschaftsassoziierter akuter TVT und/oder LE und stabilen Kreislaufverhältnissen ist die therapeutische Antikoagulation. Diese erfolgt in der Schwangerschaft vorzugsweise mit NMH, da diese nicht plazentagängig sind und nicht in nennenswerten Mengen in die Muttermilch sezerniert werden (624, 642). DOAK oder VKA sollen während der Schwangerschaft nicht verordnet werden, da die entsprechenden Substanzen die Plazenta passieren können. Für VKA sind embryotoxische Nebenwirkungen (intrauteriner Fruchttod, Fehlbildungen und kindliche Blutungen) vor allem in der Expositionsphase zwischen der 6. und 12. SSW in mehreren Studien belegt, während für DOAK aktuell nur sehr eingeschränkt Sicherheitsdaten in der Schwangerschaft existieren, die eine endgültige Risikobewertung nicht zulassen (643, 644).

Mit der Diagnosestellung wird üblicherweise eine Therapie mit einem NMH in gewichtsadaptierter, volltherapeutischer Dosierung begonnen. In Abhängigkeit des Präparates wird das NMH ein- oder zweimal täglich subkutan appliziert (2.3.2 Antikoagulantientherapie, Tab. 2.5). Studien an Nicht-Schwangeren haben gezeigt, dass NMH in der Langzeitanwendung genauso effektiv VTE-Rezidive verhindern wie VKA. Zu Effizienz und Risiken einer NMH-Therapie in der Schwangerschaft liegen nur begrenzt Studiendaten vor. Eine Metaanalyse ermittelte eine gepoolte Rate für VTE-Rezidive von 4,27% (95%-KI 1,20-7,30%) und für schwere Blutungen von 1,05% (95%-KI 0,10-2,00%) (609), wobei das Blutungsrisiko insbesondere unmittelbar postpartal erhöht ist.

Nach einer initialen volltherapeutischen Behandlungsphase über mindestens 4 Wochen kann bei erhöhtem Blutungsrisiko eine Dosisreduktion erwogen werden. Eine intermediäre NMH-Dosis, d.h. 50-75% der Ausgangsdosis, ist außerhalb von Schwangerschaften akzeptiert für Patienten, die über längere Zeiträume mit NMH behandelt werden (z.B. bei VTE und aktiver Tumorerkrankung) (645). Die Erfahrungen mit dosisreduzierten Regimen in der Schwangerschaft sind allerdings gering (646, 647). Die Entscheidung für eine Dosisreduktion bei Schwangeren bleibt aufgrund unzureichender Studiendaten eine Einzelfallentscheidung, bei der das geringere Blutungsrisiko gegen das steigende VTE-Risiko im weiteren Schwangerschaftsverlauf abgewogen werden muss. Im Verlauf der Schwangerschaft kommt es einerseits zur Zunahme von Gewicht und Verteilungsvolumen bei der Schwangeren, andererseits allerdings auch zu einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit für NMH. Mit fortschreitendem Schwangerschaftsverlauf resultieren leicht fallende aXa-Spitzenpiegel und leicht steigende aXa-Talspiegel (648).

Routinemäßige Bestimmungen der anti-Xa-Spiegel bzw. eine anti-Xa-adjustierte NMH-Dosierung in der Schwangerschaft können nicht empfohlen werden, da Studiendaten fehlen, die einen klinischen Vorteil einer solchen Vorgehensweise belegen (624, 642). Eine anti-Xa-Messung erscheint hingegen sinnvoll bei Frauen mit einem Körpergewicht < 50 kg bzw. > 100 kg, bei Vorliegen einer schweren Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) oder bei VTE-Rezidiven, die unter NMH-Therapie entstanden sind. Da Heparine ihre Wirkung über die Interaktion mit Antithrombin entwickeln, kann die Heparinwirkung bei Antithrombin-Mangel vermindert sein. Oftmals lässt sich jedoch in diesen Fällen durch eine Dosissteigerung (z.T. auch auf suprathérapeutische Dosierungen) ein adäquater anti-Xa-Spiegel erreichen (115). Wenn ein NMH-Monitoring durchgeführt wird, sollte die Messung des Peak-



Spiegels etwa 2-4 h nach subkutaner Injektion erfolgen. Als Orientierung können Zielspiegel von 0,6-1,0 U/mL bei zweimal täglicher Applikation und von 0,8-1,3 U/mL für die einmal tägliche NMH-Gabe gelten (115, 642). Unter NMH-Therapie ist das Risiko für eine HIT, schwere Blutungen oder eine Osteoporose deutlich geringer als bei einer Behandlung mit UFH. Eine Antikoagulation mit UFH anstelle von NMH kann erwogen werden in der Peripartalphase bei Frauen mit akuter VTE nach der 37. SSW (bei gleichzeitig hohem Blutungs- und LE-Risiko), in der Initialphase einer akuten LE (solange die Einschätzung der vitalen Gefährdung und der Notwendigkeit einer Lysetherapie noch aussteht), bei schwerer Niereninsuffizienz und bei Frauen mit hohem Blutungsrisiko (216, 642). Von Vorteil ist in diesen Fällen die kürzere Halbwertszeit und dass UFH weitgehend unabhängig von der Nierenfunktion eliminiert wird.

Bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen den Einsatz von Heparinen (z.B. akute oder vorausgegangene HIT, kutane Heparinallergie) kommen als mögliche Alternativen Fondaparinux oder Danaparoid in Betracht. Für beide Substanzen liegen begrenzte Erfahrungen zur Anwendung in der Schwangerschaft vor (649, 650). Bei Verdacht auf eine HIT in der Schwangerschaft sollte Heparin pausiert und die Patientin umgehend an ein Zentrum mit entsprechender hämostaseologischer Expertise verwiesen werden. Heparin-induzierte allergische Hautreaktionen werden in bis zu 20% aller Schwangeren beobachtet (651). Häufig hilft der Wechsel auf ein anderes NMH; allerdings sind Kreuzreaktivitäten häufig (33-73%) (652). Nur in seltenen Fällen mit multiplen Unverträglichkeiten ist eine Umstellung auf Fondaparinux oder Danaparoid erforderlich. Dabei sind die im Vergleich zu den Heparinen deutlich längeren Halbwertszeiten von Fondaparinux ( $t_H$  15-20 h) und Danaparoid ( $t_H$  25 h) zu berücksichtigen (653), was sich insbesondere peripartal nachteilig auswirken und mit höheren Blutungsraten einhergehen kann. Fondaparinux scheint zudem plazentagängig zu sein; etwa 10% der mütterlichen Spiegel konnten im Nabelschnurblut von Neugeborenen nachgewiesen werden (654). Daher bleiben Fondaparinux und Danaparoid Reservemedikamente, die nur verordnet werden, wenn Kontraindikationen den Einsatz von Heparinen verbieten.

Das Risiko für eine HIT unter einer Heparinbehandlung wird auf etwa 1 pro 4000 Schwangerschaften geschätzt und scheint somit geringer zu sein als außerhalb von Schwangerschaften (655). Eine routinemäßige Bestimmung der Thrombozytenzahl in der Initialphase einer Heparintherapie wird daher nicht empfohlen (115, 656). Blutbildkontrollen in 2-3tägigen Abständen zwischen Tag 4 und 14 der Heparinbehandlung sind empfohlen für Schwangere, die postoperativ UFH für einen mehr als 5-tägigen Zeitraum erhalten.

### 6.2.5 Peripartales Antikoagulationsregime

Schwangere unter therapeutischer Antikoagulation sollen peripartal interdisziplinär behandelt werden. Dafür soll eine enge Abstimmung von Gynäkologen bzw. Geburtshelfern mit Kollegen der Angiologie, Hämostaseologie, Anästhesie und Perinatalmedizin erfolgen. Da eine Entbindung per Sectio einerseits mit einem größeren Blutverlust und höheren Risiko für Wundheilungsstörungen bei antikoagulierten Frauen einhergeht und andererseits das Risiko für postpartale Thromboserezidive erhöht, sollte – sofern nicht spezifische geburtshilfliche Gründe vorliegen – primär eine vaginale Entbindung angestrebt werden (657, 658).

### VTE-Manifestation vor der 37. SSW

Bei VTE-Manifestation in frühen Phasen der Schwangerschaft (d.h. vor der 37. SSW) wird die NMH-Therapie in der Regel bis zur Entbindung fortgeführt. Bei geplanter Sectio bzw. bei Geburtseinleitung sollte die Therapie mit NMH mindestens 24 h vorher pausiert werden (624, 659). Allerdings kann auf die Einleitung einer Geburt häufig verzichtet werden. Mit spontanem Einsetzen von Wehen wird in der



Regel kein Heparin mehr gegeben. Zur Vermeidung von hohen Peak-Spiegeln und zur Minimierung des postpartalen Blutungsrisikos kann für die Endphase der Schwangerschaft (z.B. nach der 37. SSW) ein Dosisregime mit zweimal täglicher NMH-Gabe erwogen werden. Bei prolongiertem Geburtsverlauf und bei hohem Risiko für VTE-Rezidive können zusätzliche prophylaktische oder intermediäre Heparindosen gegeben werden, wobei der voraussichtliche Geburtszeitpunkt und das mütterliche Blutungsrisiko zu berücksichtigen sind. Postpartal sollte die Antikoagulation 6-12 h nach vaginaler Entbindung und 12-24 h nach Sectio wieder aufgenommen werden. Bei hohem Blutungsrisiko ist es probat, zunächst mit prophylaktischer Dosierung zu beginnen und mit sinkendem Blutungsrisiko die Dosis schrittweise zu erhöhen.

### **VTE-Manifestation nach der 37. SSW**

Bei Auftreten einer akuten VTE in der Endphase der Schwangerschaft – d.h. nach der 37. SSW – ist das Risiko für eine symptomatische LE unter der Entbindung besonders hoch. In diesen Fällen kann eine geplante Entbindung – entweder durch Einleitung der Wehentätigkeit oder durch elektive Sectio – von Vorteil sein, weil dies den Zeitraum begrenzt, in dem die Antikoagulation pausiert ist. Aufgrund der kürzeren Halbwertszeit kann die Umstellung von NMH auf eine Infusion mit UFH etwa 1-2 Tage vor Einleitung der Geburt sinnvoll sein (618, 642). Die Infusion sollte etwa 4-6 h vor der geplanten Entbindung abgestellt werden. Ist das LE-Risiko sehr hoch, kann alternativ die Infusionsrate zunächst reduziert (z.B. auf 400-600 IE/h) und die Zufuhr nur für die Austreibungsphase pausiert werden, um das antikoagulationsfreie Intervall möglichst kurz zu halten (646). Bei fehlender Blutungskomplikation wird die Infusion etwa 4-6 h nach der Geburt wieder gestartet. Ob unmittelbar eine therapeutische oder eine reduzierte Dosis gewählt wird, sollte von der Einschätzung des LE- bzw. Blutungsrisikos im Einzelfall entschieden werden. Grundsätzlich kann für Frauen mit sehr hohem LE-Risiko für den Geburtsvorgang auch der Einsatz eines passageren VCF erwogen werden. Hierzu sind lediglich Einzelfallberichte oder kleine Fallserien publiziert, so dass der Einsatz eines Filtersystems eine Einzelfallentscheidung bleibt, bei der die Risiken des Eingriffs wie Filterdislokation, Materialbruch und Gefäßperforation sowie die Strahlenbelastung bei Einbringen des Filters berücksichtigt werden müssen (2.3.6 Vena cava-Filter) (660).

Auf eine Periduralanästhesie (PDA) soll unter volltherapeutischer NMH-Therapie verzichtet werden, da der für die PDA erforderliche Zeitabstand zur letzten NMH-Applikation von mindestens 24 h bei einer Spontangeburt in der Regel nicht eingehalten werden kann (661). Falls eine PDA doch durchgeführt wurde, sollten die Frauen nach Wiederaufnahme der Antikoagulation engmaschig klinisch überwacht werden, um eine eventuelle spinale Einblutung frühzeitig zu erkennen.

### **6.2.6 Postpartale Antikoagulation und Therapiedauer**

Aufgrund des hohen VTE-Risikos in der Postpartalzeit wird empfohlen, die Antikoagulation mindestens bis 6 Wochen post partum fortzuführen. Dabei soll In Analogie zum Vorgehen bei risiko-assoziiert VTE die Gesamtdauer der Antikoagulation 3 Monate nicht unterschreiten (624, 642, 659). Bei unzureichender Rekanalisation der Iliakal- oder Femoralvenen besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines PTS, weswegen in diesen Fällen eine Ausdehnung der Antikoagulationdauer auf bis zu 12 Monate zu erwägen ist. Nur selten ergibt sich aufgrund von persistierenden Risikofaktoren für VTE-Rezidive die Indikation für eine zeitlich unbefristete Antikoagulation.

Trotz der erforderlichen Injektionen präferieren viele Frauen postpartal die Fortsetzung der NMH-Therapie, da ihnen dies häufige Arztbesuche für INR-Kontrollen erspart. Alternativ kann postpartal eine überlappende Umstellung auf einen VKA erfolgen. Mit Erreichen einer Ziel-INR von 2,0-3,0 wird die Heparintherapie beendet. Die Anwendung von NMH, Fondaparinux und VKA in der Stillzeit gilt als unbedenklich. Unter VKA-Therapie in der Stillzeit sollte bei Neugeborenen auf eine adäquate Vitamin-

K-Zufuhr in den ersten Lebenswochen geachtet werden ([www.embryotox.de](http://www.embryotox.de)). Die Anwendung von DOAK in der Stillzeit wird nicht empfohlen, da nicht ausreichend untersucht ist, in welchem Ausmaß diese Substanzen oder ihre Metabolite in die Muttermilch übergehen (662).

### 6.2.7 Reperfusionstherapie bei akuter VTE in der Schwangerschaft

Im Fall einer schweren LE mit hämodynamischer Beeinträchtigung (d.h. Hypotonie, Tachykardie, Hypoxämie, Kollaps oder Schocksymptomatik) sollte UFH für die Initialtherapie eingesetzt werden. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit kann die Dosis rasch angepasst werden, falls eine Thrombolyse oder Thrombektomie erforderlich wird (216). Die Erfahrungen zur Anwendung von Thrombolytika in der Schwangerschaft sind begrenzt. Aufgrund der Molekülgröße ist allerdings nicht zu erwarten, dass sie die Plazenta passieren. Teratogene Effekte wurden bislang nicht berichtet (663). Dennoch erhöhen sie das Blutungsrisiko für Mutter und Kind erheblich und bedürfen daher einer besonders sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung (628). Bei lebensbedrohlicher LE kommt primär eine systemische Thrombolyse in Betracht, für die Überlebensraten von 57% bzw. 94% und schwere Blutungen antepartal von 18% und postpartal von 58% berichtet werden (664, 665). Bei hohem Blutungsrisiko (z.B. unmittelbar postpartal) kann im Einzelfall eine endovaskuläre oder operative Thrombektomie erwogen werden, wobei die technischen Möglichkeiten und die fachliche Expertise des jeweiligen Zentrums bei der Wahl des Verfahrens zu berücksichtigen sind. Bei lebensbedrohlicher Hypoxie kann im Einzelfall auch eine extrakorporale Membranoxigenierung (ECMO) in Betracht gezogen werden (395, 663).

Für eine aktive Thrombusbeseitigung bei einer Beckenvenenthrombose ist eine Überlegenheit gegenüber der konservativen Therapie nicht belegt. Endovaskuläre oder operative Thrombusbeseitigende Verfahren kommt daher allenfalls bei einer Becken-Beinvenenthrombose mit drohender Phlegmasia coerulea dolens bzw. Versagen der konservativen Therapie in Betracht (666, 667). Dabei sind die fötale Strahlenbelastung bei den katheter-interventionellen Verfahren und das erhöhte Risiko für schwere Blutungen zu berücksichtigen. Die Entscheidung für ein invasives Vorgehen bleibt eine absolute Einzelfallentscheidung unter sorgfältiger Abwägung der Risiken für Mutter und Kind.

#### Empfehlung 6.6

Heparine sollen als Antikoagulanzen der ersten Wahl zur Behandlung einer schwangerschafts-assoziierten VTE eingesetzt werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

Vorzugsweise sollten NMH eingesetzt werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Der Einsatz von UFH ist eine Alternative in der Peripartalphase bei VTE-Manifestation nach der 37. SSW, in der Initialphase einer akuten LE, bei hohem Blutungsrisiko bzw. schwerer Nierenfunktionseinschränkung.

Bei schwangerschafts-assoziierten VTE soll eine Antikoagulation für die Mindestdauer von 3 Monaten und bis mindestens 6 Wochen post partum fortgeführt werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

Während der Stillzeit können anstelle von niedermolekularem Heparin auch Vitamin-K-Antagonisten eingesetzt werden, wobei die Empfehlungen zur Vitamin K-Prophylaxe des Säuglings zu berücksichtigen sind. (*Empfehlungsstärke: ⇔, starker Konsens*)

## 6.3 Malignom-assoziierte venöse Thromboembolie

### 6.3.1 Epidemiologie der Malignom-assoziierten VTE

Das Risiko für VTE-Ereignisse ist bei Tumorpatienten etwa 8-mal höher als bei Menschen ohne Tumorerkrankung. Die kumulative Inzidenz, innerhalb der ersten 12 Monate nach Tumordiagnose ein VTE-Ereignis zu erleiden, beträgt etwa 2,3% im Vergleich zu 0,35% bei Nichttumorpatienten (516). Allerdings variiert die Inzidenz symptomatischer Ereignisse in Abhängigkeit von zugrundeliegender Tumorentität, Tumorstadium und Tumortherapie (33). Darüber hinaus wird ein hohes Risiko inzidenteller (d.h. klinisch nicht vermuteter und zufällig entdeckter) VTE angenommen, die im Rahmen von Screening- oder Staginguntersuchungen diagnostiziert werden (668). Ferner ist davon auszugehen, dass bei etwa 10-25% der Patienten mit akuter TVT zum Diagnosezeitpunkt ein Malignom vorbekannt ist oder in etwa zeitgleich erkannt wird (32, 517, 521). Das Auftreten tumorassoziierter VTE erhöht das Mortalitätsrisiko (HR 31,2; 95%-KI 24,6-39,6) drastisch im Vergleich zum isolierten VTE- oder Tumor-assoziierten Mortalitätsrisiko (HR 2,6; 95%-KI 2,0-3,3 bzw. 7,47; 95%-KI 6,8-8,2) (32).

### 6.3.2 Klinische Symptomatik und Diagnostik der Malignom-assoziierten VTE

Die VTE-Symptomatik bei Tumorpatienten entspricht der von Nichttumorpatienten, allerdings besteht die Gefahr, unspezifische Symptome (z.B. Dyspnoe) als Folge der Tumorerkrankung bzw. Antitumortherapie zu werten und eine VTE differenzialdiagnostisch nicht in Betracht zu ziehen. Da bereits das Vorliegen einer Tumorerkrankung die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer VTE erhöht (80, 90), ist bei begründetem Verdacht in den allermeisten Fällen von einem hohen VTE-Risiko bzw. einer hohen klinischen Wahrscheinlichkeit auszugehen. Die D-Dimere sind zudem bei manifester Tumorerkrankung in der Regel erhöht, so dass die Abklärung eines begründeten VTE-Verdachts beim Tumorpatienten primär mittels geeigneter bildgebender Diagnostik erfolgen sollte. Normwertige D-Dimere schließen in Kombination mit niedriger Wahrscheinlichkeit aber auch bei Tumorpatienten eine VTE weitestgehend aus (669).

#### Empfehlung 6.7

Bei Tumorpatienten soll jeder Verdacht auf eine VTE zeitnah so weit abgeklärt werden, dass eine der Krankheitssituation angemessene therapeutische Entscheidung getroffen werden kann. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

Bei begründetem Verdacht auf eine VTE bei Tumorpatienten sollte primär eine geeignete bildgebende Methode eingesetzt werden, um eine Lungenembolie oder Venenthrombose zu bestätigen oder auszuschließen. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

### 6.3.3 Antikoagulanzientherapie bei Malignom-assoziiierter VTE

In die diesem Kapitel zugrundeliegenden prospektiven Therapiestudien wurden Patienten mit „aktiver“ Tumorerkrankung eingeschlossen, wobei meistens die ISTH-Definition angewendet wurde. Demnach ist von einer aktiven Tumorerkrankung auszugehen, wenn die Erkrankung manifest, lokal fortgeschritten, metastasiert oder rezidivierend vorliegt oder innerhalb der letzten 6 Monate diagnostiziert und therapiert wurde (670).

RCTs und Metaanalysen belegen, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis unter einer NMH-Therapie über mindestens 3-6 Monate besser ist als bei einer traditionellen sequenziellen Therapie aus NMH und VKA. Gegenüber NMH/VKA konnte das Rezidiv-VTE-Risiko unter alleiniger NMH-Therapie halbiert werden (RR 0,52; 95%-KI 0,36-0,74), während das Risiko für schwere Blutungen nicht signifikant erhöht war (RR 1,06; 95%-KI 0,50-2,23) (671). In der CLOT-Studie, die eine signifikante Reduktion an VTE-Ereignissen (primärer Endpunkt) bei weitgehend unverändertem Blutungsrisiko belegte, wurde als NMH Dalteparin in einer initialen Dosis von 1 x 200 IE/kg appliziert und die Dosis nach einem Monat auf 1 x 150 IE/kg reduziert (645). In zwei weiteren Studien (CATCH, LITE) wurde Tinzaparin (1 x 175 IE/kg) (672, 673) oder Enoxaparin (2 x 100 IE/kg oder 1 x 150 IE/kg) in durchgehend therapeutischer Dosierung eingesetzt (674, 675).

Neuere RCTs untersuchten im direkten Vergleich Effizienz und Sicherheit einer Therapie mit direkten oralen Faktor Xa-Inhibitoren (DXI) und NMH. Dabei ergab sich für die Initial- und Erhaltungstherapie mit Apixaban (2 x 10 mg/d über 7 Tage, gefolgt von 2 x 5 mg/d) oder Rivaroxaban (2 x 15 mg/d über 21 Tage, gefolgt von 1 x 20 mg/d) über 6 Monate eine vergleichbare Nutzen-Risiko-Bilanz wie für NMH (ADAM-VTE-, CARAVAGGIO-, SELECT-D-Studie) (676–678). In der Therapiestudie für Edoxaban (Hokusai-VTE-Cancer) wurde nach initial mindestens 5-tägiger NMH-Therapie eine Erhaltungsdosis von 1 x 60 mg/Tag über bis zu 12 Monate fortgeführt. Die Studie ergab eine Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich des kombinierten primären Endpunktes aus Rezidiv-VTE und schweren Blutungen im Vergleich zu einer alleinigen langfristigen NMH-Therapie (679).

Bei im Detail leicht differenten Ergebnissen in den Einzelstudien hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit DXI zeigen Metaanalysen der *intention-to-treat*-Ergebnisse eine zahlenmäßige Reduktion von VTE-Rezidiven und eine Zunahme von schweren und klinisch relevanten nicht schweren Blutungsereignissen. Die Berücksichtigung der in allen Studien belegten besseren Therapietreue der oralen Antikoagulation führt in der Metaanalyse der *on-treatment*-Ergebnisse zu einer signifikanten Abnahme der VTE-Rezidive bei nicht-signifikanter Zunahme der schweren und klinisch relevanten nicht-schweren Blutungen (Tab. 6.3) (680–685). Bei der Interpretation der Studienendpunkte sollte unbedingt beachtet werden, dass sich die Studien hinsichtlich der Tumorentitäten, der Ausschlusskriterien und der Endpunktdefinitionen zum Teil deutlich unterschieden, was allein schon anhand der divergierenden Eventraten unter Dalteparin (als identischem Vergleichsarm in allen Studien) deutlich wird. Ein studienübergreifender Vergleich der DXI-Endpunktraten verbietet sich daher.

Aktualisierte internationale Leitlinien haben die neue Datenlage bereits berücksichtigt und empfehlen zur Behandlung von Patienten mit tumorassoziierter VTE DXI als zumindest gleichwertige, teilweise auch als überlegene – und kostengünstigere – Alternative zu NMH (217, 686), wobei eine sorgfältige Evaluation der Patienten bei Therapieeinleitung und in regelmäßigen Abständen im weiteren Verlauf empfohlen wird.

Bei der differentialtherapeutischen Entscheidung zu Substanzwahl und Applikationsart (oraler FXa-Inhibitor oder NMH parenteral) sind im Einzelfall neben Blutungsrisiken (z.B. mukosa-assoziierte Läsionen, Thrombozytopenie) und Aspekten der Tumorerkrankung (Tumorentität, Tumorausdehnung, Antitumorthherapie) auch die klinische Situation und Praktikabilität einer oralen vs. parenteralen Therapie und die Therapiepräferenz des Tumorpatienten zu berücksichtigen (687, 688). Im Gegensatz zu den NMH müssen bei DXI potenzielle Interaktionen mit einer bestehenden oder geplanten Medikation berücksichtigt werden. Alle DXI sind in unterschiedlichem Ausmaß Substrate des Enzymsystems Cytochrom P450 und des Efflux-Transporters P-GP. Daher ist im Einzelfall das Interaktionspotenzial mit einer laufenden oder geplanten Antitumorthherapie zu hinterfragen (689); (Prüfmöglichkeit z.B. im aktuellen *drug interactions checker* unter [www.drugs.com](http://www.drugs.com)). Zusätzlich sollten einerseits eine verminderte subjektive Therapiebelastung und bessere Therapieadhärenz einer oralen Therapie mit DXI (690) und andererseits die in den zurückliegenden Jahren gewonnene Erfahrung im

Einsatz NMH bei blutungsgefährdeten Patienten berücksichtigt werden. Ein möglicher Algorithmus für die Abwägung einer oralen versus parenteralen Therapie ist in Abb. 6.3 dargestellt. Bei Kontraindikationen gegen NMH (z. B. akute oder abgelaufene HIT) oder Ablehnung der subkutanen Applikation durch den Patienten werden bevorzugt DXI zur Anwendung kommen. Aufgrund der ähnlichen Pharmakokinetik und Dosierungsintervalle von NMH und DXI kann ein direkter, überlappungsfreier Wechsel von einer parenteralen auf eine orale Medikation und umgekehrt erfolgen.

Solange die Tumorerkrankung weiter aktiv ist und keine Kontraindikationen bestehen, wird ohne höhergradige Evidenz eine Fortführung der Sekundärprophylaxe mit einem Antikoagulans empfohlen. Die Therapie sollte bei palliativem Therapieansatz zeitlich unbefristet bzw. solange fortgesetzt werden, wie es der Patient – nach entsprechender Aufklärung über Nutzen, Risiken und Prognose – wünscht, mitunter also bis zum Tod (687). Die Sekundärprophylaxe kann mit DOAK (vorzugsweise DXI), NMH oder VKA erfolgen, da vergleichende Studien mit Tumorpatienten für den Zeitraum jenseits von 6 Monaten nach akuter VTE fehlen. In aller Regel wird man in Abstimmung mit dem Patienten das bis dahin eingesetzte Antikoagulans weiter geben.

Für eine derart prolongierte Sekundärprophylaxe bei Patienten mit fortbestehend aktiver Tumorerkrankung wird meist eine volltherapeutische Dosierung empfohlen. Aber auch für diese Empfehlung fehlen prospektive Studiendaten, die unterschiedliche Intensitäten der Antikoagulation miteinander vergleichen. In Anlehnung an die Studiendaten bei Nichttumorpatienten (AMPLIFY-Extension, EINSTEIN-Choice) (124, 557) sowie die der primären VTE-Prophylaxe bei ambulanten Tumorpatienten mit Khorana-Score  $\geq 2$  (691, 692) kann im Einzelfall nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung auch Apixaban (2 x 2,5 mg/d) oder Rivaroxaban (1 x 10 mg/d) in Betracht gezogen werden.

#### Empfehlung 6.8

Tumorpatienten mit venöser Thromboembolie sollen initial für 3 bis 6 Monate mit direkten Faktor-Xa-Inhibitoren oder niedermolekularem Heparin behandelt werden unter Berücksichtigung Tumor-, Tumortherapie- und Patienten-spezifischer Aspekte. (*Empfehlungsstärke:  $\hat{\hat{\hat{\uparrow}}}$ , starker Konsens*)

#### Empfehlung 6.9

Bei Tumor-assoziiertes venöser Thromboembolie soll sich die Art, Dauer und Dosierung der Antikoagulation zur Sekundärprophylaxe jenseits von 3-6 Monaten nach dem Initialereignis nach der Aktivität des Tumorleidens, dem Blutungsrisiko und der Patientenpräferenz richten. (*Empfehlungsstärke:  $\hat{\hat{\hat{\uparrow}}}$ , starker Konsens*)

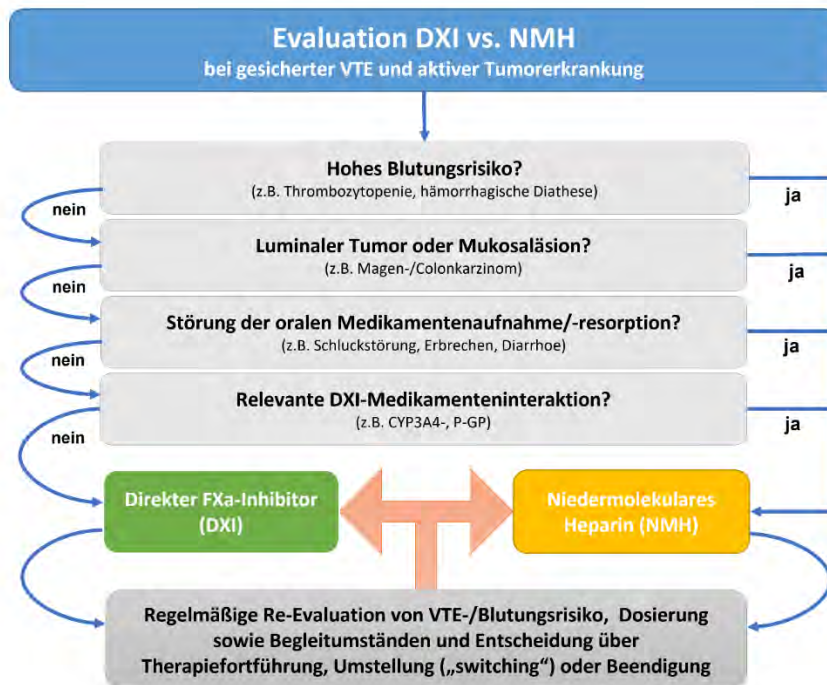
### 6.3.4 Spezifische Problembereiche der Antikoagulation von Patienten mit Malignom-assoziiertes VTE

Tumorpatienten haben auch bei therapeutischer Antikoagulation ein hohes VTE-Rezidivrisiko. Wenn sich trotz therapeutischer Dosis von NMH ein VTE-Rezidiv ereignet, so wird basierend auf prospektiven Fallserien und Expertenmeinungen eine Fortführung der Therapie mit NMH empfohlen, allerdings mit Erhöhung der Dosis um etwa 20-25% (693, 694) oder ein Wechsel auf DXI (694). Auch bei Thromboserezidiv unter DXI gibt es keine auf höhergradiger Evidenz beruhende Empfehlungen. Bei Therapie-Compliance und Ausschluss ursächlicher Medikamenteninteraktionen kann mit der erhöhten Initialdosis der VTE-Therapie von Apixaban oder Rivaroxaban behandelt oder auf NMH – unter Umständen mit erhöhter Dosis – umgestellt werden. Im Einzelfall können auch Plasmaspiegelkontrollen sinnvoll sein (6.10 Rezidiv-VTE unter Antikoagulation).



**Tab. 6.3: Ergebnisse für das 6-Monats-Follow-Up aus den RCTs und einer Metaanalyse zum Vergleich von DXI und NMH (Dalteparin) bei tumorassoziierter VTE (682)**

Studie	N	Anti-koagulanz	Rezidiv-VTE	RR 95%-KI	Schwere Blutung	RR 95%-KI	CRNMB	RR 95%-K)
CARAVAGGIO	1155	Apixaban	5,6%	0,70 (0,45-1,08)	3,8%	0,96 (0,54-1,71)	9,0%	1,42 (0,88-2,30)
		Dalteparin	7,9%		4,0%		6,4%	
ADAM-VTE	287	Apixaban	0,0%	0,07 (0,00-1,13)	0,7%	0,49 (0,04-5,34)	6,0%	1,26 (0,48-3,29)
		Dalteparin	4,9%		1,4%		4,9%	
Hokusai-VTE-Cancer	1046	Edoxaban	6,5%	0,74 (0,48-1,14)	5,6%	1,71 (0,69-3,08)	12,3%	1,49 (1,04-2,16)
		Dalteparin	8,8%		3,2%		8,2%	
Select-D	406	Rivaroxaban	3,5%	0,41 (0,17-0,97)	5,4%	1,83 (0,69-486)	12,3%	3,57 (1,58-8,07)
		Dalteparin	8,4%		3,0%		3,5%	
<b>Metaanalyse aus den Studiendaten aus CARAVAGGIO, SELECT-D und Hokusai-VTE-Cancer Trial</b>								
Intention-To-Treat-Metaanalyse	2607	DXI	5,6%	0,68 (0,39-1,17)	4,7%	1,36 (0,55-3,35)	10,8%	1,17 (0,64-4,77)
		Dalteparin	8,3%		3,5%		6,5%	
On-Treatment-Metaanalyse	2440	DXI	4,8%	0,60 (0,38-0,95)	4,4%	1,43 (0,51-1,70)	8,8%	1,93 (0,70-5,13)
		Dalteparin	8,1%		3,2%		4,6%	



Abk.: CYP = Cytochrom-P450, DXI = direkter Faktor-Xa-Inhibitor, NMH = niedermolekulares Heparin, P-GP = P-Glykoprotein, VTE = venöse thromboembolie

**Abb. 6.3: Differenzialtherapie mit DXI bzw. NMH bei tumorassoziierter VTE**



Bei Patienten mit primären Hirntumoren und zerebralen Metastasen weisen nicht nur ein hohes VTE-Risiko, sondern auch eine erhöhte Inzidenz für spontane intrakranielle Blutungen auf. Bei Gliompatienten treten VTE-Ereignisse in 15-30% der Fälle und damit besonders häufig auf (695). Demgegenüber liegt die Häufigkeit spontaner intrakranieller Blutungen für Gliompatienten ohne Antikoagulation bei etwa 2-3% und wird für Patienten mit bekannten Hirnmetastasen mit bis zu 20% beziffert (696). Retrospektive Kohortenstudien und eine Metaanalyse dieser Studien konnten zeigen, dass das intrakranielle Blutungsrisiko bei primären Hirntumoren unter Antikoagulation um das 3- bis 4-fache ansteigt (OR 3,75; 95%-KI 1,42-9,95), während sich für Patienten mit Hirnmetastasen durch eine Antikoagulationstherapie keine statistisch signifikante Erhöhung des intrakraniellen Blutungsrisikos ergab (695). Im Vergleich zu NMH traten unter DOAK numerisch seltener intrakranielle Blutungen auf (696, 697), auch wenn dies in der multivariaten Analyse nicht statistisch signifikant war (HR 0,98; 95%-KI 0,28-3,40) (696).

Tumorbedingt oder aufgrund der spezifischen Therapie kommt es bei Malignompatienten häufig zum Auftreten von passageren oder persistierenden Thrombozytopenien. Das Blutungsrisiko ist in Abhängigkeit von Ausmaß und Genese der Thrombozytopenie erhöht, weswegen mit Eintreten einer Thrombozytopenie die Indikation zur Fortführung und die Intensität einer Antikoagulation zu prüfen ist. Dabei ist auch das Rezidiv-VTE-Risiko in Rechnung zu stellen, das umso höher eingestuft wird, je kürzer das Indexereignis zurückliegt und je größer die initiale Thrombuslast war. Basierend auf Erfahrungen mit NMH wird bis zu einer Thrombozytenzahl von etwa 50/nl in der Regel empfohlen, die Therapiedosis beizubehalten. Bei geringerer Thrombozytenzahl sollte das Antikoagulans in der Dosis reduziert oder – insbesondere bei Thrombozytenzahlen unter 25/nl – pausiert werden. Im Einzelfall, d.h. bei VTE innerhalb der letzten 3-4 Wochen, bei hoher Thrombuslast oder bei Eintreten eines VTE-Ereignisses bei bereits deutlich reduzierten Thrombozytenzahlen, kann es sinnvoll sein, auch bei sehr niedrigen Thrombozytenzahlen eine dosisreduzierte Therapie noch aufrechtzuerhalten, wobei zu beachten ist, dass bei Thrombozytenzahlen < 10/nl das Risiko für spontane Blutungskomplikationen stark erhöht ist. Bei schwerer Thrombozytopenie kann internationalen Leitlinienempfehlungen zufolge auch eine Thrombozytentransfusion in Betracht gezogen werden, um die Fortführung einer Antikoagulation zu ermöglichen (698–701).

Weitere häufig vorkommende Probleme im Rahmen der VTE-Therapie von Tumorpatienten sind eine Leber- bzw. Niereninsuffizienz (2.3.3 Antikoagulation in speziellen Situationen), das gehäufte Auftreten von Portkatheter- bzw. ZVK-assoziierten Thrombosen (6.4.5 Spezielle Aspekte der SAVT bei zentralvenösem Katheter) sowie die Detektion von inzidentellen LE und Thrombosen bei aus anderen Gründen (z.B. Staging-Untersuchung) durchgeführter Bildgebung (6.9.1 Inzidentelle VTE im Tumorstaging).

## 6.4 Schulter-Armvenenthrombose

### 6.4.1 Epidemiologie der SAVT

Etwa 5-7% aller Thrombosen betreffen die obere Extremität (702–704), womit die SAVT nach der TBVT die zweithäufigste Manifestation einer TVT ist. Eine primäre Thrombose liegt vor, wenn die SAVT ohne erkennbaren Anlass oder im Zusammenhang mit schwachen bzw. fraglichen Risikofaktoren auftritt (ca. 20-25% der Fälle) (705, 706). Anatomische Besonderheiten (z.B. neurovaskuläres Kompressionssyndrom der oberen Thoraxapertur; syn.: venöses Thoracic-Outlet-Syndrom oder Thoracic-Inlet-Syndrom) oder eine Überbeanspruchung der Schultermuskulatur (Paget-von-Schroetter-Syndrom oder *thrombose par effort*) können gelegentlich als Trigger einer SAVT identifiziert werden. Es wird angenommen, dass eine repetitive Traumatisierung der

Venenwand im Bereich der kostoklavikulären Enge bzw. der vorderen Skalenuslücke zu Intimaschäden und einer lokalen Gerinnungsaktivierung führen. Dies erklärt auch, warum die Vena subclavia und benachbarte Venenabschnitte weitaus am häufigsten bei einer SAVT betroffen sind.

Der überwiegende Teil der Thromboseereignisse im Bereich der oberen Extremitäten manifestiert sich aber als sekundäre Thrombose im Zusammenhang mit starken Risikofaktoren wie beispielsweise ZVK, intravenösen Sonden von Schrittmachern und Defibrillator-Systemen, aktiver Tumorerkrankung, Traumata oder operativen Eingriffen an der oberen Extremität. Zu den sekundären Thrombosen werden Thrombosen gezählt, die unter Hormoneinfluss oder schwangerschaftsassoziert auftreten. Es wird geschätzt, dass etwa 70-75% aller SAVT den sekundären Thrombosen zuzurechnen sind. Katheter- und sondenassoziierte Thrombosen betreffen am häufigsten die Vena subclavia und die zentralvenösen Abschnitte. Das Thromboserisiko steigt mit dem Durchmesser, der Katheterlänge und der Lokalisation des zentralvenösen Zugangswegs. So treten Thrombosen häufiger bei 3-lumigen als bei einlumigen ZVKs auf. Aufgrund des längeren intraluminalen Verlaufs haben peripher inserierte zentralvenöse Katheter (PICC) und von links eingebrachte ZVKs ein höheres Thromboserisiko als rechtsseitige ZVKs (707). Eine Analyse der 3-Sites-Study Group konnte zeigen, dass die Inzidenz symptomatischer TVT bei Katheterlage in der Vena subclavia (0,5%) niedriger war als bei Kathetern in der Vena jugularis (0,9%) oder der Vena femoralis communis (1,4%) (708). Das Thromboserisiko steigt zudem bei Auftreten von Infektionen und mit der Dauer der Katheterlage, weswegen beispielsweise Portkatheter für mittel- und langfristige Therapien kumulativ mit einem höheren Thromboserisiko assoziiert sind als kurzzeitig eingebrachte ZVKs (709, 710).

Das LE-Risiko in Folge einer SAVT beträgt 10-14% (702, 704, 711), und 11-28% der Patienten berichten in der Folge über Beschwerden im Sinne eines PTS (712, 713). Metaanalysen zufolge liegt das Rezidivrisiko kumulativ bei 5-10% (713, 714). Dabei ist das Rezidivrisiko bei Tumorpatienten 2- bis 3-mal höher als bei Patienten ohne Tumorerkrankung. Eine effiziente diagnostische Abklärung und Therapie der SAVT ist daher genauso wichtig wie bei der TBVT.

### 6.4.2 Diagnostik der SAVT

Typische klinische Symptome einer SAVT sind Schwellung, Schmerzen, Spannungsgefühl und eine funktionelle Beeinträchtigung des betroffenen Armes. Bei der klinischen Untersuchung imponieren oftmals dilatierte oberflächliche Venen in der Schulterregion (709, 710, 715). Je ausgedehnter und je weiter proximal die Thrombose lokalisiert ist, umso ausgeprägter ist in der Regel die Symptomatik. Aber auch inzidentelle SAVT sind nicht selten und bei Tumorpatienten häufiger zu finden als bei Patienten ohne Tumorerkrankung (716, 717).

Besondere Probleme für die Diagnostik ergeben sich aus der Tatsache, dass das Thrombosegeschehen am häufigsten die Vena subclavia und die zentralvenösen Abschnitte betrifft, die nicht mit der klassischen Kompressionssonografie untersucht werden können. Bewährt hat es sich daher, die farbdkodierte Duplexsonografie in die Beurteilung mit einfließen zu lassen. In einem systematischen Review ergaben sich für die Kombination von Duplex- und Kompressionssonografie eine Sensitivität von 91% (95%-KI 85-97%) und eine Spezifität von 93% (80-100%).

Angesichts der breiten Verfügbarkeit der Ultraschalldiagnostik kommt der Erhebung einer standardisierten Vortestwahrscheinlichkeit – in Analogie zur Diagnostik der TBVT – eine eher untergeordnete Rolle zu. Sollte eine qualifizierte Sonografie nicht zeitnah verfügbar sein, kann die Kombination aus klinischer Vortestwahrscheinlichkeit und D-Dimer-Testung aber helfen, die Notwendigkeit einer weiteren Bildgebung zu klären. Die klinische Wahrscheinlichkeit kann dabei mit dem Constans-Score abgeschätzt werden (Tab. 6.4). Dieser Score wurde in verschiedenen Managementstudien in einem Algorithmus zusammen einer D-Dimer-Testung und einer bildgebenden Diagnostik prospektiv validiert (718–721).

**Tab. 6.4: Constans-Score für die klinische Wahrscheinlichkeit bei SAVT-Verdacht (718)**

Klinisches Merkmal	Punkte
Venöser Zugangsweg* oder Schrittmacher-/ICD-Sonde	1
Lokaler Schmerz	1
Einseitige Armschwellung	1
Andere Differenzialdiagnose mindestens so wahrscheinlich wie SAVT	-1
Dichotomisierte Bewertung: Score ≤ 1: niedrige klinische Wahrscheinlichkeit; Score ≥ 2: hohe klinische Wahrscheinlichkeit	
* zentralvenöser Zugang (ZVK), Portsystem, periphere Verweilkanäle; † Prävalenz aus Originalkohorte, interner und externer Validierungskohorte; ICD = implantierter Cardioconverter/Defibrillator	

Dabei zeigte sich, dass ein Verzicht auf eine Bildgebung bei niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit (Constans Score ≤ 1) und normwertigen D-Dimeren nur sinnvoll war für nicht-hospitalisierte Patienten vor dem 75. Lebensjahr, die keine aktive Tumorerkrankung hatten und bei denen der Verdacht auf eine SAVT nicht in zeitlichem Zusammenhang mit venösen Zugangswegen oder intravenösen Sonden auftrat (720). Da diese Konstellation im Alltag selten gegeben ist, sollte sich die Diagnostik bei zeitnaher Verfügbarkeit primär auf die Sonografie stützen.

Die D-Dimere sind bei Patienten mit Verdacht auf eine SAVT häufig infolge Komorbiditäten (z.B. Tumorerkrankung) erhöht. In einer prospektiven Management-Studie mit 239 Patienten war die Spezifität (60%; 95%-KI 52-67%) zwar geringer als in Kollektiven mit TBVT oder LE; Sensitivität (92%; 95%-KI 73-99%) und negativer prädiktiver Wert (98%; 95%-KI 93-100%) waren aber auch bei SAVT hoch (722). Auch in einer älteren Studie (n=52, darunter 23 Patienten mit Tumorerkrankung) war die Sensitivität hoch (100%; 95%-KI 78–100%), die Spezifität jedoch deutlich geringer (14%; 95%-KI 4-29%) (723).

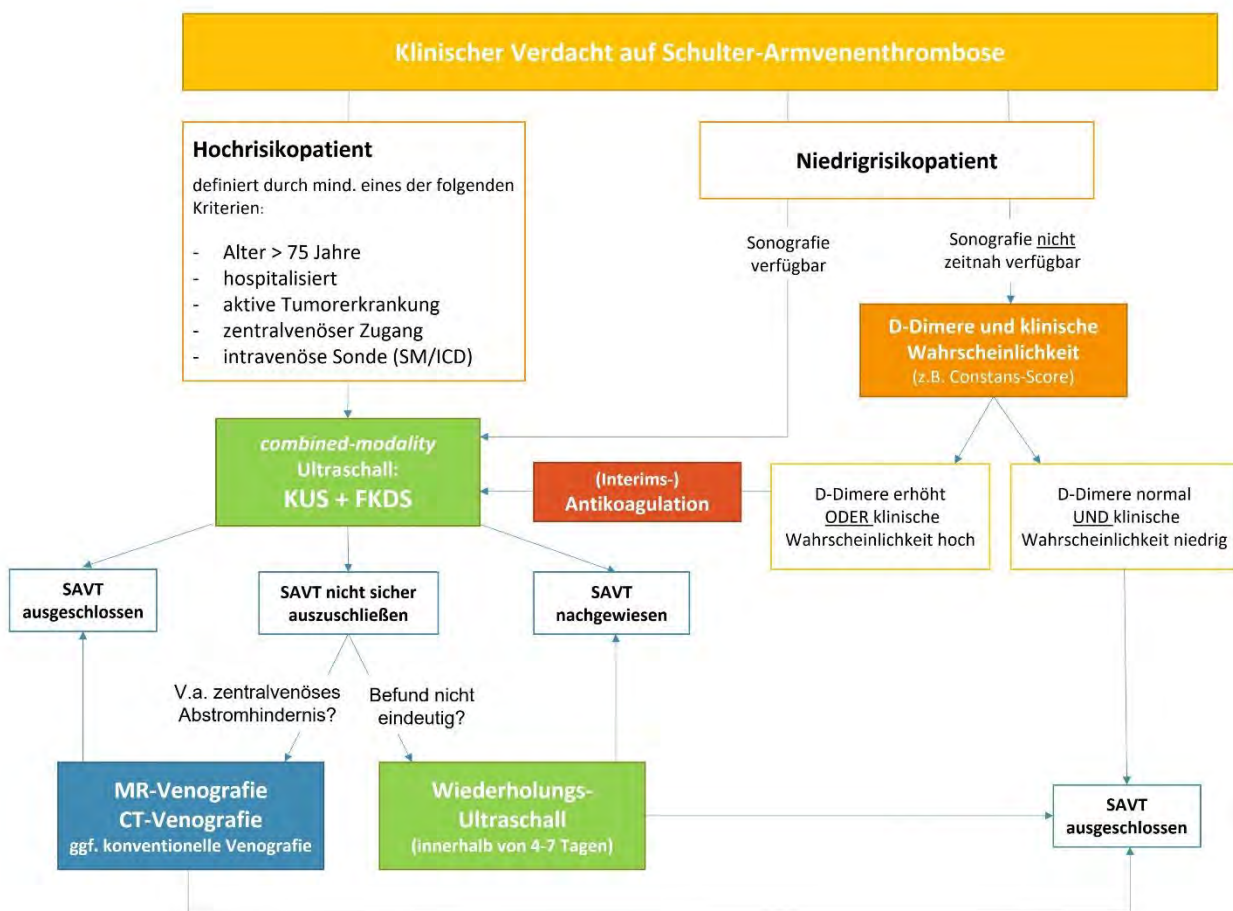
Bei der Sonografie der Schulterarmvenen werden verschiedene Ultraschallmodalitäten kombiniert. Distal der Vena axillaris kann eine Kompressionssonografie durchgeführt werden, während für die Beurteilung der Vena axillaris, der Vena subclavia und des Einstroms in die Vena brachiocephalica die farbkodierte Duplexsonografie und die PW-Dopplersonografie zum Einsatz kommen. Eine vollständige Farbkodierung in den der Sonografie zugänglichen Venenabschnitten und ein atem- und herzyklusmodulierter Fluss in der Vena subclavia bzw. Vena axillaris machen das Vorliegen einer SAVT unwahrscheinlich. Es ist sinnvoll, zusätzlich auch die ipsilaterale Vena jugularis interna sowie zum Seitenvergleich die Schulter- und Halsvenen der Gegenseite zu untersuchen, um Unterschiede im Abstromverhalten in die Abschätzung der Ausdehnung zentraler Gefäßverschlüsse einbeziehen zu können. Bei nicht eindeutigem Ultraschallbefund kann – analog zum Vorgehen bei TBVT – eine Wiederholungsuntersuchung innerhalb der nächsten 4-7 Tage sinnvoll sein. Bei ausgeprägter Symptomatik, hoher klinischer Wahrscheinlichkeit, sonografischen Hinweisen auf ein zentralvenöses Abstromhindernis und/oder bekannter Tumorerkrankung sollte frühzeitig eine Schnittbildgebung (d.h. CT-Venografie, MR-Venografie mit oder ohne Kontrastmittel) oder ggf. auch eine konventionelle Phlebografie erfolgen (260, 717, 724–726).

Die konventionelle Phlebografie ist für die Beurteilung der Venen der oberen Extremität wegen der Invasivität, potenzieller Kontrastmitteln Nebenwirkungen und Komplikationen sowie der heutzutage eingeschränkten Verfügbarkeit nicht als Primärdiagnostik geeignet (2.2.4 Konventionelle Phlebografie) (727). Einer Metaanalyse zufolge führte die Phlebografie im Vergleich zu den sonografischen Verfahren häufiger zu falsch-negativen oder falsch-positiven Befunden (Sensitivität 85%, Spezifität 87%) (728), bietet aber wie die Schnittbildverfahren den Vorteil, dass das tiefe Venensystem kontinuierlich und lückenlos bis zum rechten Herzen beurteilt werden kann.

Für die MR-Venografie wird eine Sensitivität von 93% (95%-KI 78-99%) und eine Spezifität von 100% (95%-KI 88-100%) ausgewiesen. Sie scheint der konventionellen Phlebografie überlegen zu sein (729). Gegenüber der Sonografie bietet die MR-Venografie den Vorteil, dass die zentralen Venen mit dargestellt und der Thromboseausschluss lückenlos bis zum Herzen erfolgen kann. Die MR-Venografie ist allerdings auf die Verfügbarkeit eines MRTs und Expertise in der Darstellung der Venen angewiesen und eignet sich somit nicht für die Primärdiagnostik, sondern eher als ergänzende Diagnostik bei sonografisch unklaren Befunden und für die Behandlungsplanung vor ggf. invasiver Rekanalisation. Die MR-Venografie verwendet Techniken mit Kontrastmittel (zeitlich aufgelöste, sog. 4D-Angiografie) und kann den Thrombus direkt darzustellen (730). Eine MR-Venografie ohne Kontrastmittelgabe verwendet *black blood*- oder *bright blood*-Sequenzen zur Thrombusvisualisierung und Darstellung der Gefäßwand. Die *time-of-flight*-Bildgebung erlaubt eine gute Visualisierung der zentralen Venen, wobei im Gegensatz zur kontrastverstärkten MR-Venografie in der Regel nur eine 2D-Bildgebung ermöglicht wird.

Die CT-Venografie ist ebenfalls geeignet für die Beurteilung der Schulter- und Armvenen, aufgrund der vergleichsweise hohen Strahlenbelastung und der Notwendigkeit der Kontrastmittelgabe bei isoliertem Verdacht auf eine SAVT aber nicht als Standard anzusehen. Eine sinnvolle Ergänzung stellt die CT-Diagnostik da, wenn die zentralvenöse Strombahn mitbeurteilt werden soll (731).

Abbildung 6.4 zeigt eine evidenzbasierte, strukturierte und effiziente Vorgehensweise bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer SAVT.



Abk.: FKDS = farbkodierte Duplexsonografie; ICD = Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator; KUS = Kompressionsultraschall; SAVT = Schulter-Armvenenthrombose, SM = Schrittmacher

**Abb. 6.4:** Diagnosealgorithmus bei klinischem Verdacht auf eine Schulter-Armvenenthrombose.

**Empfehlung 6.10**

Bei hohem klinischem Verdacht auf eine Schulter-Armvenenthrombose (SAVT) soll primär eine venöse Duplexsonografie erfolgen. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

Ergeben sich aufgrund der Klinik oder des Ultraschallbefundes Hinweise auf ein zentralvenöses Abstromhindernis, sollte eine Schnittbilddiagnostik (MRT oder CT) durchgeführt werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Ist anhand der Sonografie eine SAVT nicht sicher zu bestätigen oder auszuschließen, sollte eine Wiederholungsuntersuchung innerhalb von 4-7 Tagen oder eine alternative Bildgebung (MR- oder CT-Venografie oder konventionelle Phlebografie) zur Entscheidungsfindung herangezogen werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Steht eine sonografische Diagnostik nicht zeitnah zur Verfügung, dann kann bei Patienten ohne venöse Zugangswege bzw. intravenöse Sonden auf eine Bildgebung verzichtet werden, wenn die klinische Wahrscheinlichkeit niedrig und die D-Dimere normwertig sind. (*Empfehlungsstärke: ⇔, starker Konsens*)

**6.4.3 Therapie der SAVT**

Therapieziele sind die Linderung der akuten Beschwerden, Verhinderung einer Progression der Thrombose und von LE in der Akutphase sowie von Thromboserezidiven im weiteren Verlauf, außerdem die Minimierung des Risikos für ein manifestes PTS. Da RCTs fehlen, erfolgen die Therapieempfehlungen in Analogie zur TBVT und basieren auf Beobachtungsstudien mit oftmals kleiner Fallzahl bzw. orientieren sich am pathophysiologischen Grundverständnis der SAVT.

In der Akuttherapie wird in den meisten Fällen eine volltherapeutische Antikoagulation durchgeführt (488, 539, 717). Hierfür werden vorzugsweise DOAK, VKA, NMH oder Fondaparinux eingesetzt (732–735). Da sämtliche Substanzen zur Behandlung von tiefen Venenthrombosen zugelassen sind, stellt der Einsatz dieser Antikoagulanzen formal auch keine *off-label*-Therapie dar, auch wenn in den zulassungsrelevanten Studien Patienten mit SAVT nicht untersucht wurden. Bei der Wahl des Antikoagulans sollten im Einzelfall die gleichen Überlegungen angestellt werden wie bei der TBVT. In den letzten Jahren wurden aufgrund der einfacheren Handhabung und des günstigeren Nebenwirkungsprofils zunehmend DOAK zur VTE-Therapie eingesetzt, so auch zur Therapie der SAVT. Inzwischen liegen mehrere kleinere Beobachtungsstudien bzw. Fallserien vor, die die Effizienz und Sicherheit auch bei der Behandlung der SAVT untermauern. Unter Therapie mit Rivaroxaban bzw. Apixaban lagen die Rezidiv-VTE-Rate bei 0-2% und das Risiko für schwere Blutungen bei 0-2% (711, 736–738). Vorsicht ist allerdings geboten bei der Anwendung von DOAK bei Patienten mit aktiver Tumorerkrankung (6.3 Malignom-assoziierte venöse Thromboembolie), zu erwartenden Medikamenteninteraktionen und/oder hohem Blutungsrisiko – insbesondere bei hohem Risiko für gastrointestinale und urogenitale Schleimhautblutungen. In diesen Fällen kann die Anwendung von NMH weiterhin Vorteile bieten.

Für die SAVT wurde die optimale Therapiedauer nie bestimmt. Allerdings besteht weitestgehend Expertenkonsens, dass bei einer ersten SAVT eine Antikoagulationsdauer von mindestens 3 Monaten angestrebt werden sollte (488). Bei zugrundeliegender Tumorerkrankung und bei katheterassoziierter Thrombose ohne geplante Katheterentfernung wird auch länger antikoaguliert, wobei sich die Dauer am Verbleib des intravenösen Fremdmaterials orientieren sollte, so dass nach Entfernung eines beispielsweise unnötig gewordenen Portkathetersystems auch eine prolongierte Sekundärprophylaxe beendet werden sollte. Insgesamt wurden in prospektiven Beobachtungsstudien bei 3- bis 6-



monatiger Antikoagulation geringere Komplikationsraten (Rezidive, Blutungen, PTS) nach SAVT bei als nach TBVT beobachtet (704, 734, 739, 740).

Ob eine Kompressionstherapie bei SAVT von Nutzen ist, ist nicht belegt. Eine Kompressionstherapie mit Kurzzugbinden oder einem Kompressionsärmel kann bei SAVT zur Linderung der Beschwerden in der Akutphase erwogen werden, wenn eine ausgeprägte Stauungssymptomatik vorliegt. Auch wenn ein PTS nach einer SAVT eher selten sind, kann eine langfristige Kompression in Einzelfällen zur Symptomlinderung sinnvoll sein (2.3.4 Kompressionstherapie).

Revaskularisierende Verfahren haben bei der SAVT keinen größeren Stellenwert. Eine Extremitätenbedrohende Phlegmasia coerulea dolens ist an den oberen Extremitäten eine absolute Rarität; LE oder ein PTS treten bei einer SAVT wesentlich seltener auf als nach proximaler TBVT. Retrospektive und kleinere prospektive Kohortenstudien konnten zwar hohe primäre Offenheitsraten (*patency*) nach kathetergesteuerter Thrombolysen bzw. mechanischer Thrombektomie nachweisen (741, 742). Dass sich dadurch das Risiko für LE, Rezidivthrombosen oder PTS gegenüber einer alleinigen Antikoagulation senken lässt, ist bislang nicht gezeigt worden (706, 742). Das Risiko für klinisch relevanten Blutungen ist hingegen erhöht, da auch nach Wiedereröffnung der venösen Strombahn in der Regel nicht auf eine Antikoagulation verzichtet werden kann. Die Entscheidung für eine invasive Therapie bei SAVT bleibt eine Einzelfallentscheidung, die bei anhaltender schwerer klinischer Symptomatik (z.B. obere Einflusstauung), hoher Thrombuslast, Symptombeginn innerhalb der letzten 7-14 Tage, einer Lebenserwartung von mehr als 12 Monaten und niedrigem Blutungsrisiko erwogen werden kann (488, 743). Dabei ist endovaskulären gegenüber offen chirurgischen Verfahren in der Regel der Vorzug zu geben, sofern eine entsprechende Expertise vor Ort gegeben ist. Allerdings sollte auf den Einsatz von venösen Stents im Bereich der kostoklavikulären Enge verzichtet werden, da ihr Einsatz mit einem hohen Risiko für Deformation, Stentfraktur und Rezidivthrombosen einhergeht (705).

Bei zentralvenösen Obstruktionen im Bereich der Vena brachiocephalica oder der Vena cava superior sollte primär zwischen benignen und malignen Ursachen unterschieden werden. Die Hauptursache von benignen zentralvenösen Obstruktionen sind mit ZVKs oder Dialyseshuntis assoziierte Obstruktionen. Bei hochgradiger Stenosierung und klinischer Symptomatik kann eine Ballonangioplastie erfolgen, ggf. mit Stentimplantation, wobei der Einsatz von Medikamentenbeschichteten Ballons zu einer höheren Offenheitsrate führen kann (744–746). Maligne zentralvenöse Obstruktionen sind häufig auf eine Kompression von außen bei mediastinalem oder intrathorakalem Tumorwachstum zurückzuführen. Hier steht nicht der dauerhafte Gefäßersatz sondern die Reduktion der Symptomatik im Vordergrund, weswegen häufig die primäre Stent-Angioplastie bzw. der Einsatz von Stentgrafts zum Einsatz kommen (746, 747).

#### Empfehlung 6.11

Bei gesicherter Schulter-Armvenenthrombose soll eine therapeutische Antikoagulation als Therapie der ersten Wahl eingeleitet werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑↑, starker Konsens*)

Die Auswahl der Antikoagulation hinsichtlich Art und Dosis sollte nach den gleichen Kriterien wie bei der tiefen Beinvenenthrombose erfolgen. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Bei einer ersten Schulter-Armvenenthrombose sollte eine Antikoagulationsdauer von mindestens 3 Monaten angestrebt werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Invasive Therapieverfahren (z.B. Thrombolysen/Thrombektomie) können bei besonders schwerer klinischer Symptomatik und/oder hoher Thrombuslast in Erwägung gezogen werden, sofern der Symptombeginn nicht länger als 7-14 Tage zurückliegt und ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis angenommen werden kann. (*Empfehlungsstärke: ⇔, starker Konsens*)



#### 6.4.4 Spezielle Aspekte der SAVT bei venösem Kompressionssyndrom

Bei SAVT ohne erkennbare Auslöser ist an ein venöses Kompressionssyndrom der oberen Thoraxapertur zu denken. Der Nachweis eines venösen Kompressionssyndroms erfolgt in der Regel durch den Nachweis eines gestörten venösen Abstroms in Funktionsstellungen des Armes, weshalb eine entsprechende Diagnostik auch nur bei offenen Schultervenen sinnvoll ist. Der Nachweis wird somit meist erst nach Rekanalisation der SAVT möglich sein. Eine venöse Kompression ist in mehr als 90% der Fälle durch ein kostoklavikuläres Syndrom bedingt (748, 749). Ein kostoklavikuläres Syndrom kann durch sonografische Untersuchung des sitzenden Patienten mit dem sog. Military-Eden-Test nachgewiesen werden (Zurücknehmen der Schulter, Herausstrecken der Brust und passives Herunterziehen des Armes nach hinten). Liegt ein venöses Kompressionssyndrom vor, so kommt es durch die Kompression der Vene zwischen Klavikula und 1. Rippe zu einem venösen Rückstau mit Aufweitung der Vena axillaris. Ergänzend können eine konventionelle Phlebografie, eine MR- oder CT-Venografie in Funktionsstellungen des Armes angestrebt werden. Zu beachten ist, dass ein Skalenus-Syndrom (z.B. durch eine Halsrippe) oder ein Hyperabduktionssyndrom vorzugsweise zu einer Kompression der Arterie und des Nervenstranges führen (sog. neurovaskuläres Kompressionssyndrom) und nur selten mit einer SAVT einhergeht.

Bei eindeutigem Befund eines venösen Kompressionssyndroms kann eine chirurgische Dekompressionstherapie (ggf. in Kombination mit einer interventionellen Revaskularisation) erwogen werden. Meist erfolgt dabei die Resektion der 1. Rippe über einen transaxillären Zugangsweg mit dem Ziel, die kostoklavikuläre Enge zu beseitigen. Ein systemischer Review wertete hierzu 684 Patienten aus 12 Fallserien aus und konnte eine höhere Offenheitsrate und eine klinische Verbesserung für die Dekompression im Vergleich zur alleinigen konservativen Vorgehensweise nachweisen (750). Das erhöhte Risiko für Komplikationen wie Hämatothorax, Nervenverletzungen, frühe Rezidivthrombosen, Blutungen und Zweiteingriffe aufgrund von Komplikationen ist bei der Indikationsstellung zur operativen Vorgehensweise zu bedenken (751).

#### Empfehlung 6.12

Bei primärer Schulter-Armvenenthrombose (SAVT) sollte die Möglichkeit eines venösen Kompressionssyndroms der oberen Thoraxapertur bedacht werden und nach Wiedereröffnung der Venen eine entsprechende Abklärung herbeigeführt werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Die duplexsonografische Diagnostik in Funktionsstellungen des Armes (z.B. Military-Eden-Test) sollte möglichst durch ein weiteres bildgebendes Verfahren (z.B. konventionelle Phlebografie, CT- oder MR-Venografie) bestätigt werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Nach primärer SAVT und bei gesichertem venösen Kompressionssyndrom kann eine chirurgische Dekompressionstherapie (z.B. transaxilläre Resektion der 1. Rippe) erwogen werden. (*Empfehlungsstärke: ⇔, starker Konsens*)

#### 6.4.5 Spezielle Aspekte der SAVT bei zentralvenösem Katheter

Bei akuter SAVT im Zusammenhang mit einem zentralvenösen Katheter (klassischer ZVK, PICC (*peripherally inserted central venous catheter*), Demers-Katheter, Portkatheter) ist es zunächst entscheidend, eine Fremdkörperinfektion auszuschließen, da die SAVT einerseits Folge einer Katheterinfektion sein kann, andererseits das thrombotische Material auch den idealen Nährboden für eine Superinfektion bieten kann. Ein infizierter Katheter sollte umgehend entfernt werden.

Im Weiteren sollte kritisch hinterfragt werden, ob der Katheter noch benötigt wird oder entfernt werden kann. Dabei gilt, dass ein nicht infizierter, nicht dislozierter und funktionsfähiger Katheter in der Regel belassen werden kann, sofern er für die Fortführung der Therapie erforderlich ist (734). Gelegentlich kommt es zu einer Dislokation der Katheterspitze; die korrekte Lage der Katheterspitze – idealerweise im Übergang von der Vena cava superior zum rechten Vorhof – sollte in diesem Fall mittels radiologischer Kontrolle (Röntgen-Thorax oder Durchleuchtung) überprüft werden. Da Thrombosen an der Katheterspitze keine Seltenheit sind, empfiehlt es sich auch, den freien venösen Abstrom nach zentral über eine Kontrastmittel-Darstellung nachzuweisen, bevor der Katheter weiterverwendet wird. Ein dislozierter oder nicht mehr benötigter ZVK sollte zeitnah entfernt werden.

Eine Katheterokklusion allein ist hingegen kein Grund, einen Katheter zu entfernen. Eine Dislokation bzw. ein Abknicken des Katheterschlauchs ist in diesen Fällen auszuschließen. Ein großer Teil der Katheterokklusionen wird jedoch durch eine Thrombenbildung innerhalb des Katheterschlauchs oder an der Katheterspitze ausgelöst. An einen Katheterspitzenthrombus ist insbesondere zu denken, wenn eine Aspiration von Blut nicht möglich ist, Injektionen oder Infusionen hingegen problemlos möglich sind. Eine therapeutische Antikoagulation ist bei intravenösem Thrombusnachweis indiziert. Bei einer Katheterokklusion ist es möglich, die Durchgängigkeit durch Instillation eines Fibrinolytikums wieder herzustellen. Die größte Erfahrung liegt für rt-PA vor, das üblicherweise in einer Dosierung von 2 mg in 2 ml NaCl-0,9% oder in 110% des Portkatheter- bzw. Katheterlumens direkt in das System appliziert wird. Ist innerhalb von 2 h keine vollständige Durchgängigkeit erreicht, kann eine zweite Dosis gegeben werden. Auf diese Weise kann in über 90% der Fälle die volle Funktion wieder hergestellt werden. Das Risiko für schwere Blutungskomplikationen ist mit 0,3% als gering einzustufen (752, 753).

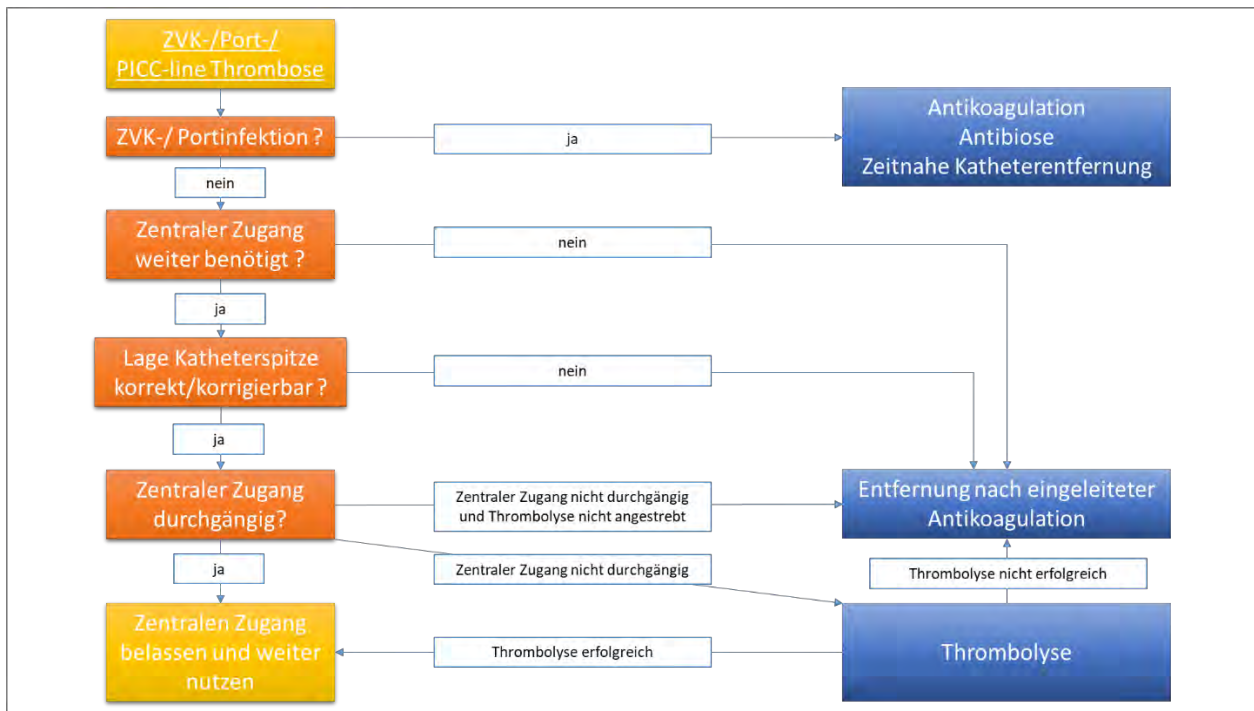
Einen Algorithmus zum Management von Patienten mit katheter-assoziiertes SAVT zeigt Abbildung 6.5.

### Empfehlung 6.13

Bei gesicherter Katheter-assoziiertes SAVT sollten nach Einleitung einer therapeutischen Antikoagulation korrekt platzierte und funktionsfähige implantierte zentralvenöse Kathetersysteme in thrombosierten Venen belassen werden, sofern diese weiter benötigt werden und nicht infiziert sind. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Infizierte oder nicht mehr benötigte Katheter in thrombosierten Venen sollten zeitnah entfernt werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Bei intraluminalen Thromben oder Thromben an der Katheterspitze kann die Durchgängigkeit des Katheters durch Instillation eines Thrombolytikums (z.B. 2 mg rt-PA/2 ml NaCl-0,9%) wieder hergestellt werden. (*Empfehlungsstärke: ⇔, starker Konsens*)



**Abb. 6.5: Algorithmus zum Management zentralvenöser Zugänge bei SAVT**

#### 6.4.6 Thrombosen bei peripher-venösem Verweilkatheter

Die häufigste Komplikation peripher-venöser Verweilkatheter (PVK) sind die oberflächliche Venenthrombose (OVT; synonym: Thrombophlebitis) und bakterielle Infektionen. Die kumulative Häufigkeit einer PVK-assoziierten OVT wird in der Literatur mit 7-44% angegeben (754–756). Eine multizentrische prospektive Studie aus Japan berichtet über eine OVT in 12,9% aller Patienten mit Therapien über PVK (7,5% aller Katheter; 3,3 Fälle pro 100 Kathetertage) (754).

In der Mehrzahl der Fälle wird ein PVK mit Auftreten von Symptomen wie Rötung, Schwellung, Überwärmung und Druckschmerzhaftigkeit im Verlauf der Vene entfernt. Mit Entfernung des PVK gehen die Symptome in der Mehrzahl der Fälle ohne spezifische Therapiemaßnahmen rasch zurück. Ein Kompressionsultraschall der Armvenen zur Diagnosesicherung ist nicht generell erforderlich, sollte aber bei Zunahme der klinischen Symptomatik oder fehlendem Rückgang der Beschwerden trotz Entfernung des PVK durchgeführt werden, um das Ausmaß einer OVT zu bestimmen und eine Beteiligung der tiefen Armvenen auszuschließen.

Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2015, der die Evidenz aus RCTs zur medikamentösen Therapie der PVK-assoziierten OVT zusammenfasst, kommt zu dem Schluss, dass sich aufgrund der unzureichenden Datenlage kein Nutzen einer medikamentösen Maßnahme belegen lässt (757). Die Anwendung von topischen Substanzen (z.B. Heparin, Diclofenac) scheint jedoch zu einem rascheren Symptomrückgang zu führen (758, 759). Eine kleinere RCT untersuchte bei Patienten mit OVT die Gabe von Dalteparin vs. Ibuprofen für die Dauer von 14 Tagen. Bei OVT der oberen Extremitäten kam es bei keinem Patienten zu einer Thromboseprogression; allerdings war die Zahl der eingeschlossenen Patienten zu klein, um definitive Schlussfolgerungen zu ziehen (760).

Nach Ansicht der Autoren dieser Leitlinie bedarf die isolierte OVT am Unterarm keiner antithrombotischen Therapie. Bei einer OVT am Oberarm, die am häufigsten die Vena cephalica und Vena basilica involviert, besteht aufgrund der anatomisch variablen Einmündung dieser Venen in das tiefe Venensystem die Gefahr einer Thrombusaszension zur tiefen Venenthrombose, weshalb in

diesen Fällen eine Antikoagulation erwogen werden kann. Da keine kontrollierten Therapiestudien zu dieser Situation existieren, sind Art, Dauer und Intensität der Antikoagulation individuell festzulegen.

## 6.5 Thrombose der Vena jugularis interna

Eine Thrombose der Vena jugularis interna (VJI) tritt vor allem infolge zentralvenöser Zugangswege in dieser Region auf. Weitere Ursachen sind Infektionen, Operationen, Traumata und Malignome bzw. Metastasen im Kopf- und Halsbereich. Als Lemierre-Syndrom wird eine schwere oropharyngeale Weichteilinfektion bezeichnet, die typischerweise mit einer lokalen septischen Venenthrombose und multiplen septischen Embolien einhergeht; in etwa 70% der Fälle ist die VJI mitbetroffen (761). In der Literatur wird zudem über ein Auftreten einer VJI-Thrombose in Zusammenhang mit einem intravenösen Drogenabusus, myeloproliferativen Erkrankungen wie der Polyzythämia vera, einem Morbus Behcet, einem APS und einem ovariellen Hyperstimulationssyndrom berichtet (762).

Klinisch können eine lokale Schwellung und Druckschmerzen vorhanden sein, aber auch Kopfschmerzen, Dysphagie, Benommenheit und Schwindel, Gesichtsschwellung, eine konjunktivale Gefäßinjektion und Sehstörungen können Ausdruck einer Jugularvenenthrombose sein. Durch Verschleppung von Thrombusmaterial bzw. Progression der Thrombose nach proximal bzw. distal können im Einzelfall schwerwiegende Komplikationen wie LE, zerebrale Venen- oder Sinusthrombose, intrakranielle Hypertension, Papillenödem, Hirnödem, Chylothorax, septische Embolien oder ein Vena-cava-superior-Syndrom resultieren (762).

Die Diagnostik erfolgt mit Hilfe der Kompressionssonografie, unterstützt durch die farbkodierte Duplexsonografie im Bereich der Mündung in die Vena brachiocephalica. Üblicherweise ist die Vene leicht aufzufinden und mit wenig Druck zu komprimieren; die Vene weist einen von Atmung und Herzzyklus modulierten Fluss auf. Zur Erfassung der kranialen Ausdehnung kann ggf. ergänzend eine CT- oder MRT-Venografie der Kopf- und Halsregion erfolgen.

Bei gesicherter VJI-Thrombose wird in der Regel eine Antikoagulation eingeleitet, die das Ziel verfolgt, eine Thromboseprogression zu verhindern und das Risiko für LE zu minimieren, das für die isolierte VJI-Thrombose in der Literatur mit 1,6-23% beziffert wird (763, 764). Da Daten aus RCTs fehlen, folgen die Therapieprinzipien denen der SAVT. Das gilt insbesondere für den Umgang mit ZVKs. Ein solcher darf nur dann belassen werden, wenn er dringlich für die Fortführung der Therapie benötigt wird, voll funktionsfähig ist und weder infiziert noch disloziert ist (6.4.5 Spezielle Aspekte der SAVT bei zentralvenösem Katheter).

Die optimale Dauer der Antikoagulation ist unklar, sollte aber bei eindeutigem Trigger 3 Monate nicht überschreiten. Im Einzelfall kann bei begrenztem Thrombosegeschehen auch eine kürzere Therapiedauer erwogen werden. Ob kleine wandadhärente Thromben tatsächlich einer Antikoagulation bedürfen, ist ungeklärt. Wird auf eine Antikoagulation verzichtet, sollte eine kurzfristige klinische und sonografische Verlaufskontrolle erwogen werden.

Eine prospektive Management-Studie, die 810 Patienten mit ZVK in der VJI nach herzchirurgischem Eingriff nachuntersuchte, fand bei einer Screening-Sonografie am 8.-10. postoperativen Tag in 386 Fällen (48%) eine ZVK-assoziierte Thrombose, darunter bei 247 Patienten ohne anderweitige Indikation für eine Antikoagulation (763). Anhand des Ausmaßes der Thrombose wurden die Patienten in 2 Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 (*low-risk*; n=164) mit einem wandadhärenten Thrombus von weniger als 2 cm Länge oder mit weniger als 50% Querschnittsverlegung wurde keiner spezifischen Therapie zugeführt; eine vorbestehende Thrombozytenaggregationshemmung wurde fortgeführt. Gruppe 2 (*high-risk*; n=83) mit einem Thrombus von mehr als 2 cm Länge, flottierenden Anteilen oder mehr als

50% Querschnittsreduktion wurde aufgrund der Thrombose therapeutisch antikoaguliert. Im 3-Monats-Follow-Up trat 1 LE (0,6%) in der *low-risk*-Gruppe und keine LE in der *high-risk*-Gruppe auf. Im Gegensatz dazu berichten andere Arbeiten über deutlich höhere LE-Raten. So ergab sich in einer kleineren retrospektiven Single-Center-Kohortenstudie, die Tumorpatienten einschloss, für die isolierte VJI-Thrombose eine LE-Inzidenz von 22,7% (764). Besonders hoch ist das Risiko für septische Embolien bei Thrombosen im Rahmen eines Lemierre-Syndroms; hier berichten retrospektive Kohortenstudien über LE in bis zu 70-80% der Fälle, weswegen in diesen Fällen in der Mehrzahl der Fälle eine volltherapeutische Antikoagulation angestrebt wird (761, 765).

## 6.6 Zerebrale Venen- und Sinusthrombose

Zerebrale Venen- und Sinusthrombosen (CVST) sind selten, aber potenziell lebensbedrohlich. Sie treten mit einer Inzidenz von etwa 1,3 pro 100.000 Personenjahre in der erwachsenen Bevölkerung auf und sind für etwa 0,5-1% aller Schlaganfälle verantwortlich. Die klinische Manifestation ist variabel. Häufigste Symptome sind Kopfschmerzen (80-90%), fokale oder generalisierte Krampfanfälle (40%), Papillenödem (30%), Erbrechen, Sehstörungen, Bewusstseinsstörungen, sensomotorische Defizite, Dysarthrie und Aphasie. Die klinischen Symptome werden zum einen auf eine intrakraniellen Druckanstieg mit Hirnödemen und zum anderen auf kortikale zerebrale Infarkte zurückgeführt (766–768).

Etwa 75% der CVTs treten bei Frauen auf, wobei etwa 40-50% der Frauen zum Zeitpunkt der Thrombose unter hormoneller Kontrazeption stehen; Schwangerschaft und Wochenbett sind mitursächlich für 10-20% der Fälle und eine Hormonersatztherapie für 3-4% der Thrombosen bei Frauen im Klimakterium. Weitere Risikofaktoren sind angeborene oder erworbene Thrombophilien, myeloproliferative Erkrankungen sowie lokale Erkrankungen bzw. Komplikationen (z.B. Kopfverletzungen, neurochirurgische Eingriffe, Infektionen wie Otitis, Mastoiditis, Sinusitis, Meningitis und ZVKs in der Jugularvene (766).

Mit der SARS-CoV-2-Pandemie gibt es eine wachsende Zahl von Berichten zu immunologisch getriggerten Thrombosen im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung. Darüberhinaus wurde über eine statistische Häufung von thromboembolischen Komplikationen nach einer Impfung mit der ChAdOx1-Vakzine berichtet, einem adenoviralen Vektorimpfstoff gegen SARS-CoV-2 (769). Das Paul-Ehrlich-Institut berichtete erstmals im April 2021 auch über das gehäufte Auftreten von CSVTs mit und ohne begleitende Thrombozytopenie, vorzugsweise bei Frauen vor dem 60. Lebensjahr. Etabliert ist dieses Krankheitsbild inzwischen unter der Bezeichnung vakzin-induzierte immunogene thrombotische Thrombozytopenie (VITT) (770).

Die Diagnostik und Therapie der CSVT ist nicht Gegenstand dieser Leitlinie. Wir verweisen auf die AWMF-S2k-Leitlinie Zerebrale Venen- und Sinusthrombose (AWMF-Register-Nr. 030-098).

## 6.7. Viszeralvenenthrombose

### 6.7.1 Definition, Epidemiologie und Ätiologie

Unter dem Begriff Viszeralvenenthrombose (VVT) werden Thromben der Pfortader (PVT), Mesenterialvenen (MesVT) und Milzvene (SplVT) sowie das Budd-Chiari-Syndrom (BCS) subsummiert. Am häufigsten ist die Pfortader betroffen. Die Inzidenz liegt bei 2-3 pro 100.000 Personen pro Jahr. In den meisten Fällen liegt eine Leberzirrhose zugrunde. Das Ausmaß einer portalen Hypertension und der zugrundeliegenden Lebererkrankung sowie eine verminderte Strömungsgeschwindigkeit in der Pfortader (< 10-15 cm/s) sind bei Leberzirrhose Prädiktoren für das



Auftreten einer PVT (156). Die kumulative Inzidenz für eine PVT beträgt etwa 1% bei kompensierter Zirrhose, 8-25% bei Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose und Indikation zur Lebentransplantation und 40% bei Zirrhose und hepatozellulärem Karzinom.

Eine PVT ohne Zirrhose, eine MesVT und ein BCS sind hingegen selten. Die Inzidenz für eine nicht-zirrhotische PVT bzw. ein BCS wird in der europäischen Bevölkerung mit etwa 0,1-0,2 pro 100.000 Personen pro Jahr angegeben. Im Vergleich dazu liegt die jährliche Inzidenz einer isolierten MesVT bei 1 pro 100.000 (771). Je nach Lokalisation und Ausdehnung der Thrombose können Organkomplikationen hinzutreten. Ein Darminfarkt kann bei einer Thrombosierung der Mesenterialvenen eintreten, während ein akutes Leberversagen eine typische Komplikation eines BCS darstellt. Beim BCS liegt eine Obstruktion des venösen Ausflusstrakts der Leber vor, die die kleinen oder die großen Lebervenen bis in den Konfluens zur Vena cava inferior betreffen kann; die Thrombosierung kann sich im Einzelfall auch über die Vena cava inferior hinaus bis in den rechten Vorhof erstrecken.

Leberzirrhose und solide Tumoren sind ursächlich für etwa die Hälfte aller Fälle mit VVT. Das Auftreten einer PVT bei Zirrhose muss insbesondere auch an das Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms denken lassen. Weitere lokale Trigger sind operative Eingriffe (z.B. bariatrische Chirurgie, Splenektomie) sowie maligne, infektiöse oder inflammatorische Prozesse im Abdomen (z.B. Tumoren von Magen, Darm, Leber oder Pankreas, Cholezystitis, Pankreatitis, Appendizitis, Leberabszess, chronisch entzündliche Darmerkrankung). Zu den häufigsten systemischen Ursachen zählen myeloproliferative Erkrankungen wie Polyzythämia vera und essentielle Thrombozythämie, die 30-40% der VVT-Fälle ausmachen, die nicht in Assoziation mit einer Zirrhose oder einem Malignom auftreten. Hinweisend kann das Vorliegen einer JAK2V617F-Mutation sein, die bei Polyzythämia vera in ca. 95% d.F. und bei essenzieller Thrombozythämie in 40-50% d.F. nachweisbar ist. Mit einem JAK2-Mutationsscreening bei Patienten mit VVT lässt sich in etwa 15% d.F. eine myeloproliferative Erkrankung diagnostizieren, bevor typische Blutbildveränderungen hinzutreten (772). Bei JAK2V617F-negativen Patienten kann eine erweiterte hämatologische Abklärung mit Suche nach Calreticulin-Mutationen oder eine Knochenmarksbiopsie sinnvoll sein.

VVT werden auch gehäuft beschrieben bei Patienten mit APS (773), PNH (774) und Morbus Behcet (775). Das Vorliegen einer hereditären Thrombophilie erhöht das Risiko für eine VVT ebenfalls (776, 777). Hormonelle Faktoren – insbesondere hormonelle Kontrazeption, Hormonersatztherapie und Schwangerschaft/Wochenbett – erhöhen das VVT-Risiko zusätzlich. Wie bei anderen Thrombose-manifestationen liegen auch bei der VVT oftmals mehrere interagierende Faktoren als Auslöser vor, die im Zusammenwirken das Thrombosegeschehen triggern. In etwa 25-30% d.F. bleibt die Genese einer VVT unklar (778).

## 6.7.2 Klinische Symptomatik und Diagnostik der VVT

Die klinische Symptomatik der akuten VVT ist unspezifisch; daher vergehen im Schnitt etwa 7 Tage (IQR 3-18 Tage) zwischen Symptombeginn und Diagnose (779). In der Mehrzahl der Fälle manifestiert sich die VVT mit abdominellen Schmerzen (40-65%), Auftreten von Aszites (10-70%) oder einer gastrointestinalen Blutung (10-30%). Übelkeit, Erbrechen, Ikterus, Fieber bzw. klinische Zeichen einer Enzephalopathie können ebenfalls vorhanden sein (Tab. 6.5) (780). Eine möglichst frühzeitige Diagnose und Therapie sind essenziell, da die Mortalität hoch ist. Die Wahrscheinlichkeit, in der Akutphase einer VVT zu versterben, wird in Kohortenstudien mit etwa 20% beziffert (781). Bei einer MesVT ist das Mortalitätsrisiko innerhalb der ersten 30 Tage besonders hoch (bis  $\approx$  60%), was damit erklärt werden kann, dass in etwa einem Drittel der Fälle als Komplikation eine Infarzierung des Darmes auftritt (782). Bei einem BCS ist dagegen die Gefahr für ein akutes Leberversagen durch Verlegung des hepatischen venösen Ausflusstrakts hoch.



**Tab. 6.5: Klinische Symptomatik bei Viszeralvenenthrombose in Abhängigkeit von der Thromboselokalisation (780)**

Symptom	BCS	PVT	MesVT	SplVT
Asymptomatisch, %	15	21	10	17
Bauchschmerzen, %	64	40	63	57
Übelkeit, %	13	16	16	23
Diarrhoe, %	2	8	7	8
Fieber, %	9	13	8	10
GI-Blutung, %	11	28	20	29
Aszites, %	71	31	11	11
Ikterus, %	16	13	4	11
akutes Abdomen, %	4	12	47	15
Enzephalopathie, %	9	9	3	7
Varizen, %	18	35	7	18

Abk.: BCS = Budd-Chiari-Syndrom; PVT = Portalvenenthrombose; MesVT = Mesenterialvenenthrombose; SplVT = Milzvenenthrombose

Etwa 10-25% aller VVT verlaufen asymptomatisch und werden detektiert, wenn aus anderen Gründen eine abdominelle Bildgebung erfolgt (783). Ohne klinische Symptomatik kann es mitunter schwierig sein, zwischen einer akuten und chronischen Thrombose zu unterscheiden. Üblicherweise wird eine Thrombose als chronisch bezeichnet, wenn sie vor mehreren Monaten entstanden ist, wobei es häufig unmöglich ist, den Zeitpunkt der Thromboseentstehung zu bestimmen. Während es bei Einleitung einer Antikoagulation in der Akutphase einer VVT in 30-50% zu einer Rekanalisation der betroffenen Venen kommt, sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Rekanalisation bei verzögertem Therapiebeginn und ist bei Therapiebeginn nach mehreren Monaten nur noch sehr gering (156, 784). Bei persistierendem Verschluss nach PVT entwickelt sich in der Leberpforte häufig eine variköse Erweiterung paraportaler Venen (kavernöse Transformation). Bei Nachweis einer kavernösen Transformation kann von einer chronischen PVT ausgegangen werden.

Anders als bei der Thrombose von Extremitätenvenen oder der LE sind keine diagnostischen Algorithmen etabliert, die klinische Wahrscheinlichkeit oder D-Dimere einbeziehen. Insofern sind, bei entsprechendem klinischen Verdacht, primär bildgebende Verfahren einzusetzen. Oftmals wird die Abdomensonografie als primäre Methode für die Abklärung einer abdominellen Symptomatik eingesetzt (785, 786). Für die Beurteilung der Viszeralgefäße sollte neben der B-Bildsonografie auch die farbkodierte Duplexsonografie eingesetzt werden, um eine Thrombose nicht zu übersehen. Die Sensitivität für die Detektion einer PVT beträgt 89-93% bei einer Spezifität von 92-99%. Zur Detektion eines Tumorthrombus kann die kontrastverstärkte Sonografie eingesetzt werden. Radiologische Schnittbildverfahren wie CT oder MRT werden oftmals eingesetzt, um die Ausdehnung der PVT darzustellen, wobei die Spezifität dieser Verfahren durch falsch positive Befunde (z.B. Tumorinfiltration, Gefäßkompression, Kontrastmittelartefakte) eingeschränkt sein kann (787). Daher empfiehlt es sich gerade bei inzidentellen Thrombosen in Pfortader und Mesenterialvenen in der Schnittbildgebung, diese durch kontrastmittelverstärkte Sonografien und endosonografische Verfahren nochmals differentialdiagnostisch zu beurteilen, um hier zwischen Thrombus, Stase, Gefäßkompression und Tumorinfiltration zu unterscheiden, bevor eine potentiell komplikationsreiche Antikoagulation eingeleitet wird.

Für die Diagnose einer MesVT erreicht die Sonografie nur eine Sensitivität von 70-90%, was darauf zurückzuführen ist, dass die Mesenterialvenen mittels Sonografie oftmals schlecht darstellbar sind. Hier sind CT- bzw. MR-Venografie überlegen (Sensitivität 91-95% und Spezifität 94-100% für die CT-Diagnostik; Sensitivität und Spezifität nahezu 100% für die MR-Diagnostik) (785, 788). In der Mehrzahl

der Fälle wird der CT-Diagnostik der Vorrang gegeben, da diese ubiquitär verfügbar ist und außerdem der Darm hinsichtlich Ischämiezeichen mitbeurteilt werden kann. Hierbei ist entscheidend, sowohl eine arterielle als auch portalvenöse Phase zu fahren. Neben dem direkten Thrombusnachweis in den Viszeralvenen ermöglicht die CT-Diagnostik die Mitbeurteilung des Darmes im Hinblick auf eine akute Darmischämie (Nachweis einer Darmwandverdickung bzw. -dilatation sowie von intestinalen und portalvenösen Gaseinschlüssen) (788).

Auch für die Diagnose eines BCS wird die Sonografie in der Regel als erstes bildgebendes Verfahren eingesetzt (Sensitivität und Spezifität 85-90%) (156, 785). Die Bestätigung der Diagnose erfordert dann den Einsatz einer CT- oder MRT-Diagnostik. Eine Leberbiopsie kann hilfreich sein, wenn lediglich kleine intrahepatische Venen betroffen sind oder um andere hepatische Erkrankungen auszuschließen (156, 789).

#### Empfehlung 6.14

Bei anhaltenden abdominellen Schmerzen, die anderweitig nicht erklärbar sind, soll an die Möglichkeit einer Viszeralvenenthrombose gedacht werden und eine entsprechende Abklärung veranlasst werden, wozu je nach klinischem Kontext und Verfügbarkeit sonografische, endosonografische und weitere schnittbildgebende Verfahren wie CT und/oder MRT eingesetzt werden können. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

Eine Kombination mehrerer Verfahren kann Sensitivität und Spezifität der Diagnosestellung der Viszeralvenenthrombose verbessern. (*Empfehlungsstärke: ⇔, starker Konsens*)

#### Empfehlung 6.15

Bei jedem Patienten mit Viszeralvenenthrombose soll die Bildgebung das komplette Ausmaß der Thrombose darstellen. Hierzu gehören die Dokumentation der thrombosierten Gefäßabschnitte und die Differenzierung zwischen kompletter und partieller Thrombose. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

Die Befundung sollte möglichst eine Einschätzung enthalten, ob eine akute oder chronische Thrombose vorliegt. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Eine differenzierte Diagnostik in der Initialphase ist die Grundlage für Therapieentscheidungen und Verlaufskontrollen.

#### Empfehlung 6.16

Bei Patienten mit Viszeralvenenthrombose ohne Zirrhose soll eine Abklärung hinsichtlich vorhandener Risikofaktoren bzw. zugrunde liegender Komorbiditäten erfolgen. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

Diese sollte unter anderem auch eine gezielte Diagnostik auf das Vorliegen einer myeloproliferativen Erkrankung, einer paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) und die Suche nach thrombophilen Gerinnungsstörungen beinhalten. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Die Identifikation ätiologischer Faktoren kann wichtige Implikationen für die weiteren Therapieentscheidungen haben.

**Empfehlung 6.17**

Bei Patienten mit Portalvenenthrombose und Zirrhose soll aufgrund der hohen Koinzidenz ein hepatozelluläres Karzinom ausgeschlossen werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

**6.7.3 Therapie der VVT**

Bei nicht-zirrhotoser PVT, MesVT und BCS ist die Therapieoption der ersten Wahl die Einleitung einer therapeutischen Antikoagulation (785). Diese hat zum Ziel, eine Thromboseprogression zu verhindern, das Risiko für Organkomplikationen wie Darminfarkt und Leberversagen zu minimieren und eine Rekanalisation zu ermöglichen, um die Entstehung einer portalen Hypertension als Folge eines persistierenden thrombotischen Verschlusses zu vermeiden (156).

Bei unklarer klinischer Situation und insbesondere bei akuter MesVT kann es sinnvoll sein, initial aufgrund der kürzeren Halbwertszeit und besseren Steuerbarkeit zunächst UFH einzusetzen, solange noch nicht entschieden ist, ob eine Laparotomie oder eine endovaskuläre Therapie bei drohendem oder eingetretenen Darminfarkt erfolgen muss. Patienten mit Hypotension, Schock, hohen Laktatwerten oder klinischen Zeichen einer Peritonitis, Perforation, Darminfarzierung oder gastrointestinalen Blutung sollen unmittelbar einem Chirurgen zugeführt, evaluiert und ggf. operativ versorgt werden.

In etwa 5% aller Patienten mit VVT kommt es trotz Antikoagulation innerhalb der ersten Tage zu einer klinischen Verschlechterung. Insbesondere bei klinischen Zeichen einer akuten Darmischämie bzw. Peritonitis ist eine offen chirurgische Exploration mit ggf. Darmresektion erforderlich (788). Das Risiko für ein akutes Leberversagen ist besonders hoch bei BCS, so dass bei drohender Organkomplikation eine endovaskuläre Reperfusion (z.B. lokale Thrombolyse, Thrombektomie, Ballonangioplastie, Stenting) (790–792), die transjuguläre Anlage eines intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) (156, 779) oder eine Lebertransplantation (790) in Erwägung gezogen werden müssen. Eine belastbare Datenlage zum Vergleich der verschiedenen Verfahren liegt nicht vor. Die Festlegung der optimalen Therapiestrategie im Einzelfall sollte bei akuter symptomatischer Thrombose mit drohenden oder eingetretenen Organkomplikationen durch ein multidisziplinäres Team erfolgen, bestehend aus erfahrenen Internisten, radiologischen Interventionalisten und Chirurgen und ggf. weitere Disziplinen involvieren.

Patienten mit VVT und eingeschränkter Lebersyntheseleistung haben neben einem hohen Rezidivthromboserisiko auch ein erhöhtes Blutungsrisiko, wobei gastrointestinale Blutungen die häufigste Blutungsmanifestation sind (156, 785, 793). Dies gilt insbesondere für Patienten mit zirrhotoser PVT und wenn eine portale Hypertension, hepatische Dekompensationen, eine akute Verschlechterung der Leberfunktion (*acute-on-chronic liver failure*), Infektionen, eine systemische Inflammation oder eine Nierenfunktionseinschränkung vorliegen. Allerdings belegen neuere Studiendaten, dass auch Patienten mit akuter zirrhotoser PVT von einer antithrombotischen Therapie profitieren (793, 794). Auch wenn im Rahmen der Zirrhose die Routinegerinnungsparameter wie Quick/INR und aPTT häufig pathologisch verändert sind und ggf. zusätzlich eine Thrombozytopenie vorliegt, kann nicht von einer „Autoantikoagulation“ ausgegangen werden. Aufgrund der eingeschränkten hepatischen Syntheseleistung lässt sich neben einer Verminderung der klassischen Gerinnungsfaktoren auch eine Reduktion der physiologischen Gerinnungsinhibitoren (z.B. Antithrombin) und eine verminderte Fibrinolyse nachweisen. Es resultiert eine komplexe Hämostasestörung mit der Folge einer Zunahme sowohl des Thrombose- als auch des Blutungsrisikos (rebalanzierte Hämostase), was durch die alleinige Bestimmung von Quick/INR, aPTT und Thrombozytenzahl in der Routinediagnostik nur unzureichend abgebildet wird (156).

In einer aktuellen Metaanalyse ergab sich für VVT-Patienten, die eine Antikoagulation erhielten, eine Risikosenkung im Hinblick auf eine Thromboseprogression und Rezidivthrombosen (HR 0,42; 95%-KI 0,27-0,64) und Mortalität (HR 0,23; 95%-KI 0,17-0,31) (793). Darüber hinaus geht eine Antikoagulation bei VVT auch mit einer höheren Rekanalisationsrate und einem geringeren Risiko für schwere Blutungen im Langzeitverlauf einher (793, 795). Die Inzidenz für eine Rezidiv-VTE lag für antikoagulierte Patienten bei 3,4% pro 100 Patientenjahre. Im Vergleich dazu hatten Patienten, die ihre Antikoagulation beendet hatten, ein Rezidivrisiko von 6,6 und Patienten, die nie eine Antikoagulation erhalten haben, von 9,3 pro 100 Patientenjahre. Das Risiko für schwere Blutungen war für antikoagulierte Patienten am niedrigsten (3,1 pro 100 Patientenjahre vs. 5,8 bzw. 6,6), ebenso wie die Mortalität (5,7 pro 100 Patientenjahre vs. 23,3 bzw. 21,8) (793). Zwei systemische Reviews und Metaanalysen konnten eine Verbesserung der Gesamtprognose auch für antikoagulierte VVT-Patienten mit Zirrhose nachweisen. Die Rekanalisationsraten waren unter Antikoagulation signifikant höher, während die Mortalität und das Risiko für schwere Blutungen auch bei antikoagulierten Zirrhose-Patienten niedriger war als bei Patienten, die keine Antikoagulation erhielten (794, 796).

In einer multizentrischen prospektiven Registerstudie, in der 604 Patienten mit VVT analysiert wurden, hatten Patienten mit VVT, die durch einen transienten Risikofaktor getriggert wurde, das niedrigste Risiko für Rezidivthrombosen (jährliche Inzidenz 3,2%; 95%-KI 1,4-7,0) und schwere Blutungen (0,5% pro Jahr; 95%-KI 0,1-3,7) (778). Das höchste Risiko für schwere Blutungen hatten Patienten mit zirrhotischer PVT (10,0% pro Jahr; 95%-KI 6,6-15,1); allerdings hatten Patienten mit zirrhotischer PVT auch das höchste Rezidivthrombosorisiko (11,3% pro Jahr; 95%-KI 7,7-16,8). Bemerkenswert ist, dass unter Antikoagulationstherapie – möglicherweise aufgrund höherer Rekanalisationsraten und somit Verringerung des Risikos für eine schwere portale Hypertension – weniger spontane Ösophagusvarizenblutungen auftraten (797). Mit Beendigung der Antikoagulation erleidet etwa ein Drittel der Patienten ein Thromboserezidiv.

Die Mehrzahl der in den aufgeführten Metaanalysen betrachteten Patienten wurde mit NMH oder NMH gefolgt von VKA behandelt. Inwieweit DOAK eine zumindest gleichwertige bzw. überlegene Therapieoption darstellen im Vergleich zu einer in älteren Leitlinienempfehlungen noch favorisierten sequenziellen Therapie aus Heparin und VKA, lässt sich derzeit nicht abschließend bewerten. Bis dato liegt eine RCT vor, die in einem Kollektiv von 80 Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child A/B und PVT im Anschluss an eine 3-tägige NMH-Therapie Rivaroxaban in einer Dosierung von 2 x 10 mg/Tag vs. Warfarin mit einer Ziel-INR von 2,0-2,5 verglich (798). Für Rivaroxaban ergaben sich im Vergleich zu Warfarin signifikant höhere Rekanalisationsraten und ein geringeres Risiko für schwere Blutungen und Thromboserezidive. Retrospektive Studien und ein systemischer Review konnten die Überlegenheit eines Therapieregimes allerdings nicht bestätigen (799). Aufgrund geringer Fallzahlen und Heterogenität der einzelnen Studien ist ein Vergleich der verschiedenen Antikoagulationsregime nicht möglich; jedoch scheint eine Therapie mit DOAK in vielen Fällen sowohl bei nicht-zirrhotischer VVT als auch bei PVT auf dem Boden einer Zirrhose eine Therapieoption zu sein (800). Von Vorteil könnte sein, dass DOAK einem First-Pass-Effekt in der Leber unterliegen und daher in der portalvenösen Strombahn in hoher Konzentration anfluten. Als nachteilig ist hingegen die enterale Resorption zu betrachten, die insbesondere bei einer Darmischämie beeinträchtigt sein kann.

Bei der Präparate- und Dosierungswahl sind eine bestehende höhergradige Leberfunktionseinschränkung, das individuelle Blutungsrisiko und die in der jeweiligen Fachinformation genannten Einschränkungen bzw. Kontraindikationen zu berücksichtigen (2.3.3 Antikoagulation in speziellen Situationen). NMH können bei eingeschränkter Leberfunktion Vorteile bieten, da ihre Wirkung unabhängig vom hepatischen Metabolismus ist und umfangreiche Erfahrungen zur Dosisanpassung bei Thrombozytopenie oder hohem Blutungsrisiko vorliegen. Ob und wie eine Dosisanpassung erfolgen soll, wird kontrovers diskutiert. Vor oder mit Einleitung einer Antikoagulationstherapie sollte eine Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts erfolgen, um nach Zeichen einer portalen Hypertension zu fahnden, eventuell vorhandene Ösophagusvarizen zu

ligieren und eine Therapie mit Betablockern einzuleiten, um den Pfortaderhochdruck und damit das Blutungsrisiko zu senken (801, 802). Darüber hinaus sollten alle Patienten mit VVT eine begleitende Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren erhalten, um das gastrointestinale Blutungsrisiko unter einer Antikoagulationstherapie zu minimieren (803, 804).

Internationale Leitlinien empfehlen bei symptomatischer Thrombose eine Mindesttherapiedauer von 3-6 Monaten (156, 488, 785, 788). Auch bei einer asymptomatischen PVT, für die angenommen werden kann, dass sie innerhalb der letzten Monate entstanden ist, wird eine Therapiedauer von mindestens 3 Monaten favorisiert. Hingegen scheinen Patienten mit chronischem Verschluss der Pfortader, kaverneröser Transformation und bereits bestehenden Kollateralkreisläufen nicht von einer Antikoagulation zu profitieren (156). Eine Beendigung der Therapie kann für die nicht-zirrhatische VVT erwogen werden, wenn die Thrombose in zeitlichem Zusammenhang mit einem eindeutigen transienten Trigger aufgetreten ist und persistierende Risikofaktoren fehlen (488). In einer prospektiven Registerstudie lag das Rezidivthrombose für Patienten mit VVT in Zusammenhang mit einem transienten Trigger bei 3,2% pro Jahr, während Patienten mit persistierendem Risikofaktor (z.B. Zirrhose) mit 11,3% pro Jahr ein deutlich höheres Risiko für eine Rezidivthrombose aufwiesen (778).

Bei spontanem VVT-Ereignis oder bei persistierenden Risikofaktoren sollte eine zeitlich unbefristete medikamentöse Sekundärprophylaxe in Betracht gezogen werden. Dies gilt auch für Patienten mit Rezidivthrombose, intestinaler Ischämie, Beteiligung der Mesenterialvenen, Tumorerkrankung, BCS und Leberzirrhose, insbesondere wenn diese für eine Lebertransplantation in Frage kommen (785, 788). Das Rezidivrisiko ist nach Beendigung der Antikoagulation bei Zirrhose hoch, und eine verschlossene Pfortader gilt als prädiktiver Faktor, der bei Patienten nach Lebertransplantation mit einem erhöhten Risiko für Transplantatversagen und Mortalität einhergeht (805). Auch ein erhöhtes Blutungsrisiko ist zu berücksichtigen. Hinweise darauf, dass die Strategie einer dosisreduzierten Sekundärprophylaxe analog zum Vorgehen nach TBVT bzw. LE auch auf Patienten mit VVT übertragen werden kann, fehlen zur Zeit. In Abbildung 6.6 ist ein Algorithmus für die wesentlichen therapeutischen Aspekte unter Berücksichtigung der klinischen Verlaufsform zusammenfasst.

#### Empfehlung 6.18

Bei Patienten mit akuter Viszeralvenenthrombose, stabilen Kreislaufverhältnissen und fehlenden Hinweisen für Organkomplikationen wie Darminfarkt, Leberversagen oder gastrointestinaler Blutung sollte als Therapie der ersten Wahl eine therapeutische Antikoagulation mit einem parenteralen Antikoagulans oder einem direkten oralen Antikoagulans eingeleitet werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Für die Erhaltungstherapie stehen NMH, DOAK und VKA zur Verfügung. Dabei ist zu beachten, dass bei eingeschränkter Lebersyntheseleistung und resultierender komplexer Hämostasestörung ein Monitoring über aPTT, anti-Xa-Spiegel oder INR nur eingeschränkt aussagekräftig sein kann.

#### Empfehlung 6.19

Bei Patienten mit Viszeralvenenthrombose und Hypotension, Schock, hohem Laktatspiegel bzw. klinischen Zeichen einer Peritonitis, Perforation, Darminfarzierung oder gastrointestinalen Blutung soll die optimale Therapie im Einzelfall durch ein erfahrenes multidisziplinäres Team unter Einbeziehung eines Chirurgen festgelegt werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

Lokale Thrombolyse, Thrombektomie, Ballonangioplastie, Stenting, transjuguläre Anlage eines intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) oder eine Lebertransplantation sind Therapieoptionen, wenn eine Antikoagulation allein nicht erfolgversprechend ist.



**Empfehlung 6.20**

Bei akuter Viszeralvenenthrombose soll die Antikoagulationsdauer mindestens 3-6 Monate betragen. (Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens)

Eine zeitlich unbefristete Fortführung der Antikoagulation sollte erfolgen bei spontaner Thrombose ohne erkennbaren Trigger, bei persistierenden Risikofaktoren, bei Rezidivthrombose, bei Budd-Chiari-Syndrom, nach intestinaler Ischämie, bei Beteiligung der Mesenterialvenen oder bei Patienten mit Leberzirrhose, die für eine Lebertransplantation in Frage kommen. (Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens)

Eine Beendigung der Antikoagulation nach 3-6 Monaten kann erwogen werden bei Patienten mit Viszeralvenenthrombose, die durch einen eindeutigen transienten Trigger ausgelöst war und wenn dieser bei geplanter Beendigung der Therapie nicht mehr besteht und das Rezidivthromboserisiko als gering eingeschätzt wird. (Empfehlungsstärke: ↔, starker Konsens)



Abk.: DOAK = direktes orales Antikoagulans, GI = gastrointestinal, PVT = Portalvenenthrombose, Tx = Transplantation, UFH = unfractioniertes Heparin, VKA = Vitamin-K-Antagonist, VVT = Viszeralvenenthrombose

**Abb. 6.6: Vorgehen bei Viszeralvenenthrombose in Abhängigkeit von der klinischen Verlaufsform**



## 6.8 Oberflächliche Venenthrombose

### 6.8.1 Epidemiologie

Oberflächliche Venenthrombosen (OVT) (synonym: Thrombophlebitis) treten am vorzugsweise an den unteren Extremitäten und hier oftmals in Zusammenhang mit einer Varikosis auf (Varikothrombophlebitis). Die Inzidenz steigt mit dem Lebensalter und wird mit 0,64 pro 1.000 Einwohner pro Jahr beziffert (806). Etwa zwei Drittel der Patienten waren Frauen, der mittlere BMI lag bei 30 kg/m<sup>2</sup>, und 75% der Betroffenen hatten eine Varikosis (807). Am häufigsten sind die Vena saphena magna und ihre Seitenäste betroffen (50-70%), seltener die Vena saphena parva (10-20%). Bei OVT einer nicht-varikösen Vene oder bei atypischer Lokalisation müssen Systemerkrankungen (z.B. Thromboangiitis obliterans, Morbus Behcet, Autoimmunerkrankungen) und Tumorerkrankungen ursächlich bedacht werden. In diesen Fällen sollte eine sorgfältige Anamnese und Umfelddiagnostik – einschließlich Aktualisierung der alters- und geschlechtsspezifischen Vorsorgeuntersuchungen – erfolgen (4.2 Tumor-Screening, Tab. 4.5). Aber auch klassische VTE-Risikofaktoren wie Immobilität, Hormontherapie und Thrombophilie können OVT-Ereignisse triggern. An den oberen Extremitäten tritt eine OVT am häufigsten in Zusammenhang mit einer peripheren Verweilkanüle auf (6.4.6 Thrombosen bei peripher-venösem Verweilkatheter).

Klinischen zeichnen sich OVT durch einen palpablen schmerzhaft geröteten Strang im Verlauf des betroffenen Gefäßes und der umgebenden Hautareale ab. Die OVT kann als Blickdiagnose erkannt werden, die tatsächliche Ausdehnung des Prozesses ist jedoch oft langstreckiger als äußerlich sichtbar oder tastbar. Einer Metaanalyse zufolge weisen 18% der Patienten mit OVT zum Zeitpunkt ihrer Diagnose eine ipsi- oder seltener kontralaterale TVT auf (95%-KI 14-23%); das Risiko für eine symptomatische LE liegt bei 7% (95%-KI 4-12%) (808, 809). Etwa 10% entwickeln eine TVT oder LE innerhalb der nächsten 3 Monate; auch im Langzeitverlauf bleibt das VTE-Risiko erhöht und liegt für OVT-Patienten mit etwa 4-5% pro Jahr in vergleichbarer Größenordnung wie nach abgelaufener TVT. Die Wahrscheinlichkeit einer ipsilateralen TVT ist umso höher, je näher das proximale Thrombusende an die Einmündung ins tiefe Venensystem heranreicht. Dies gilt insbesondere für die Mündungsregion der Vena saphena magna (sogenannte Crosse), aber auch für die Vena saphena parva und ggf. beteiligte Perforansvenen (810–812).

### 6.8.2 Diagnostik der oberflächlichen Venenthrombose

Aufgrund der Unsicherheiten einer rein klinischen Diagnose – sowohl was die Diagnose per se als auch die Ausdehnung des Thrombosegeschehens betrifft – soll für die Festlegung der Therapiestrategie eine sonografische Diagnosesicherung erfolgen, wobei die Untersuchung in vielen Fällen auf das symptomatische Bein beschränkt werden kann. Dabei ist zu beachten, dass in etwa 40-50% der Fälle ein diskontinuierliches Thrombosegeschehen vorliegt, so dass zusätzlich zu den oberflächlichen Venen das gesamte ipsilaterale tiefe Leitvenensystem mituntersucht werden soll. Kontralaterale Thrombosen kommen zwar vor, implizieren jedoch nur selten eine Therapieintensivierung (< 1% d.F.) (806, 810). Aus dem Sonografiebefund soll die Ausdehnung der Thrombose und – sofern V. saphena magna oder Vena saphena parva mitbetroffen sind – der Abstand des proximalen Thrombusanteils zur Einmündung in das tiefe Venensystem hervorgehen.

#### Empfehlung 6.21

Bei Verdacht auf eine oberflächliche Venenthrombose der unteren Extremitäten soll die Diagnose sonografisch gesichert und eine begleitende tiefe Beinvenenthrombose ausgeschlossen werden. (Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens)

### 6.8.3 Therapie der oberflächlichen Venenthrombose

Eine OVT mit einer Thrombuslänge > 5 cm und mit mehr als 3 cm Abstand zur saphenofemorale Mündung werden üblicherweise mit Fondaparinux 1 x 2,5 mg/Tag s.c. über ca. 45 Tage behandelt. In der CALISTO-Studie (n=3.002) wurde eine 85%ige relative Risikoreduktion für den kombinierten Endpunkt aus symptomatischer TVT, LE, Progression in den saphenofemorale Übergang oder OVT-Rezidiv im Vergleich Fondaparinux vs. Placebo nachgewiesen (HR 0,14; 95%-KI 0,08-0,14) (813). Allerdings war das Risiko für TVT und LE in dieser Studie im Placebo-Arm mit 1,5% sehr niedrig, so dass Kritiker von einer Übertherapie der OVT warnen. Wegen des Placebo-Arms waren Patienten mit hohem Thromboembolierisiko allerdings ausgeschlossen (z.B. proximales Thromboseende < 3 cm von der saphenofemorale Einmündung, aktive Tumorerkrankung, kürzlich abgelaufene VTE).

Für die SURPRISE-Studie (n=472) wurden daher ausschließlich Patienten mit OVT und erhöhtem thromboembolischem Risiko rekrutiert. So wurden nur Patienten mit einer oberhalb des Kniegelenks lokalisierten OVT eingeschlossen, die  $\geq$  einen zusätzlichen Risikofaktor aufwiesen wie Alter > 65 Jahre, männliches Geschlecht, vorausgegangene VTE, aktive Tumorerkrankung, Autoimmunerkrankung oder eine OVT nicht-variköser Venen (814). In dieser auf Nicht-Unterlegenheit angelegten Studie trat der kombinierte Wirksamkeitseckpunkt aus symptomatischer TVT, LE, Progression in den saphenofemorale Übergang oder Rezidiv-OVT nach 45 Tagen unter Rivaroxaban 1 x 10 mg/d in 3% (95%-KI 1,6-6,7%) und unter Fondaparinux 1 x 2,5 mg/d in 2% (95%-KI 0,7-4,5%) d.F. auf. Schwere Blutungen wurden nicht registriert; das Risiko für klinisch relevante nicht-schwere Blutungen war unter Rivaroxaban jedoch numerisch erhöht (HR 6,1; 95%-KI 0,7-50). Rivaroxaban kann daher Der Einsatz alternativ zu Fondaparinux zur OVT-Behandlung erwogen werden, wenn Patienten beispielsweise eine Injektionsbehandlung ablehnen oder Fondaparinux nicht zur Verfügung steht (217). Die Therapie der OVT mit Rivaroxaban stellt in Deutschland formal einen *off-label use* dar, weswegen der Patient diesbezüglich aufgeklärt werden sollte. Eine weitere weniger gut evidenzbasierte Alternative ist der Einsatz von NMH, wobei Unklarheit über die optimale Dosis und Therapiedauer besteht (815). In der STEFLUX-Studie war jedoch eine intermediäre NMH-Gabe über 30 Tage einer Prophylaxedosis bzw. kürzeren Therapiedauer überlegen (816).

Bei Vorliegen einer OVT mit entsprechenden Risikofaktoren oder mündungsnaher Lokalisation wird zumindest eine klinische und bei Verdacht auf eine Thromboseprogression auch sonografische Verlaufskontrolle innerhalb der ersten 1-3 Wochen empfohlen. Ansonsten scheinen routinemäßige sonografische Verlaufskontrollen entbehrlich zu sein (817). Reicht das proximale Thrombusende der OVT bis an die Einmündung ins tiefe Venensystem heran (z.B. < 3 cm Abstand zur saphenofemorale Mündung), erfolgt die Antikoagulation in Analogie zur TBVT in therapeutischer Dosierung für etwa 3 Monate (93, 815, 818). Begleitend zur Antikoagulation kann eine Kompressionsbehandlung bis zum Abklingen der Symptome erfolgen. Inwieweit die Gruppe der Patienten mit einer OVT und einer Thrombuslänge < 5 cm einer systemischen Antikoagulations bedarf, ist nicht ausreichend untersucht. Aufgrund des anzunehmenden sehr niedrigen Risikos für Thromboseprogression und embolische Komplikationen können auch eine klinische Beobachtung und symptomatische Therapiemaßnahmen (z.B. Kompressionstherapie, Kühlung, ggf. NSAR oder Heparinsalbe) zur Anwendung kommen. Abbildung 6.7 zeigt den geschilderten Algorithmus zum Management der akuten OVT.

Operative Verfahren wie eine Stichinzision oder Venenligatur bei akuter OVT haben heutzutage keinen nennenswerten Stellenwert mehr und werden auch in internationalen gefäßchirurgischen Leitlinien nicht mehr empfohlen (93). Im Falle einer OVT bei Varikosis kann eine Sanierung der varikös veränderten Venen frühestens 3 Monate nach Abklingen der Symptome erwogen werden mit dem Ziel, das Risiko für Rezidive und thromboembolische Komplikationen zu senken; hierzu liegt jedoch keine belastbare Evidenz vor. Die Komplikationsrate bei zunächst konservativer Therapie und nachfolgender Sanierung im beschwerdefreien Intervall erwies sich einem systemischen Review zufolge als geringer im Vergleich zu einem sofortigen operativen Vorgehen (819).

**Empfehlung 6.22**

Eine oberflächliche Venenthrombose der unteren Extremitäten von mehr als 5 cm Länge und mit einem Abstand von > 3 cm zur Einmündung ins tiefe Venensystem soll mit Fondaparinux 1 x 2,5 mg/Tag s.c. über 45 Tage behandelt werden. (Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens)

Ist eine Therapie mit Fondaparinux nicht möglich, sollte eine Therapie mit Rivaroxaban 1 x 10 mg/Tag über 45 Tage erfolgen, sofern der Patient einer solchen „Off-Label“-Therapie zustimmt. (Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens)

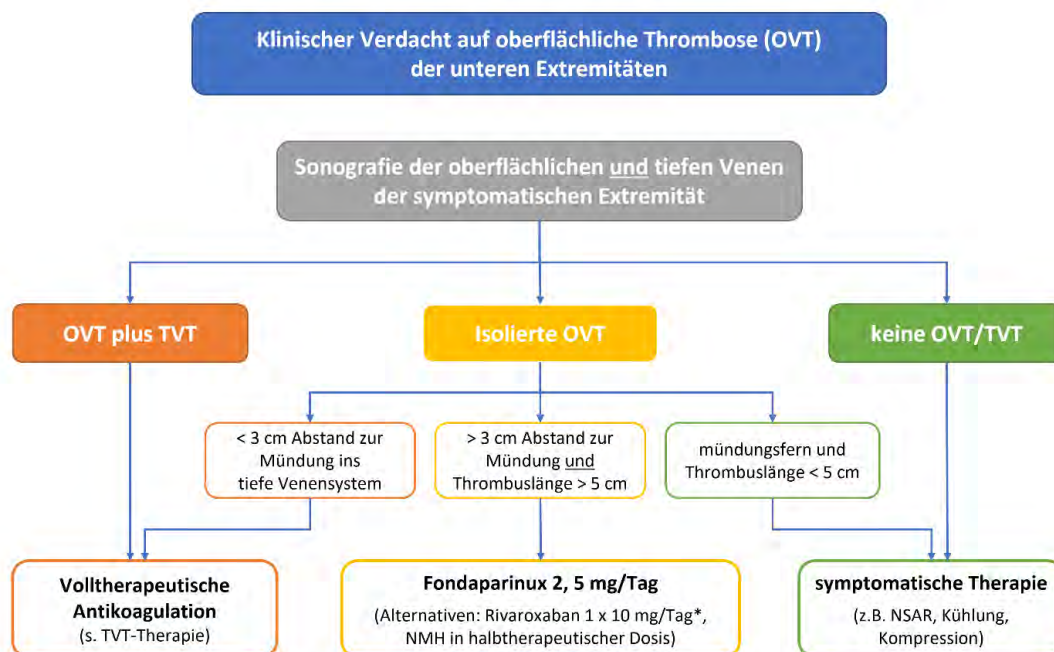
Als weitere Alternative kann niedermolekulares Heparin vorzugsweise in intermediärer Dosierung zur Anwendung kommen. (Empfehlungsstärke: ⇔, starker Konsens)

**Empfehlung 6.23**

Eine mündungsnahen oberflächliche Venenthrombose der unteren Extremitäten (< 3 cm Abstand zur Einmündung ins tiefe Venensystem) sollte volltherapeutisch wie eine tiefe Beinvenenthrombose antikoaguliert werden. (Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens)

**Empfehlung 6.24**

Eine auf den Unterschenkel beschränkte oberflächliche Venenthrombose bzw. eine kurzstreckige oberflächliche Venenthrombose mit einer Längenausdehnung < 5 cm bedarf nicht regelhaft einer Therapie mit Antikoagulanzen, sondern kann klinisch kontrolliert und symptomatisch behandelt werden. (Empfehlungsstärke: ⇔, starker Konsens)



\* Off-Label-Use. Abk.: NMH = niedermolekulares Heparin; NSAR = nicht-steroidale Antiphlogistika; OVT = oberflächliche Venenthrombose; TVT = tiefe Venenthrombose

**Abb. 6.7: Management der akuten oberflächlichen Venenthrombose (OVT) der unteren Extremitäten**

## 6.9 Inzidentelle bzw. asymptomatische venöse Thromboembolie

Im klinischen Alltag sieht sich der Behandler des öfteren im klinischen Alltag mit der Frage konfrontiert, wie eine zufällig entdeckte und bis dato asymptomatische VTE behandelt werden sollte. Solche Befunde resultieren in der Regel aus bildgebenden Untersuchungen, die mit einer anderen Fragestellung angefordert wurden (z.B. Staging-CT bei Tumorpatienten, Abdomen-Sonografie im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung oder zur Abklärung von gastrointestinalen Symptomen). Zusätzlich können asymptomatische VTE aber auch entdeckt werden, wenn Hochrisikopopulationen gezielt gescreent werden (z.B. in VTE-Prophylaxestudien in der Orthopädie, Chirurgie oder Inneren Medizin). Aufgrund der zunehmenden Verfügbarkeit bildgebender Verfahren und einer immer besseren Bildqualität werden zunehmend häufiger unerwartete und zum Teil auch sehr kleine TVT oder LE bei oligo- bzw. asymptomatischen Patienten entdeckt (263, 820–822). Dies betrifft insbesondere Patienten mit Tumorerkrankung, chronisch entzündlicher Erkrankung, Herzinsuffizienz oder Vorhofflimmern (823–825), aber auch Patienten mit bei atypischer Pneumonie (z.B. im Rahmen von COVID-19) (826). Daten aus der USA zeigen einen 80%igen Anstieg des Anteils inzidenteller LE innerhalb der letzten Dekade (263). Lemachen etwa 60% der inzidentellen VTE-Ereignisse aus (716, 827). Inzidentelle TVT werden im klinischen Alltag seltener diagnostiziert und betreffen vorzugsweise die proximalen Becken- und Beinvenen, Viszeralvenen, Jugularvenen bzw. die Venen der oberen Thoraxapertur. Bei der Therapieentscheidung muss der Behandler aber damit rechnen, dass bei der Diagnostik von kleinen Thromben bzw. Embolien methodenbedingt diagnostische Unsicherheiten bis hin zu falsch-positiven Befunden – beispielsweise durch schlechte Kontrastierung oder Flussartefakte in der Schnittbildgebung – zu rechnen ist (668, 714, 828). Im Folgenden soll auf die häufigsten klinischen Situationen eingegangen werden.

### 6.9.1 Inzidentelle VTE im Tumorstaging

Die Prävalenz der inzidentellen VTE bei Tumorpatienten wird mit 1-15% angegeben, wobei sich diese Zahl überwiegend auf LE bezieht. Die großen Unterschiede in den Häufigkeitsangaben lässt sich mit methodischen Unterschieden der entsprechenden Studien erklären. Für die TVT beträgt die Prävalenz asymptomatischer Zufallsbefunde ca. 1-7%. Sie wird jedoch vermutlich unterschätzt, da eine Untersuchung der tiefen Beinvenen ohne Thromboseverdacht seltener erfolgt (822, 829).

Es wird geschätzt, dass bei Patienten mit maligner Grunderkrankung etwa 30-50% aller diagnostizierten VTE inzidentelle Ereignisse sind (821, 829). Etwa zwei Drittel davon sind allerdings nicht komplett asymptomatisch, sondern lassen sich im Nachgang mit unspezifischen Beschwerden vereinbaren (668, 829, 830). Denn oft zeigt sich, dass in Kenntnis des bildgebenden Befundes die detektierten VTE-Ereignisse zwar inzidentell, aber nicht asymptomatisch sind, da sich unspezifische Symptome durchaus erfragen lassen.

Bei der weiteren Abklärung inzidenteller VTE bei Malignompatienten ist zu beachten, dass für die Therapieentscheidung eine möglichst exakte Erfassung der Thrombuslast und ein Vergleich mit Vorbefunden wichtig ist, da Über- und Untertherapien gleichermaßen zu vermeiden sind. Da Tumorpatienten im Vergleich zu VTE-Patienten ohne Tumorerkrankung nicht nur ein erhöhtes Blutungsrisiko (18-20), sondern auch ein erhöhtes VTE-Progress- bzw. Rezidivrisiko aufweisen, wird mit einer Objektivierung und exakten Dokumentation der Thrombuslast auch eine Basis für spätere Verlaufsbeurteilungen geschaffen. Gleichzeitig kann der Nachweis einer sehr geringen Thrombuslast (z.B. einer subsegmentalen LE ohne gleichzeitig bestehende TVT) dazu führen, bei hohem Blutungsrisiko eine Dosisreduktion der Antikoagulation vorzunehmen.

Handelt es sich bei der inzidentellen VTE um die Beschreibung einer TVT in der Schnittbildgebung, sollte zunächst eine Verifizierung mittel Sonografie erfolgen, da eine fehlende Kontrastierung der

Venen gelegentlich zu falsch positiven Befunden führt (831). Diese eingeschränkte Spezifität der Schnittbildgebung hat insbesondere auch bei inzidentellen Thrombosen in den Mesenterialvenen große Bedeutung (787), weshalb hier kontrastmittelverstärkte Sonografien und endosonografische Verfahren einen wichtigen Stellenwert in der Differenzierung zwischen Thrombus, Stase, Gefäßkompression und Tumordinfiltration haben.

Bei der Entscheidung zur Antikoagulation inzidenteller VTE ist zunächst zu bedenken, dass das genaue Thrombosealter und damit die Akuität des Ereignisses sowie die Gefährdung des Patienten aus einer nicht therapierten VTE nicht gut abgeschätzt werden können. Es empfiehlt sich daher, durch Sichtung entsprechender Vorbefunde den Zeitraum des Auftretens möglichst einzugrenzen. Für die Einleitung einer Antikoagulation bei inzidenteller VTE ist die Datenlage begrenzt. Genereller und leitlinienübergreifender Konsens ist aktuell, eine inzidentelle VTE bei Tumorpatienten analog zur symptomatischen VTE zu behandeln (670, 686, 832), wobei in der Regel DOAK oder NMH eingesetzt werden (6.3.3 Antikoagulationstherapie bei Malignom-assoziiertes VTE). Hinter dieser Empfehlung steht, dass inzidentelle VTE bei Tumorpatienten mit einem relevanten Komplikationsrisiko einhergehen. Das Risiko für Rezidive, Blutungen und Mortalität liegt in vergleichbarer Größenordnung wie für die symptomatische VTE (67, 716, 821, 833–835). Auch bei geringer Thrombus- bzw. Emboluslast besteht ein relevantes Rezidivrisiko. So wurde ein Rezidivrisiko von 6% sowohl für subsegmentale als auch weiter zentral gelegene LE im 12-Monats-Follow-Up berichtet (67). Für Art, Intensität und Dauer der Antikoagulation gelten daher die gleichen Entscheidungskriterien wie für die symptomatische malignomassoziierte VTE.

Auch wenn die Datenlage für inzidentelle VVT dürftig ist, sollten diese bei Tumorpatienten nicht selten diagnostizierten Ereignisse ebenfalls analog zur inzidentellen TVT bzw. LE behandelt werden (836). Insbesondere ausgedehnte oder progrediente inzidentelle VVT werden in der Regel selbst bei moderat erhöhtem Blutungsrisiko einer vollen therapeutischen Antikoagulation zugeführt (829). Es gelten ansonsten die Therapieprinzipien wie bei VVT von Nicht-Tumorpatienten (6.7.3 Therapie der VVT).

Eine Ausnahme von der Empfehlung zur Antikoagulation stellen inzidentelle subsegmentale LE bei Tumorpatienten dar, bei denen keine gleichzeitig bestehende TVT nachgewiesen werden kann. Hier sollte unter anderem auch an die Möglichkeit eines falsch positiven Befundes gedacht werden, der durch eine unzureichende Kontrastierung einzelner Subsegmentarterien zustande kommt (3.3.2.4 Vorgehen bei isolierter subsegmentaler Lungenembolie) (670, 832).

## 6.9.2 Screening auf asymptomatische VTE in Risikokollektiven

Ein generelles VTE-Screening wird im klinischen Alltag nicht empfohlen (181, 488), zumal auch die Korrelation zwischen asymptomatischen und symptomatischen Ereignissen und damit die klinische Relevanz asymptomatischer VTE und die Sinnhaftigkeit von Screeningmaßnahmen kontrovers diskutiert werden (837, 838). Trotzdem werden gelegentlich Screeninguntersuchungen zum Auftreten von VTE durchgeführt. Beispielsweise erfassen Studien zur VTE-Prophylaxe neben symptomatischen oft auch asymptomatische VTE, und in einigen Disziplinen (z.B. Orthopädie, Intensivmedizin, Onkologie, Neurochirurgie) werden bestimmte Patientenpopulationen mit besonders hohem Risiko für VTE nach lokalen Behandlungsstandards auf das Vorliegen einer VTE gescreent, auch wenn krankheitsspezifische Behandlungsstandards der Nutzen eines solchen Vorgehens nicht belegt ist (832, 839–842). Trotz einer unzureichenden Datenlage und der Unsicherheit, ob und wie eine asymptomatische VTE idealerweise therapiert wird, wird aktuell empfohlen, diese analog zu symptomatischen Ereignissen zu behandeln (488).



## 6.10 Rezidiv-VTE unter Antikoagulantientherapie

Die Antikoagulantientherapie reduziert für VTE-Patienten das Risiko für erneute thrombotische Ereignisse in erheblichem Ausmaß. Trotzdem kommt es bei etwa 2% aller Patienten auch unter einer adäquat verordneten Medikation zu erneuten VTE-Ereignissen (126). Bei diesen Patienten ist die bisherige Antikoagulation offenbar nicht ausreichend, den prokoagulatorischen Effekt zu unterbrechen, oder die Antikoagulation wurde nicht sachgerecht durchgeführt. In jedem Fall ist eine Abklärung möglicher Ursachen zu empfehlen, da das Auftreten eines VTE-Rezidivs trotz hocheffektiver Antikoagulation auf eine besondere Gefährdung des Patienten hindeutet.

### 6.10.1 Diagnostische Überlegungen

Bei jedem Verdacht auf ein VTE-Ereignis unter laufender Antikoagulation ist als erstes die möglichst zweifelsfreie Diagnose eines Rezidivereignisses erforderlich. Allerdings sind die möglicherweise erschwerten Bedingungen zur Objektivierung eines VTE-Rezidivs, insbesondere bei fehlenden Befunden zur Diagnostik der Index-VTE zu berücksichtigen. Da bei etwa der Hälfte der VTE-Patienten auch 6 Monate oder länger nach Therapiebeginn mit dem Vorliegen von thrombotischen bzw. embolischen Residuen zu rechnen ist, ist es oftmals schwierig, ein Rezidiv von residuellen Veränderungen abzugrenzen (2.2.7.3 Diagnostik der Rezidivthrombose) (435, 537). Wann immer verfügbar, sollte der Vorbefund mit Beschreibung der vorbestehenden Thrombuslast daher in die Bewertung des Rezidivverdacht einbezogen werden.

Auch wenn Daten zum negativen prädiktiven Wert eines normwertigen D-Dimer-Wertes spärlich sind, so kann die Bestimmung der D-Dimere bei Verdacht auf eine Rezidiv-VTE doch hilfreich sein. Normwertige D-Dimere machen das Vorliegen eines klinisch relevanten Rezidivs zumindest unwahrscheinlich (101).

Stets sollte überprüft werden, ob der Patient die Medikamente zur Antikoagulation auch regelmäßig und in ausreichender Dosierung erhalten bzw. eingenommen hat, wozu Anamnese und gelegentlich auch Gerinnungskontrollen bzw. Spiegelbestimmungen der Antikoagulantien hilfreich sind. Auch an das Vorliegen möglicher relevanter Medikamenteninteraktionen, die zu einer ineffektiven Antikoagulation führen können, ist zu denken und daher nach – verschreibungs- und nicht-verschreibungspflichtigen – Komedikationen zu fragen (2.3.3.5 Medikamenteninteraktionen).

Systematische Studien zum Management von Patienten mit rezidivierenden thrombotischen Ereignissen unter therapeutischer Antikoagulation fehlen, und die ausformulierten Empfehlungen beruhen daher auf Expertenmeinungen, wobei durchaus auch andere Therapieoptionen im individuellen Fall Sinn machen können.

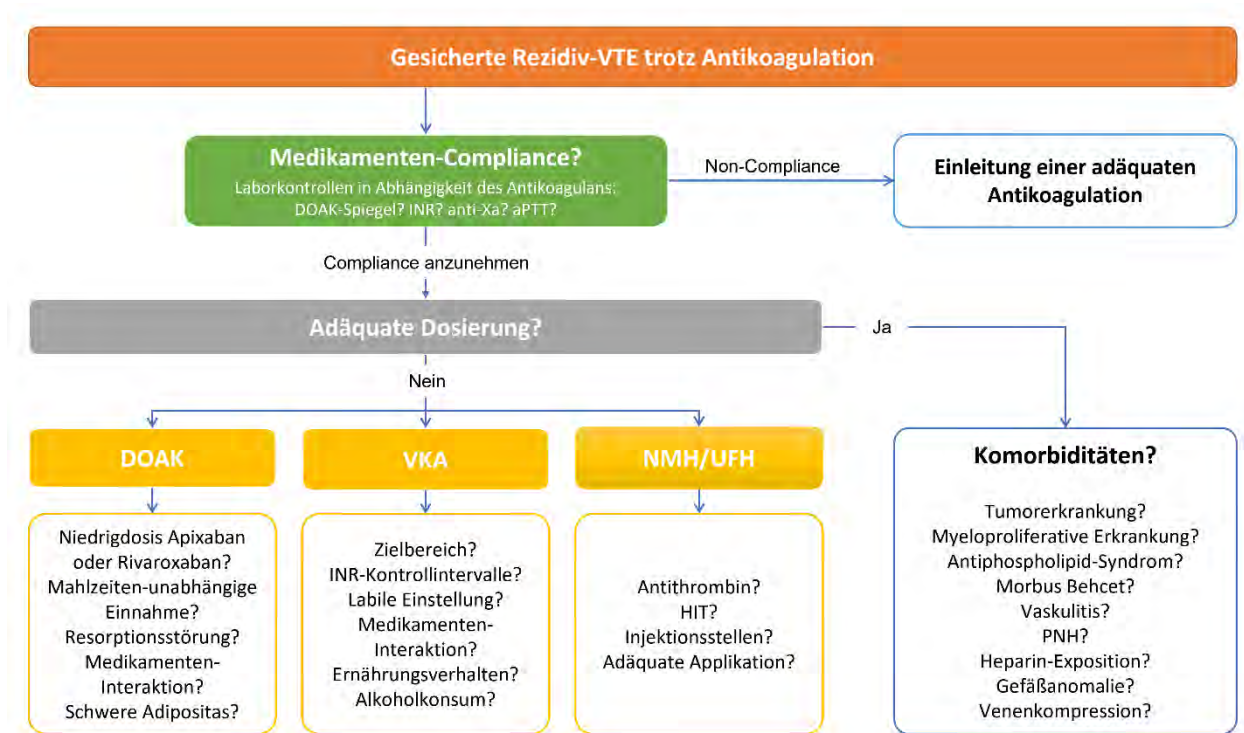
In der Akutsituation einer gesicherten Rezidiv-VTE gelten die in den vorausgegangenen Kapiteln dargestellten Managementprinzipien wie bei einer Erstdiagnose. Insbesondere bei Patientin, die ihre Medikamente nicht eingenommen bzw. in unzureichender Dosierung erhalten haben, erfolgt eine Antikoagulation in gleicher Weise wie für das VTE-Erstereignis. Bei Patienten mit suffizienter Antikoagulation und zuverlässiger Medikamenteneinnahme ist hingegen eine weitere Ursachenabklärung notwendig.

Als mögliche Ursachen einer überschwelligten Gerinnungsaktivierung trotz Antikoagulation kommen vorrangig das Vorliegen einer malignen Erkrankung oder eines APS in Betracht. Aber auch für eine bis dato unentdeckte und daher nicht therapierte PNH ist eine hohe VTE-Rezidivrate trotz adäquater Antikoagulation dokumentiert (843). Gelegentlich treten VTE-Rezidive auch bei Patienten mit Gefäßanomalien oder Venenkompression durch benachbarte Raumforderungen auf. An die Möglichkeit eines hereditären oder erworbenen Antithrombinmangels oder das Auftreten einer HIT



sollte im Zusammenhang mit einer Heparinbehandlung gedacht werden. Bei Patienten, die unter einer Therapie mit einem DOAK stehen, sollte zudem die Möglichkeit einer mangelhaften enteralen Resorption in Betracht gezogen werden, der eine Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, aber auch anatomische Besonderheiten nach bariatrischer Chirurgie oder bei einem Kurzdarmsyndrom zugrunde liegen können. In Einzelfällen ließen sich auch geringere Plasmaspiegel nachweisen, wenn die Einnahme eines DOAK unabhängig von einer Begleitmahlzeit erfolgte. Eine mangelhafte enterale Resorption kann durch die Messung des DOAK-Spitzenpiegels etwa 2-3 h nach beobachteter Tabletteneinnahme nachgewiesen werden.

Einen Überblick über mögliche Ursachen einer Rezidiv-VTE unter Antikoagulationstherapie, gibt Abbildung 6.8.



Abk.: aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit, DOAK = direktes orales Antikoagulans, HIT = Heparin-induzierte Thrombzytopenie, INR *international normalized ratio*, PNH = paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, VKA = Vitamin-K-Antagonist, VTE = venöse Thromboembolie

**Abb. 6.8: Rezidiv-VTE unter Antikoagulation und mögliche Ursachen** (modifiziert nach Schulman et al. (844))

## 6.10.2 Managementstrategien

Patienten mit einer malignen Erkrankung haben häufig eine ausgeprägte Gerinnungsaktivierung und generell häufiger VTE-Rezidive unter Antikoagulation als Patienten ohne Tumorerkrankung (670, 693). In einer Metaanalyse zur VTE-Therapie mit DOAK bei Patienten mit maligner Erkrankung hatten 5% eine Rezidiv-VTE innerhalb der ersten 6 Monate (845). Das Kapitel 6.3.3 geht auf die besonderen Aspekte der Antikoagulation bei Patienten mit malignen Erkrankungen ein. Ein erneutes Screening auf ein okkultes Malignom oder ein Malignom-Rezidiv kann bei Patienten, die ein VTE-Rezidiv unter therapeutischer Antikoagulation entwickeln, sinnvoll sein (846).

Wenn unter VKA-Therapie ein gesichertes VTE-Rezidiv auftritt, kommen verschiedene Optionen für die Anpassung des Antikoagulationsregimes in Betracht (Tab. 6.6). Sofern eine unzureichende Dosierung bzw. eine Non-Compliance mit der bisherigen Therapie ausgeschlossen werden können (INR-Wert? Antikoagulanzenausweis?), sollte für die Initialtherapie des VTE-Rezidivs ein anderes Antikoagulans (z.B. Apixaban oder Rivaroxaban, alternativ NMH oder Fondaparinux) eingesetzt werden, wobei in Abhängigkeit vom aktuellen INR-Wert zur rascheren Aufhebung des antikoagulatorischen VKA-Effektes die orale Gabe von Vitamin K erwogen werden sollte.

Wenn sich unter therapeutischer Antikoagulation mit NMH ein VTE-Rezidiv ereignet, so sollte bei Hinweisen auf eine unregelmäßige Subkutanapplikation eine Umstellung auf eine orale Therapie erwogen werden. Ist allerdings von einer zuverlässigen Applikation auszugehen, wird basierend auf prospektiven Fallserien und Expertenmeinungen eine Fortführung der Therapie mit Erhöhung der Dosis um etwa 20-25% empfohlen (693).

Auch für Thromboserezidive unter DOAK in Therapiedosis gibt es keine auf höhergradiger Evidenz beruhende Empfehlungen. Bei anzunehmender Therapie-Compliance und Ausschluss einer ursächlichen Resorptionsstörung oder relevanten Medikamenteninteraktionen kann mit der erhöhten Initialdosis von Apixaban oder Rivaroxaban behandelt oder auf NMH – unter Umständen mit erhöhter Dosis – umgestellt werden. Darüber hinaus sollte eine DOAK-Plasmaspiegelkontrolle erwogen werden, um festzustellen, ob die Peak- bzw. Talspiegel im erwartbaren Bereich liegen (2.3.3.6 Bestimmung von DOAK-Plasmaspiegeln).

Bei Patienten, die in der Phase der Sekundärprophylaxe unter einer Niedrigdosis mit Apixaban (2 x 2,5 mg/d) oder Rivaroxaban (1 x 10 mg/d) ein VTE-Rezidiv erleiden, werden für Initialtherapie, Erhaltungstherapie und verlängerte Sekundärprophylaxe die üblichen volltherapeutischen Dosierungen der DOAK empfohlen. Eine entsprechend höhere Dosierung dieser Medikamente sowie für die Erhaltungstherapie und weitere Sekundärprophylaxe ist dann eine volltherapeutische Dosierung (Apixaban 2 x 5 mg/d; Rivaroxaban 1 x 20 mg/d) empfohlen.

Bei Patienten mit VTE-Rezidiv trotz Antikoagulation ist der Einsatz eines VCF nicht zu empfehlen, sofern die medikamentösen Therapieoptionen nicht ausgeschöpft sind (2.3.5 Vena cava-Filter).

Patienten mit einem APS haben ein höheres Rezidivrisiko als VTE-Patienten ohne Antiphospholipid-Antikörper (4.1.5 Antiphospholipid-Syndrom und Antikoagulation). In mehreren RCTs wurden DOAK mit einer VKA-Therapie in Standarddosierung (Ziel-INR 2,0-3,0) miteinander verglichen (509–511). Hier zeigte sich vor allem bei Patienten mit tripelpositivem APS (d.h. Nachweis von Lupusantikoagulanzen, anti-Cardiolipin- und anti-beta-2-Glykoprotein-I-Antikörpern) ein höheres Thromboembolierisiko unter DOAK im Vergleich zu VKA. Daher ist bei DOAK-vorbehandelten APS-Patienten mit Rezidiv-VTE eine Umstellung auf VKA zu empfehlen. Sollten diese Patienten eine Rezidiv-VTE unter VKA-Therapie entwickeln, wird eine Intensivierung der Antikoagulation auf einen höheren Ziel-INR von beispielsweise 3,0-4,0 oder die zusätzliche Gabe von ASS 100 mg pro Tag empfohlen (515, 847). Für APS-Patienten, die trotz einer Erhöhung des INR auf 3,0-4,0 rezidivierende thrombotische Ereignisse entwickeln, kann die zusätzliche Gabe eines Thrombozytenfunktionshemmers oder eine Umstellung auf hochdosiertes NMH mit anti-Xa-Spitzenpiegeln von 1,6-2,0 IU/ml bei einmal täglicher Gabe bzw. 0,8-1,0 IU/ml bei zweimal täglicher Gabe diskutiert werden (847). Vor allem, wenn sehr hohe Antiphospholipid-Antikörpertiter vorliegen oder ein systemischer Lupus erythematodes zugrunde liegt, stellt die zusätzliche Gabe von Hydroxychloroquin (2 x 200 mg/d) unter Beachtung des Nebenwirkungsprofils eine Option dar (847, 848). Bei Patienten mit sekundärem APS sollte die Aktivität der Grundkrankheit bestimmt und ggf. eine Intensivierung der Behandlung erwogen werden.

Auch Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen (z.B. M. Behcet, Colitis ulcerosa) haben ein erhöhtes Risiko, unter der Antikoagulation ein VTE-Rezidiv zu erleiden. Hier sollte bei

Verdachtsmomenten eine weitergehende Diagnostik und Therapieoptimierung in Betracht gezogen werden, da die Behandlung der Grunderkrankung in der Regel auch zu einer Reduktion des Thromboserisikos führt (560, 844).

**Tab. 6.6: Handlungsoptionen bei gesicherter Rezidiv-VTE unter adäquater Antikoagulation und zuverlässiger Medikamenteneinnahme**

Vorbehandlung		Therapieoptionen
Keine volltherapeutische Antikoagulation	VKA: INR < 1,5	VKA mit Ziel-INR 2,0-3,0 oder Wechsel auf DOAK-Regime
	Apixaban: 2 x 2,5 mg/d	Apixaban 2 x 10 mg/d für 7 Tage, dann 2 x 5 mg/d oder Wechsel auf anderes DOAK-Regime
	Rivaroxaban: 1 x 10 mg/d	Rivaroxaban 2 x 15 mg/d für 21 Tage, dann 1 x 20 mg/d oder Wechsel auf anderes DOAK-Regime
Volltherapeutische Antikoagulation	NMH	NMH 120-125 %, (DOAK)
	VKA: INR 2,0-3,0	NMH, (NMH 120-125 %), DOAK, (VKA mit höherer Ziel-INR von 2,5-3,5 bzw. 3,0-4,0)
	DOAK	NMH, (NMH 120-125 %), Wechsel auf ein anderes DOAK-Regime, (VKA mit Ziel-INR 2,0-3,0 oder höher) (DOAK in höherer Dosierung, z.B. Apixaban: 2 x 10 mg/d, Rivaroxaban 2 x 15 mg/d)
APS	DOAK	VKA mit Ziel-INR 2,0-3,0 oder 2,5-3,5
	VKA: INR 2,0-3,0	VKA mit höherer Ziel-INR (2,5-3,5 oder 3,0-4,0) (ggf. zusätzlich ASS)
Malignom	VKA: INR 2,0-3,0	NMH oder DXI
	NMH	NMH 120-125 %,
	DOAK	NMH, (NMH 120-125 %), (DOAK in höherer Dosierung: Apixaban: 2 x 10 mg/d, Rivaroxaban; 2 x 15 mg/d)

Abk.: ASS = Acetylsalicylsäure, APS = Antiphospholipid-Syndrom, DOAK = direktes orales Antikoagulans, NMH = niedermolekulares Heparin, VKA = Vitamin-K-Antagonist

### Empfehlung 6.25

Bei Patienten mit Verdacht auf ein VTE-Rezidiv sollte die Diagnostik unter Einbeziehung der Befunde des VTE-Erstereignisses erfolgen. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

**Empfehlung 6.26**

Bei Patienten mit einem VTE-Rezidiv unter therapeutischer Antikoagulation sollte überprüft werden, ob eine zuverlässige Medikamenteneinnahme (Compliance) gegeben ist oder ob eine Resorptionsstörung oder eine relevante Medikamenteninteraktion mit möglicher Wirkungsabschwächung des Antikoagulans vorliegt. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

**Empfehlung 6.27**

Bei Patienten mit einem VTE-Rezidiv unter therapeutischer Antikoagulation sollte insbesondere an das Vorliegen einer malignen Erkrankung, ein Antiphospholipidsyndrom, eine schwere hereditäre Thrombophilie sowie an seltene Krankheitsbilder wie paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie oder Morbus Behcet gedacht und eine entsprechende Abklärung veranlasst werden. (*Empfehlungsstärke: ↑, starker Konsens*)

Tritt das VTE-Rezidiv in Zusammenhang mit einer Heparinbehandlung auf, soll eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie ausgeschlossen werden. (*Empfehlungsstärke: ↑↑, starker Konsens*)

**6.11 Management von Patienten mit akuter VTE in Notfallsituationen**

Die Versorgung von antikoagulierten Patienten in Notfallsituationen (z.B. akute Blutung, Notfall-Eingriff/-Operation) stellt eine besondere Herausforderung dar und bedarf in der Regel eines individualisierten Managements. Hierbei sind das Risiko erneuter thromboembolischer Komplikationen während des Pausierens oder der Dosisreduktion einer Antikoagulationstherapie gegen die Folgen einer Blutungskomplikation abzuwägen.

Nach einer akuten symptomatischen VTE ist das Risiko für eine Thromboseprogression bzw. ein thromboembolisches Rezidivereignis in den ersten Tagen und Wochen nach Diagnosestellung und Therapieeinleitung deutlicher höher als zu einem späteren Zeitpunkt. Eine Metaanalyse, die Daten von über 27.000 VTE-Patienten aus 15 RCTs auswertete, ergab, dass das Risiko für thromboembolische Komplikationen in der 1. Woche nach Therapiebeginn etwa 6-fach erhöht, in der 2. Woche etwa 3-fach und in der 3. und 4. Woche etwa 2-fach erhöht war und erst ab Woche 5 ein stabil niedriges Niveau erreichte (112). Die Daten wurden bei antikoagulierten Patienten erhoben, lassen aber die Schlussfolgerung zu, dass ein Pausieren der Antikoagulation in den ersten 4 Wochen nach Therapieeinleitung mit einem deutlich höheren Risiko für VTE-Rezidive verbunden ist als zu einem späteren Zeitpunkt, was bei den Therapieentscheidungen im Fall eines erforderlichen invasiven Eingriffs oder einer akuten Blutungskomplikation zu berücksichtigen ist.

Akute Notfallsituationen bedürfen allerdings einer sofortigen Therapie und erfordern in der Regel das Pausieren der Antikoagulation und eventuell sogar eine Aufhebung der antikoagulatorischen Restwirkung. Während einige Notfalleingriffe ohne zeitlichen Verzug durchgeführt werden müssen (z.B. im Kreißsaal, Schockraum, Intensivstation), lassen sich andere Eingriffe zumindest um einige Stunden oder wenige Tage aufschieben. Für das periprozedurale Management von langfristig antikoagulierten Patienten mit elektiven Eingriffen gibt es inzwischen hinreichende Erfahrung und etablierte Empfehlungen (148, 849). Hingegen gibt es die Datenlage nicht her, evidenzbasiert konkrete Handlungsempfehlungen für VTE-Patienten in der Akutphase der VTE abzugeben, die innerhalb der ersten Wochen ein besonderes hohes VTE-Rezidivrisiko aufweisen und zum Teil auch

einer höheren Antikoagulanzien-dosis (Apixaban, Rivaroxaban) oder einer überlappenden Antikoagulation (NMH/VKA) bedürfen (2.3.2.1 Initiale Antikoagulation).

Akute Blutungskomplikationen stellen eine weitere Notfallsituation dar, die eine Unterbrechung der Antikoagulation und ggf. eine Antagonisierung erfordert. Entsprechend der ISTH-Definitionen liegt eine schwere Blutung vor, wenn eine lebensbedrohliche oder kritische Organblutung (z.B. intrakraniell, intraspinal, intraokulär, retroperitoneal, intraartikulär, perikardial oder intramuskulär mit Kompartmentsyndrom) vorliegt, wenn es zu einem Abfall des Serum-Hämoglobins  $\geq 2$  g/dl kommt oder wenn die Blutung die Transfusion von zwei und mehr Erythrozytenkonzentraten erfordert (850). Schwere, intrazerebrale und tödliche Blutungskomplikationen treten seltener unter DOAK als unter VKA auf (563, 851). Einer Metaanalyse zufolge liegt das Risiko für schwere Blutungen innerhalb des ersten Jahres unter DOAK-Therapie bei 1,2 pro 100 Personenjahre (95%-KI 0,74-1,77), während das Risiko für intrakranielle Blutungen mit 0,31 (95%-KI 0,14-0,53) und für tödliche Blutungen mit 0,11 (95%-KI 0,03-0,24) pro 100 Personenjahre beziffert wird (563). Bei eingetretener schwerer Blutung liegt die Case-Fatality-Rate unter DOAK mit 9,7% (95%-KI 3,2-19,2%) jedoch in einer vergleichbaren Größenordnung wie unter VKA-Therapie (8,3%; 95%-KI 5,1-12,2%).

Die wesentlichen Punkte, die in Notfallsituationen bzw. bei der Planung von Eingriffen/Operationen zu berücksichtigen sind, sind in Abb. 6.9, Abb. 6.10 und Tab. 6.7 zusammengefasst. Da kontrollierte Studien zum Vorgehen bei antikoagulierten VTE-Patienten mit Notfalleingriffen bzw. Blutungskomplikationen weitgehend fehlen, können die nachstehenden Überlegungen und Vorgehensweisen lediglich als Entscheidungshilfe verstanden werden, deren Durchführbarkeit und Sinnhaftigkeit für den individuellen Patientenfall überprüft werden müssen. Insbesondere sollten folgende Punkte sollten systematisch evaluiert werden:

**1.) Dringlichkeit des Eingriffs: Wie lange liegt die Index-VTE zurück? Ist ein Verschieben des Eingriffs sinnvoll und klinisch vertretbar, um das Risiko für eine Rezidiv-VTE während des Pausierens der Antikoagulation zu minimieren? Muss die Antikoagulation sofort pausiert werden, oder lässt die Situation ein Abwarten bis zur spontanen Normalisierung der Gerinnung zu?**

Da das Risiko für Progression und Rezidive innerhalb der ersten Tage und Wochen nach Diagnose einer VTE besonders hoch ist, ist es sinnvoll, einen dringlich erforderlichen Eingriff – sofern vertretbar – zeitlich nach hinten zu verschieben, um durch eine zunächst fortgeführte Antikoagulation das periprozedurale thromboembolische Risiko zu senken. Bei nicht aufschiebbaren Eingriffen ist es essenziell, die Restwirkung eines Antikoagulans abzuschätzen und zu klären, ob das spontane Abklingen der antikoagulatorischen Wirksamkeit abgewartet werden kann oder ob eine Antagonisierung erfolgen soll. Dabei ist neben der antikoagulatorischen Restwirkung auch das durch den Eingriff bedingte Blutungsrisiko zu berücksichtigen. Besteht die Indikation für einen elektiven Eingriff, sollte dieser frühestens 4 Wochen nach dem Index-Ereignis erfolgen, da das thromboembolische Risiko nach mehrwöchiger Antikoagulation deutlich niedriger ist als in der Akutphase einer VTE.

**2.) Schweregrad einer Blutung und Therapieoptionen: Ist die Blutung lebensbedrohlich? Liegt eine kritische Organblutung vor? Ist eine lokale Blutstillung möglich? Ist bei schwerer Blutungskomplikation eine Antagonisierung erforderlich? Erfordert die Schwere einer Blutung eine Unterbrechung der Antikoagulation, oder ist eine Dosisreduktion ausreichend?**

Bei lebensbedrohlichen Blutungen und kritischen Organblutungen ist ein sofortiges Pausieren der Antikoagulation und – je nach Einschätzung der antikoagulatorischen Restwirkung – ggf. auch eine Antagonisierung erforderlich. Die Möglichkeiten einer lokalen Blutstillung sollten in jedem



Fall ausgeschöpft werden. Dies beinhaltet beispielsweise die Kompression und lokale Blutstillung bei Haut- und Schleimhautblutungen, die endoskopische Blutstillung bei gastrointestinalen Blutungen sowie die endovaskuläre oder chirurgische Blutstillung.

**Tab. 6.7: Management antikoagulierter VTE-Patienten bei elektivem Eingriff bzw. Operation**

	Eingriffsbedingtes Blutungsrisiko hoch	Eingriffsbedingtes Blutungsrisiko niedrig
<b>Risiko für VTE-Rezidive hoch</b> (z.B. VTE < 4 Wochen)	<p><b>DOAK-Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ DOAK-Pause ≥ 48 h vor dem Eingriff; cave: bei Dabigatran und eGFR 30-50 ml/min Pause ≥ 96 h vor dem Eingriff</li> </ul>	<p><b>DOAK-Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ DOAK-Pause ≥ 24 h vor dem Eingriff; cave: bei Dabigatran und eGFR 30-50 ml/min Pause ≥ 48 h vor dem Eingriff</li> </ul>
	<p><b>VKA-Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ VKA-Pause bis INR normalisiert</li> <li>➤ Engmaschige INR-Kontrollen iund Bridging mit NMH/UFH bei subtherapeutischem INR</li> <li>➤ NMH s.c.: ≥ 24 h vor Eingriff pausieren</li> <li>➤ UFH i.v.: ≥ 4 h vor Eingriff pausieren</li> </ul>	<p><b>VKA-Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ VKA weiter sofern INR im (unteren) Zielbereich</li> </ul>
	<p><b>Postprozedurales Vorgehen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ NMH in Prophylaxedosis nach frühestens 6-8 h und</li> <li>➤ ggf. UFH i.v. in einschleichender Dosierung nach dem Eingriff</li> <li>➤ Fortsetzung der oralen Antikoagulation nach ≥ 48-72 h bzw. nach Absinken des Blutungsrisikos</li> <li>➤ engmaschiges Gerinnungsmonitoring</li> </ul>	<p><b>Postprozedurales Vorgehen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Wiederaufnahme einer DOAK-Therapie nach ≥ 24 h</li> <li>➤ Fortsetzung der VKA-Therapie ab 1. Tag nach dem Eingriff mit üblicher Tagesdosis</li> <li>➤ ggf. NMH in Prophylaxedosis am Abend des Eingriffstages</li> <li>➤ ggf. UFH i.v. in einschleichender Dosierung nach dem Eingriff, um Antikoagulanzenpause kurz zu halten</li> </ul>
<b>Risiko für VTE-Rezidive niedrig</b> (z.B. VTE > 3 Monaten)	<p><b>DOAK-/VKA-Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ DOAK- bzw. VKA-Pause (s. oben)</li> <li>➤ i.d.R. kein Bridging erforderlich</li> <li>➤ VTE-Prophylaxe ab 1. Tag nach Eingriff</li> <li>➤ ggf. intermittierende pneumatische Kompression</li> <li>➤ Fortsetzung der Antikoagulation nach ≥ 48-72 h bzw. mit Absinken des Blutungsrisikos</li> </ul>	<p><b>DOAK-/VKA-Therapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ DOAK-Pause ≥ 24 h vor dem Eingriff; cave: bei Dabigatran und eGFR 30-50 ml/min bis zu 3 Tagen Pause erforderlich</li> <li>➤ VKA pausieren oder fortführen, sofern INR im (unteren) Zielbereich</li> <li>➤ ggf. VKA-Bridging mit intermediärer NMH-Dosis am Tag vor dem Eingriff</li> </ul>
<b>Invasiver / operativer Eingriff (Beispiele)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tumorchirurgie (Lunge, GI-Trakt, Urogenitaltrakt)</li> <li>– OP von Hüft-/Knie-/ Schultergelenk</li> <li>– Herz-Thorax-Chirurgie</li> <li>– große Operationen mit Eröffnung von Thorax oder Abdomen</li> <li>– Intrakranielle oder Wirbelsäulen-OP</li> <li>– rekonstruktive plastische Chirurgie</li> <li>– jede OP mit OP-Dauer &gt; 45 min.</li> <li>– koloskopische Polypenabtragung</li> <li>– Periduralanästhesie</li> <li>– transurethrale Prostataresektion</li> <li>– ERCP, PEG-Anlage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– kleinere dermatologische Eingriffe</li> <li>– Katarakt-OP</li> <li>– zahnärztliche Eingriffe einschl. Zahnextraktion</li> <li>– Schrittmacher- oder ICD-Implantation</li> <li>– oberflächliche Nervenblockaden</li> </ul>



**3.) Residuelle Thrombuslast und LE-Risiko: Manifestation der Index-VTE? Lokalisation der TVT oder OVT? Wie lange liegt das Index-Ereignis zurück? Gibt es eine aktuelle Dokumentation der Restthrombuslast innerhalb des Venensystems?**

Das Risiko für symptomatische LE steigt mit der Thrombuslast und ist höher bei proximalen als bei distalen Thrombosen. Auch ist die Gefährdung eines Patienten mit symptomatischer LE, die mit einer akuten RH-Belastung einhergeht oder mit einer persistierenden kardiopulmonalen Funktionseinschränkung einhergeht, höher einzuschätzen als die Bedrohung eines Patienten mit inzidenteller bzw. asymptomatischer subsegmentaler LE. Daher erscheint es sinnvoll, nicht nur den Zeitabstand zur Index-VTE, sondern auch die Manifestationsform, die Ausdehnung der ursächlichen Thrombose und die residuelle Thrombuslast in die Therapieentscheidungen bei erforderlichen Eingriffen oder bei Blutungskomplikationen einzubeziehen.

**4.) Antagonisierbarkeit der Antikoagulation: Wie ist das Ausmaß der antikoagulatorischen Restwirkung zum Zeitpunkt eines Eingriffs oder einer Blutung einzuschätzen? Ist eine Antagonisierung indiziert? Ist ein entsprechendes Antidot zugelassen und verfügbar? Stehen potenzieller Nutzen und Risiken einer Antagonisierung (z.B. prothrombotisches Potenzial) in einem sinnvollen Verhältnis?**

Vor Erwägung einer Antagonisierung sollte zunächst die antikoagulatorische Restwirkung abgeschätzt werden. Dazu sollten der Zeitpunkt der letzten Einnahme, die aktuelle Dosierung und Komedikationen mit Einfluss auf das Gerinnungssystem erfragt bzw. erfasst werden. Je nach Situation und zeitlicher Verfügbarkeit können Routinegerinnungsteste und/oder spezifische Assays eingesetzt werden, um aktuelle Plasmaspiegel bzw. antikoagulatorische Restwirkung zu bestimmen (Tab. 6.8). So schließt beispielsweise eine normwertige anti-Xa-Aktivität (bei entsprechender Kalibrierung) eine relevante Restwirkung von DXI (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban), NMH oder Fondaparinux aus, während bei normwertiger verdünnter Thrombinzeit (*diluted thrombin time* (dTT)) bzw. Ecarin-Clotting-Time (ECT) davon ausgegangen werden kann, dass keine relevante Dabigatran-Restwirkung mehr vorliegt. Ist eine antikoagulatorische Restwirkung nachweisbar, können die Kenntnis des Zeitpunkts der letzten Einnahme und die Bestimmung der Nierenfunktion (und ggf. der Leberfunktion) hilfreich sein, um das spontane Abklingen der Antikoagulation in den nächsten Stunden und Tagen abzuschätzen. Ist aufgrund einer vitalen Bedrohung oder eines drohenden Organversagens eine unverzügliche Aufhebung des antikoagulatorischen Effektes erforderlich, stehen für die verschiedenen Antikoagulationen unterschiedliche Substanzen zur Antagonisierung zur Verfügung (Tab. 6.8).

Bei Antikoagulation mit einem DOAK sind keine Schwellenwerte bekannt, unterhalb derer der Einfluss auf das periprozedurale Blutungsrisiko oder eine akute Blutung zu vernachlässigen ist. Aus pharmakokinetischen Erwägungen heraus kann jedoch davon ausgegangen werden, dass nach 4-5 Halbwertszeiten keine wesentliche Restwirkung mehr zu erwarten ist und dass bereits nach 2 Halbwertszeiten Eingriffe mit niedrigem Blutungsrisiko sicher durchgeführt werden können (852). Diese Zeitintervalle können in Notfallsituationen allerdings selten eingehalten werden. Sofern Plasmaspiegel in der Akutsituation verfügbar sind, sollte Empfehlungen der ISTH zufolge für Patienten mit schwerer Blutung und einem DOAK-Spiegel > 50 ng/mL und für Patienten mit nicht aufschiebbarem Notfalleingriff und einem DOAK-Spiegel > 30 ng/mL eine Antagonisierung erwogen werden (853). Für die Antagonisierung der DXI steht Andexanet alfa zur Verfügung (854, 855). Andexanet alfa wurde in der prospektiven einarmigen Beobachtungsstudie ANNEXA-4 bei 362 Patienten mit akuter schwerer Blutung unter Behandlung mit einem DXI evaluiert. Nach initialer Bolusgabe, gefolgt von einer 2-stündigen Infusion, konnte bei Apixaban- bzw. Rivaroxabanbehandlung eine >90%ige Absenkung der anti-Xa-Aktivität und in >80% der Fälle eine adäquate Hämostase erreicht werden (854). Eine Zulassung besteht in Deutschland zur Antagonisierung von Apixaban oder Rivaroxaban bei lebensbedrohlicher bzw. nicht kontrollierter

Blutung. Zu beachten sind dabei die substanzspezifischen Dosierungsempfehlungen, bei denen auch die Ausgangsdosis und der Zeitpunkt der letzten Einnahme berücksichtigt werden (Tab. 6.8). Inzwischen liegen auch Daten zur Wirksamkeit bei der Antagonisierung von Edoxaban vor (856). Für die Antagonisierung des DTI Dabigatran steht das spezifische Antidot Idarucizumab zur Verfügung (857–859). Im Rahmen einer Phase-III Studie wurden 301 Dabigatran-behandelte Patienten mit akuter unkontrollierter Blutung und 202 Patienten, die sich einem Notfall-Eingriff unterziehen mussten, mit Idarucizumab behandelt. Mit einer intravenösen Bolusgabe von 2 x 2,5 mg innerhalb von 10-15 Minuten konnte der Dabigatran-Effekt auf die Hämostase aufgehoben werden (857). Sollten die spezifischen Antidota Andexanet alfa bzw. Idarucizumab nicht zur Verfügung stehen, können in lebensbedrohlichen oder organkritischen Situationen auch Prothrombinkomplex-Konzentrate (z.B. PPSB, FEIBA) eingesetzt werden (860, 861). RCTs, die den Nutzen von PPSB nachweisen, liegen allerdings nicht vor. In Beobachtungsstudien wurden Dosierungen von 25-50 IE/kg für das Reversal von DOAK eingesetzt (862, 863). Bei hohem Thromboembolierisiko ist eine erste Bolusgabe von 25 IE/kg bzw. eine Fixdosis von 2.000 IE zu bevorzugen. Ein zweiter Bolus kann erwogen werden, wenn keine adäquate Hämostase erreicht wird (864). Formal besitzen Prothrombinkomplex-Konzentrate keine Zulassung für die Antagonisierung von DOAKs, so dass ein solcher Einsatz letztlich *off-label* erfolgt. Daher sollte der Einsatz gut begründet und dies auch dokumentiert sein.

PPSB enthält die Gerinnungsfaktoren Thrombin sowie VII, IX und X und ist Mittel der Wahl, wenn eine rasche Aufhebung von VKA-Effekten erforderlich ist (865, 866). Für die Dosierung sind das Körpergewicht und der aktuelle sowie angestrebte Quick- bzw. INR-Wert zu berücksichtigen. Supportiv sollte auch Vitamin K gegeben werden, um einen VKA-Rebound zu verhindern. Da der Effekt einer Vitamin-K-Gabe allerdings erst nach etlichen Stunden – als Resultat der Synthese von Gerinnungsfaktoren – sichtbar wird und selbst nach 24 h noch ein relevanter Patientenanteil erniedrigte Quick- bzw. erhöhte INR-Werte aufweist, ist die Vitamin-K-Gabe als einziges Mittel zur Antagonisierung in der akuten Notfallsituation ungeeignet (867). Die Verwendung von gefrorenem Frischplasma (*fresh frozen plasma, FFP*) zur Antagonisierung einer Antikoagulation wird nicht empfohlen, da zu große Transfusionsvolumina notwendig wären, um eine wirksame Antikoagulation zu antagonisieren (868).

Zur Antagonisierung einer Heparinwirkung steht Protamin zur Verfügung, wobei damit nur über eine Thrombinhemmung vermittelten Effekte aufgehoben werden können. Daher ist Protamin zur Antagonisierung von UFH gut einsetzbar. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit ist bei einer mehr als 2-3 h zurückliegenden UFH-Gabe eine Antagonisierung nicht mehr sinnvoll. Während die Thrombin-vermittelten Effekte von NMH ebenfalls mit Protamin aufgehoben werden können, lassen sich die über eine Faktor-Xa-Hemmung vermittelten Effekte nicht antagonisieren, so dass Protamin bei mit NMH behandelten Patienten nur begrenzt von Nutzen ist (869).

Zu beachten ist, dass durch eine Antagonisierung von Antikoagulanzieneffekten das Risiko für thromboembolische Komplikationen steigt und dass aus der Gabe von Gerinnungsfaktoren-Konzentraten (z.B. PPSB, FEIBA, rekombinanter Faktor VIIa) eine zusätzliche Risikoerhöhung resultieren kann (870). Daher ist bei Patienten mit kürzlich stattgehabter VTE eine besonders kritische Abwägung zum Einsatz von Faktorenkonzentraten oder Antidots erforderlich.

Im Gegensatz dazu ist für die Anwendung der antifibrinolytisch wirksame Tranexamsäure bei Patienten mit schwerer Blutung bislang kein erhöhtes Thromboembolierisiko beschrieben (871, 872). Ob dies allerdings auch für Patienten mit akuter VTE gilt, ist nicht hinreichend untersucht. Die Gabe von Tranexamsäure ist etabliert bei traumatologischer, postpartaler und intraoperativer Blutungskomplikation (873, 874) .

Tab. 6.8: Antagonisierung von Antikoagulanzen – aktuelle Dosierungsempfehlungen

Antikoagulans	Eliminationshalbwertszeit	Laborparameter zur Abschätzung der Antikoagulanzenwirkung	Antagonisierung			
<b>Direkter oraler Faktor-Xa-Inhibitor</b>				<b>Letzte Dosis</b>	<b>Letzte Einnahme &lt; 8 h</b>	<b>Letzte Einnahme &gt; 8 h</b>
Apixaban	12 h*	Chromogener anti-Xa-Assay (mit entsprechendem Kalibrator)#	Andexanet alfa	≤ 5 mg	i.v.-Bolus 400 mg, gefolgt von Infusion mit 4 mg/min über 2 h	i.v.-Bolus 400 mg, gefolgt von Infusion mit 4 mg/min über 2 h
				> 5 mg oder nicht bekannt	i.v.-Bolus 800 mg; gefolgt von Infusion mit 8 mg/min über 2 h	
Edoxaban	10-14 h*	LC-MS		≤ 30 mg	i.v.-Bolus 400 mg, gefolgt von Infusion mit 4 mg/min über 2 h	i.v.-Bolus 400 mg, gefolgt von Infusion mit 4 mg/min über 2 h
				> 30 mg oder nicht bekannt	i.v.-Bolus 800 mg; gefolgt von Infusion mit 8 mg/min über 2 h	
Rivaroxaban	5-9 h (junge Menschen)			≤ 10 mg	i.v.-Bolus 400 mg, gefolgt von Infusion mit 4 mg/min über 2 h	i.v.-Bolus 400 mg, gefolgt von Infusion mit 4 mg/min über 2 h
	11-13 h* (ältere Menschen)			> 10 mg oder nicht bekannt	i.v.-Bolus 800 mg; gefolgt von Infusion mit 8 mg/min über 2 h	
<b>Direkter oraler Thrombin-Inhibitor</b>						
Dabigatran	12-17 h*	dTT, ECT, LC-MS	Idaruzicumab	i.v.-Bolus von 5 mg (2 x 2,5 mg) innerhalb von 15 min		
<b>Vitamin-K-Antagonist</b>						
Phenprocoumon	96-104 h	Q/INR	PPSB	25 IE/kg (max. 50 IE/kg)		
Warfarin	36-42 h			Faustregel: 1 IE/kg hebt Quick-Wert um ca. 1%; bei hohem Thromboembolierisiko ggf. Dosisreduktion um 50% erwägen		
<b>Heparine</b>						
UFH	60-90 min	aPTT	Protamin	i.v.-Bolus von 1 ml à 10 mg (ggf. im Abstand von mehreren Minuten wiederholen); Faustregel: 10 mg antagonisieren etwa 1.000-1.400 IE UFH (s. Fachinformation)		
NMH	3-4 h	anti-Xa-Aktivität		Zu beachten: UFH-Effekte können vollständig antagonisiert werden; bei NMH ist nur die Anti-Faktor IIa-Aktivität antagonisierbar, je nach Präparat bleiben 40-80% der NMH-Wirkung über eine FXa-Hemmung erhalten		

Abk.: aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit; dTT = verdünnte Thrombinzeit, ECT = Ecarin-Clotting-Time; i.v. = intravenös; LC-MS = Flüssigchromatografie-Massenspektrometrie; NMH = niedermolekulares Heparin; PPSB = Prothrombinkomplekonzentrat; Q/INR = Quick/International Normalized Ratio; UFH = unfractioniertes Heparin

\* cave: In Notfallsituationen können die Plasmahalbwertszeiten der DOAK signifikant verlängert sein (875)

# cave: Nach erfolgter Gabe von Andexanet alfa sind Standardassays nicht mehr einsetzbar, da die anti-Xa-Aktivität durch Verdünnung und Dissoziation erheblich überschätzt würde. Sollte nach Andexanet alfa-Gabe eine anti-Xa-Messung erfolgen, müssen adaptierte Assays eingesetzt werden

**5.) Antikoagulation nach Eingriff, Operation oder Blutung: Ist ein längeres Pausieren der Antikoagulation erforderlich, oder kann die Antikoagulation nach Erreichen einer adäquaten Hämostase zeitnah wieder aufgenommen werden? Ist eine Dosisreduktion erforderlich, und wie rasch kann die Dosierung wieder auf eine therapeutische Dosierung gesteigert werden?**

Das unmittelbar postprozedurale Blutungsrisiko bzw. das Risiko für eine Rezidivblutung nach Erreichen einer Hämostase muss gegen das Risiko einer Thromboseprogression bzw. einer Rezidiv-VTE gegeneinander abgewogen werden. Die klinische Relevanz dieser Abwägung ergibt sich beispielsweise aus der Beobachtung, dass in der ANNEXA-4-Studie etwa 10% der mit Andexanet Alfa behandelten Patienten in den folgenden 30 Tagen eine erneute venöse oder arterielle Thromboembolie erlitten (854). Dabei traten alle thromboembolischen Komplikationen bei Patienten auf, die nicht wieder antikoaguliert wurden. Verglichen mit Patienten, bei denen die Antikoagulation länger als 14 Tage pausiert wurde, hatten diejenigen, bei denen innerhalb von 14 Tagen die Antikoagulation wieder aufgenommen hatte, ein um etwa 90% niedrigeres Thromboembolierisiko (HR 0,11; 95%-KI 0,001–0,94;  $p=0,043$ ), jedoch ein 8-fach höheres Blutungsrisiko (HR 8,39; 95%-KI 1,13–62,3;  $p=0,037$ ) (876). Grundsätzlich gilt, dass die Antikoagulation bei suffizienter Hämostase bzw. ausgeschalteter Blutungsquelle wieder aufgenommen werden kann. Dabei ist ein an den Einzelfall angepasstes risikoadaptiertes Vorgehen sinnvoll, beispielsweise Wiederbeginn einer Antikoagulation in niedriger Dosierung und frühestens 6-8 h nach einem Eingriff bzw. Ausschaltung einer Blutungsquelle sowie schrittweise Dosiserhöhung in Richtung einer intermediären und schließlich therapeutischen Dosierung.

**6.) Einsatz eines Vena cava-Filters: Ist bei Pausieren der Antikoagulation die Verhinderung einer klinisch relevanten LE durch den Einsatz eines VCF möglich, sinnvoll und durchführbar?**

Gerade wenn bei einer symptomatischen Venenthrombose (<3-4 Wochen nach Diagnosestellung) zum Zeitpunkt eines Notfalleingriffs bzw. einer schweren Blutung noch eine hohe Thrombuslast in den proximalen Venen vorliegt, ist von einem hohen LE-Risiko bei Pausieren der Antikoagulation auszugehen. Daher kann in dieser Situation das Einbringen eines passageren VCF sinnvoll sein, um das Verschleppen von Thrombusmaterial bzw. eine Embolisierung zu verhindern. Daten aus RCTs zu dieser Thematik liegen nicht vor. Im Rahmen einer großen retrospektiven Datenanalyse untersuchte eine US-amerikanische Arbeitsgruppe jedoch, ob die Implantation eines VCF bei Patienten mit einer akuten VTE zu einer Mortalitätssenkung führte. Dabei wurden Subgruppen von Patienten mit Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation wegen einer aktiven Blutung ( $n=3.017$ ) und Patienten, bei denen eine Antikoagulation wegen eines vorausgegangenen großen operativen Eingriffs kontraindiziert war ( $n=1.445$ ), gesondert betrachtet (877). Es zeigte sich, dass das Einsetzen eines VCF bei Patienten mit akuter schwerer Blutung die 30-Tages-Mortalität signifikant um etwa 30% senkte, allerdings ging dies mit einem erhöhten TVT-Risiko im 12-Monats-Follow-Up einher (Tab. 6.9). Für Patienten mit großen operativen Eingriffen ergaben sich hingegen keine Vorteile. Die Entscheidung für oder gegen einen VCF bleibt letztlich eine Einzelfallentscheidung und sollte neben der Bewertung des LE-Risikos auch das Komplikationsrisiko in Betracht gezogen werden, das insbesondere dann erhöht ist, wenn der Filter nicht zeitgerecht wieder entfernt wird (2.3.6 Vena cava-Filter).

**Tab. 6.9: Einfluss eines Vena-cava-Filters (VCF) auf Mortalität und Rezidiv-VTE bei Patienten mit Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation (877)**

	Outcome	HR (VCF vs. kein VCF)	95%-KI	p-Wert
Antikoagulation kontraindiziert wegen schwerer Blutung (n=3.017)	Mortalität im 30-Tages-Follow-Up	0,68	0,52–0,88	0,003
	TVT innerhalb von 12 Monaten	2,35	1,56–3,52	<0,001
	LE innerhalb von 12 Monaten	1,04	0,67–1,61	0,88
Antikoagulation kontraindiziert bei großem operativem Eingriff (n=1.445)	Mortalität im 30-Tages-Follow-Up	1,12	0,71–1,77	0,63
	TVT innerhalb von 12 Monaten	1,15	0,57–2,32	0,70
	LE innerhalb von 12 Monaten	0,85	0,35–2,10	0,73

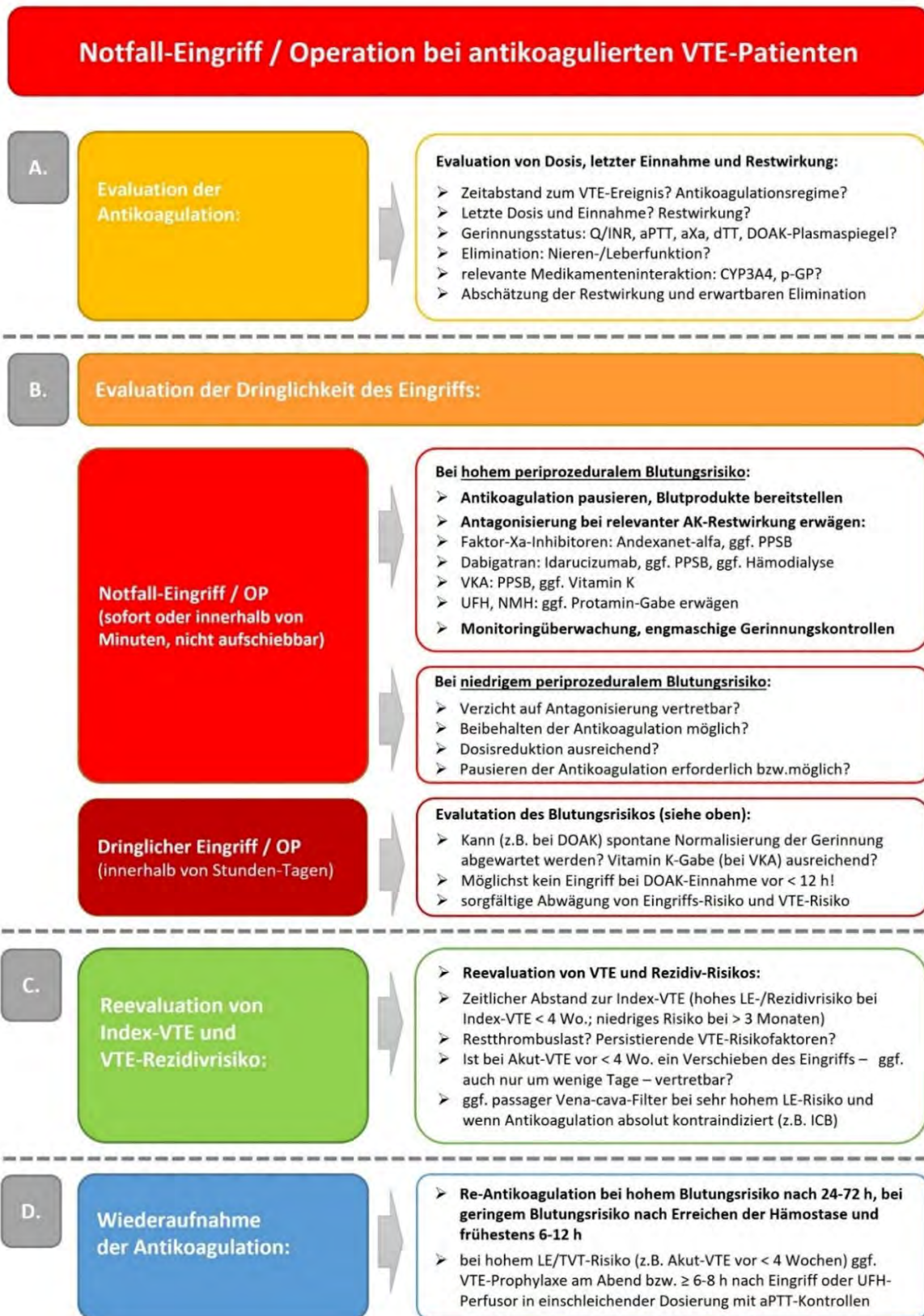
**Empfehlung 6.28**

In Notfallsituationen (z.B. akute Blutung, dringlicher Eingriff) sollte die Abstimmung des Antikoagulationsregimes multidisziplinär und unter Einbeziehung eines Arztes mit hämostaseologischer Expertise erfolgen. (*Empfehlungsstärke*: ⇔, *starker Konsens*)

Dieses ist besonders wichtig in den ersten 4 Wochen nach VTE-Diagnose, in denen das Risiko für eine Progression, Rezidiv und Embolisation noch deutlich erhöht ist









## Literatur

1. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res* 2016; 118(9):1340–7. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.
2. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34(11):2363–71. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304488.
3. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141(9):e139-e596. doi: 10.1161/CIR.0000000000000757.
4. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(23 Suppl 1):I4-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000078468.11849.66.
5. Strijkers RHW, Cate-Hoek AJ ten, Bukkems SFFW, Wittens CHA. Management of deep vein thrombosis and prevention of post-thrombotic syndrome. *BMJ* 2011; 343:d5916. doi: 10.1136/bmj.d5916.
6. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 21(1):23–9. doi: 10.1007/s11239-006-5572-y.
7. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12(8):464–74. doi: 10.1038/nrcardio.2015.83.
8. Martinez C, Cohen AT, Bamber L, Rietbrock S. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb Haemost* 2014; 112(2):255–63. doi: 10.1160/TH13-09-0793.
9. Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, Klok FA, Münzel T, Middeldorp S et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000–15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020; 8(3):277–87. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30354-6.
10. Kahn SR, Comerota AJ, Cushman M, Evans NS, Ginsberg JS, Goldenberg NA et al. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 130(18):1636–61. doi: 10.1161/CIR.000000000000130.
11. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron M-J et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008; 149(10):698–707. doi: 10.7326/0003-4819-149-10-200811180-00004.
12. Hach-Wunderle V, Bauersachs R, Gerlach HE, Eberle S, Schellong S, Riess H et al. Post-thrombotic syndrome 3 years after deep venous thrombosis in the Thrombosis and Pulmonary Embolism in Out-Patients (TULIPA) PLUS Registry. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2013; 1(1):5–12. doi: 10.1016/j.jvsv.2012.07.003.
13. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja K-P, Münzel T, Konstantinides SV et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J* 2020; 41(4):522–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehz236.
14. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(23 Suppl 1):I9-16. doi: 10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6.
15. Schellong SM. Therapie der Beinvenenthrombose und der Lungenembolie. *Internist (Berl)* 2011; 52(11):1284, 1286-91. doi: 10.1007/s00108-011-2868-6.
16. Rogers MAM, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012; 125(17):2092–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084467.
17. Smith SB, Geske JB, Kathuria P, Cuttica M, Schimmel DR, Courtney DM et al. Analysis of National Trends in Admissions for Pulmonary Embolism. *Chest* 2016; 150(1):35–45. doi: 10.1016/j.chest.2016.02.638.
18. Zöller B, Li X, Ohlsson H, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Family history of venous thromboembolism as a risk factor and genetic research tool. *Thromb Haemost* 2015; 114(5):890–900. doi: 10.1160/TH15-04-0306.
19. Ahlehoff O, Wu JJ, Raunso J, Kristensen SL, Khalid U, Kofoed K et al. Cutaneous lupus erythematosus and the risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: A Danish nationwide cohort study. *Lupus* 2017; 26(13):1435–9. doi: 10.1177/0961203317716306.
20. AWMF-S3-Leitlinie: Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE) [AWMF-Register-Nr.: 003-001]; 2015.
21. Mackman N, Antoniak S, Wolberg AS, Kasthuri R, Key NS. Coagulation Abnormalities and Thrombosis in Patients Infected With SARS-CoV-2 and Other Pandemic Viruses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020; 40(9):2033–44. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.314514.
22. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001; 86(1):452–63.
23. Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *The American Journal of Medicine* 2013; 126(9):832.e13-21. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.02.024.
24. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P et al. 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* 2008; 29(18):2276–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehn310.
25. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007; 5(4):692–9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02450.x.
26. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr* 2004; 145(4):563–5. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.06.021.
27. Rabe E, Bauersachs R, Pannier F, List SM. Venenerkrankungen der Beine. Robert-Koch-Institut, Berlin 2009.
28. Arnesen CAL, Veres K, Horváth-Puhó E, Hansen J-B, Sørensen HT, Brækkan SK. Estimated lifetime risk of venous thromboembolism in men and women in a Danish nationwide cohort: impact of competing risk of death. *Eur J Epidemiol* 2022; 37(2):195–203. doi: 10.1007/s10654-021-00813-w.
29. Scheres LJJ, Brekelmans MPA, Beenen LFM, Büller HR, Cannegieter SC, Middeldorp S. Sex-specific differences in the presenting location of a first venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2017; 15(7):1344–50. doi: 10.1111/jth.13712.

30. Christiansen SC, Lijfering WM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Sex difference in risk of recurrent venous thrombosis and the risk profile for a second event. *J Thromb Haemost* 2010; 8(10):2159–68. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03994.x.
31. Roach REJ, Cannegieter SC, Lijfering WM. Differential risks in men and women for first and recurrent venous thrombosis: the role of genes and environment. *J Thromb Haemost* 2014; 12(10):1593–600. doi: 10.1111/jth.12678.
32. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013; 122(10):1712–23. doi: 10.1182/blood-2013-04-460121.
33. Ay C, Pabinger I, Cohen AT. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. *Thromb Haemost* 2017; 117(2):219–30. doi: 10.1160/TH16-08-0615.
34. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166(4):458–64. doi: 10.1001/archinte.166.4.458.
35. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood* 2009; 113(17):3911–7. doi: 10.1182/blood-2008-08-175745.
36. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293(6):715–22. doi: 10.1001/jama.293.6.715.
37. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2012; 9(7):e1001275. doi: 10.1371/journal.pmed.1001275.
38. Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindiër MJ, Osanto S, van der Meer FJM, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006; 4(3):529–35. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x.
39. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer* 2007; 110(10):2339–46. doi: 10.1002/cncr.23062.
40. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2013; 131(1):24–30. doi: 10.1016/j.thromres.2012.10.007.
41. Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-analysis: The value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2005; 143(2):129–39. doi: 10.7326/0003-4819-143-2-200507190-00012.
42. Wells P, Hirsh J, Anderson D, Lensing A, Foster G, Kearon C et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *The Lancet* 1995; 345(8961):1326–30. doi: 10.1016/s0140-6736(95)92535-x.
43. Geersing GJ, Zuihoff NPA, Kearon C, Anderson DR, Cate-Hoek AJ ten, Elf JL et al. Exclusion of deep vein thrombosis using the Wells rule in clinically important subgroups: individual patient data meta-analysis. *BMJ* 2014; 348:g1340. doi: 10.1136/bmj.g1340.
44. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 2006; 295(2):199–207. doi: 10.1001/jama.295.2.199.
45. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349(13):1227–35. doi: 10.1056/NEJMoa023153.
46. Sartori M, Cosmi B, Legnani C, Favaretto E, Valdré L, Guazzaloca G et al. The Wells rule and D-dimer for the diagnosis of isolated distal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2012; 10(11):2264–9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04895.x.
47. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(19):2411–20. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.024.
48. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, Büller HR, Zwiderman AH, Bossuyt PMM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007; 5(2):296–304. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02328.x.
49. Geersing GJ, Janssen KJM, Oudega R, Bax L, Hoes AW, Reitsma JB et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2009; 339:b2990. doi: 10.1136/bmj.b2990.
50. Riley RS, Gilbert AR, Dalton JB, Pai S, McPherson RA. Widely Used Types and Clinical Applications of D-Dimer Assay. *Lab Med* 2016; 47(2):90–102. doi: 10.1093/labmed/lmw001.
51. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *The American Journal of Medicine* 2000; 109(5):357–61. doi: 10.1016/S0002-9343(00)00493-9.
52. Righini M, van Es J, Den Exter PL, Roy P-M, Verschuren F, Ghuyssen A et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014; 311(11):1117–24. doi: 10.1001/jama.2014.2135.
53. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuihoff NPA, Janssen KJM, Douma RA et al. 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* 2013; 346:f2492. doi: 10.1136/bmj.f2492.
54. Parry BA, Chang AM, Schellong SM, House SL, Fermann GJ, Deadmon EK et al. International, multicenter evaluation of a new D-dimer assay for the exclusion of venous thromboembolism using standard and age-adjusted cut-offs. *Thromb Res* 2018; 166:63–70. doi: 10.1016/j.thromres.2018.04.003.
55. van Es N, van der Hulle T, van Es J, Den Exter PL, Douma RA, Goekoop RJ et al. Wells Rule and d-Dimer Testing to Rule Out Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Individual-Patient Data Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016; 165(4):253–61. doi: 10.7326/M16-0031.
56. Nybo M, Hvas A-M. Age-adjusted D-dimer cut-off in the diagnostic strategy for deep vein thrombosis: a systematic review. *Scand J Clin Lab Invest* 2017; 77(8):568–73. doi: 10.1080/00365513.2017.1390783.
57. Linkins L-A, Bates SM, Lang E, Kahn SR, Douketis JD, Julian J et al. Selective D-dimer testing for diagnosis of a first suspected episode of deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 158(2):93–100. doi: 10.7326/0003-4819-158-2-201301150-00003.
58. van der Hulle T, Tan M, den Exter PL, Mol GC, Iglesias del Sol A, van de Ree MA et al. Selective D-dimer testing for the diagnosis of acute deep vein thrombosis: a validation study. *J Thromb Haemost* 2013; 11(12):2184–6. doi: 10.1111/jth.12419.

59. Parpia S, Takach Lapner S, Schutgens R, Elf J, Geersing G-J, Kearon C. Clinical pre-test probability adjusted versus age-adjusted D-dimer interpretation strategy for DVT diagnosis: A diagnostic individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2020; 18(3):669–75. doi: 10.1111/jth.14718.
60. Fronas SG, Jørgensen CT, Dahm AEA, Wik HS, Gleditsch J, Raouf N et al. Safety of a strategy combining D-dimer testing and whole-leg ultrasonography to rule out deep vein thrombosis. *Blood Adv* 2020; 4(20):5002–10. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002173.
61. Bhatt M, Braun C, Patel P, Patel P, Begum H, Wiercioch W et al. Diagnosis of deep vein thrombosis of the lower extremity: a systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Blood Adv* 2020; 4(7):1250–64. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000960.
62. Schellong SM. Complete compression ultrasound for the diagnosis of venous thromboembolism. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10(5):350–5. doi: 10.1097/01.mcp.0000136402.24828.0e.
63. Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, Merli GJ, Adhikari S, Hertzberg BS et al. Ultrasound for Lower Extremity Deep Venous Thrombosis: Multidisciplinary Recommendations From the Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. *Circulation* 2018; 137(14):1505–15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030687.
64. Lensing AW, Prandoni P, Brandjes D, Huisman PM, Vigo M, Tomasella G et al. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med* 1989; 320(6):342–5. doi: 10.1056/NEJM198902093200602.
65. Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. *McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative. Ann Intern Med* 1998; 128(8):663–77. doi: 10.7326/0003-4819-128-8-199804150-00011.
66. Johnson SA, Stevens SM, Woller SC, Lake E, Donadini M, Cheng J et al. Risk of deep vein thrombosis following a single negative whole-leg compression ultrasound: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010; 303(5):438–45. doi: 10.1001/jama.2010.43.
67. Kraaijpoel N, Carrier M, Le Gal G, McInnes MDF, Salameh J-P, McGrath TA et al. Diagnostic accuracy of three ultrasonography strategies for deep vein thrombosis of the lower extremity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2020; 15(2):e0228788. doi: 10.1371/journal.pone.0228788.
68. Lim W, Le Gal G, Bates SM, Righini M, Haramati LB, Lang E et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv* 2018; 2(22):3226–56. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024828.
69. Bernardi E, Camporese G, Büller HR, Siragusa S, Imberti D, Berchio A et al. Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300(14):1653–9. doi: 10.1001/jama.300.14.1653.
70. Sutter ME, Turnipseed SD, Diercks DB, Samuel P, White RH. Venous ultrasound testing for suspected thrombosis: incidence of significant non-thrombotic findings. *J Emerg Med* 2009; 36(1):55–9. doi: 10.1016/j.jemermed.2007.08.066.
71. Arbeitskreis vaskulärer Ultraschall (AvU) der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin. Dokumentationsempfehlungen zur Qualitätssicherung in der vaskulären Ultraschalldiagnostik 2011 [Stand: 13.06.2021]. Verfügbar unter: [https://www.degum.de/fileadmin/dokumente/arbeitskreise/vaskulaerer\\_ultraschall/Aktivitaeten/Dokumentationsempfehlungen\\_des\\_AvU\\_vom\\_28\\_August\\_2011.pdf](https://www.degum.de/fileadmin/dokumente/arbeitskreise/vaskulaerer_ultraschall/Aktivitaeten/Dokumentationsempfehlungen_des_AvU_vom_28_August_2011.pdf).
72. Le Gal G, Robert-Ebadi H, Carrier M, Kearon C, Bounameaux H, Righini M. Is it useful to also image the asymptomatic leg in patients with suspected deep vein thrombosis? *J Thromb Haemost* 2015; 13(4):563–6. doi: 10.1111/jth.12851.
73. Hach W, Hach-Wunderle V, Hrsg. Phlebography and sonography of the veins. Berlin-Heidelberg-New York: Springer; 1997.
74. Hach W, Hach-Wunderle V. Die phlebographische Untersuchung der Soleus- und Gastrocnemiusvenen. *Gefäßchirurgie* 2002; 7:31–8.
75. Hull R, Hirsh J, Sackett DL, Taylor DW, Carter C, Turpie AG et al. Clinical validity of a negative venogram in patients with clinically suspected venous thrombosis. *Circulation* 1981; 64(3):622–5. doi: 10.1161/01.cir.64.3.622.
76. Hach W, Hach-Wunderle V, Praeve F. Wie lassen sich die Phlebogramme verbessern? *Gefäßchirurgie* 2003; 8:55–62.
77. Thomas SM, Goodacre SW, Sampson FC, van Beek EJR. Diagnostic value of CT for deep vein thrombosis: results of a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol* 2008; 63(3):299–304. doi: 10.1016/j.crad.2007.09.010.
78. Wildberger JE, Mahnken AH, Das M, Küttner A, Lell M, Günther RW. CT imaging in acute pulmonary embolism: diagnostic strategies. *Eur Radiol* 2005; 15(5):919–29. doi: 10.1007/s00330-005-2643-y.
79. Kanne JP, Lalani TA. Role of computed tomography and magnetic resonance imaging for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 109(12 Suppl 1):115-21. doi: 10.1161/01.CIR.0000122871.86662.72.
80. Gary T, Steidl K, Belaj K, Hafner F, Froehlich H, Deutschmann H et al. Unusual deep vein thrombosis sites: magnetic resonance venography in patients with negative compression ultrasound and symptomatic pulmonary embolism. *Phlebology* 2014; 29(1):25–9. doi: 10.1258/phleb.2012.012054.
81. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, Essers BA, Janssen MM, Vermeeren MA et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet* 2017; 389(10076):1312–22. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30057-0.
82. Nijssen EC, Nelemans PJ, Rennenberg RJ, Theunissen RA, van Ommen V, Wildberger JE. Prophylaxis in High-Risk Patients With eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>: Get the Balance Right. *Invest Radiol* 2019; 54(9):580–8. doi: 10.1097/RLI.0000000000000570.
83. Nijssen EC, Nelemans PJ, Rennenberg RJ, van Ommen V, Wildberger JE. Evaluation of Safety Guidelines on the Use of Iodinated Contrast Material: Conundrum Continued. *Invest Radiol* 2018; 53(10):616–22. doi: 10.1097/RLI.0000000000000479.
84. European Society of Urogenital Radiology. ESUR Guidelines on Contrast Agents; 2019. Verfügbar unter: [http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR\\_Guidelines\\_10.0\\_Final\\_Version.pdf](http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf).
85. Arnoldussen CWKP, Graaf R de, Wittens CHA, Haan MW de. Value of magnetic resonance venography and computed tomographic venography in lower extremity chronic venous disease; 2013. (28 Suppl 1).



86. Arnoldussen C, Strijkers R, Lambregts D, Lahaye M, Graaf R de, Wittens C. Feasibility of identifying deep vein thrombosis characteristics with contrast enhanced MR-Venography; 2014. ( Bd. 29).
87. Notten P, Cate-Hoek AJ ten, Arnoldussen CWKP, Strijkers RHW, Smet AAEA de, Tick LW et al. Ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis versus anticoagulation for the prevention of post-thrombotic syndrome (CAVA): a single-blind, multicentre, randomised trial; 2020. ( Bd. 7).
88. Arnoldussen CWKP, Lam Y, Ito N, Winkens B, Kooi ME, Wittens CHA et al. Gadobutrol versus gadofosveset-trisodium in MR venography of the lower extremities; 2017. ( Bd. 27).
89. Hunold P, Bucher AM, Sandstede J, Janka R, Fritz LB, Regier M et al. Positionspapier der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG), der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR) und der Gesellschaft für Pädiatrische Radiologie (GPR) zu den fachlichen Anforderungen an Durchführung und Befundung von MRT-Untersuchungen außerhalb des Fachgebietes Radiologie. *Rofo* 2021; 193(9):1050–61. doi: 10.1055/a-1463-3626.
90. Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2007; 5 Suppl 1:41–50. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02493.x.
91. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e351S-e418S. doi: 10.1378/chest.11-2299.
92. McCormack T, Harrisigh MC, Horner D, Bewley S. Venous thromboembolism in adults: summary of updated NICE guidance on diagnosis, management, and thrombophilia testing. *BMJ* 2020; 369:m1565. doi: 10.1136/bmj.m1565.
93. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021; 61(1):9–82. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023.
94. Stricker H, Marchetti O, Haeberli A, Mombelli G. Hemostatic activation under anticoagulant treatment: a comparison of unfractionated heparin vs. nadroparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 82(4):1227–31.
95. Kyrle PA, Kammer M, Eischer L, Weltermann A, Minar E, Hirschl M et al. The long-term recurrence risk of patients with unprovoked venous thromboembolism: an observational cohort study. *J Thromb Haemost* 2016; 14(12):2402–9. doi: 10.1111/jth.13524.
96. van Dam LF, Gautam G, Dronkers CEA, Ghanima W, Gleditsch J, Heijne A von et al. Safety of using the combination of the Wells rule and D-dimer test for excluding acute recurrent ipsilateral deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2020; 18(9):2341–8. doi: 10.1111/jth.14986.
97. Carrier M, Rodger MA, Wells PS, Righini M, Le Gal G. Residual vein obstruction to predict the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2011; 9(6):1119–25. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04254.x.
98. Amann-Vesti B, Thalhammer C. *Kursbuch Doppler- und Duplexsonografie: + online-Extras. 4., vollst. überarb. und erw. Aufl.* Stuttgart: Thieme; 2015.
99. Chandrashekar A, Garry J, Gasparis A, Labropoulos N. Vein wall remodeling in patients with acute deep vein thrombosis and chronic postthrombotic changes. *J Thromb Haemost* 2017; 15(10):1989–93. doi: 10.1111/jth.13793.
100. Linkins L-A, Stretton R, Probyn L, Kearon C. Interobserver agreement on ultrasound measurements of residual vein diameter, thrombus echogenicity and Doppler venous flow in patients with previous venous thrombosis. *Thromb Res* 2006; 117(3):241–7. doi: 10.1016/j.thromres.2005.02.011.
101. Ageno W, Squizzato A, Wells PS, Büller HR, Johnson G. The diagnosis of symptomatic recurrent pulmonary embolism and deep vein thrombosis: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2013; 11(8):1597–602. doi: 10.1111/jth.12301.
102. Maufus M, Elias A, Barrellier M-T, Pernod G. Diagnosis of deep vein thrombosis recurrence: Ultrasound criteria. *Thromb Res* 2018; 161:78–83. doi: 10.1016/j.thromres.2017.11.004.
103. Prandoni P, Lensing AW, Bernardi E, Villalta S, Bagatella P, Girolami A et al. The Diagnostic Value of Compression Ultrasonography in Patients With Suspected Recurrent Deep Vein Thrombosis. *Thromb Haemost* 2002; 88(3):402–6.
104. Le Gal G, Kovacs MJ, Carrier M, Do K, Kahn SR, Wells PS et al. Validation of a diagnostic approach to exclude recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2009; 7(5):752–9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03324.x.
105. Aguilar C, del Villar V. Combined D-dimer and clinical probability are useful for exclusion of recurrent deep venous thrombosis. *Am J Hematol* 2007; 82(1):41–4. doi: 10.1002/ajh.20754.
106. Prandoni P, Tormene D, Dalla Valle F, Concolato A, Pesavento R. D-dimer as an adjunct to compression ultrasonography in patients with suspected recurrent deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2007; 5(5):1076–7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02455.x.
107. van Dam LF, Dronkers CEA, Gautam G, Eckerbom Å, Ghanima W, Gleditsch J et al. Magnetic resonance imaging for diagnosis of recurrent ipsilateral deep vein thrombosis. *Blood* 2020; 135(16):1377–85. doi: 10.1182/blood.2019004114.
108. Othieno R, Abu Affan M, Okpo E. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3):CD003076. doi: 10.1002/14651858.CD003076.pub2.
109. Blaettler W, Gerlach HE. Implementation of outpatient treatment of deep-vein thrombosis in private practices in Germany. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30:319–24.
110. Gerlach HE, Blaettler W. Kontrollierte Einführung der ambulanten Behandlung der akuten tiefen Beinvenenthrombose: Machbarkeitsstudie an 827 Patienten. *Phlebologie* 2002; 31:77–83.
111. Schwarz T, Schmidt B, Beyer J, Schröder HE, Schellong SM. Eligibility for home treatment of deep vein thrombosis: a prospective study in 202 consecutive patients. *J Vasc Surg* 2001; 34(6):1065–70. doi: 10.1067/mva.2001.118821.
112. Limone BL, Hernandez AV, Michalak D, Bookhart BK, Coleman CI. Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res* 2013; 132(4):420–6. doi: 10.1016/j.thromres.2013.08.003.

113. Kahn SR, Shapiro S, Ducruet T, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ et al. Graduated compression stockings to treat acute leg pain associated with proximal DVT. A randomised controlled trial. *Thromb Haemost* 2014; 112(6):1137–41. doi: 10.1160/TH14-05-0430.
114. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9):CD001100. doi: 10.1002/14651858.CD001100.pub3.
115. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e24S–e43S. doi: 10.1378/chest.11-2291.
116. Bhutia S, Wong PF. Once versus twice daily low molecular weight heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (7):CD003074. doi: 10.1002/14651858.CD003074.pub3.
117. Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2:CD001100. doi: 10.1002/14651858.CD001100.pub4.
118. Robertson L, Strachan J. Subcutaneous unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2:CD006771. doi: 10.1002/14651858.CD006771.pub3.
119. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361(24):2342–52. doi: 10.1056/NEJMoa0906598.
120. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129(7):764–72. doi: 10.1161/circulationaha.113.004450.
121. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363(26):2499–510. doi: 10.1056/NEJMoa1007903.
122. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369(15):1406–15. doi: 10.1056/NEJMoa1306638.
123. Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, Minar E et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366(14):1287–97. doi: 10.1056/NEJMoa1113572.
124. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368(8):699–708. doi: 10.1056/NEJMoa1207541.
125. van der Hulle T, Kooiman J, Exter PL den, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. 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 Haemost* 2014; 12(3):320–8. doi: 10.1111/jth.12485.
126. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014; 124(12):1968–75. doi: 10.1182/blood-2014-04-571232.
127. Frost C, Wang J, Nepal S, Schuster A, Barrett YC, Mosqueda-Garcia R et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75(2):476–87. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04369.x.
128. Mendell J, Tachibana M, Shi M, Kunitada S. Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2011; 51(5):687–94. doi: 10.1177/0091270010370974.
129. Kubitza D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2006; 46(5):549–58. doi: 10.1177/0091270006286904.
130. Medical Advisory Secretariat, Health Quality Ontario. Point-of-Care International Normalized Ratio (INR) Monitoring Devices for Patients on Long-term Oral Anticoagulation Therapy: An Evidence-Based Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2009; 9(12):1–114.
131. Andras A, Sala Tenna A, Crawford F. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10:CD002001. doi: 10.1002/14651858.CD002001.pub2.
132. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14(6):1308–13. doi: 10.1111/jth.13323.
133. Agno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008; 117(1):93–102. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709204.
134. Netley J, Howard K, Wilson W. Effects of body mass index on the safety and effectiveness of direct oral anticoagulants: a retrospective review. *J Thromb Thrombolysis* 2019; 48(3):359–65. doi: 10.1007/s11239-019-01857-2.
135. Kushnir M, Choi Y, Eisenberg R, Rao D, Tolu S, Gao J et al. Efficacy and safety of direct oral factor Xa inhibitors compared with warfarin in patients with morbid obesity: a single-centre, retrospective analysis of chart data. *The Lancet Haematology* 2019; 6(7):e359–e365. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30086-9.
136. Spyropoulos AC, Ashton V, Chen Y-W, Wu B, Peterson ED. Rivaroxaban versus warfarin treatment among morbidly obese patients with venous thromboembolism: Comparative effectiveness, safety, and costs. *Thromb Res* 2019; 182:159–66. doi: 10.1016/j.thromres.2019.08.021.
137. Cohen AT, Sah J, Dhamane AD, Lee T, Rosenblatt L, Hlavacek P et al. Effectiveness and Safety of Apixaban versus Warfarin in Venous Thromboembolism Patients with Chronic Kidney Disease. *Thromb Haemost* 2021. doi: 10.1055/s-0041-1740254.
138. Kido K, Ngorsuraches S. Comparing the Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants With Warfarin in the Morbidly Obese Population With Atrial Fibrillation. *Ann Pharmacother* 2019; 53(2):165–70. doi: 10.1177/1060028018796604.
139. Deitelzweig S, Keshishian A, Kang A, Dhamane AD, Luo X, Li X et al. Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants among NVAf Patients with Obesity: Insights from the ARISTOPHANES Study. *J Clin Med* 2020; 9(6). doi: 10.3390/jcm9061633.

140. Martin KA, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost* 2021; 19(8):1874–82. doi: 10.1111/jth.15358.
141. Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Emery C, Pacifico L, Reed G et al. Venous thromboembolism in the elderly. A community-based perspective. *Thromb Haemost* 2008; 100(5):780–8.
142. Geldhof V, Vandenbriele C, Verhamme P, Vanassche T. Venous thromboembolism in the elderly: efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants. *Thromb J* 2014; 12:21. doi: 10.1186/1477-9560-12-21.
143. Sadlon AH, Tsakiris DA. Direct oral anticoagulants in the elderly: systematic review and meta-analysis of evidence, current and future directions. *Swiss Med Wkly* 2016; 146:w14356. doi: 10.4414/sm.w.2016.14356.
144. Goldhaber SZ, Schulman S, Eriksson H, Feuring M, Fraessdorf M, Kreuzer J et al. Dabigatran versus Warfarin for Acute Venous Thromboembolism in Elderly or Impaired Renal Function Patients: Pooled Analysis of RE-COVER and RE-COVER II. *Thromb Haemost* 2017; 117(11):2045–52. doi: 10.1160/TH17-03-0176.
145. Poli D, Antonucci E, Bertù L, Vignini E, Ruocco L, Mastroiacovo D et al. Very elderly patients with venous thromboembolism on oral anticoagulation with VKAs or DOACs: Results from the prospective multicenter START2-Register Study. *Thromb Res* 2019; 183:28–32. doi: 10.1016/j.thromres.2019.08.024.
146. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013; 11(1):21. doi: 10.1186/1477-9560-11-21.
147. Vanassche T, Verhamme P, Wells PS, Segers A, Ageno W, Brekelmans MPA et al. Impact of age, comorbidity, and polypharmacy on the efficacy and safety of edoxaban for the treatment of venous thromboembolism: An analysis of the randomized, double-blind Hokusai-VTE trial. *Thromb Res* 2018; 162:7–14. doi: 10.1016/j.thromres.2017.12.005.
148. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace* 2021; 23(10):1612–76. doi: 10.1093/europace/euab065.
149. Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, Jun M, Toyama T, Gallagher MP et al. Benefits and Harms of Oral Anticoagulant Therapy in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019; 171(3):181–9. doi: 10.7326/M19-0087.
150. Mavranakas TA, Samer CF, Nessim SJ, Frisch G, Lipman ML. Apixaban Pharmacokinetics at Steady State in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(7):2241–8. doi: 10.1681/ASN.2016090980.
151. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhave N, Schaubel DE, He K et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. *Circulation* 2018; 138(15):1519–29. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418.
152. Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R, Breithardt G, Echterhoff H-H, Gerß J et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban With the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study. *Circulation* 2023; 147(4):296–309. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062779.
153. Cheung CYS, Parikh J, Farrell A, Lefebvre M, Summa-Sorgini C, Battistella M. Direct Oral Anticoagulant Use in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients With Venous Thromboembolism: A Systematic Review of Thrombosis and Bleeding Outcomes. *Ann Pharmacother* 2021; 55(6):711–22. doi: 10.1177/1060028020967635.
154. Chen W, Xu K, Li Y, Hao M, Yang Y, Liu X et al. Clinical value of thoracic ultrasonography in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Med Ultrason* 2021. doi: 10.11152/mu-3049.
155. Sy J, Hsiung J-T, Edgett D, Kalantar-Zadeh K, Streja E, Lau WL. Cardiovascular and Bleeding Outcomes with Anticoagulants across Kidney Disease Stages: Analysis of a National US Cohort. *Am J Nephrol* 2021; 52(3):199–208. doi: 10.1159/000514753.
156. Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, Intagliata NM, Superina RA, Roberts LN et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021; 73(1):366–413. doi: 10.1002/hep.31646.
157. Ballestri S, Capitelli M, Fontana MC, Arioli D, Romagnoli E, Graziosi C et al. Direct Oral Anticoagulants in Patients with Liver Disease in the Era of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Global Epidemic: A Narrative Review. *Adv Ther* 2020; 37(5):1910–32. doi: 10.1007/s12325-020-01307-z.
158. Søgaard KK, Horváth-Puhó E, Grønbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(1):96–101. doi: 10.1038/ajg.2008.34.
159. Ambrosino P, Tarantino L, Di Minno G, Paternoster M, Graziano V, Petitto M et al. The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2017; 117(1):139–48. doi: 10.1160/TH16-06-0450.
160. Stine JG, Niccum BA, Zimmet AN, Intagliata N, Caldwell SH, Argo CK et al. Increased risk of venous thromboembolism in hospitalized patients with cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Transl Gastroenterol* 2018; 9(3):140. doi: 10.1038/s41424-018-0002-y.
161. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, Shah NL, Argo CK, Northup PG et al. Direct Oral Anticoagulants in Cirrhosis Patients Pose Similar Risks of Bleeding When Compared to Traditional Anticoagulation. *Dig Dis Sci* 2016; 61(6):1721–7. doi: 10.1007/s10620-015-4012-2.
162. Hum J, Shatzel JJ, Jou JH, DeLoughery TG. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs traditional anticoagulants in cirrhosis. *Eur J Haematol* 2017; 98(4):393–7. doi: 10.1111/ejh.12844.
163. Davis KA, Puleo CR, Kovalic AJ, Nisly SA. Efficacy and safety of direct oral anticoagulant therapy for the treatment of venous thromboembolism in patients with chronic liver disease. *Thromb Res* 2019; 176:27–9. doi: 10.1016/j.thromres.2019.02.003.
164. Wiggins BS, Dixon DL, Neyens RR, Page RL, Gluckman TJ. Select Drug-Drug Interactions With Direct Oral Anticoagulants: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(11):1341–50. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.068.

165. Foerster KI, Hermann S, Mikus G, Haefeli WE. Drug-Drug Interactions with Direct Oral Anticoagulants. *Clin Pharmacokinet* 2020; 59(8):967–80. doi: 10.1007/s40262-020-00879-x.
166. Harskamp RE, Teichert M, Lucassen WAM, van Weert HCPM, Lopes RD. Impact of Polypharmacy and P-Glycoprotein- and CYP3A4-Modulating Drugs on Safety and Efficacy of Oral Anticoagulation Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2019; 33(5):615–23. doi: 10.1007/s10557-019-06907-8.
167. Douxfils J, Adcock DM, Bates SM, Favaloro EJ, Gouin-Thibault I, Guillermo C et al. 2021 Update of the International Council for Standardization in Haematology Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost* 2021; 121(8):1008–20. doi: 10.1055/a-1450-8178.
168. Salmonson T, Dogné J-M, Janssen H, Garcia Burgos J, Blake P. Non-vitamin-K oral anticoagulants and laboratory testing: now and in the future: Views from a workshop at the European Medicines Agency (EMA). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017; 3(1):42–7. doi: 10.1093/ehjcvp/pvw032.
169. Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, Douxfils J, Favaloro EJ, Gouin-Thibault I et al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. *Thromb Haemost* 2018; 118(3):437–50. doi: 10.1055/s-0038-1627480.
170. Appelen D, van Loo E, Prins MH, Neumann MH, Kolbach DN. Compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9:CD004174. doi: 10.1002/14651858.CD004174.pub3.
171. Brandjes DPM, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, Rijk M de, Jagt H et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *The Lancet* 1997; 349(9054):759–62. doi: 10.1016/S0140-6736(96)12215-7.
172. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 141(4):249–56. doi: 10.7326/0003-4819-141-4-200408170-00004.
173. Amin EE, Bistervels IM, Meijer K, Tick LW, Middeldorp S, Mostard G et al. Reduced incidence of vein occlusion and postthrombotic syndrome after immediate compression for deep vein thrombosis. *Blood* 2018; 132(21):2298–304. doi: 10.1182/blood-2018-03-836783.
174. Jayaraj A, Meissner M. Impact of graduated compression stockings on the prevention of post-thrombotic syndrome - results of a randomized controlled trial. *Phlebology* 2015; 30(8):541–8. doi: 10.1177/0268355514544781.
175. Arpaia G, Cimminiello C, Mastrogiacomo O, Gaudenzi E de. Efficacy of elastic compression stockings used early or after resolution of the edema on recanalization after deep venous thrombosis: the COM.PRE Trial. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18(2):131–7. doi: 10.1097/MBC.0b013e328011f2dd.
176. Heyer K, Protz K, Augustin M. Compression therapy - cross-sectional observational survey about knowledge and practical treatment of specialised and non-specialised nurses and therapists. *Int Wound J* 2017; 14(6):1148–53. doi: 10.1111/iwj.12773.
177. Partsch H, Blättler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *J Vasc Surg* 2000; 32(5):861–9. doi: 10.1067/mva.2000.110352.
178. Protz K, Reich-Schupke S, Klose K, Augustin M, Heyer K. Kompressionsmittel für die Entstauungstherapie : Vergleichende Erhebung im Querschnitt zu Handhabung, Anpressdruck und Tragegefühl. *Hautarzt* 2018; 69(3):232–41. doi: 10.1007/s00105-017-4084-3.
179. AWMF-S2k-Leitlinie: Medizinische Kompressionstherapie der Extremitäten mit Medizinischem Kompressionsstrumpf (MKS), Phlebologischem Kompressionsverband (PKV) und Medizinischen adaptiven Kompressionssystemen (MAK) [AWMF-Registernummer: 037/005]; 2018.
180. Prandoni P, Noventa F, Quintavalla R, Bova C, Cosmi B, Siragusa S et al. Thigh-length versus below-knee compression elastic stockings for prevention of the postthrombotic syndrome in patients with proximal-venous thrombosis: a randomized trial. *Blood* 2012; 119(6):1561–5. doi: 10.1182/blood-2011-11-391961.
181. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study [AWMF-Registernummer: 003/001]; 2005.
182. Cate-Hoek AJ ten, Amin EE, Bouman AC, Meijer K, Tick LW, Middeldorp S et al. Individualised versus standard duration of elastic compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome (IDEAL DVT): a multicentre, randomised, single-blind, allocation-concealed, non-inferiority trial. *The Lancet Haematology* 2018; 5(1):e25-e33. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30227-2.
183. Mol GC, van de Ree MA, Klok FA, Tegelberg MJAM, Sanders FBM, Koppen S et al. One versus two years of elastic compression stockings for prevention of post-thrombotic syndrome (OCTAVIA study): randomised controlled trial. *BMJ* 2016; 353:i2691. doi: 10.1136/bmj.i2691.
184. Amin EE, Cate-Hoek AJ ten, Bouman AC, Meijer K, Tick L, Middeldorp S et al. Individually shortened duration versus standard duration of elastic compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome: a cost-effectiveness analysis. *The Lancet Haematology* 2018; 5(11):e512-e519. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30151-0.
185. Blaettler W, Zimmet SE. Compression therapy in venous disease. *Phlebology* 2008; 23(5):203–5. doi: 10.1258/phleb.2008.081004.
186. Raju S, Hollis K, Neglen P. Use of compression stockings in chronic venous disease: patient compliance and efficacy. *Ann Vasc Surg* 2007; 21(6):790–5. doi: 10.1016/j.avsg.2007.07.014.
187. Londero LS, Lindholt JS, Thomsen MD, Hoegh A. Pulse palpation is an effective method for population-based screening to exclude peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2016; 63(5):1305–10. doi: 10.1016/j.jvs.2015.11.044.
188. Rother U, Grussler A, Griesbach C, Almasi-Sperling V, Lang W, Meyer A. Safety of medical compression stockings in patients with diabetes mellitus or peripheral arterial disease. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020; 8(1). doi: 10.1136/bmjdr-2020-001316.
189. Stücker M, Danneil O, Dörler M, Hoffmann M, Kröger E, Reich-Schupke S. Sicherheit eines Kompressionsstrumpfes für Patienten mit chronischer venöser Insuffizienz (CVI) und peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK). *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18(3):207–14. doi: 10.1111/ddg.14042\_g.



190. Andriessen A, Apelqvist J, Mosti G, Partsch H, Gonska C, Abel M. Compression therapy for venous leg ulcers: risk factors for adverse events and complications, contraindications - a review of present guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(9):1562–8. doi: 10.1111/jdv.14390.
191. Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, Kahn SR, Jaff MR, Cohen DJ et al. Pharmacomechanical Catheter-Directed Thrombolysis for Deep-Vein Thrombosis; 2017. ( Bd. 377).
192. Pouncey AL, Gwozdz AM, Johnson OW, Silickas J, Saha P, Thulasidasan N et al. AngioJet Pharmacomechanical Thrombectomy and Catheter Directed Thrombolysis Alone for the Treatment of Iliofemoral Deep Vein Thrombosis: A Single Centre Retrospective Cohort Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020; 60(4):578–85. doi: 10.1016/j.ejvs.2020.05.006.
193. Lichtenberg MKW, Stahlhoff S, Młyńczak K, Golicki D, Gagne P, Razavi MK et al. Endovascular mechanical thrombectomy versus thrombolysis in patients with iliofemoral deep vein thrombosis - a systematic review and meta-analysis. *VASA* 2021; 50(1):59–67. doi: 10.1024/0301-1526/a000875.
194. Enden T, Haig Y, Kløw N-E, Slagsvold C-E, Sandvik L, Ghanima W et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial; 2012. ( Bd. 379).
195. Haig Y, Enden T, Grøtta O, Kløw N-E, Slagsvold C-E, Ghanima W et al. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial; 2016. ( Bd. 3).
196. Comerota AJ, Kearon C, Gu C-S, Julian JA, Goldhaber SZ, Kahn SR et al. Endovascular Thrombus Removal for Acute Iliofemoral Deep Vein Thrombosis. *Circulation* 2019; 139(9):1162–73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037425.
197. Notten P, Smet AAEA de, Tick LW, van de Poel MHW, Wikkeling ORM, Vleming L-J et al. CAVA (Ultrasound-Accelerated Catheter-Directed Thrombolysis on Preventing Post-Thrombotic Syndrome) Trial: Long-Term Follow-Up Results. *J Am Heart Assoc* 2021; 10(11):e018973. doi: 10.1161/JAHA.120.018973.
198. Broderick C, Watson L, Armon MP. Thrombolytic strategies versus standard anticoagulation for acute deep vein thrombosis of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 1:CD002783. doi: 10.1002/14651858.CD002783.pub5.
199. Breen K. Role of venous stenting for venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020; 2020(1):606–11. doi: 10.1182/hematology.2020000147.
200. Razavi MK, Jaff MR, Miller LE. Safety and Effectiveness of Stent Placement for Iliofemoral Venous Outflow Obstruction: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8(10):e002772. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002772.
201. Taha MA, Busuttill A, Bootun R, Davies AH. A systematic review on the use of deep venous stenting for acute venous thrombosis of the lower limb. *Phlebology* 2019; 34(2):115–27. doi: 10.1177/0268355518772760.
202. Notten P, Cate H ten, Cate-Hoek AJ ten. Postinterventional antithrombotic management after venous stenting of the iliofemoral tract in acute and chronic thrombosis: A systematic review. *J Thromb Haemost* 2021; 19(3):753–96. doi: 10.1111/jth.15197.
203. Heckmann MB, Wangler S, Katus HA, Erbel C. Ultrasound assisted endovascular treatment of acute venous thromboses. *VASA* 2019; 48(5):443–9. doi: 10.1024/0301-1526/a000793.
204. Chinsakchai K, Duis K ten, Moll FL, Borst GJ de. Trends in management of phlegmasia cerulea dolens. *Vasc Endovascular Surg* 2011; 45(1):5–14. doi: 10.1177/1538574410388309.
205. Oguzkurt L, Ozkan U, Demirturk OS, Gur S. Endovascular treatment of phlegmasia cerulea dolens with impending venous gangrene: manual aspiration thrombectomy as the first-line thrombus removal method. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011; 34(6):1214–21. doi: 10.1007/s00270-010-0042-5.
206. Meissner MH, Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2012; 55(5):1449–62. doi: 10.1016/j.jvs.2011.12.081.
207. Ibrahim B, Kattimani R. Phlegmasia Cerulea Dolens, a Deadly Complication of Deep Vein Thrombosis: Case Report and Review of Literature. *Cureus* 2021; 13(11):e19927. doi: 10.7759/cureus.19927.
208. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group*; 1998. ( Bd. 338).
209. Hajduk B, Tomkowski WZ, Malek G, Davidson BL. Vena cava filter occlusion and venous thromboembolism risk in persistently anticoagulated patients: a prospective, observational cohort study; 2010. ( Bd. 137).
210. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat P-V, Couturaud F, Elias A et al. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313(16):1627–35. doi: 10.1001/jama.2015.3780.
211. Young T, Sriram KB. Vena caval filters for the prevention of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 10:CD006212. doi: 10.1002/14651858.CD006212.pub5.
212. Quencer KB, Smith TA, Deipolyi A, Mojibian H, Ayyagari R, Latch I et al. Procedural complications of inferior vena cava filter retrieval, an illustrated review. *CVIR Endovasc* 2020; 3(1):23. doi: 10.1186/s42155-020-00113-6.
213. Jia Z, Fuller TA, McKinney JM, Paz-Fumagalli R, Frey GT, Sella DM et al. Utility of Retrievable Inferior Vena Cava Filters: A Systematic Literature Review and Analysis of the Reasons for Nonretrieval of Filters with Temporary Indications. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2018; 41(5):675–82. doi: 10.1007/s00270-018-1880-9.
214. Rezaei-Kalantari K, Rotzinger DC, Qanadli SD. Vena Cava Filters: Toward Optimal Strategies for Filter Retrieval and Patients' Follow-Up. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9:746748. doi: 10.3389/fcvm.2022.746748.
215. Jia Z, Wu A, Tam M, Spain J, McKinney JM, Wang W. Caval Penetration by Inferior Vena Cava Filters: A Systematic Literature Review of Clinical Significance and Management. *Circulation* 2015; 132(10):944–52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016468.



216. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020; 41(4):543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
217. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing G-J et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2021; 160(6):e545–e608. doi: 10.1016/j.chest.2021.07.055.
218. Gregorio MA de, Guirola JA, Sierre S, Urbano J, Ciampi-Dopazo JJ, Abadal JM et al. Ibero-American Society of Interventionism (SIDI) and the Spanish Society of Vascular and Interventional Radiology (SERVEI) Standard of Practice (SOP) for the Management of Inferior Vena Cava Filters in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *J Clin Med* 2021; 11(1). doi: 10.3390/jcm11010077.
219. Romagnoli S, Fanelli F, Barbani F, Uberoi R, Esteban E, Lee MJ et al. CIRSE Standards of Practice on Analgesia and Sedation for Interventional Radiology in Adults. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2020; 43(9):1251–60. doi: 10.1007/s00270-020-02536-z.
220. Yang C, Ma F, Gao C, Kang Y, Zhang G, Liu P et al. Design and evaluation of a novel biodegradable inferior vena cava filter. *J Biomater Appl* 2019; 33(8):1060–9. doi: 10.1177/0885328218824203.
221. Wong JKL, Tan M, Bakhshayesh P. A review of preclinical absorbable inferior vena cava filters. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2021; 9(2):510–524.e4. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.11.009.
222. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125(1):1–7. doi: 10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00001.
223. Prandoni P, Kahn SR. Post-thrombotic syndrome: prevalence, prognostication and need for progress. *Br J Haematol* 2009; 145(3):286–95. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07601.x.
224. Roumen-Klappe EM, den Heijer M, Janssen MCH, van der Vleuten C, Thien T, Wollersheim H. The post-thrombotic syndrome: incidence and prognostic value of non-invasive venous examinations in a six-year follow-up study. *Thromb Haemost* 2005; 94(4):825–30. doi: 10.1160/TH05-03-0146.
225. Jayaraj A, Meissner MH. A comparison of Villalta-Prandoni scale and venous clinical severity score in the assessment of post thrombotic syndrome. *Ann Vasc Surg* 2014; 28(2):313–7. doi: 10.1016/j.avsg.2012.11.014.
226. Kahn SR, Partsch H, Vedantham S, Prandoni P, Kearon C. Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. *J Thromb Haemost* 2009; 7(5):879–83. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03294.x.
227. Vasquez MA, Rabe E, McLafferty RB, Shortell CK, Marston WA, Gillespie D et al. Revision of the venous clinical severity score: venous outcomes consensus statement: special communication of the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. *J Vasc Surg* 2010; 52(5):1387–96. doi: 10.1016/j.jvs.2010.06.161.
228. Azirar S, Appelen D, Prins MH, Neumann MH, Feiter AN de, Kolbach DN. Compression therapy for treating post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9:CD004177. doi: 10.1002/14651858.CD004177.pub2.
229. Blecken SR, Villavicencio JL, Kao TC. Comparison of elastic versus nonelastic compression in bilateral venous ulcers: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2005; 42(6):1150–5. doi: 10.1016/j.jvs.2005.08.015.
230. Partsch B, Partsch H. Neue Aspekte der Kompressionstherapie. *Wien Med Wochenschr* 2016; 166(9-10):305–11. doi: 10.1007/s10354-016-0467-9.
231. Robson MC, Cooper DM, Aslam R, Gould LJ, Harding KG, Margolis DJ et al. Guidelines for the prevention of venous ulcers. *Wound Repair Regen* 2008; 16(2):147–50. doi: 10.1111/j.1524-475X.2008.00355.x.
232. Jull A, Slark J, Parsons J. Prescribed Exercise With Compression vs Compression Alone in Treating Patients With Venous Leg Ulcers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2018; 154(11):1304–11. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3281.
233. Qiu P, Zha B, Xu A, Wang W, Zhan Y, Zhu X et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Iliofemoral Stenting for Post-thrombotic Syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019; 57(3):407–16. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.09.022.
234. Majeed GM, Lodhia K, Carter J, Kingdon J, Morris RI, Gwozdz A et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of 12-Month Patency After Intervention for Iliofemoral Obstruction Using Dedicated or Non-Dedicated Venous Stents. *J Endovasc Ther* 2021:15266028211057085. doi: 10.1177/15266028211057085.
235. Rossi FH, Kambara AM, Izukawa NM, Rodrigues TO, Rossi CB, Sousa AG et al. Randomized double-blinded study comparing medical treatment versus iliac vein stenting in chronic venous disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2018; 6(2):183–91. doi: 10.1016/j.jvsv.2017.11.003.
236. Williams ZF, Dillavou ED. A systematic review of venous stents for iliac and venacaval occlusive disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020; 8(1):145–53. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.08.015.
237. Seager MJ, Busuttill A, Dharmarajah B, Davies AH. Editor's Choice-- A Systematic Review of Endovenous Stenting in Chronic Venous Disease Secondary to Iliac Vein Obstruction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016; 51(1):100–20. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.09.002.
238. Puggioni A, Kistner RL, Eklof B, Lurie F. Surgical disobliteration of postthrombotic deep veins--endophlebectomy--is feasible. *J Vasc Surg* 2004; 39(5):1048–52; discussion 52. doi: 10.1016/j.jvs.2003.12.036.
239. Vogel D, Comerota AJ, Al-Jabouri M, Assi ZI. Common femoral endovenectomy with ilio caval endoluminal recanalization improves symptoms and quality of life in patients with postthrombotic iliofemoral obstruction. *J Vasc Surg* 2012; 55(1):129–35. doi: 10.1016/j.jvs.2011.05.017.
240. Hauer G. Die endoskopische subfasziale Diszision der Perforansvenen--vorläufige Mitteilung. *VASA* 1985; 14(1):59–61.
241. Gloviczki P, Bergan JJ, Rhodes JM, Canton LG, Harmsen S, Ilstrup DM et al. Mid-term results of endoscopic perforator vein interruption for chronic venous insufficiency: Lessons learned from the North American Subfascial Endoscopic Perforator Surgery registry. *J Vasc Surg* 1999; 29(3):489–502. doi: 10.1016/s0741-5214(99)70278-8.
242. Tenbrook JA, Iafrazi MD, O'donnell TF, Wolf MP, Hoffman SN, Pauker SG et al. Systematic review of outcomes after surgical management of venous disease incorporating subfascial endoscopic perforator surgery. *J Vasc Surg* 2004; 39(3):583–9. doi: 10.1016/j.jvs.2003.09.017.

243. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98(4):756–64.
244. Hobohm L, Lankeit M. Lungenembolie. *Dtsch Med Wochenschr* 2019; 144(18):1286–300. doi: 10.1055/a-0670-5502.
245. Mahan CE, Borrego ME, Woerschling AL, Federici R, Downey R, Tiongsong J et al. Venous thromboembolism: annualised United States models for total, hospital-acquired and preventable costs utilising long-term attack rates. *Thromb Haemost* 2012; 108(2):291–302. doi: 10.1160/TH12-03-0162.
246. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health* 2014; 2(6):e323–e333. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X.
247. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(6):700–6. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.071.
248. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129(12):997–1005. doi: 10.7326/0003-4819-129-12-199812150-00002.
249. Le Gal G, Righini M, Roy P-M, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144(3):165–71. doi: 10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00004.
250. Gibson NS, Sohne M, Kruij MJHA, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008; 99(1):229–34. doi: 10.1160/TH07-05-0321.
251. Klok FA, Mos ICM, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008; 168(19):2131–6. doi: 10.1001/archinte.168.19.2131.
252. Douma RA, Mos ICM, Erkens PMG, Nizet TAC, Durian MF, Hovens MM et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 154(11):709–18. doi: 10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00002.
253. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8(5):957–70. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03801.x.
254. Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004; 2(8):1247–55. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00790.x.
255. Penalzoza A, Soulié C, Moumneh T, Delmez Q, Ghuysen A, El Kouri D et al. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study. *The Lancet Haematology* 2017; 4(12):e615–e621. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30210-7.
256. Freund Y, Cachanado M, Aubry A, Orsini C, Raynal P-A, Féral-Pierssens A-L et al. Effect of the Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria on Subsequent Thromboembolic Events Among Low-Risk Emergency Department Patients: The PROPER Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319(6):559–66. doi: 10.1001/jama.2017.21904.
257. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8):CD010864. doi: 10.1002/14651858.CD010864.pub2.
258. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *The Lancet* 2017; 390(10091):289–97. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30885-1.
259. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing G-J, Kyrle PA. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14(7):1480–3. doi: 10.1111/jth.13336.
260. Patel P, Braun C, Patel P, Bhatt M, Begum H, Wiercioch W et al. Diagnosis of deep vein thrombosis of the upper extremity: a systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Blood Adv* 2020; 4(11):2516–22. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001409.
261. Bundesamt für Strahlenschutz. Bekanntmachung der aktualisierten diagnostischen Referenzwerte für diagnostische und interventionelle Röntgenanwendungen: Vom 22. Juni 2016; 2016 [Stand: 15.05.2022]. Verfügbar unter: [https://www.bfs.de/SharedDocs/Downloads/BfS/DE/fachinfo/ion/drw-roentgen.pdf;jsessionid=35699C061411949830F6211B26CEBA23.1\\_cid374?\\_\\_blob=publicationFile&v=9](https://www.bfs.de/SharedDocs/Downloads/BfS/DE/fachinfo/ion/drw-roentgen.pdf;jsessionid=35699C061411949830F6211B26CEBA23.1_cid374?__blob=publicationFile&v=9).
262. Biederer J, Wildberger JE, Bolte H, Fink C, Tuengerthal S, Rehbock B et al. Protokollempfehlungen für die Computertomographie der Lunge: Konsensus der Arbeitsgemeinschaft Thoraxdiagnostik der DRG. Verfügbar unter: <https://www.ag-thorax.drg.de/media/document/2025/Konsensus-CT-Protokolle.pdf&usg=AOvVaw200gxPpRMwEVbIXOjv893T>.
263. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. When a test is too good: how CT pulmonary angiograms find pulmonary emboli that do not need to be found. *BMJ* 2013; 347:f3368. doi: 10.1136/bmj.f3368.
264. Albrecht MH, Bickford MW, Nance JW, Zhang L, Cecco CN de, Wichmann JL et al. State-of-the-Art Pulmonary CT Angiography for Acute Pulmonary Embolism. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 208(3):495–504. doi: 10.2214/AJR.16.17202.
265. Meinel FG, Nance JW, Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P et al. Predictive Value of Computed Tomography in Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *The American Journal of Medicine* 2015; 128(7):747–59.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.01.023.
266. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, Leung ANC, Wild JM, Hoepfer MM et al. Imaging of Pulmonary Hypertension in Adults: A Position Paper from the Fleischner Society. *Radiology* 2021; 298(3):531–49. doi: 10.1148/radiol.2020203108.
267. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurrolle B, Oliva VL et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176(6):1415–20. doi: 10.2214/ajr.176.6.1761415.

268. Mastora I, Remy-Jardin M, Masson P, Galland E, Delannoy V, Bauchart J-J et al. Severity of acute pulmonary embolism: evaluation of a new spiral CT angiographic score in correlation with echocardiographic data. *Eur Radiol* 2003; 13(1):29–35. doi: 10.1007/s00330-002-1515-y.
269. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Prognostic role of embolic burden assessed at computed tomography angiography in patients with acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2013; 11(12):2092–102. doi: 10.1111/jth.12429.
270. Monti CB, Zanardo M, Cozzi A, Schiaffino S, Spagnolo P, Secchi F et al. Dual-energy CT performance in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2021; 31(8):6248–58. doi: 10.1007/s00330-020-07633-8.
271. Ayaram D, Bellolio MF, Murad MH, Laack TA, Sadosty AT, Erwin PJ et al. Triple rule-out computed tomographic angiography for chest pain: a diagnostic systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2013; 20(9):861–71. doi: 10.1111/acem.12210.
272. Goodman LR, Sostman HD, Stein PD, Woodard PK. CT venography: a necessary adjunct to CT pulmonary angiography or a waste of time, money, and radiation? *Radiology* 2009; 250(2):327–30. doi: 10.1148/radiol.2502081075.
273. Hunsaker AR, Zou KH, Poh AC, Trotman-Dickenson B, Jacobson FL, Gill RR et al. Routine pelvic and lower extremity CT venography in patients undergoing pulmonary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190(2):322–6. doi: 10.2214/AJR.07.2568.
274. Kalva SP, Jagannathan JP, Hahn PF, Wicky ST. Venous thromboembolism: indirect CT venography during CT pulmonary angiography--should the pelvis be imaged? *Radiology* 2008; 246(2):605–11. doi: 10.1148/radiol.2462070319.
275. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, Wakefield TW, Tapson VF, Sostman HD et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II Investigators. *Radiology* 2007; 242(1):15–21. doi: 10.1148/radiol.2421060971.
276. Le Roux P-Y, Robin P, Delluc A, Abgral R, Le Duc-Pennec A, Nowak E et al. V/Q SPECT interpretation for pulmonary embolism diagnosis: which criteria to use? *J Nucl Med* 2013; 54(7):1077–81. doi: 10.2967/jnumed.112.113639.
277. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology* 2008; 246(3):941–6. doi: 10.1148/radiol.2463070270.
278. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, Nowak B, Mahnken AH, Buell U. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med* 2004; 45(9):1501–8.
279. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, Recke P von der, Petersen CL, Kristoffersen US et al. Comparison of V/Q SPECT and planar V/Q lung scintigraphy in diagnosing acute pulmonary embolism. *Nucl Med Commun* 2010; 31(1):82–6. doi: 10.1097/MNM.0b013e3283336747.
280. Bajc M, Schümichen C, Grüning T, Lindqvist A, Le Roux P-Y, Alatri A et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond; 2019.
281. Schümichen C, Schmidt M., Krause T. Lungenszintigraphie: DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie; Stand: 11/2017) [AWMF-Registernummer: 031-005]; 2017. Verfügbar unter: [https://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-005\\_Lungenszintigraphie\\_2017.pdf](https://www.nuklearmedizin.de/leistungen/leitlinien/docs/031-005_Lungenszintigraphie_2017.pdf).
282. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010; 152(7):434–43, W142-3. doi: 10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00008.
283. Wild JM, Marshall H, Bock M, Schad LR, Jakob PM, Puderbach M et al. MRI of the lung (1/3): methods. *Insights Imaging* 2012; 3(4):345–53. doi: 10.1007/s13244-012-0176-x.
284. Biederer J, Beer M, Hirsch W, Wild J, Fabel M, Puderbach M et al. MRI of the lung (2/3). Why ... when ... how? *Insights Imaging* 2012; 3(4):355–71. doi: 10.1007/s13244-011-0146-8.
285. Biederer J, Mirsadraee S, Beer M, Molinari F, Hintze C, Bauman G et al. MRI of the lung (3/3)-current applications and future perspectives. *Insights Imaging* 2012; 3(4):373–86. doi: 10.1007/s13244-011-0142-z.
286. Palm V, Rengier F, Rajiah P, Heussel CP, Partovi S. Akute Lungenarterienembolie: Bildgebung, Bildbefunde, endovaskuläre Therapie und Differenzialdiagnosen. *Rofo* 2020; 192(1):38–49. doi: 10.1055/a-0900-4200.
287. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurole B, Barré O, Bruckert F, Joseph T et al. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology* 2000; 217(2):447–55. doi: 10.1148/radiology.217.2.r00nv01447.
288. Barrios D, Rosa-Salazar V, Morillo R, Nieto R, Fernández S, Zamorano JL et al. Prognostic Significance of Right Heart Thrombi in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2017; 151(2):409–16. doi: 10.1016/j.chest.2016.09.038.
289. Fields JM, Davis J, Girson L, Au A, Potts J, Morgan CJ et al. Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30(7):714–723.e4. doi: 10.1016/j.echo.2017.03.004.
290. Dwyer KH, Rempell JS, Stone MB. Diagnosing centrally located pulmonary embolisms in the emergency department using point-of-care ultrasound. *Am J Emerg Med* 2018; 36(7):1145–50. doi: 10.1016/j.ajem.2017.11.033.
291. Daley JI, Dwyer KH, Grunwald Z, Shaw DL, Stone MB, Schick A et al. Increased Sensitivity of Focused Cardiac Ultrasound for Pulmonary Embolism in Emergency Department Patients With Abnormal Vital Signs. *Acad Emerg Med* 2019; 26(11):1211–20. doi: 10.1111/acem.13774.
292. Dresden S, Mitchell P, Rahimi L, Leo M, Rubin-Smith J, Bibi S et al. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2014; 63(1):16–24. doi: 10.1016/j.annemergmed.2013.08.016.
293. Patel B, Shah M, Garg L, Agarwal M, Martinez M, Dusaj R. Trends in the use of echocardiography in pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(35):e12104. doi: 10.1097/MD.00000000000012104.
294. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

295. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23(7):685-713; quiz 786-8. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
296. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdończyk O, Kozłowska M et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29(9):907–13. doi: 10.1016/j.echo.2016.05.016.
297. Alerhand S, Sundaram T, Gottlieb M. What are the echocardiographic findings of acute right ventricular strain that suggest pulmonary embolism? *Anaesth Crit Care Pain Med* 2021; 40(2):100852. doi: 10.1016/j.accpm.2021.100852.
298. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *The American Journal of Cardiology* 2002; 90(5):507–11. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02523-7.
299. Rodrigues AC, Guimaraes L, Guimaraes JF, Monaco C, Cordovil A, Lira E et al. Relationship of clot burden and echocardiographic severity of right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015; 31(3):509–15. doi: 10.1007/s10554-014-0576-8.
300. Rydman R, Söderberg M, Larsen F, Caidahl K, Alam M. Echocardiographic evaluation of right ventricular function in patients with acute pulmonary embolism: a study using tricuspid annular motion. *Echocardiography* 2010; 27(3):286–93. doi: 10.1111/j.1540-8175.2009.01015.x.
301. Pruszczyk P, Kurnicka K, Ciurzyński M, Hobohm L, Thielmann A, Sobkowicz B et al. Defining right ventricular dysfunction by echocardiography in normotensive patients with pulmonary embolism. *Pol Arch Intern Med* 2020; 130(9):741–7. doi: 10.20452/pamw.15459.
302. Mandoli GE, Sciacaluga C, Bandera F, Cameli P, Esposito R, D'Andrea A et al. Cor pulmonale: the role of traditional and advanced echocardiography in the acute and chronic settings. *Heart Fail Rev* 2021; 26(2):263–75. doi: 10.1007/s10741-020-10014-4.
303. Ciozda W, Kedan I, Kehl DW, Zimmer R, Khandwalla R, Kimchi A. The efficacy of sonographic measurement of inferior vena cava diameter as an estimate of central venous pressure. *Cardiovasc Ultrasound* 2016; 14(1):33. doi: 10.1186/s12947-016-0076-1.
304. Ruggiero A, Screatton NJ. Imaging of acute and chronic thromboembolic disease: state of the art. *Clin Radiol* 2017; 72(5):375–88. doi: 10.1016/j.crad.2017.02.011.
305. Kahn SR, Hirsch AM, Akaberi A, Hernandez P, Anderson DR, Wells PS et al. Functional and Exercise Limitations After a First Episode of Pulmonary Embolism: Results of the ELOPE Prospective Cohort Study. *Chest* 2017; 151(5):1058–68. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.030.
306. Roy P-M, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005; 331(7511):259. doi: 10.1136/bmj.331.7511.259.
307. Barrios D, Morillo R, Lobo JL, Nieto R, Jaureguizar A, Portillo AK et al. Assessment of right ventricular function in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2017; 185:123–9. doi: 10.1016/j.ahj.2016.12.009.
308. Dahhan T, Siddiqui I, Tapson VF, Velazquez EJ, Sun S, Davenport CA et al. Clinical and echocardiographic predictors of mortality in acute pulmonary embolism. *Cardiovasc Ultrasound* 2016; 14(1):44. doi: 10.1186/s12947-016-0087-y.
309. Vitarelli A, Barillà F, Capotosto L, D'Angeli I, Truscetti G, Maio M de et al. Right ventricular function in acute pulmonary embolism: a combined assessment by three-dimensional and speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27(3):329–38. doi: 10.1016/j.echo.2013.11.013.
310. Barco S, Russo M, Vicaut E, Becattini C, Bertoletti L, Beyer-Westendorf J et al. Incomplete echocardiographic recovery at 6 months predicts long-term sequelae after intermediate-risk pulmonary embolism. A post-hoc analysis of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Clin Res Cardiol* 2019; 108(7):772–8. doi: 10.1007/s00392-018-1405-1.
311. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46(4):903–75. doi: 10.1183/13993003.01032-2015.
312. Mathis G, Dirschmid K. Pulmonary infarction: sonographic appearance with pathologic correlation. *European Journal of Radiology* 1993; 17(3):170–4. doi: 10.1016/0720-048x(93)90098-8.
313. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012; 38(4):577–91. doi: 10.1007/s00134-012-2513-4.
314. Squizzato A, Galli L, Gerdes VEA. Point-of-care ultrasound in the diagnosis of pulmonary embolism. *Crit Ultrasound J* 2015; 7:7. doi: 10.1186/s13089-015-0025-5.
315. Jiang L, Ma Y, Zhao C, Shen W, Feng X, Xu Y et al. Role of Transthoracic Lung Ultrasonography in the Diagnosis of Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015; 10(6):e0129909. doi: 10.1371/journal.pone.0129909.
316. Abootalebi A, Golshani K, Karami M, Masoumi B, Aliasgharlou M. Diagnostic validity of ultrasonography in evaluation of pulmonary thromboembolism. *Adv Biomed Res* 2016; 5:4. doi: 10.4103/2277-9175.174975.
317. Mathis G, Blank W, Reissig A, Lechleitner P, Reuss J, Schuler A et al. Thoracic ultrasound for diagnosing pulmonary embolism: a prospective multicenter study of 352 patients. *Chest* 2005; 128(3):1531–8. doi: 10.1378/chest.128.3.1531.
318. Görg C, Kring R, Bert T. Transcutaneous contrast-enhanced sonography of peripheral lung lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187(4):W420-9. doi: 10.2214/AJR.05.0890.
319. Bartelt S, Trenker C, Görg C, Neesse A. Contrast-enhanced ultrasound of embolic consolidations in patients with pulmonary embolism: A pilot study. *J Clin Ultrasound* 2016; 44(3):129–35. doi: 10.1002/jcu.22313.



320. Trenker C, Apitzsch JC, Pastor S, Bartelt S, Neesse A, Goerg C. Detection of peripheral embolic consolidations using contrast-enhanced ultrasonography in patients with no evidence of pulmonary embolism on computed tomography: A pilot study. *J Clin Ultrasound* 2017; 45(9):575–9. doi: 10.1002/jcu.22511.
321. Trenker C, Dohse M, Ramaswamy A, Michel C, Görg C. Histological validation of pulmonary infarction detected with contrast-enhanced ultrasound in patients with negative computed tomography pulmonary angiogram: A case series. *J Clin Ultrasound* 2019; 47(8):461–5. doi: 10.1002/jcu.22755.
322. Mathis G. Sonographie bei Lungenembolie: drei Fliegen auf einen Streich. *Pneumologie* 2006; 60(10):600–6. doi: 10.1055/s-2006-944257.
323. Nazerian P, Vanni S, Volpicelli G, Gigli C, Zanobetti M, Bartolucci M et al. Accuracy of point-of-care multiorgan ultrasonography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 2014; 145(5):950–7. doi: 10.1378/chest.13-1087.
324. Zhu R, Ma X-C. Clinical Value of Ultrasonography in Diagnosis of Pulmonary Embolism in Critically Ill Patients. *J Transl Int Med* 2017; 5(4):200–4. doi: 10.1515/jtim-2017-0034.
325. Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, Lamorte A, Grifoni S, Vanni S. Diagnostic accuracy of focused cardiac and venous ultrasound examinations in patients with shock and suspected pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2018; 13(4):567–74. doi: 10.1007/s11739-017-1681-1.
326. Riva N, Dentali F, Ageno W, Squizzato A. How can we improve the diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism at the primary level? *Clinical Practice* 2014; 11(2):131–4. doi: 10.2217/CPR.14.3.
327. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy P-M, Baba-Ahmed M, Perrier A et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006; 95(6):963–6. doi: 10.1160/TH06-03-0158.
328. Da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combescure C, Le Gal G, Perrier A. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016; 14(9):1765–72. doi: 10.1111/jth.13407.
329. Lucassen W, Geersing G-J, Erkens PMG, Reitsma JB, Moons KGM, Büller H et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011; 155(7):448–60. doi: 10.7326/0003-4819-155-7-201110040-00007.
330. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000; 118(1):33–8. doi: 10.1378/chest.118.1.33.
331. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings From 12-lead Electrocardiography That Predict Circulatory Shock From Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2015; 22(10):1127–37. doi: 10.1111/acem.12769.
332. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6):2105–8. doi: 10.1164/ajrccm.162.6.2004204.
333. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996; 109(1):78–81. doi: 10.1378/chest.109.1.78.
334. Jaureguizar A, Jiménez D, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, Muriel A, Tapson V et al. Heart Rate and Mortality in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Chest* 2022; 161(2):524–34. doi: 10.1016/j.chest.2021.08.059.
335. Stals MAM, Takada T, Kraaijpoel N, van Es N, Büller HR, Courtney DM et al. Safety and Efficiency of Diagnostic Strategies for Ruling Out Pulmonary Embolism in Clinically Relevant Patient Subgroups: A Systematic Review and Individual-Patient Data Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2022; 175(2):244–55. doi: 10.7326/M21-2625.
336. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, Masotti L, Pruszczyk P, Casazza F et al. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J* 2016; 48(3):780–6. doi: 10.1183/13993003.00024-2016.
337. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(8):1041–6. doi: 10.1164/rccm.200506-862OC.
338. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010; 170(15):1383–9. doi: 10.1001/archinternmed.2010.199.
339. Barco S, Konstantinides SV. Optimizing the Personalized, Risk-Adjusted Management of Pulmonary Embolism: An Integrated Clinical Trial Programme. *Hamostaseologie* 2019; 39(2):117–27. doi: 10.1055/s-0038-1673413.
340. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G. 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* 2019; 40(11):902–10. doi: 10.1093/eurheartj/ehy873.
341. Roy S, Le H, Balogun A, Caskey E, Tessitore T, Kota R et al. Risk of Stroke in Patients With Patent Foramen Ovale Who Had Pulmonary Embolism. *J Clin Med Res* 2020; 12(3):190–9. doi: 10.14740/jocmr4094.
342. Le Moigne E, Timsit S, Ben Salem D, Didier R, Jobic Y, Paleiron N et al. Patent Foramen Ovale and Ischemic Stroke in Patients With Pulmonary Embolism: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 2019; 170(11):756–63. doi: 10.7326/M18-3485.
343. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007; 116(4):427–33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.680421.
344. Leidi A, Bex S, Righini M, Berner A, Grosgrurin O, Marti C. Risk Stratification in Patients with Acute Pulmonary Embolism: Current Evidence and Perspectives. *J Clin Med* 2022; 11(9). doi: 10.3390/jcm11092533.
345. Becattini C, Casazza F, Forgiione C, Porro F, Fadin BM, Stucchi A et al. Acute pulmonary embolism: external validation of an integrated risk stratification model. *Chest* 2013; 144(5):1539–45. doi: 10.1378/chest.12-2938.
346. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Martí D, Briongos S et al. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax* 2011; 66(1):75–81. doi: 10.1136/thx.2010.150656.



347. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, Couturaud F, Pacouret G, Meneveau N et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(2):168–73. doi: 10.1164/rccm.200906-0970OC.
348. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112(11):1573–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.552216.
349. Dudzinski DM, Piazza G. Multidisciplinary Pulmonary Embolism Response Teams. *Circulation* 2016; 133(1):98–103. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015086.
350. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370(15):1402–11. doi: 10.1056/NEJMoa1302097.
351. Roy P-M, Penaloza A, Hugli O, Klok FA, Arnoux A, Elias A et al. Triaging acute pulmonary embolism for home treatment by Hestia or simplified PESI criteria: the HOME-PE randomized trial. *Eur Heart J* 2021; 42(33):3146–57. doi: 10.1093/eurheartj/ehab373.
352. Barco S, Schmidtmann I, Ageno W, Bauersachs RM, Becattini C, Bernardi E et al. 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* 2020; 41(4):509–18. doi: 10.1093/eurheartj/ehz367.
353. Werth S, Kamvissi V, Stange T, Kuhlisch E, Weiss N, Beyer-Westendorf J. Outpatient or inpatient treatment for acute pulmonary embolism: a retrospective cohort study of 439 consecutive patients. *J Thromb Thrombolysis* 2015; 40(1):26–36. doi: 10.1007/s11239-014-1141-y.
354. Becattini C, Maraziti G, Vinson DR, Ng ACC, Exter PL den, Côté B et al. Right ventricle assessment in patients with pulmonary embolism at low risk for death based on clinical models: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2021; 42(33):3190–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehab329.
355. Zondag W, Mos ICM, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge ADM, Dekkers OM, Dolsma J et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011; 9(8):1500–7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04388.x.
356. Le Gal G, Kovacs MJ, Bertoletti L, Couturaud F, Dennie C, Hirsch AM et al. Risk for Recurrent Venous Thromboembolism in Patients With Subsegmental Pulmonary Embolism Managed Without Anticoagulation : A Multicenter Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 2022; 175(1):29–35. doi: 10.7326/M21-2981.
357. Exter PL den, van Es J, Klok FA, Kroft LJ, Kruij MJHA, Kamphuisen PW et al. Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism. *Blood* 2013; 122(7):1144-9; quiz 1329. doi: 10.1182/blood-2013-04-497545.
358. Del Bayona Molano MP, Salsamendi J, Mani N. Emergent mechanical thrombectomy for right atrial clot and massive pulmonary embolism using flowtriever. *Clin Case Rep* 2021; 9(3):1241–6. doi: 10.1002/ccr3.3739.
359. Fath AR, Eldaly AS, Aglan A, Varkoly KS, Beladi RN, Solsi A et al. Incidental Finding of a Large Right Atrial Thrombus in a Patient With Cerebral Lymphoma. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2021; 9:23247096211001636. doi: 10.1177/23247096211001636.
360. Akanya DT, Parekh J, Abraham S, Uche S, Lancaster G. Catheter-Related Right Atrial Thrombus Requiring Surgical Embolectomy. *Cureus* 2021; 13(9):e17641. doi: 10.7759/cureus.17641.
361. Athappan G, Sengodan P, Chacko P, Gandhi S. Comparative efficacy of different modalities for treatment of right heart thrombi in transit: a pooled analysis. *Vasc Med* 2015; 20(2):131–8. doi: 10.1177/1358863X15569009.
362. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol* 2005; 99(3):381–8. doi: 10.1016/j.ijcard.2003.10.071.
363. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest* 2005; 127(3):1051–3. doi: 10.1378/chest.127.3.1051.
364. Worku B, Salemi A, D'Ayala MD, Tranbaugh RF, Girardi LN, Gulkarov IM. The AngioVac Device: Understanding the Failures on the Road to Success. *Innovations (Phila)* 2016; 11(6):430–3. doi: 10.1097/IMI.0000000000000310.
365. Ucar EY, Akgun M, Araz O, Tas H, Kerget B, Meral M et al. Comparison of LMWH versus UFH for hemorrhage and hospital mortality in the treatment of acute massive pulmonary thromboembolism after thrombolytic treatment : randomized controlled parallel group study. *Lung* 2015; 193(1):121–7. doi: 10.1007/s00408-014-9660-z.
366. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369(9):799–808. doi: 10.1056/NEJMoa1302507.
367. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. *Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire*. *N Engl J Med* 1997; 337(10):663–9. doi: 10.1056/NEJM199709043371002.
368. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349(18):1695–702. doi: 10.1056/NEJMoa035451.
369. Mismetti P, Quenet S, Levine M, Merli G, Decousus H, Derobert E et al. Enoxaparin in the treatment of deep vein thrombosis with or without pulmonary embolism: an individual patient data meta-analysis. *Chest* 2005; 128(4):2203–10. doi: 10.1378/chest.128.4.2203.
370. Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, Forgie MA, Florack P, Touchie D et al. A randomized trial comparing 2 low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2005; 165(7):733–8. doi: 10.1001/archinte.165.7.733.
371. Stadlbauer A, Philipp A, Blecha S, Lubnow M, Lunz D, Li J et al. Long-term follow-up and quality of life in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation for pulmonary embolism and cardiogenic shock. *Ann Intensive Care* 2021; 11(1):181. doi: 10.1186/s13613-021-00975-6.

372. Hobohm L, Sagoschen I, Habrtheuer A, Barco S, Valerio L, Wild J et al. Clinical use and outcome of extracorporeal membrane oxygenation in patients with pulmonary embolism. *Resuscitation* 2022; 170:285–92. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.10.007.
373. Hobohm L, Farmakis IT, Keller K, Scibior B, Mavromanoli AC, Sagoschen I et al. Pulmonary embolism response team (PERT) implementation and its clinical value across countries: a scoping review and meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2022. doi: 10.1007/s00392-022-02077-0.
374. Fleitas Sosa D, Lehr AL, Zhao H, Roth S, Lakhther V, Bashir R et al. Impact of pulmonary embolism response teams on acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev* 2022; 31(165). doi: 10.1183/16000617.0023-2022.
375. Gottlieb J, Capetian P, Hamsen U, Janssens U, Karagiannidis C, Kluge S et al. German S3 Guideline: Oxygen Therapy in the Acute Care of Adult Patients. *Respiration* 2022; 101(2):214–52. doi: 10.1159/000520294.
376. Admon AJ, Seymour CW, Gershengorn HB, Wunsch H, Cooke CR. Hospital-level variation in ICU admission and critical care procedures for patients hospitalized for pulmonary embolism. *Chest* 2014; 146(6):1452–61. doi: 10.1378/chest.14-0059.
377. Francis S, Kabrhel C. Current Controversies in Caring for the Critically Ill Pulmonary Embolism Patient. *Emerg Med Clin North Am* 2020; 38(4):931–44. doi: 10.1016/j.emc.2020.06.012.
378. Rosenberger P, Shernan SK, Shekar PS, Tuli JK, Weissmüller T, Aranki SF et al. Acute hemodynamic collapse after induction of general anesthesia for emergent pulmonary embolectomy. *Anesth Analg* 2006; 102(5):1311–5. doi: 10.1213/01.ane.0000208970.14762.7f.
379. Bennett JM, Pretorius M, Ahmad RM, Eagle SS. Hemodynamic instability in patients undergoing pulmonary embolectomy: institutional experience. *J Clin Anesth* 2015; 27(3):207–13. doi: 10.1016/j.jclinane.2014.10.007.
380. Lentz S, Grossman A, Koyfman A, Long B. High-Risk Airway Management in the Emergency Department. Part I: Diseases and Approaches. *J Emerg Med* 2020; 59(1):84–95. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.05.008.
381. Maisch B, Christ M. Extrakardiale Ursachen der Rechtsherzinsuffizienz. *Internist (Berl)* 2004; 45(10):1136–46. doi: 10.1007/s00108-004-1280-x.
382. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *The American Journal of Cardiology* 1971; 28(3):288–94. doi: 10.1016/0002-9149(71)90116-0.
383. Smulders Y. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovascular Research* 2000; 48(1):23–33. doi: 10.1016/s0008-6363(00)00168-1.
384. Harjola V-P, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O et al. 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* 2016; 18(3):226–41. doi: 10.1002/ejhf.478.
385. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999; 27(3):540–4. doi: 10.1097/00003246-199903000-00032.
386. Toomey D, O'Brien M, Hayes BD, Wilcox S. A retrospective review of implementation of an inhaled epoprostenol protocol in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2022; 58:210–4. doi: 10.1016/j.ajem.2022.06.009.
387. Habicher M, Zajonz T, Heringlake M, Böning A, Treskatsch S, Schirmer U et al. S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten : Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf – ein Update. *Anaesthesist* 2018; 67(5):375–9. doi: 10.1007/s00101-018-0433-6.
388. Elmi-Sarabi M, Deschamps A, Delisle S, Ased H, Haddad F, Lamarche Y et al. Aerosolized Vasodilators for the Treatment of Pulmonary Hypertension in Cardiac Surgical Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg* 2017; 125(2):393–402. doi: 10.1213/ANE.0000000000002138.
389. Kline JA, Puskarich MA, Jones AE, Mastouri RA, Hall CL, Perkins A et al. Inhaled nitric oxide to treat intermediate risk pulmonary embolism: A multicenter randomized controlled trial. *Nitric Oxide* 2019; 84:60–8. doi: 10.1016/j.niox.2019.01.006.
390. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(1):130–6. doi: 10.1164/ajrccm/145.1.130.
391. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation* 2000; 102(18):2222–7. doi: 10.1161/01.cir.102.18.2222.
392. Qiu J, Jia L, Hao Y, Huang S, Ma Y, Li X et al. Efficacy and safety of levosimendan in patients with acute right heart failure: A meta-analysis. *Life Sci* 2017; 184:30–6. doi: 10.1016/j.lfs.2017.07.001.
393. Uhlig K, Efremov L, Tongers J, Frantz S, Mikolajczyk R, Sedding D et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 11:CD009669. doi: 10.1002/14651858.CD009669.pub4.
394. Karami M, Mandigers L, Miranda DDR, Rietdijk WJR, Binnekade JM, Knijn DCM et al. Survival of patients with acute pulmonary embolism treated with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2021; 64:245–54. doi: 10.1016/j.jcrr.2021.03.006.
395. Kaso ER, Pan JA, Salerno M, Kadl A, Aldridge C, Haskal ZJ et al. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Massive Pulmonary Embolism: a Meta-Analysis and Call to Action. *J Cardiovasc Transl Res* 2021. doi: 10.1007/s12265-021-10158-0.
396. Arcasoy SM, Vachani A. Local and systemic thrombolytic therapy for acute venous thromboembolism. *Clinics in Chest Medicine* 2003; 24(1):73–91. doi: 10.1016/s0272-5231(02)00051-5.
397. Dalen JE, Alpert JS, Hirsh J. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: is it effective? Is it safe? When is it indicated? *Arch Intern Med* 1997; 157(22):2550–6. doi: Review.
398. Zuo Z, Yue J, Dong BR, Wu T, Liu GJ, Hao Q. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 4:CD004437. doi: 10.1002/14651858.CD004437.pub6.
399. Izcovich A, Criniti JM, Popoff F, Lu L, Wu J, Ageno W et al. Thrombolytics for venous thromboembolic events: a systematic review with meta-analysis. *Blood Adv* 2020; 4(7):1539–53. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001513.

400. Daniels LB, Parker J, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of Duration of Symptoms With Response to Thrombolytic Therapy in Pulmonary Embolism. *The American Journal of Cardiology* 1997; 80(2):184–8. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00315-9.
401. Zuin M, Rigatelli G, Carraro M, Pastore G, Lanza D, Zonzin P et al. Systemic thrombolysis in haemodynamically unstable pulmonary embolism: The earlier the better? *Thromb Res* 2019; 173:117–23. doi: 10.1016/j.thromres.2018.11.029.
402. Konstantinides S. Clinical practice. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2008; 359(26):2804–13. doi: 10.1056/NEJMcpx0804570.
403. Zhang Z, Zhai Z, Liang L, Liu F, Yang Y, Wang C. Lower dosage of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) in the treatment of acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014; 133(3):357–63. doi: 10.1016/j.thromres.2013.12.026.
404. Sanchez O, Charles-Nelson A, Ageno W, Barco S, Binder H, Chatellier G et al. Reduced-Dose Intravenous Thrombolysis for Acute Intermediate-High-risk Pulmonary Embolism: Rationale and Design of the Pulmonary Embolism International Thrombolysis (PEITHO)-3 trial. *Thromb Haemost* 2022; 122(5):857–66. doi: 10.1055/a-1653-4699.
405. Torbicki A, Galíé N, Covezzoli A, Rossi E, Rosa M de, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(12):2245–51. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00479-0.
406. Chartier L, Béra J, Delomez M, Asseman P, Beregi JP, Bauchart JJ et al. Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation* 1999; 99(21):2779–83. doi: 10.1161/01.cir.99.21.2779.
407. Harvey JJ, Huang S, Uberoi R. Catheter-directed therapies for the treatment of high risk (massive) and intermediate risk (submassive) acute pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 8(8):CD013083. doi: 10.1002/14651858.CD013083.pub2.
408. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, Quiroz R, Costello P, Goldhaber SZ. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: a predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 110(20):3276–80. doi: 10.1161/01.CIR.0000147612.59751.4C.
409. Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, Labriolle A de. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism: results from a monocenter registry of 1,416 patients. *Chest* 2008; 133(2):358–62. doi: 10.1378/chest.07-1231.
410. Ismayl M, Machanahalli Balakrishna A, Aboeata A, Gupta T, Young MN, Altin SE et al. Meta-Analysis Comparing Catheter-Directed Thrombolysis Versus Systemic Anticoagulation Alone for Submassive Pulmonary Embolism. *The American Journal of Cardiology* 2022; 178:154–62. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.06.004.
411. Stein PD, Matta F, Hughes MJ. Catheter-Directed Thrombolysis in Submassive Pulmonary Embolism and Acute Cor Pulmonale. *The American Journal of Cardiology* 2020; 131:109–14. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.06.048.
412. Gorgis S, Mawri S, Dabbagh MF, Aurora L, Ali M, Mitchell G et al. Ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis versus anticoagulation alone for management of submassive pulmonary embolism. *J Cardiol* 2022; 80(5):441–8. doi: 10.1016/j.jcc.2022.04.008.
413. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014; 129(4):479–86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544.
414. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM et al. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2015; 8(10):1382–92. doi: 10.1016/j.jcin.2015.04.020.
415. Sadiq I, Goldhaber SZ, Liu P-Y, Piazza G. Risk factors for major bleeding in the SEATTLE II trial. *Vasc Med* 2017; 22(1):44–50. doi: 10.1177/1358863X16676355.
416. Avgerinos ED, Jaber W, Lacomis J, Markel K, McDaniel M, Rivera-Lebron BN et al. Randomized Trial Comparing Standard Versus Ultrasound-Assisted Thrombolysis for Submassive Pulmonary Embolism: The SUNSET sPE Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14(12):1364–73. doi: 10.1016/j.jcin.2021.04.049.
417. Sun B, Yang JX, Wang ZK, Zhou HJ, Chu Y, Li Y et al. Clinical efficacy and safety of ultrasound-assisted thrombolysis vs. standard catheter-directed thrombolysis in patients with acute pulmonary embolism: A study level meta-analysis of clinical trials. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9:967786. doi: 10.3389/fcvm.2022.967786.
418. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation* 2011; 124(19):2139–44. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.023689.
419. Schmitz-Rode T, Janssens U, Duda SH, Erley CM, Günther RW. Massive pulmonary embolism: percutaneous emergency treatment by pigtail rotation catheter. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(2):375–80. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00734-8.
420. Chechi T, Vecchio S, Spaziani G, Giuliani G, Giannotti F, Arcangeli C et al. Rheolytic thrombectomy in patients with massive and submassive acute pulmonary embolism. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009; 73(4):506–13. doi: 10.1002/ccd.21858.
421. Bayiz H, Dumantepe M, Teymen B, Uyar I. Percutaneous aspiration thrombectomy in treatment of massive pulmonary embolism; 2015.
422. Al-Hakim R, Park J, Bansal A, Genshaft S, Moriarty JM. Early Experience with AngioVac Aspiration in the Pulmonary Arteries. *J Vasc Interv Radiol* 2016; 27(5):730–4. doi: 10.1016/j.jvir.2016.01.012.
423. Sista AK, Horowitz JM, Tapson VF, Rosenberg M, Elder MD, Schiro BJ et al. Indigo Aspiration System for Treatment of Pulmonary Embolism: Results of the EXTRACT-PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14(3):319–29. doi: 10.1016/j.jcin.2020.09.053.
424. Toma C, Bunte MC, Cho KH, Jaber WA, Chambers J, Stegman B et al. Percutaneous mechanical thrombectomy in a real-world pulmonary embolism population: Interim results of the FLASH registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2022; 99(4):1345–55. doi: 10.1002/ccd.30091.
425. Rosenberger P, Shernan SK, Mihaljevic T, Eltzhig HK. Transesophageal echocardiography for detecting extrapulmonary thrombi during pulmonary embolectomy. *Ann Thorac Surg* 2004; 78(3):862-6; discussion 866. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.02.069.

426. Lee T, Itagaki S, Chiang YP, Egorova NN, Adams DH, Chikwe J. Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in New York State, 1999 to 2013. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155(3):1084-1090.e12. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.07.074.
427. Keeling WB, Sundt T, Leacche M, Okita Y, Binongo J, Lasajanak Y et al. Outcomes After Surgical Pulmonary Embolectomy for Acute Pulmonary Embolus: A Multi-Institutional Study. *Ann Thorac Surg* 2016; 102(5):1498–502. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.05.004.
428. Pasrija C, Kronfli A, Rouse M, Raithe M, Bittle GJ, Pousatis S et al. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute submassive and massive pulmonary embolism: A single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155(3):1095-1106.e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.10.139.
429. Loyalka P, Ansari MZ, Cheema FH, Miller CC, Rajagopal S, Rajagopal K. Surgical pulmonary embolectomy and catheter-based therapies for acute pulmonary embolism: A contemporary systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 156(6):2155–67. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.05.085.
430. Weinberg A, Tapson VF, Ramzy D. Massive Pulmonary Embolism: Extracorporeal Membrane Oxygenation and Surgical Pulmonary Embolectomy. *Semin Respir Crit Care Med* 2017; 38(1):66–72. doi: 10.1055/s-0036-1597559.
431. Chowdhury MA, Moza A, Siddiqui NS, Bonnell M, Cooper CJ. Emergent echocardiography and extracorporeal membrane oxygenation: Lifesaving in massive pulmonary embolism. *Heart Lung* 2015; 44(4):344–6. doi: 10.1016/j.hrtng.2015.05.001.
432. Lebreton G, Bouabdallaoui N, Gauduchon L, Mnif MA, Roques F. Successful use of ECMO as a bridge to surgical embolectomy in Life-Threatening Pulmonary Embolism. *Am J Emerg Med* 2015; 33(9):1332.e3-4. doi: 10.1016/j.ajem.2015.03.018.
433. Boon GJAM, Huisman MV, Klok FA. Determinants and Management of the Post-Pulmonary Embolism Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2021; 42(2):299–307. doi: 10.1055/s-0041-1722964.
434. Klok FA, van der Hulle T, Exter PL den, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides S. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Rev* 2014; 28(6):221–6. doi: 10.1016/j.blre.2014.07.003.
435. Nijkeuter M, Hovens MMC, Davidson BL, Huisman MV. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review. *Chest* 2006; 129(1):192–7. doi: 10.1378/chest.129.1.192.
436. Valerio L, Mavromanoli AC, Barco S, Abele C, Becker D, Bruch L et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impairment after pulmonary embolism: the FOCUS study; 2022.
437. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, Sitbon O, Klok FA, Lang I et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2021; 57(6). doi: 10.1183/13993003.02828-2020.
438. Gerges C, Gerges M, Friewald R, Fesler P, Dorfmueller P, Sharma S et al. Microvascular Disease in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Hemodynamic Phenotyping and Histomorphometric Assessment. *Circulation* 2020; 141(5):376–86. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041515.
439. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53(1). doi: 10.1183/13993003.01915-2018.
440. Klok FA, Couturaud F, Delcroix M, Humbert M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2020; 55(6). doi: 10.1183/13993003.00189-2020.
441. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350(22):2257–64. doi: 10.1056/NEJMoa032274.
442. Simonneau G, Hoepfer MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2017; 49(2). doi: 10.1183/13993003.02522-2016.
443. Guérin L, Couturaud F, Parent F, Revel M-P, Gillaizeau F, Planquette B et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014; 112(3):598–605. doi: 10.1160/TH13-07-0538.
444. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu ATA et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017; 49(2). doi: 10.1183/13993003.01792-2016.
445. Rådegran G, Kjellström B, Ekmeahag B, Larsen F, Rundqvist B, Blomquist SB et al. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000-2014. *Scand Cardiovasc J* 2016; 50(4):243–50. doi: 10.1080/14017431.2016.1185532.
446. Quadery SR, Swift AJ, Billings CG, Thompson AAR, Elliot CA, Hurdman J et al. The impact of patient choice on survival in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2018; 52(3). doi: 10.1183/13993003.00589-2018.
447. Klok FA, Ageno W, Ay C, Bäck M, Barco S, Bertoletti L et al. Optimal follow-up after acute pulmonary embolism: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, endorsed by the European Respiratory Society. *Eur Heart J* 2022; 43(3):183–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehab816.
448. Perrot M de, Gopalan D, Jenkins D, Lang IM, Fadel E, Delcroix M et al. Evaluation and management of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension - consensus statement from the ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2021; 40(11):1301–26. doi: 10.1016/j.healun.2021.07.020.
449. Lang IM, Dorfmueller P, Vonk Noordegraaf A. The Pathobiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13 Suppl 3:S215-21. doi: 10.1513/AnnalsATS.201509-620AS.
450. Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2022. doi: 10.1183/13993003.00879-2022.
451. Humbert M, Simonneau G, Pittrow D, Delcroix M, Pepke-Zaba J, Langleben D et al. Oral anticoagulants (NOAC and VKA) in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2022; 41(6):716–21. doi: 10.1016/j.healun.2022.02.002.
452. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124(18):1973–81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.



453. Klok FA, Barco S, Konstantinides SV, Darteville P, Fadel E, Jenkins D et al. Determinants of diagnostic delay in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the European CTEPH Registry. *Eur Respir J* 2018; 52(6). doi: 10.1183/13993003.01687-2018.
454. Boon GJAM, van den Hout WB, Barco S, Bogaard HJ, Delcroix M, Huisman MV et al. A model for estimating the health economic impact of earlier diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *ERJ Open Res* 2021; 7(3). doi: 10.1183/23120541.00719-2020.
455. Dutta T, Aronow WS. Echocardiographic evaluation of the right ventricle: Clinical implications. *Clin Cardiol* 2017; 40(8):542–8. doi: 10.1002/clc.22694.
456. Narechania S, Renapurkar R, Heresi GA. Mimickers of chronic thromboembolic pulmonary hypertension on imaging tests: a review. *Pulm Circ* 2020; 10(1):2045894019882620. doi: 10.1177/2045894019882620.
457. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, Vliegen HW, Pruszczyk P, Hasenfuß G et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2016; 14(1):121–8. doi: 10.1111/jth.13175.
458. Held M, Kolb P, Grün M, Jany B, Hübner G, Grgic A et al. Functional Characterization of Patients with Chronic Thromboembolic Disease. *Respiration* 2016; 91(6):503–9. doi: 10.1159/000447247.
459. Fernandes TM, Alotaibi M, Strozza DM, Stringer WW, Porszasz J, Faulkner GG et al. Dyspnea Postpulmonary Embolism From Physiological Dead Space Proportion and Stroke Volume Defects During Exercise. *Chest* 2020; 157(4):936–44. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.047.
460. McCabe C, Deboeck G, Harvey I, Ross RM, Gopalan D, Screatton N et al. Inefficient exercise gas exchange identifies pulmonary hypertension in chronic thromboembolic obstruction following pulmonary embolism. *Thromb Res* 2013; 132(6):659–65. doi: 10.1016/j.thromres.2013.09.032.
461. Godinas L, Sattler C, Lau EM, Jaïs X, Taniguchi Y, Jevnikar M et al. Dead-space ventilation is linked to exercise capacity and survival in distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36(11):1234–42. doi: 10.1016/j.healun.2017.05.024.
462. Ende-Verhaar YM, Meijboom LJ, Kroft LJM, Beenen LFM, Boon GJAM, Middeldorp S et al. Usefulness of standard computed tomography pulmonary angiography performed for acute pulmonary embolism for identification of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the InShape III study. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38(7):731–8. doi: 10.1016/j.healun.2019.03.003.
463. Boon GJAM, Ende-Verhaar YM, Beenen LFM, Coolen J, Delcroix M, Golebiowski M et al. Prediction of chronic thromboembolic pulmonary hypertension with standardised evaluation of initial computed tomography pulmonary angiography performed for suspected acute pulmonary embolism. *Eur Radiol* 2021. doi: 10.1007/s00330-021-08364-0.
464. Verbelen T, Godinas L, Maleux G, Coolen J, Claessen G, Belge C et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: diagnosis, operability assessment and patient selection for pulmonary endarterectomy. *Ann Cardiothorac Surg* 2022; 11(2):82–97. doi: 10.21037/acs-2021-pte-12.
465. Guth S, D'Armini AM, Delcroix M, Nakayama K, Fadel E, Hoole SP et al. Current strategies for managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the worldwide prospective CTEPH Registry. *ERJ Open Res* 2021; 7(3). doi: 10.1183/23120541.00850-2020.
466. Bunclark K, Newnham M, Chiu Y-D, Ruggiero A, Villar SS, Cannon JE et al. A multicenter study of anticoagulation in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2020; 18(1):114–22. doi: 10.1111/jth.14649.
467. Jenkins DP, Madani M, Mayer E, Kerr K, Kim N, Klepetko W et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 41(3):735–42. doi: 10.1183/09031936.00058112.
468. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94(1):97–103; discussion 103. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.004.
469. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26(143). doi: 10.1183/16000617.0111-2016.
470. Ruaro B, Baratella E, Caforio G, Confalonieri P, Wade B, Marrocchio C et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: An Update. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(2). doi: 10.3390/diagnostics12020235.
471. Hsieh WC, Jansa P, Huang WC, Nižnanský M, Omara M, Lindner J. Residual pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy: A meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 156(3):1275–87. doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.04.110.
472. Lang I, Meyer BC, Ogo T, Matsubara H, Kurzyna M, Ghofrani H-A et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26(143). doi: 10.1183/16000617.0119-2016.
473. Wiedenroth CB, Liebetrau C, Breithecker A, Guth S, Lautze H-JF, Ortmann E et al. Combined pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35(5):591–6. doi: 10.1016/j.healun.2015.10.030.
474. Brenot P, Jaïs X, Taniguchi Y, Garcia Alonso C, Gerardin B, Mussot S et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53(5). doi: 10.1183/13993003.02095-2018.
475. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N et al. Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results of a Multicenter Registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10(11). doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.117.004029.
476. Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, Jevnikar M, Canuet M, Chabanne C et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2022; 10(10):961–71. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00214-4.
477. Kawakami T, Matsubara H, Shinke T, Abe K, Kohsaka S, Hosokawa K et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MR BPA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022; 10(10):949–60. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00171-0.



478. Ogo T, Shimokawahara H, Kinoshita H, Sakao S, Abe K, Matoba S et al. Selexipag for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2021. doi: 10.1183/13993003.01694-2021.
479. Meyer FJ, Borst MM, Buschmann H-C, Claussen M, Dumitrescu D, Ewert R et al. Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie – Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. *Pneumologie* 2018; 72(10):687–731. doi: 10.1055/a-0637-8593.
480. Grünig E, MacKenzie A, Peacock AJ, Eichstaedt CA, Benjamin N, Nechwatal R et al. Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2021; 42(23):2284–95. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa696.
481. Boon GJAM, Janssen SMJ, Barco S, Bogaard HJ, Ghanima W, Kroft LJM et al. Efficacy and safety of a 12-week outpatient pulmonary rehabilitation program in Post-PE Syndrome. *Thromb Res* 2021; 206:66–75. doi: 10.1016/j.thromres.2021.08.012.
482. Nagel C, Nasereddin M, Benjamin N, Egenlauf B, Harutyunova S, Eichstaedt CA et al. Supervised Exercise Training in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension as Early Follow-Up Treatment after Pulmonary Endarterectomy: A Prospective Cohort Study. *Respiration* 2020; 99(7):577–88. doi: 10.1159/000508754.
483. Claeys M, Claessen G, La Gerche A, Petit T, Belge C, Meyns B et al. Impaired Cardiac Reserve and Abnormal Vascular Load Limit Exercise Capacity in Chronic Thromboembolic Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12(8 Pt 1):1444–56. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.07.021.
484. Pinkstaff SO, Burger CD, Daugherty J, Bond S, Arena R. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary hypertension: clinical recommendations based on a review of the evidence. *Expert Rev Respir Med* 2016; 10(3):279–95. doi: 10.1586/17476348.2016.1144475.
485. Capone C, Valentini A, Spinillo SL, Klersy C, Celentano A, Pin M et al. Radiological differences between chronic thromboembolic pulmonary disease (CTEPD) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH); 2021.
486. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, Kasthuri R, Cushman M, Streiff M et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis* 2016; 41(1):154–64. doi: 10.1007/s11239-015-1316-1.
487. Moll S. Thrombophilia: clinical-practical aspects. *J Thromb Thrombolysis* 2015; 39(3):367–78. doi: 10.1007/s11239-015-1197-3.
488. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e419S–e496S. doi: 10.1378/chest.11-2301.
489. Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJM, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008; 6(9):1474–7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03055.x.
490. Garcia-Horton A, Kovacs MJ, Abdulrehman J, Taylor JE, Sharma S, Lazo-Langner A. Impact of thrombophilia screening on venous thromboembolism management practices. *Thromb Res* 2017; 149:76–80. doi: 10.1016/j.thromres.2016.11.023.
491. Cohn DM, Vansenne F, Borgie CA de, Middeldorp S. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD007069. doi: 10.1002/14651858.CD007069.pub3.
492. Khan F, Rahman A, Carrier M, Kearon C, Weitz JI, Schulman S et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019; 366:l4363. doi: 10.1136/bmj.l4363.
493. White RH. Identifying risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2012; 125(17):2051–3. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.102814.
494. Mannucci PM, Franchini M. Classic thrombophilic gene variants. *Thromb Haemost* 2015; 114(5):885–9. doi: 10.1160/TH15-02-0141.
495. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343(7):457–62. doi: 10.1056/NEJM200008173430702.
496. Dentali F, Sironi AP, Ageno W, Turato S, Bonfanti C, Frattini F et al. Non-O blood type is the commonest genetic risk factor for VTE: results from a meta-analysis of the literature. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38(5):535–48. doi: 10.1055/s-0032-1315758.
497. Weingarz L, Schwonberg J, Schindewolf M, Hecking C, Wolf Z, Erbe M et al. Prevalence of thrombophilia according to age at the first manifestation of venous thromboembolism: results from the MAISTHRO registry. *Br J Haematol* 2013; 163(5):655–65. doi: 10.1111/bjh.12575.
498. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, Baglin T, Stevens SM, Bauer KA et al. Antiphospholipid antibodies and recurrent thrombosis after a first unprovoked venous thromboembolism. *Blood* 2018; 131(19):2151–60. doi: 10.1182/blood-2017-09-805689.
499. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Testa S, Fierro T, Marongiu F et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile: a multicenter prospective study. *Blood* 2011; 118(17):4714–8. doi: 10.1182/blood-2011-03-340232.
500. Linnemann B, Hart C. Laboratory Diagnostics in Thrombophilia. *Hamostaseologie* 2019; 39(1):49–61. doi: 10.1055/s-0039-1677840.
501. van Cott EM, Orlando C, Moore GW, Cooper PC, Meijer P, Marlari R. Recommendations for clinical laboratory testing for antithrombin deficiency; Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2020; 18(1):17–22. doi: 10.1111/jth.14648.
502. Linnemann B. Antiphospholipid syndrome - an update. *VASA* 2018; 47(6):451–64. doi: 10.1024/0301-1526/a000723.
503. Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, Laa B de. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16(4):809–13. doi: 10.1111/jth.13976.
504. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4(2):295–306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
505. Siriez R, Dogné J-M, Gosselin R, Laloy J, Mullier F, Douxfils J. Comprehensive review of the impact of direct oral anticoagulants on thrombophilia diagnostic tests: Practical recommendations for the laboratory. *Int J Lab Hematol* 2021; 43(1):7–20. doi: 10.1111/ijlh.13342.

506. Favaloro EJ, Gilmore G, Arunachalam S, Mohammed S, Baker R. Neutralising rivaroxaban induced interference in laboratory testing for lupus anticoagulant (LA): A comparative study using DOAC Stop and andexanet alfa. *Thromb Res* 2019; 180:10–9. doi: 10.1016/j.thromres.2019.05.013.
507. Tripodi A, Cohen H, Devreese KMJ. Lupus anticoagulant detection in anticoagulated patients. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2020; 18(7):1569–75. doi: 10.1111/jth.14846.
508. Elsebaie MAT, van Es N, Langston A, Büller HR, Gaddh M. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2019; 17(4):645–56. doi: 10.1111/jth.14398.
509. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, Arachchilage DRJ, Mackie IJ, Clawson S et al. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *The Lancet Haematology* 2016; 3(9):e426–e436. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30079-5.
510. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018; 132(13):1365–71. doi: 10.1182/blood-2018-04-848333.
511. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, Vidal X, Riera-Mestre A, Castro-Salomó A et al. Rivaroxaban Versus Vitamin K Antagonist in Antiphospholipid Syndrome: A Randomized Noninferiority Trial. *Ann Intern Med* 2019; 171(10):685–94. doi: 10.7326/M19-0291.
512. Woller SC, Stevens SM, Kaplan D, Wang T-F, Branch DW, Groat D et al. Apixaban compared with warfarin to prevent thrombosis in thrombotic antiphospholipid syndrome: a randomized trial. *Blood Adv* 2022; 6(6):1661–70. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005808.
513. Bala MM, Celinska-Lowenhoff M, Szot W, Padjas A, Kaczmarczyk M, Swierz MJ et al. Antiplatelet and anticoagulant agents for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in people with antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 10:CD012169. doi: 10.1002/14651858.CD012169.pub3.
514. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Rote-Hand-Brief zu Eliquis®, Pradaxa®, Lixiana®/Roteas® und Xarelto®: Die Anwendung bei Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom wird nicht empfohlen; 2019 [Stand: 06.11.2022]. Verfügbar unter: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-doaks.html>.
515. Bauersachs R, Langer F, Kalka C, Konstantinides S, Klamroth R, Oldenburg J et al. Treatment of the antiphospholipid syndrome with direct oral anticoagulants Position statement of German societies. *VASA* 2019; 48(6):483–6. doi: 10.1024/0301-1526/a000815.
516. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, van Laarhoven HWM, Pedersen L, Moik F et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2021; 137(14):1959–69. doi: 10.1182/blood.2020007338.
517. Weitz JI, Haas S, Ageno W, Goldhaber SZ, Turpie AGG, Goto S et al. Cancer associated thrombosis in everyday practice: perspectives from GARFIELD-VTE. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50(2):267–77. doi: 10.1007/s11239-020-02180-x.
518. Sinn M, Pollich C, Riess H, Bischoff S, Habel P, Scholz CW et al. GECAT - German Evaluation of Cancer Associated Thrombosis: A Prospective Register Trial for Patients with Active Cancer and Venous Thromboembolism (VTE) in Berlin. *Blood* 2019; 134(Supplement\_1):4969. doi: 10.1182/blood-2019-128166.
519. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008; 117(13):1711–6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726232.
520. Lee AYY. Management of thrombosis in cancer: primary prevention and secondary prophylaxis. *Br J Haematol* 2005; 128(3):291–302. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.05292.x.
521. Klamroth R, Sinn M, Pollich C, Bischoff S, Lohneis A, Orlovic A-M et al. Anticoagulation Practice in Patients with Cancer-Associated Thrombosis: Insights from GeCAT, a German Prospective Registry Study. *Oncol Res Treat* 2022; 45(4):178–85. doi: 10.1159/000521698.
522. Rosell A, Lundström S, Mackman N, Wallén H, Thålin C. A clinical practice-based evaluation of the RIETE score in predicting occult cancer in patients with venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2019; 48(1):111–8. doi: 10.1007/s11239-019-01822-z.
523. Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327(16):1128–33. doi: 10.1056/NEJM199210153271604.
524. van Es N, Le Gal G, Otten H-M, Robin P, Piccioli A, Lecumberri R et al. Screening for Occult Cancer in Patients With Unprovoked Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Patient Data. *Ann Intern Med* 2017; 167(6):410–7. doi: 10.7326/M17-0868.
525. Marks MA, Engels EA. Venous thromboembolism and cancer risk among elderly adults in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23(5):774–83. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1138.
526. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med* 2008; 149(5):323–33. doi: 10.7326/0003-4819-149-5-200809020-00007.
527. Monreal M, Lensing AWA, Prins MH, Bonet M, Fernández-Llamazares J, Muchart J et al. Screening for occult cancer in patients with acute deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004; 2(6):876–81. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00721.x.
528. Piccioli A, Lensing AWA, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004; 2(6):884–9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00720.x.
529. Robertson L, Yeoh SE, Broderick C, Stansby G, Agarwal R. Effect of testing for cancer on cancer- or venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11:CD010837. doi: 10.1002/14651858.CD010837.pub4.
530. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S et al. Screening for Occult Cancer in Unprovoked Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2015; 373(8):697–704. doi: 10.1056/NEJMoa1506623.

531. Robin P, Le Roux P-Y, Planquette B, Accasat S, Roy P-M, Couturand F et al. Limited screening with versus without 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2016; 17(2):193–9. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00480-5.
532. Kraaijpoel N, van Es N, Raskob GE, Büller HR, Carrier M, Zhang G et al. Risk Scores for Occult Cancer in Patients with Venous Thromboembolism: A Post Hoc Analysis of the Hokusai-VTE Study. *Thromb Haemost* 2018; 118(7):1270–8. doi: 10.1055/s-0038-1649523.
533. Delluc A, Antic D, Lecumberri R, Ay C, Meyer G, Carrier M. Occult cancer screening in patients with venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2017; 15(10):2076–9. doi: 10.1111/jth.13791.
534. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020; 4(19):4693–738. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001830.
535. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärffars G, Nicol P et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332(25):1661–5. doi: 10.1056/NEJM199506223322501.
536. Schulman S. Current strategies in prophylaxis and treatment of venous thromboembolism. *Ann Med* 2008; 40(5):352–9. doi: 10.1080/07853890802010717.
537. Donadini MP, Ageno W, Antonucci E, Cosmi B, Kovacs MJ, Le Gal G et al. Prognostic significance of residual venous obstruction in patients with treated unprovoked deep vein thrombosis: a patient-level meta-analysis. *Thromb Haemost* 2014; 111(1):172–9. doi: 10.1160/TH13-04-0336.
538. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism; 2014.
539. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016; 149(2):315–52. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
540. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010; 152(9):578–89. doi: 10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00008.
541. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation* 2016; 133(9):859–71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522.
542. Gómez-Outes A, Lecumberri R, Suárez-Gea ML, Terleira-Fernández A-I, Monreal M, Vargas-Castrillón E. Case Fatality Rates of Recurrent Thromboembolism and Bleeding in Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants for the Initial and Extended Treatment of Venous Thromboembolism: A Systematic Review. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2015; 20(5):490–500. doi: 10.1177/1074248415575154.
543. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Valdré L, Lunghi B, Bernardi F et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003; 108(3):313–8. doi: 10.1161/01.CIR.0000079162.69615.0F.
544. Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S et al. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood* 2010; 115(3):481–8. doi: 10.1182/blood-2009-08-237354.
545. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, Shrivastava S, Tait RC, Baglin T et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2008; 149(7):481–90, W94. doi: 10.7326/0003-4819-149-7-200810070-00008.
546. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S et al. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010; 153(8):523–31. doi: 10.7326/0003-4819-153-8-201010190-00009.
547. Kearon C, Parpia S, Spencer FA, Schulman S, Stevens SM, Shah V et al. Long-term risk of recurrence in patients with a first unprovoked venous thromboembolism managed according to d-dimer results; A cohort study. *J Thromb Haemost* 2019; 17(7):1144–52. doi: 10.1111/jth.14458.
548. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006; 355(17):1780–9. doi: 10.1056/NEJMoa054444.
549. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Antonucci E, Micheli V de, Ghirarduzzi A et al. D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. *Blood* 2014; 124(2):196–203. doi: 10.1182/blood-2014-01-548065.
550. Palareti G, Poli D, Ageno W, Legnani C, Antonucci E, Bucherini E et al. D-dimer and reduced-dose apixaban for extended treatment after unprovoked venous thromboembolism: the Apidulcis study. *Blood Adv* 2022; 6(23):6005–15. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007973.
551. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002; 137(12):955–60. doi: 10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00008.
552. Siragusa S, Malato A, Anastasio R, Cigna V, Milio G, Amato C et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep vein thrombosis: the Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study. *Blood* 2008; 112(3):511–5. doi: 10.1182/blood-2008-01-131656.
553. Tan M, Mos ICM, Klok FA, Huisman MV. Residual venous thrombosis as predictive factor for recurrent venous thromboembolism in patients with proximal deep vein thrombosis: a systematic review. *Br J Haematol* 2011; 153(2):168–78. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08578.x.
554. Prandoni P, Prins MH, Lensing AWA, Ghirarduzzi A, Ageno W, Imberti D et al. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150(9):577–85. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00003.

555. Prandoni P, Vedovetto V, Ciammaichella M, Bucherini E, Corradini S, Enea I et al. Residual vein thrombosis and serial D-dimer for the long-term management of patients with deep venous thrombosis. *Thromb Res* 2017; 154:35–41. doi: 10.1016/j.thromres.2017.04.002.
556. Mearns ES, Coleman CI, Patel D, Saulsberry WJ, Corman A, Li D et al. Index clinical manifestation of venous thromboembolism predicts early recurrence type and frequency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 2015; 13(6):1043–52. doi: 10.1111/jth.12914.
557. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H et al. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2017; 376(13):1211–22. doi: 10.1056/NEJMoa1700518.
558. Eichinger S, Heinze G, Jandek LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation* 2010; 121(14):1630–6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.925214.
559. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost* 2012; 10(6):1019–25. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04735.x.
560. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR et al. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ* 2017; 356:j1065. doi: 10.1136/bmj.j1065.
561. Ensor J, Riley RD, Moore D, Snell KIE, Bayliss S, Fitzmaurice D. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open* 2016; 6(5):e011190. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011190.
562. van der Hulle T, Tan M, Exter PL den, van Roosmalen MJG, van der Meer FJM, Eikenboom J et al. Recurrence risk after anticoagulant treatment of limited duration for late, second venous thromboembolism. *Haematologica* 2015; 100(2):188–93. doi: 10.3324/haematol.2014.112896.
563. Khan F, Tritschler T, Kimpton M, Wells PS, Kearon C, Weitz JI et al. Long-Term Risk for Major Bleeding During Extended Oral Anticoagulant Therapy for First Unprovoked Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2021; 174(10):1420–9. doi: 10.7326/M21-1094.
564. Sardar P, Chatterjee S, Mukherjee D. Efficacy and safety of new oral anticoagulants for extended treatment of venous thromboembolism: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Drugs* 2013; 73(11):1171–82. doi: 10.1007/s40265-013-0082-7.
565. Castellucci LA, Le Gal G, Rodger MA, Carrier M. Major bleeding during secondary prevention of venous thromboembolism in patients who have completed anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014; 12(3):344–8. doi: 10.1111/jth.12501.
566. Klok FA, Huisman MV. How I assess and manage the risk of bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Blood* 2020; 135(10):724–34. doi: 10.1182/blood.2019001605.
567. Badescu MC, Ciocoiu M, Badulescu OV, Vladeanu M-C, Bojan IB, Vlad CE et al. Prediction of bleeding events using the VTE-BLEED risk score in patients with venous thromboembolism receiving anticoagulant therapy (Review). *Exp Ther Med* 2021; 22(5):1344. doi: 10.3892/etm.2021.10779.
568. Bamber L, Wang MY, Prins MH, Ciniglio C, Bauersachs R, Lensing AWA et al. Patient-reported treatment satisfaction with oral rivaroxaban versus standard therapy in the treatment of acute symptomatic deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2013; 110(4):732–41. doi: 10.1160/TH13-03-0243.
569. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348(15):1425–34. doi: 10.1056/NEJMoa035029.
570. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349(7):631–9. doi: 10.1056/NEJMoa035422.
571. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368(8):709–18. doi: 10.1056/NEJMoa1113697.
572. Sindet-Pedersen C, Pallisgaard JL, Olesen JB, Gislason GH, Arevalo LC. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants compared to warfarin for extended treatment of venous thromboembolism -a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2015; 136(4):732–8. doi: 10.1016/j.thromres.2015.07.022.
573. Palareti G, Schellong S. Isolated distal deep vein thrombosis: what we know and what we are doing. *J Thromb Haemost* 2012; 10(1):11–9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04564.x.
574. Palareti G, Legnani C, Antonucci E, Testa S, Mastroiacovo D, Cosmi B et al. Management and Outcomes of Isolated Distal Deep Vein Thromboses: A Questionable Trend toward Long-Lasting Anticoagulation Treatment. Results from the START-Register. *TH Open* 2021; 5(3):e239–e250. doi: 10.1055/s-0041-1730038.
575. Schellong S, Ageno W, Casella IB, Chee KH, Schulman S, Singer DE et al. Profile of Patients with Isolated Distal Deep Vein Thrombosis versus Proximal Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism: RE-COVERY DVT/PE Study. *Semin Thromb Hemost* 2021. doi: 10.1055/s-0041-1729169.
576. Galanaud JP, Quenet S, Rivron-Guillot K, Quere I, Sanchez Muñoz-Torrero JF, Tolosa C et al. Comparison of the clinical history of symptomatic isolated distal deep-vein thrombosis vs. proximal deep vein thrombosis in 11 086 patients. *J Thromb Haemost* 2009; 7(12):2028–34. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03629.x.
577. Baglin T, Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Cushman M, Kyrle P et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8(11):2436–42. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04022.x.
578. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 2011; 342:d3036. doi: 10.1136/bmj.d3036.



579. Galanaud J-P, Sevestre M-A, Genty C, Kahn SR, Pernod G, Rolland C et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism recurrence after a first isolated distal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2014; 12(4):436–43. doi: 10.1111/jth.12512.
580. Kirkkilesis G, Kakkos SK, Bicknell C, Salim S, Kakavia K. Treatment of distal deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 4:CD013422. doi: 10.1002/14651858.CD013422.pub2.
581. Horner D, Hogg K, Body R, Nash MJ, Mackway-Jones K. The Anticoagulation of Calf Thrombosis (ACT) project: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012; 13:31. doi: 10.1186/1745-6215-13-31.
582. Righini M, Galanaud J-P, Guenneguez H, Brisot D, Diard A, Faisse P et al. Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis (CACTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Haematology* 2016; 3(12):e556–e562. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30131-4.
583. Tick LW, Doggen CJM, Rosendaal FR, Faber WR, Bousema MT, Mackaay AJC et al. Predictors of the post-thrombotic syndrome with non-invasive venous examinations in patients 6 weeks after a first episode of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2010; 8(12):2685–92. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04065.x.
584. Galanaud J-P, Bosson J-L, Quéré I. Risk factors and early outcomes of patients with symptomatic distal vs. proximal deep-vein thrombosis. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17(5):387–91. doi: 10.1097/MCP.0b013e328349a9e3.
585. Seinturier C, Bosson JL, Colonna M, Imbert B, Carpentier PH. Site and clinical outcome of deep vein thrombosis of the lower limbs: an epidemiological study. *J Thromb Haemost* 2005; 3(7):1362–7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01393.x.
586. Donadini MP, Dentali F, Pegoraro S, Pomerio F, Brignone C, Guasti L et al. Long-term recurrence of venous thromboembolism after short-term treatment of symptomatic isolated distal deep vein thrombosis: A cohort study. *Vasc Med* 2017; 22(6):518–24. doi: 10.1177/1358863X17720531.
587. Dentali F, Pegoraro S, Barco S, Di Minno MND, Mastroiacovo D, Pomerio F et al. Clinical course of isolated distal deep vein thrombosis in patients with active cancer: a multicenter cohort study. *J Thromb Haemost* 2017; 15(9):1757–63. doi: 10.1111/jth.13761.
588. Dentali F, Barco S, Pegoraro S, Di Minno MND, Mastroiacovo D, Pomerio F et al. Residual vein obstruction in patients diagnosed with acute isolated distal deep vein thrombosis associated with active cancer. *J Thromb Thrombolysis* 2018; 46(3):404–8. doi: 10.1007/s11239-018-1708-0.
589. Galanaud J-P, Sevestre M-A, Pernod G, Genty C, Richelet S, Kahn SR et al. Long-term outcomes of cancer-related isolated distal deep vein thrombosis: the OPTIMEV study. *J Thromb Haemost* 2017; 15(5):907–16. doi: 10.1111/jth.13664.
590. Henry JC, Satiani B. Calf muscle venous thrombosis: a review of the clinical implications and therapy. *Vasc Endovascular Surg* 2014; 48(5-6):396–401. doi: 10.1177/1538574414541704.
591. Kuczmik W, Wysokinski WE, Hesley GK, Vlazny DT, Houghton DE, Swanson KE et al. Calf Vein Thrombosis Comparison of Outcomes for Axial and Muscular Venous Thrombosis. *Thromb Haemost* 2021; 121(2):216–23. doi: 10.1055/s-0040-1715646.
592. Schwarz T, Buschmann L, Beyer J, Halbritter K, Rastan A, Schellong S. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis: a randomized, controlled study. *J Vasc Surg* 2010; 52(5):1246–50. doi: 10.1016/j.jvs.2010.05.094.
593. Huang X-C, Hu X-H, Wang X-R, Zhou C-X, Wang G-Y. Efficacy and safety of therapeutic anticoagulation for the treatment of isolated calf muscle vein thrombosis - a systematic review and meta-analysis. *VASA* 2016; 45(6):478–85. doi: 10.1024/0301-1526/a000569.
594. Gillet J-L, Perrin MR, Allaert FA. Short-term and mid-term outcome of isolated symptomatic muscular calf vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2007; 46(3):513-9; discussion 519. doi: 10.1016/j.jvs.2007.04.040.
595. Witmer C, Raffini L. Treatment of venous thromboembolism in pediatric patients. *Blood* 2020; 135(5):335–43. doi: 10.1182/blood.2019001847.
596. Monagle P, Cuello CA, Augustine C, Bonduel M, Brandão LR, Capman T et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv* 2018; 2(22):3292–316. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024786.
597. Male C. Anticoagulation in Pediatric Patients. *Hamostaseologie* 2022; 42(1):46–53. doi: 10.1055/a-1703-0821.
598. van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001; 139(5):676–81. doi: 10.1067/mpd.2001.118192.
599. Takemoto CM, Soshi S, Desai K, Bharaj R, Khanna A, McFarland S et al. Hospital-associated venous thromboembolism in children: incidence and clinical characteristics. *J Pediatr* 2014; 164(2):332–8. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.10.025.
600. Sabapathy CA, Djuonang TN, Kahn SR, Platt RW, Tagalakis V. Incidence Trends and Mortality from Childhood Venous Thromboembolism: A Population-Based Cohort Study. *J Pediatr* 2016; 172:175-180.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.02.017.
601. Welk B, McArthur E, Morrow SA, MacDonald P, Hayward J, Leung A et al. Association Between Gadolinium Contrast Exposure and the Risk of Parkinsonism. *JAMA* 2016; 316(1):96–8. doi: 10.1001/jama.2016.8096.
602. Mallio CA, Rovira À, Parizel PM, Quattrocchi CC. Exposure to gadolinium and neurotoxicity: current status of preclinical and clinical studies. *Neuroradiology* 2020; 62(8):925–34. doi: 10.1007/s00234-020-02434-8.
603. Röshammar D, Huang F, Albisetti M, Bomgaars L, Chalmers E, Luciani M et al. Pharmacokinetic modeling and simulation support for age- and weight-adjusted dosing of dabigatran etexilate in children with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2021; 19(5):1259–70. doi: 10.1111/jth.15277.
604. Halton J, Brandão LR, Luciani M, Bomgaars L, Chalmers E, Mitchell LG et al. Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children (DIVERSITY): a randomised, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial. *The Lancet Haematology* 2021; 8(1):e22–e33. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30368-9.
605. Kubitzka D, Willmann S, Becka M, Thelen K, Young G, Brandão LR et al. Exploratory evaluation of pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of rivaroxaban in children and adolescents: an EINSTEIN-Jr phase I study. *Thromb J* 2018; 16:31. doi: 10.1186/s12959-018-0186-0.
606. Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, Kumar R, Nurmeev I, Hege K et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Haematology* 2020; 7(1):e18–e27. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30219-4.



607. Young G, Lensing AWA, Monagle P, Male C, Thelen K, Willmann S et al. Rivaroxaban for treatment of pediatric venous thromboembolism. An Einstein-Jr phase 3 dose-exposure-response evaluation. *J Thromb Haemost* 2020; 18(7):1672–85. doi: 10.1111/jth.14813.
608. Goldenberg NA, Kittelson JM, Abshire TC, Bonaca M, Casella JF, Dale RA et al. Effect of Anticoagulant Therapy for 6 Weeks vs 3 Months on Recurrence and Bleeding Events in Patients Younger Than 21 Years of Age With Provoked Venous Thromboembolism: The Kids-DOTT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327(2):129–37. doi: 10.1001/jama.2021.23182.
609. Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, Holm MV, Maniadakis N. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 132(1):4–10. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.054.
610. Abbasi N, Balayla J, Laporta DP, Kezouh A, Abenhaim HA. Trends, risk factors and mortality among women with venous thromboembolism during labour and delivery: a population-based study of 8 million births. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289(2):275–84. doi: 10.1007/s00404-013-2923-8.
611. Linnemann B, Bauersachs R, Rott H, Halimeh S, Zotz R, Gerhardt A et al. Diagnosis of pregnancy-associated venous thromboembolism - position paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *VASA* 2016; 45(2):87–101. doi: 10.1024/0301-1526/a000503.
612. Virkus RA, Løkkegaard ECL, Bergholt T, Mogensen U, Langhoff-Roos J, Lidgaard Ø. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995-2005. A national cohort study. *Thromb Haemost* 2011; 106(2):304–9. doi: 10.1160/TH10-12-0823.
613. Abdul Sultan A, Grainge MJ, West J, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Tata LJ. Impact of risk factors on the timing of first postpartum venous thromboembolism: a population-based cohort study from England. *Blood* 2014; 124(18):2872–80. doi: 10.1182/blood-2014-05-572834.
614. Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MSV. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med* 2014; 370(14):1307–15. doi: 10.1056/NEJMoa1311485.
615. Hart C, Bauersachs R, Scholz U, Zotz R, Bergmann F, Rott H et al. Prevention of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium with a Special Focus on Women with Hereditary Thrombophilia or Prior VTE-Position Paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Hamostaseologie* 2020; 40(5):572–90. doi: 10.1055/a-1132-0750.
616. Henriksson P, Westerlund E, Wallén H, Brandt L, Hovatta O, Ekblom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ* 2013; 346:e8632. doi: 10.1136/bmj.e8632.
617. Chan W-S, Lee A, Spencer FA, Crowther M, Rodger M, Ramsay T et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: out in "LEFT" field? *Ann Intern Med* 2009; 151(2):85–92. doi: 10.7326/0003-4819-151-2-200907210-00004.
618. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, Bonis M de et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018; 39(34):3165–241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340.
619. Kline JA, Richardson DM, Than MP, Penaloza A, Roy P-M. Systematic review and meta-analysis of pregnant patients investigated for suspected pulmonary embolism in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2014; 21(9):949–59. doi: 10.1111/acem.12471.
620. Righini M, Jobic C, Boehlen F, Broussaud J, Becker F, Jaffrelot M et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: external validation of the LEFT clinical prediction rule. *Haematologica* 2013; 98(4):545–8. doi: 10.3324/haematol.2012.072009.
621. Bellesini M, Robert-Ebadi H, Combesure C, Dedionigi C, Le Gal G, Righini M. D-dimer to rule out venous thromboembolism during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2021. doi: 10.1111/jth.15432.
622. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, Ni Ainle F, van Bommel T, Bertolotti L et al. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2019; 380(12):1139–49. doi: 10.1056/NEJMoa1813865.
623. Righini M, Robert-Ebadi H, Elias A, Sanchez O, Le Moigne E, Schmidt J et al. Diagnosis of Pulmonary Embolism During Pregnancy: A Multicenter Prospective Management Outcome Study. *Ann Intern Med* 2018; 169(11):766–73. doi: 10.7326/M18-1670.
624. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos A-M, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e691S-e736S. doi: 10.1378/chest.11-2300.
625. Le Gal G, Kercret G, Ben Yahmed K, Bressollette L, Robert-Ebadi H, Riberdy L et al. Diagnostic value of single complete compression ultrasonography in pregnant and postpartum women with suspected deep vein thrombosis: prospective study. *BMJ* 2012; 344:e2635. doi: 10.1136/bmj.e2635.
626. Chan W-S, Spencer FA, Lee AYY, Chunilal S, Douketis JD, Rodger M et al. Safety of withholding anticoagulation in pregnant women with suspected deep vein thrombosis following negative serial compression ultrasound and iliac vein imaging. *CMAJ* 2013; 185(4):E194-200. doi: 10.1503/cmaj.120895.
627. Tan M, Huisman MV. The diagnostic management of acute venous thromboembolism during pregnancy: recent advancements and unresolved issues. *Thromb Res* 2011; 127:S13-S16. doi: 10.1016/S0049-3848(11)70005-6.
628. Chan W-S, Rey E, Kent NE, Corbett T, David M, Douglas MJ et al. Venous Thromboembolism and Antithrombotic Therapy in Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2014; 36(6):527–53. doi: 10.1016/s1701-2163(15)30569-7.
629. Spuentrup E, Buecker A, Stuber M, Günther RW. MR-venography using high resolution True-FISP. *Rofo* 2001; 173(8):686–90. doi: 10.1055/s-2001-16394.
630. Cantwell CP, Cradock A, Bruzzi J, Fitzpatrick P, Eustace S, Murray JG. MR venography with true fast imaging with steady-state precession for suspected lower-limb deep vein thrombosis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2006; 17(11 Pt 1):1763–9. doi: 10.1097/01.RVI.0000242502.40626.53.
631. Kaya F, Ufuk F, Karabulut N. Diagnostic performance of contrast-enhanced and unenhanced combined pulmonary artery MRI and magnetic resonance venography techniques in the diagnosis of venous thromboembolism. *Br J Radiol* 2019; 92(1095):20180695. doi: 10.1259/bjr.20180695.

632. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA* 2016; 316(9):952–61. doi: 10.1001/jama.2016.12126.
633. Wang PI, Chong ST, Kielar AZ, Kelly AM, Knoepp UD, Mazza MB et al. Imaging of pregnant and lactating patients: part 1, evidence-based review and recommendations. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198(4):778–84. doi: 10.2214/AJR.11.7405.
634. Masselli G, Brunelli R, Casciani E, Poletti E, Bertini L, Laghi F et al. Acute abdominal and pelvic pain in pregnancy: MR imaging as a valuable adjunct to ultrasound? *Abdom Imaging* 2011; 36(5):596–603. doi: 10.1007/s00261-010-9654-0.
635. Sundgren PC, Leander P. Is administration of gadolinium-based contrast media to pregnant women and small children justified? *J Magn Reson Imaging* 2011; 34(4):750–7. doi: 10.1002/jmri.22413.
636. Webb JAW, Thomsen HS, Morcos SK. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol* 2005; 15(6):1234–40. doi: 10.1007/s00330-004-2583-y.
637. Amin R, Darrah T, Wang H, Amin S. Editor's Highlight: In Utero Exposure to Gadolinium and Adverse Neonatal Outcomes in Premature Infants. *Toxicol Sci* 2017; 156(2):520–6. doi: 10.1093/toxsci/kfx013.
638. Tromeur C, van der Pol LM, Le Roux P-Y, Ende-Verhaar Y, Salaun P-Y, Leroyer C et al. Computed tomography pulmonary angiography versus ventilation-perfusion lung scanning for diagnosing pulmonary embolism during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2019; 104(1):176–88. doi: 10.3324/haematol.2018.196121.
639. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM et al. American Thoracic Society documents: an official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline--Evaluation of Suspected Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Radiology* 2012; 262(2):635–46. doi: 10.1148/radiol.11114045.
640. Tremblay E, Thérèse E, Thomassin-Naggara I, Trop I. Quality initiatives: guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation. *Radiographics* 2012; 32(3):897–911. doi: 10.1148/rg.323115120.
641. Herédia V, Altun E, Ramalho M, Campos R de, Azevedo R, Pamuklar E et al. MRI of pregnant patients for suspected pulmonary embolism: steady-state free precession vs postgadolinium 3D-GRE. *Acta Med Port* 2012; 25(6):359–67.
642. Linnemann B, Scholz U, Rott H, Halimeh S, Zotz R, Gerhardt A et al. Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism - position paper from the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *VASA* 2016; 45(2):103–18. doi: 10.1024/0301-1526/a000504.
643. Beyer-Westendorf J, Tittel L, Bistervels I, Middeldorp S, Schaefer C, Paulus W et al. Safety of direct oral anticoagulant exposure during pregnancy: a retrospective cohort study. *The Lancet Haematology* 2020; 7(12):e884–e891. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30327-6.
644. Hüttel E, Padberg S, Meister R, Beck E, Schaefer C. Pregnancy outcome of first trimester exposure to the vitamin K antagonist phenprocoumon depends on duration of treatment. *Thromb Haemost* 2017; 117(5):870–9. doi: 10.1160/TH16-11-0838.
645. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(2):146–53. doi: 10.1056/NEJMoa025313.
646. Bauersachs RM, Dudenhausen J, Faridi A, Fischer T, Fung S, Geisen U et al. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. *Thromb Haemost* 2007; 98(6):1237–45. doi: 10.1160/th07-05-0329.
647. Gándara E, Carrier M, Rodger MA. Management of pregnancy associated venous-thromboembolism: a survey of practices. *Thromb J* 2014; 12:12. doi: 10.1186/1477-9560-12-12.
648. Patel JP, Green B, Patel RK, Marsh MS, Davies JG, Arya R. Population pharmacokinetics of enoxaparin during the antenatal period. *Circulation* 2013; 128(13):1462–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003198.
649. Lindhoff-Last E, Kreutzenbeck H-J, Magnani HN. Treatment of 51 pregnancies with danaparoid because of heparin intolerance. *Thromb Haemost* 2005; 93(1):63–9. doi: 10.1160/TH04-06-0345.
650. Elsaigh E, Thachil J, Nash MJ, Tower C, Hay CRM, Bullough S et al. The use of fondaparinux in pregnancy. *Br J Haematol* 2015; 168(5):762–4. doi: 10.1111/bjh.13147.
651. Schindewolf M, Gobst C, Kroll H, Recke A, Louwen F, Wolter M et al. High incidence of heparin-induced allergic delayed-type hypersensitivity reactions in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(1):131–9. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.047.
652. Ludwig RJ, Schindewolf M, Alban S, Kaufmann R, Lindhoff-Last E, Boehncke W-H. Molecular weight determines the frequency of delayed type hypersensitivity reactions to heparin and synthetic oligosaccharides. *Thromb Haemost* 2005; 94(6):1265–9. doi: 10.1160/TH05-05-0318.
653. Gogarten W, Vandermeulen E, van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27(12):999–1015. doi: 10.1097/EJA.0b013e328333f6f6f.
654. Dempfle C-EH. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med* 2004; 350(18):1914–5. doi: 10.1056/NEJM200404293501825.
655. Linkins L-A, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e495S–e530S. doi: 10.1378/chest.11-2303.
656. Watson H, Davidson S, Keeling D. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. *Br J Haematol* 2012; 159(5):528–40. doi: 10.1111/bjh.12059.
657. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012:203–7. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.203.
658. Limmer JS, Grotegut CA, Thames E, Dotters-Katz SK, Brancaccio LR, James AH. Postpartum wound and bleeding complications in women who received peripartum anticoagulation. *Thromb Res* 2013; 132(1):e19-23. doi: 10.1016/j.thromres.2013.04.034.
659. Thomsen AJ, Greer IA. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management (Green-top guideline no. 37b). *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* 2015:1–32.
660. Harris SA, Velineni R, Davies AH. Inferior Vena Cava Filters in Pregnancy: A Systematic Review. *J Vasc Interv Radiol* 2016; 27(3):354-60.e8. doi: 10.1016/j.jvir.2015.11.024.

661. AWMF-S1-Leitlinie. Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe/ antithrombotische Medikation; 2021 [Stand: 06.11.2022]. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001-0051\\_S1\\_Rueckenmarksnahe-Regionalanaesthesien-Thrombembolieprophylaxe-antithrombotische-Medikation\\_2021-10\\_1.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-0051_S1_Rueckenmarksnahe-Regionalanaesthesien-Thrombembolieprophylaxe-antithrombotische-Medikation_2021-10_1.pdf).
662. Daei M, Khalil H, Heidari Z. Direct oral anticoagulant safety during breastfeeding: a narrative review. *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 77(10):1465–71. doi: 10.1007/s00228-021-03154-5.
663. Blondon M, Martinez de Tejada B, Glauser F, Righini M, Robert-Ebadi H. Management of high-risk pulmonary embolism in pregnancy. *Thromb Res* 2021; 204:57–65. doi: 10.1016/j.thromres.2021.05.019.
664. Martillotti G, Boehlen F, Robert-Ebadi H, Jastrow N, Righini M, Blondon M. Treatment options for severe pulmonary embolism during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2017; 15(10):1942–50. doi: 10.1111/jth.13802.
665. Hobohm L, Keller K, Valerio L, Ni Ainle F, Klok FA, Münzel T et al. Fatality rates and use of systemic thrombolysis in pregnant women with pulmonary embolism. *ESC Heart Fail* 2020; 7(5):2365–72. doi: 10.1002/ehf2.12775.
666. Herrera S, Comerota AJ, Thakur S, Sunderji S, DiSalle R, Kazanjian SN et al. Managing iliofemoral deep venous thrombosis of pregnancy with a strategy of thrombus removal is safe and avoids post-thrombotic morbidity. *J Vasc Surg* 2014; 59(2):456–64. doi: 10.1016/j.jvs.2013.07.108.
667. Bloom AI, Farkas A, Kalish Y, Elchalal U, Spectre G. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for pregnancy-related iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26(7):992–1000. doi: 10.1016/j.jvir.2015.03.001.
668. Meyer G, Planquette B. Incidental venous thromboembolism, detected by chance, but still venous thromboembolism. *Eur Respir J* 2020; 55(2). doi: 10.1183/13993003.00028-2020.
669. Carrier M, Lee AYY, Bates SM, Anderson DR, Wells PS. Accuracy and usefulness of a clinical prediction rule and D-dimer testing in excluding deep vein thrombosis in cancer patients. *Thromb Res* 2008; 123(1):177–83. doi: 10.1016/j.thromres.2008.05.002.
670. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH; 2018.
671. Carrier M, Cameron C, Delluc A, Castellucci L, Khorana AA, Lee AYY. Efficacy and safety of anticoagulant therapy for the treatment of acute cancer-associated thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2014; 134(6):1214–9. doi: 10.1016/j.thromres.2014.09.039.
672. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314(7):677–86. doi: 10.1001/jama.2015.9243.
673. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *The American Journal of Medicine* 2006; 119(12):1062–72. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.02.022.
674. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162(15):1729–35. doi: 10.1001/archinte.162.15.1729.
675. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12(4):389–96. doi: 10.1177/1076029606293692.
676. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C et al. 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* 2018; 36(20):2017–23. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034.
677. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020; 18(2):411–21. doi: 10.1111/jth.14662.
678. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med* 2020; 382(17):1599–607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103.
679. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378(7):615–24. doi: 10.1056/NEJMoa1711948.
680. van der Hulle T, den Exter PL, Kooiman J, van der Hoeven JJM, Huisman MV, Klok FA. Meta-analysis of the efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with cancer-associated acute venous thromboembolism; 2014.
681. Moik F, Posch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials; 2020.
682. Mulder FI, Bosch FTM, Young AM, Marshall A, McBane RD, Zemla TJ et al. Direct oral anticoagulants for cancer-associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis; 2020.
683. Sidahmed S, Abdalla A, Kheiri B, Bala A, Salih M, Bachuwa G et al. Anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: A comprehensive systematic review, pairwise and network meta-analysis; 2020.
684. Tao DL, Olson SR, DeLoughery TG, Shatzel JJ. The efficacy and safety of DOACs versus LMWH for cancer-associated thrombosis: A systematic review and meta-analysis; 2020.
685. Ueyama H, Miyashita H, Takagi H, Cruz C, Burger A, Briasoulis A et al. Network meta-analysis of anticoagulation strategies for venous thromboembolism in patients with cancer; 2021.
686. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer; 2021.
687. Riess H, Angelillo-Scherrer A, Alt-Epping B, Langer F, Wörmann B, Pabinger-Fasching I. Thromboembolien bei Tumorpatienten; 2020. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/thromboembolien-bei-tumorpatienten-frueher-venoese-thromboembolien-vte-bei-tumorpatienten/@@guideline/html/index.html>.

688. Beyer-Westendorf J, Klamroth R, Kreher S, Langer F, Matzdorff A, Riess H. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOAC) as an Alternative Treatment Option in Tumor-Related Venous Thromboembolism. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116(3):31–8. doi: 10.3238/arztebl.2019.0031.
689. Riess H, Prandoni P, Harder S, Kreher S, Bauersachs R. Direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: Potential for drug-drug interactions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 132:169–79. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.09.015.
690. Kandemir EA, Bayraktar-Ekincioglu A, Kilickap S. Assessment of adherence to cancer-associated venous thromboembolism guideline and pharmacist's impact on anticoagulant therapy. *Support Care Cancer* 2021; 29(3):1699–709. doi: 10.1007/s00520-020-05669-6.
691. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380(8):711–9. doi: 10.1056/NEJMoa1814468.
692. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T et al. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med* 2019; 380(8):720–8. doi: 10.1056/NEJMoa1814630.
693. Carrier M, Prandoni P. Controversies in the management of cancer-associated thrombosis. *Expert Rev Hematol* 2017; 10(1):15–22. doi: 10.1080/17474086.2017.1257935.
694. Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19; 2022.
695. Zwicker JI, Karp Leaf R, Carrier M. A meta-analysis of intracranial hemorrhage in patients with brain tumors receiving therapeutic anticoagulation. *J Thromb Haemost* 2016; 14(9):1736–40. doi: 10.1111/jth.13387.
696. Leader A, Hamulyák EN, Carney BJ, Avrahami M, Knip JJ, Rozenblatt S et al. Intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants in patients with brain metastases. *Blood Adv* 2020; 4(24):6291–7. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003238.
697. Carney BJ, Uhlmann EJ, Puligandla M, Mantia C, Weber GM, Neuberger DS et al. Intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants in patients with brain tumors. *J Thromb Haemost* 2019; 17(1):72–6. doi: 10.1111/jth.14336.
698. Falanga A, Leader A, Ambaglio C, Bagoly Z, Castaman G, Elalamy I et al. EHA Guidelines on Management of Antithrombotic Treatments in Thrombocytopenic Patients With Cancer. *Hemasphere* 2022; 6(8):e750. doi: 10.1097/HS9.0000000000000750.
699. Becattini C, Di Nisio M, Franco L, Lee A, Agnelli G, Mandalà M. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients: The dark side of the moon. *Cancer Treat Rev* 2021; 96:102190. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102190.
700. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Gross PL, Blais N et al. Clinical challenges in patients with cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus recommendations. *Curr Oncol* 2015; 22(1):49–59. doi: 10.3747/co.22.2392.
701. Carney BJ, Wang T-F, Ren S, George G, Al Homssi A, Gaddh M et al. Anticoagulation in cancer-associated thromboembolism with thrombocytopenia: a prospective, multicenter cohort study. *Blood Adv* 2021; 5(24):5546–53. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005966.
702. Ageno W, Haas S, Weitz JI, Goldhaber SZ, Turpie AGG, Goto S et al. Upper Extremity DVT versus Lower Extremity DVT: Perspectives from the GARFIELD-VTE Registry. *Thromb Haemost* 2019; 119(8):1365–72. doi: 10.1055/s-0039-1688828.
703. Isma N, Svensson PJ, Gottsäter A, Lindblad B. Upper extremity deep venous thrombosis in the population-based Malmö thrombophilia study (MATS). *Epidemiology, risk factors, recurrence risk, and mortality. Thromb Res* 2010; 125(6):e335-8. doi: 10.1016/j.thromres.2010.03.005.
704. Cote LP, Greenberg S, Caprini JA, Tafur A, Choi C, Muñoz FJ et al. Comparisons Between Upper and Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: A Review of the RIETE Registry. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017; 23(7):748–54. doi: 10.1177/1076029616663847.
705. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med* 2011; 364(9):861–9. doi: 10.1056/NEJMcp1008740.
706. Feinberg J, Nielsen EE, Jakobsen JC. Thrombolysis for acute upper extremity deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12:CD012175. doi: 10.1002/14651858.CD012175.pub2.
707. Linnemann B. Management of complications related to central venous catheters in cancer patients: an update. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40(3):382–94. doi: 10.1055/s-0034-1371005.
708. Parienti J-J, Mongardon N, Mégarbane B, Mira J-P, Kalfon P, Gros A et al. Intravascular Complications of Central Venous Catheterization by Insertion Site. *N Engl J Med* 2015; 373(13):1220–9. doi: 10.1056/NEJMoa1500964.
709. Kraaijpoel N, van Es N, Porreca E, Büller HR, Di Nisio M. The diagnostic management of upper extremity deep vein thrombosis: A review of the literature. *Thromb Res* 2017; 156:54–9. doi: 10.1016/j.thromres.2017.05.035.
710. Linnemann B, Lindhoff-Last E. Management bei katheterassoziierter Armvenenthrombose. *Zentralbl Chir* 2013; 138 Suppl 2:e86-94. doi: 10.1055/s-0032-1328098.
711. Houghton DE, Casanegra AI, Peterson LG, Cochuyt J, Hodge DO, Vlazny D et al. Treatment of upper extremity deep vein thrombosis with apixaban and rivaroxaban. *Am J Hematol* 2020; 95(7):817–23. doi: 10.1002/ajh.25820.
712. Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016; 2016(1):413–8. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.413.
713. Thiyagarajah K, Ellingwood L, Endres K, Hegazi A, Radford J, Iansavitchene A et al. Post-thrombotic syndrome and recurrent thromboembolism in patients with upper extremity deep vein thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2019; 174:34–9. doi: 10.1016/j.thromres.2018.12.012.
714. Bleker SM, van Es N, van Gils L, Daams JG, Kleinjan A, Büller HR et al. Clinical course of upper extremity deep vein thrombosis in patients with or without cancer: a systematic review. *Thromb Res* 2016; 140:S81-S88. doi: 10.1016/S0049-3848(16)30104-9.
715. Bosch FTM, Di Nisio M, Büller HR, van Es N. Diagnostic and Therapeutic Management of Upper Extremity Deep Vein Thrombosis. *J Clin Med* 2020; 9(7). doi: 10.3390/jcm9072069.
716. Spirk D, Sebastian T, Barco S, Banyai M, Beer JH, Mazzolai L et al. Clinical Outcomes of Incidental Venous Thromboembolism in Cancer and Noncancer Patients: The SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Thromb Haemost* 2021; 121(5):641–9. doi: 10.1055/s-0040-1720977.



717. Zwicker JI, Connolly G, Carrier M, Kamphuisen PW, Lee AYY. Catheter-associated deep vein thrombosis of the upper extremity in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014; 12(5):796–800. doi: 10.1111/jth.12527.
718. Constans J, Salmi L-R, Sevestre-Pietri M-A, Perusat S, Nguon M, Degeilh M et al. A clinical prediction score for upper extremity deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2008; 99(1):202–7. doi: 10.1160/TH07-08-0485.
719. Kleinjan A, Di Nisio M, Beyer-Westendorf J, Camporese G, Cosmi B, Ghirarduzzi A et al. Safety and feasibility of a diagnostic algorithm combining clinical probability, d-dimer testing, and ultrasonography for suspected upper extremity deep venous thrombosis: a prospective management study. *Ann Intern Med* 2014; 160(7):451–7. doi: 10.7326/M13-2056.
720. van Es N, Bleker SM, Di Nisio M, Kleinjan A, Beyer-Westendorf J, Camporese G et al. A clinical decision rule and D-dimer testing to rule out upper extremity deep vein thrombosis in high-risk patients. *Thromb Res* 2016; 148:59–62. doi: 10.1016/j.thromres.2016.10.019.
721. van Es N, Bleker SM, Di Nisio M, Kleinjan A, Beyer-Westendorf J, Camporese G et al. Improving the diagnostic management of upper extremity deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2017; 15(1):66–73. doi: 10.1111/jth.13536.
722. Sartori M, Cosmi B. Whole-Arm Ultrasound for Suspected Upper-Extremity Deep Venous Thrombosis in Outpatients-Reply. *JAMA Intern Med* 2015; 175(11):1871–2. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.5460.
723. Merminod T, Pellicciotta S, Bounameaux H. Limited usefulness of D-dimer in suspected deep vein thrombosis of the upper extremities. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; 17(3):225–6. doi: 10.1097/01.mbc.0000220248.04789.79.
724. Dronkers CEA, Klok FA, Huisman MV. Current and future perspectives in imaging of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2016; 14(9):1696–710. doi: 10.1111/jth.13403.
725. Naeem M, Soares G, Ahn S, Murphy TP. Paget-Schroetter syndrome: A review and Algorithm (WASPS-IR). *Phlebology* 2015; 30(10):675–86. doi: 10.1177/0268355514568534.
726. Desjardins B, Hanley M, Steigner ML, Aghayev A, Azene EM, Bennett SJ et al. ACR Appropriateness Criteria® Suspected Upper Extremity Deep Vein Thrombosis. *J Am Coll Radiol* 2020; 17(5S):S315–S322. doi: 10.1016/j.jacr.2020.01.020.
727. Baxter GM, Kincaid W, Jeffrey RF, Millar GM, Porteous C, Morley P. Comparison of colour Doppler ultrasound with venography in the diagnosis of axillary and subclavian vein thrombosis. *Br J Radiol* 1991; 64(765):777–81. doi: 10.1259/0007-1285-64-765-777.
728. Di Nisio M, van Sluis GL, Bossuyt PMM, Büller HR, Porreca E, Rutjes AWS. Accuracy of diagnostic tests for clinically suspected upper extremity deep vein thrombosis: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010; 8(4):684–92. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03771.x.
729. van Dam LF, Dronkers CEA, Gautam G, Eckerbom Å, Ghanima W, Gleditsch J et al. Detection of upper extremity deep vein thrombosis by magnetic resonance non-contrast thrombus imaging. *J Thromb Haemost* 2021. doi: 10.1111/jth.15394.
730. See TC, Patterson AJ, Hilliard NJ, Soh E, Winterbottom AP, Patterson I et al. Gadofosveset-enhanced thoracic MR venography: a comparative study evaluating steady state imaging versus conventional first-pass time-resolved dynamic imaging. *Acta Radiol* 2018; 59(4):418–24. doi: 10.1177/0284185117720856.
731. Kim H-C, Chung JW, Park JH, Yin YH, Park SH, Yoon CJ et al. Role of CT venography in the diagnosis and treatment of benign thoracic central venous obstruction. *Korean J Radiol* 2003; 4(3):146–52. doi: 10.3348/kjr.2003.4.3.146.
732. Rathbun SW, Stoner JA, Whitsett TL. Treatment of upper-extremity deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2011; 9(10):1924–30. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04466.x.
733. Karabay O, Yetkin U, Onol H. Upper extremity deep vein thrombosis: clinical and treatment characteristics. *J Int Med Res* 2004; 32(4):429–35. doi: 10.1177/147323000403200413.
734. Kovacs MJ, Kahn SR, Rodger M, Anderson DR, Andreou R, Mangel JE et al. A pilot study of central venous catheter survival in cancer patients using low-molecular-weight heparin (dalteparin) and warfarin without catheter removal for the treatment of upper extremity deep vein thrombosis (The Catheter Study). *J Thromb Haemost* 2007; 5(8):1650–3. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02613.x.
735. Prandoni P, Bernardi E, Marchiori A, Lensing AWA, Prins MH, Villalta S et al. The long term clinical course of acute deep vein thrombosis of the arm: prospective cohort study. *BMJ* 2004; 329(7464):484–5. doi: 10.1136/bmj.38167.684444.3A.
736. Montiel FS, Ghazvinian R, Gottsäter A, Elf J. Treatment with direct oral anticoagulants in patients with upper extremity deep vein thrombosis. *Thromb J* 2017; 15:26. doi: 10.1186/s12959-017-0149-x.
737. Schastlivtsev I, Lobastov K, Tsaplin S, Kanzafarova I, Barinov V, Laberko L et al. Rivaroxaban in the treatment of upper extremity deep vein thrombosis: A single-center experience and review of the literature. *Thromb Res* 2019; 181:24–8. doi: 10.1016/j.thromres.2019.07.008.
738. Porfida A, Agostini F, Giarretta I, Tonello D, Pastori D, Pignatelli P et al. Upper extremity deep vein thrombosis treated with direct oral anticoagulants: a multi-center real world experience. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50(2):355–60. doi: 10.1007/s11239-020-02044-4.
739. Martinelli I, Battaglioli T, Bucciarelli P, Passamonti SM, Mannucci PM. Risk factors and recurrence rate of primary deep vein thrombosis of the upper extremities. *Circulation* 2004; 110(5):566–70. doi: 10.1161/01.CIR.0000137123.55051.9B.
740. Muñoz FJ, Mismetti P, Poggio R, Valle R, Barrón M, Guil M et al. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry. *Chest* 2008; 133(1):143–8. doi: 10.1378/chest.07-1432.
741. Mahmoud O, Vikatmaa P, Räsänen J, Peltola E, Sihvo E, Vikatmaa L et al. Catheter-Directed Thrombolysis Versus Pharmacomechanical Thrombectomy for Upper Extremity Deep Venous Thrombosis: A Cost-Effectiveness Analysis. *Ann Vasc Surg* 2018; 51:246–53. doi: 10.1016/j.avsg.2018.01.104.
742. Guzzo JL, Chang K, Demos J, Black JH, Freischlag JA. Preoperative thrombolysis and venoplasty affords no benefit in patency following first rib resection and scalenectomy for subacute and chronic subclavian vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2010; 52(3):658–62; discussion 662–3. doi: 10.1016/j.jvs.2010.04.050.
743. Engelberger RP, Kucher N. Management of deep vein thrombosis of the upper extremity. *Circulation* 2012; 126(6):768–73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051276.



744. Kitrou PM, Steinke T, El Hage R, Ponce P, Lucatelli P, Katsanos K et al. Paclitaxel-Coated Balloons for the Treatment of Symptomatic Central Venous Stenosis in Vascular Access: Results From a European, Multicenter, Single-Arm Retrospective Analysis. *J Endovasc Ther* 2021; 28(3):442–51. doi: 10.1177/15266028211007471.
745. Kamper L, Faizy TD, Haage P. Diagnosis and treatment of insufficient dialysis vascular access. *Rofo* 2015; 187(5):360–71. doi: 10.1055/s-0034-1398826.
746. Azizi AH, Shafi I, Zhao M, Chatterjee S, Roth SC, Singh M et al. Endovascular therapy for superior vena cava syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2021; 37:100970. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100970.
747. Cho Y, Gwon DI, Ko G-Y, Ko HK, Kim JH, Shin JH et al. Covered stent placement for the treatment of malignant superior vena cava syndrome: is unilateral covered stenting safe and effective? *Korean J Radiol* 2014; 15(1):87–94. doi: 10.3348/kjr.2014.15.1.87.
748. Wenz W, Rahmzadeh M, Husfeldt K.J. Das neurovaskuläre Kompressionssyndrom der oberen Thoraxapertur: Eine wichtige Differentialdiagnose für Beschwerden im Bereich der oberen Extremität. *Dtsch Arztebl* 1998; 95(13):A-736.
749. Pacheco H, Yesenko SL, Gornik HL, Abizer S, Bartholomew JR. Venous Thoracic Outlet Syndrome Diagnosed Using Duplex Ultrasound. *Journal for Vascular Ultrasound* 2009; 33(4):184–7. doi: 10.1177/154431670903300402.
750. Lugo J, Tanious A, Armstrong P, Back M, Johnson B, Shames M et al. Acute Paget-Schroetter syndrome: does the first rib routinely need to be removed after thrombolysis? *Ann Vasc Surg* 2015; 29(6):1073–7. doi: 10.1016/j.avsg.2015.02.006.
751. Schneider DB, Dimuzio PJ, Martin ND, Gordon RL, Wilson MW, Laberge JM et al. Combination treatment of venous thoracic outlet syndrome: open surgical decompression and intraoperative angioplasty. *J Vasc Surg* 2004; 40(4):599–603. doi: 10.1016/j.jvs.2004.07.028.
752. Ponc D, Irwin D, Haire WD, Hill PA, Li X, McCluskey ER. Recombinant Tissue Plasminogen Activator (Alteplase) for Restoration of Flow in Occluded Central Venous Access Devices: A Double-Blind Placebo-Controlled Trial—The Cardiovascular Thrombolytic to Open Occluded Lines (COOL) Efficacy Trial. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2001; 12(8):951–5. doi: 10.1016/s1051-0443(07)61575-9.
753. Deitcher SR, Fesen MR, Kiproff PM, Hill PA, Li X, McCluskey ER et al. Safety and efficacy of alteplase for restoring function in occluded central venous catheters: results of the cardiovascular thrombolytic to open occluded lines trial. *J Clin Oncol* 2002; 20(1):317–24. doi: 10.1200/JCO.2002.20.1.317.
754. Yasuda H, Yamamoto R, Hayashi Y, Kotani Y, Kishihara Y, Kondo N et al. Occurrence and incidence rate of peripheral intravascular catheter-related phlebitis and complications in critically ill patients: a prospective cohort study (AMOR-VENUS study). *J Intensive Care* 2021; 9(1):3. doi: 10.1186/s40560-020-00518-4.
755. Rickard CM, Webster J, Wallis MC, Marsh N, McGrail MR, French V et al. Routine versus clinically indicated replacement of peripheral intravenous catheters: a randomised controlled equivalence trial. *The Lancet* 2012; 380(9847):1066–74. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61082-4.
756. Simin D, Milutinović D, Turkulov V, Brkić S. Incidence, severity and risk factors of peripheral intravenous cannula-induced complications: An observational prospective study. *J Clin Nurs* 2019; 28(9-10):1585–99. doi: 10.1111/jocn.14760.
757. Di Nisio M, Peinemann F, Porreca E, Rutjes AWS. Treatment for superficial infusion thrombophlebitis of the upper extremity. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (11):CD011015. doi: 10.1002/14651858.CD011015.pub2.
758. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49(1):1–45. doi: 10.1086/599376.
759. Heng SY, Yap RT-J, Tie J, McGrouther DA. Peripheral Vein Thrombophlebitis in the Upper Extremity: A Systematic Review of a Frequent and Important Problem. *The American Journal of Medicine* 2020; 133(4):473-484.e3. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.08.054.
760. Rathbun SW, Aston CE, Whitsett TL. A randomized trial of dalteparin compared with ibuprofen for the treatment of superficial thrombophlebitis. *J Thromb Haemost* 2012; 10(5):833–9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04669.x.
761. Valerio L, Zane F, Sacco C, Granziera S, Nicoletti T, Russo M et al. Patients with Lemierre syndrome have a high risk of new thromboembolic complications, clinical sequelae and death: an analysis of 712 cases. *J Intern Med* 2021; 289(3):325–39. doi: 10.1111/joim.13114.
762. Scerrati A, Menegatti E, Zamboni M, Malagoni AM, Tessari M, Galeotti R et al. Internal Jugular Vein Thrombosis: Etiology, Symptomatology, Diagnosis and Current Treatment. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(2). doi: 10.3390/diagnostics11020378.
763. Frizzelli R, Tortelli O, Di Comite V, Ghirardi R, Pinzi C, Scarduelli C. Deep venous thrombosis of the neck and pulmonary embolism in patients with a central venous catheter admitted to cardiac rehabilitation after cardiac surgery: a prospective study of 815 patients. *Intern Emerg Med* 2008; 3(4):325–30. doi: 10.1007/s11739-008-0142-2.
764. Mansour A, Saadeh SS, Abdel-Razeq N, Khozouz O, Abunasser M, Taqash A. Clinical Course and Complications of Catheter and Non-Catheter-Related Upper Extremity Deep Vein Thrombosis in Patients with Cancer. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018; 24(8):1234–40. doi: 10.1177/1076029618788177.
765. Nygren D, Elf J, Torisson G, Holm K. Jugular Vein Thrombosis and Anticoagulation Therapy in Lemierre's Syndrome—A Post Hoc Observational and Population-Based Study of 82 Patients. *Open Forum Infect Dis* 2021; 8(1):ofaa585. doi: 10.1093/ofid/ofaa585.
766. Riva N, Ageno W. Approach to thrombosis at unusual sites: Splanchnic and cerebral vein thrombosis. *Vasc Med* 2017; 22(6):529–40. doi: 10.1177/1358863X17734057.
767. Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005; 352(17):1791–8. doi: 10.1056/NEJMra042354.
768. Ropper AH, Klein JP. Cerebral Venous Thrombosis. *N Engl J Med* 2021; 385(1):59–64. doi: 10.1056/NEJMra2106545.
769. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med* 2021; 384(22):2092–101. doi: 10.1056/NEJMoa2104840.
770. AWMF-S2k-Leitlinie: Zerebrale Venen- und Sinusthrombose [AWMF-Registernummer: 030/098]; 2018.
771. Ageno W, Dentali F, Pomero F, Fenoglio L, Squizzato A, Pagani G et al. Incidence rates and case fatality rates of portal vein thrombosis and Budd-Chiari Syndrome. *Thromb Haemost* 2017; 117(4):794–800. doi: 10.1160/TH16-10-0781.

772. Smalberg JH, Arends LR, Valla DC, Kiladjian J-J, Janssen HLA, Leebeek FWG. Myeloproliferative neoplasms in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2012; 120(25):4921–8. doi: 10.1182/blood-2011-09-376517.
773. Qi X, Stefano V de, Su C, Bai M, Guo X, Fan D. Associations of antiphospholipid antibodies with splanchnic vein thrombosis: a systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(4):e496. doi: 10.1097/MD.0000000000000496.
774. Plessier A, Esposito-Farèse M, Baiges A, Shukla A, Pagan JCG, Raucourt E de et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and vascular liver disease: Eculizumab therapy decreases mortality and thrombotic complications. *Am J Hematol* 2022; 97(4):431–9. doi: 10.1002/ajh.26474.
775. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, Sut N, Caglar E, Yazici H. Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(11):2018–22. doi: 10.1093/rheumatology/keu233.
776. Qi X, Ren W, Stefano V de, Fan D. Associations of coagulation factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(11):1801-12.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.026.
777. Qi X, Stefano V de, Wang J, Bai M, Yang Z, Han G et al. Prevalence of inherited antithrombin, protein C, and protein S deficiencies in portal vein system thrombosis and Budd-Chiari syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28(3):432–42. doi: 10.1111/jgh.12085.
778. Ageno W, Riva N, Schulman S, Beyer-Westendorf J, Bang SM, Senzolo M et al. Long-term Clinical Outcomes of Splanchnic Vein Thrombosis: Results of an International Registry. *JAMA Intern Med* 2015; 175(9):1474–80. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3184.
779. Riva N, Ageno W. Cerebral and Splanchnic Vein Thrombosis: Advances, Challenges, and Unanswered Questions. *J Clin Med* 2020; 9(3). doi: 10.3390/jcm9030743.
780. Thatipelli MR, McBane RD, Hodge DO, Wysokinski WE. Survival and recurrence in patients with splanchnic vein thromboses. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(2):200–5. doi: 10.1016/j.cgh.2009.09.019.
781. Søgaard KK, Darvalics B, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. Survival after splanchnic vein thrombosis: A 20-year nationwide cohort study. *Thromb Res* 2016; 141:1–7. doi: 10.1016/j.thromres.2016.02.024.
782. Acosta S, Alhadad A, Svensson P, Ekberg O. Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. *Br J Surg* 2008; 95(10):1245–51. doi: 10.1002/bjs.6319.
783. Ageno W, Squizzato A, Togna A, Magistrali F, Mangini M, Fugazzola C et al. Incidental diagnosis of a deep vein thrombosis in consecutive patients undergoing a computed tomography scan of the abdomen: a retrospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2012; 10(1):158–60. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04565.x.
784. Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2010; 51(1):210–8. doi: 10.1002/hep.23259.
785. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016; 64(1):179–202. doi: 10.1016/j.jhep.2015.07.040.
786. Riva N, Ageno W. Clinical manifestations and imaging tools in the diagnosis of splanchnic and cerebral vein thromboses. *Thromb Res* 2018; 163:252–9. doi: 10.1016/j.thromres.2017.06.030.
787. Sturm L, Bettinger D, Klinger C, Krauss T, Engel H, Huber JP et al. Validation of color Doppler ultrasound and computed tomography in the radiologic assessment of non-malignant acute splanchnic vein thrombosis. *PLoS ONE* 2021; 16(12):e0261499. doi: 10.1371/journal.pone.0261499.
788. Björck M, Koelemay M, Acosta S, Bastos Goncalves F, Kölbel T, Kolkman JJ et al. Editor's Choice - Management of the Diseases of Mesenteric Arteries and Veins: Clinical Practice Guidelines of the European Society of Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2017; 53(4):460–510. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.01.010.
789. Franchis R de. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015; 63(3):743–52. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
790. Sharma A, Keshava SN, Eapen A, Elias E, Eapen CE. An Update on the Management of Budd-Chiari Syndrome. *Dig Dis Sci* 2021; 66(6):1780–90. doi: 10.1007/s10620-020-06485-y.
791. Tripathi D, Sunderraj L, Vemala V, Mehrzad H, Zia Z, Mangat K et al. Long-term outcomes following percutaneous hepatic vein recanalization for Budd-Chiari syndrome. *Liver Int* 2017; 37(1):111–20. doi: 10.1111/liv.13180.
792. Wang Q, Li K, He C, Yuan X, Luo B, Qi X et al. Angioplasty with versus without routine stent placement for Budd-Chiari syndrome: a randomised controlled trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2019; 4(9):686–97. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30177-3.
793. Candeloro M, Valeriani E, Monreal M, Ageno W, Riva N, Lopez-Reyes R et al. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: an individual patient data meta-analysis. *Blood Adv* 2022; 6(15):4516–23. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007961.
794. Valeriani E, Di Nisio M, Riva N, Cohen O, Porreca E, Senzolo M et al. Anticoagulant Treatment for Splanchnic Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost* 2021; 121(7):867–76. doi: 10.1055/s-0040-1722192.
795. Valeriani E, Di Nisio M, Riva N, Cohen O, Garcia-Pagan J-C, Magaz M et al. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2021; 137(9):1233–40. doi: 10.1182/blood.202006827.
796. Ghazaleh S, Beran A, Aburayyan K, Nehme C, Patel D, Khader Y et al. Efficacy and safety of anticoagulation in non-malignant portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2021; 34(1):104–10. doi: 10.20524/aog.2020.0544.
797. Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, Violi F. Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2017; 153(2):480-487.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.042.
798. Hanafy AS, Abd-Elsalam S, Dawoud MM. Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis. *Vascul Pharmacol* 2019; 113:86–91. doi: 10.1016/j.vph.2018.05.002.
799. Gupta S, Hidalgo J, Singh B, Iyer A, Yang Y, Short A et al. Usage of Direct Acting Oral Anticoagulants in Cirrhotic and Non-Cirrhotic Portal Vein Thrombosis: A Systematic Review. *Cureus* 2021; 13(8):e16922. doi: 10.7759/cureus.16922.

800. Ageno W, Beyer Westendorf J, Contino L, Bucherini E, Sartori MT, Senzolo M et al. Rivaroxaban for the treatment of noncirrhotic splanchnic vein thrombosis: an interventional prospective cohort study. *Blood Adv* 2022; 6(12):3569–78. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007397.
801. Di Nisio M, Valeriani E, Riva N, Schulman S, Beyer-Westendorf J, Ageno W. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: ISTH SSC Subcommittee Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost* 2020; 18(7):1562–8. doi: 10.1111/jth.14836.
802. Chen H, He C, Lv Y, Fan J, Tang S, Niu J et al. Long-term results of variceal bleeding management in 302 patients with chronic extrahepatic portal vein obstruction; 2020. ( Bd. 35).
803. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD et al. Association of Oral Anticoagulants and Proton Pump Inhibitor Cotherapy With Hospitalization for Upper Gastrointestinal Tract Bleeding; 2018. ( Bd. 320).
804. Shimomura A, Nagata N, Shimbo T, Sakurai T, Moriyasu S, Okubo H et al. New predictive model for acute gastrointestinal bleeding in patients taking oral anticoagulants: A cohort study; 2018. ( Bd. 33).
805. Stine JG, Shah NL, Argo CK, Pelletier SJ, Caldwell SH, Northup PG. Increased risk of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Transpl* 2015; 21(8):1016–21. doi: 10.1002/lt.24134.
806. Frappé P, Buchmuller-Cordier A, Bertolotti L, Bonithon-Kopp C, Couzan S, Lafond P et al. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community-based study. *J Thromb Haemost* 2014; 12(6):831–8. doi: 10.1111/jth.12575.
807. Bauersachs R, Gerlach HE, Heinken A, Hoffmann U, Langer F, Noppeney T et al. Management and Outcomes of Patients with Isolated Superficial Vein Thrombosis under Real Life Conditions (INSIGHTS-SVT). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021; 62(2):241–9. doi: 10.1016/j.ejvs.2021.04.015.
808. Di Minno MND, Ambrosino P, Ambrosini F, Tremoli E, Di Minno G, Dentali F. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016; 14(5):964–72. doi: 10.1111/jth.13279.
809. Blin P, Sevestre MA, Pouchain D, Gillet JL. Management and 3-month outcomes of isolated superficial vein thrombosis of the lower limb: A real-world cohort study. *Thromb Res* 2017; 157:117–9. doi: 10.1016/j.thromres.2017.07.009.
810. Decousus H, Quéré I, Presles E, Becker F, Barrellier M-T, Chanut M et al. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med* 2010; 152(4):218–24. doi: 10.7326/0003-4819-152-4-201002160-00006.
811. Galanaud J-P, Sevestre M-A, Pernod G, Kahn SR, Genty C, Terrisse H et al. Long-term risk of venous thromboembolism recurrence after isolated superficial vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2017; 15(6):1123–31. doi: 10.1111/jth.13679.
812. Nikolakopoulos KM, Kakkos SK, Papageorgopoulou CP, Tsolakis IA. Extended-Duration Treatment of Superficial Vein Thrombosis of the Lower Limbs with Tinzaparin. *Vasc Specialist Int* 2018; 34(1):1–9. doi: 10.5758/vsi.2018.34.1.1.
813. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010; 363(13):1222–32. doi: 10.1056/NEJMoa0912072.
814. Beyer-Westendorf J, Schellong SM, Gerlach H, Rabe E, Weitz JI, Jersemann K et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *The Lancet Haematology* 2017; 4(3):e105-e113. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30014-5.
815. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2:CD004982. doi: 10.1002/14651858.CD004982.pub6.
816. Cosmi B, Filippini M, Tonti D, Avruscio G, Ghirarduzzi A, Bucherini E et al. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial ThromboEmbolism and Fluxum). *J Thromb Haemost* 2012; 10(6):1026–35. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04727.x.
817. Quenet S, Laroche J-P, Bertolotti L, Quéré I, Décousus H, Becker F et al. Value of a planned compression ultrasonography after an isolated superficial vein thrombosis: results from a prospective multicentre study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 43(2):233–7. doi: 10.1016/j.ejvs.2011.11.006.
818. Duffett L, Kearon C, Rodger M, Carrier M. Treatment of Superficial Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost* 2019; 119(3):479–89. doi: 10.1055/s-0039-1677793.
819. Sullivan V, Denk PM, Sonnad SS, Eagleton MJ, Wakefield TW. Ligation versus anticoagulation: treatment of above-knee superficial thrombophlebitis not involving the deep venous system 1 1No competing interests declared. *Journal of the American College of Surgeons* 2001; 193(5):556–62. doi: 10.1016/S1072-7515(01)01043-2.
820. Dentali F, Ageno W, Becattini C, Galli L, Gianni M, Riva N et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res* 2010; 125(6):518–22. doi: 10.1016/j.thromres.2010.03.016.
821. van Es N, Bleker SM, Di Nisio M. Cancer-associated unsuspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 2014; 133:S172-S178. doi: 10.1016/S0049-3848(14)50028-X.
822. Di Nisio M, Carrier M. Incidental venous thromboembolism: is anticoagulation indicated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 2017(1):121–7. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.121.
823. Farrell C, Jones M, Girvin F, Ritchie G, Murchison JT. Undiscovered pulmonary embolism identified using multidetector computed tomography in hospital outpatients. *Clin Radiol* 2010; 65(1):1–5. doi: 10.1016/j.crad.2009.09.003.
824. Palla A, Rossi G, Falaschi F, Marconi L, Pistolesi M, Prandoni P. Is incidentally detected pulmonary embolism in cancer patients less severe? A case-control study. *Cancer Invest* 2012; 30(2):131–4. doi: 10.3109/07357907.2011.633295.
825. Sahut D'Izarn M, Caumont Prim A, Planquette B, Revel MP, Avillach P, Chatellier G et al. Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2012; 10(10):2032–8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04868.x.
826. Tholin B, Fiskvik H, Tveita A, Tsykonova G, Opperud H, Busterud K et al. Thromboembolic complications during and after hospitalization for COVID-19: Incidence, risk factors and thromboprophylaxis. *Thrombosis Update* 2022; 6:100096. doi: 10.1016/j.tru.2021.100096.
827. Font C, Farrús B, Vidal L, Caralt TM, Visa L, Mellado B et al. Incidental versus symptomatic venous thrombosis in cancer: a prospective observational study of 340 consecutive patients. *Ann Oncol* 2011; 22(9):2101–6. doi: 10.1093/annonc/mdq720.

828. den Exter PL, van der Hulle T, Hartmann IJC, Jiménez D, Klok FA, Huisman MV et al. Reliability of diagnosing incidental pulmonary embolism in cancer patients. *Thromb Res* 2015; 136(3):531–4. doi: 10.1016/j.thromres.2015.06.027.
829. Di Nisio M, Lee AYY, Carrier M, Liebman HA, Khorana AA. Diagnosis and treatment of incidental venous thromboembolism in cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015; 13(5):880–3. doi: 10.1111/jth.12883.
830. O'Connell CL, Boswell WD, Duddalwar V, Caton A, Mark LS, Vigen C et al. Unsuspected pulmonary emboli in cancer patients: clinical correlates and relevance. *J Clin Oncol* 2006; 24(30):4928–32. doi: 10.1200/JCO.2006.06.5870.
831. Perera M, Aggarwal L, Scott IA, Cocks N. Underuse of risk assessment and overuse of computed tomography pulmonary angiography in patients with suspected pulmonary thromboembolism. *Intern Med J* 2017; 47(10):1154–60. doi: 10.1111/imj.13524.
832. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020; 38(5):496–520. doi: 10.1200/JCO.19.01461.
833. Den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol* 2011; 29(17):2405–9. doi: 10.1200/JCO.2010.34.0984.
834. Donadini MP, Dentali F, Squizzato A, Guasti L, Ageno W. Unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a narrative review with pooled data. *Intern Emerg Med* 2014; 9(4):375–84. doi: 10.1007/s11739-014-1066-7.
835. van der Hulle T, den Exter PL, Planquette B, Meyer G, Soler S, Monreal M et al. Risk of recurrent venous thromboembolism and major hemorrhage in cancer-associated incidental pulmonary embolism among treated and untreated patients: a pooled analysis of 926 patients. *J Thromb Haemost* 2016; 14(1):105–13. doi: 10.1111/jth.13172.
836. Menapace LA, Peterson DR, Berry A, Sousou T, Khorana AA. Symptomatic and incidental thromboembolism are both associated with mortality in pancreatic cancer. *Thromb Haemost* 2011; 106(2):371–8. doi: 10.1160/TH10-12-0789.
837. Chan NC, Stehouwer AC, Hirsh J, Ginsberg JS, Alazzoni A, Coppens M et al. Lack of consistency in the relationship between asymptomatic DVT detected by venography and symptomatic VTE in thromboprophylaxis trials. *Thromb Haemost* 2015; 114(5):1049–57. doi: 10.1160/TH14-12-1006.
838. Hirsh J, Ginsberg JS, Chan N, Guyatt G, Eikelboom JW. Mandatory contrast-enhanced venography to detect deep-vein thrombosis (DVT) in studies of DVT prophylaxis: upsides and downsides. *Thromb Haemost* 2014; 111(1):10–3. doi: 10.1160/TH13-07-0562.
839. Barrellier M-T, Samama C-M. Analyse du rapport bénéfice/risque d'un éventuel traitement anticoagulant des thromboses veineuses profondes asymptomatiques en chirurgie orthopédique majeure. *J Mal Vasc* 2013; 38(3):178–84. doi: 10.1016/j.jmv.2013.01.002.
840. Khorana AA, Rubens D, Francis CW. Screening high-risk cancer patients for VTE: a prospective observational study. *Thromb Res* 2014; 134(6):1205–7. doi: 10.1016/j.thromres.2014.09.016.
841. Khorana AA, Francis CW, Kuderer NM, Carrier M, Ortel TL, Wun T et al. Dalteparin thromboprophylaxis in cancer patients at high risk for venous thromboembolism: A randomized trial. *Thromb Res* 2017; 151:89–95. doi: 10.1016/j.thromres.2017.01.009.
842. Loftus JR, Hu Z, Morin BR, Hobbs SK, Francis CW, Khorana AA et al. Vascular Imaging in the Asymptomatic High-risk Cancer Population: A Role for Thrombosis Screening and Therapy Management. *J Ultrasound Med* 2021. doi: 10.1002/jum.15701.
843. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007; 110(12):4123–8. doi: 10.1182/blood-2007-06-095646.
844. Schulman S. How I treat recurrent venous thromboembolism in patients receiving anticoagulant therapy. *Blood* 2017; 129(25):3285–93. doi: 10.1182/blood-2017-03-742304.
845. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2019; 173:158–63. doi: 10.1016/j.thromres.2018.02.144.
846. Rézig S, Le Mao R, Couturaud F, Lacut K, Delluc A. Incidence of Cancer after a Second Unprovoked Venous Thromboembolic Event. *Thromb Haemost* 2019; 119(3):490–5. doi: 10.1055/s-0039-1677745.
847. Arachchillage DRJ, Laffan M. What is the appropriate anticoagulation strategy for thrombotic antiphospholipid syndrome? *Br J Haematol* 2020; 189(2):216–27. doi: 10.1111/bjh.16431.
848. Petri M. Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody-positive patients. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13(1):77–80. doi: 10.1007/s11926-010-0141-y.
849. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH, Arcelus JI, Dager WE, Dunn AS et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: An American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline. *Chest* 2022; 162(5):e207–e243. doi: 10.1016/j.chest.2022.07.025.
850. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3(4):692–4. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x.
851. Bleker SM, Brekelmans MPA, Eerenberg ES, Cohen AT, Middeldorp S, Raskob G et al. Clinical impact of major bleeding in patients with venous thromboembolism treated with factor Xa inhibitors or vitamin K antagonists. *Thromb Haemost* 2017; 117(10):1944–51. doi: 10.1160/TH16-12-0946.
852. Kietai S, Ferrandis R, Godier A, Llau J, Lobo C, Macfarlane A, JR et al. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: Joint ESAIC/ESRA guidelines. *Eur J Anaesthesiol* 2022; 39(2):100–32. doi: 10.1097/EJA.0000000000001600.
853. Cuker A, Siegal D. Monitoring and reversal of direct oral anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015:117–24. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.117.
854. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380(14):1326–35. doi: 10.1056/NEJMoa1814051.
855. Enriquez A, Lip GYH, Baranchuk A. Anticoagulation reversal in the era of the non-vitamin K oral anticoagulants. *Europace* 2016; 18(7):955–64. doi: 10.1093/europace/euv030.



856. Benz AP, Xu L, Eikelboom JW, Middeldorp S, Milling TJ, Crowther M et al. Andexanet Alfa for Specific Anticoagulation Reversal in Patients with Acute Bleeding during Treatment with Edoxaban. *Thromb Haemost* 2022; 122(6):998–1005. doi: 10.1055/s-0041-1740180.
857. Pollack CV, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med* 2017; 377(5):431–41. doi: 10.1056/NEJMoa1707278.
858. Fanikos J, Murwin D, Gruenenfelder F, Tartakovsky I, França LR, Reilly PA et al. Global Use of Idarucizumab in Clinical Practice: Outcomes of the RE-VECTO Surveillance Program. *Thromb Haemost* 2020; 120(1):27–35. doi: 10.1055/s-0039-1695771.
859. Levy JH, Ageno W, Chan NC, Crowther M, Verhamme P, Weitz JI. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14(3):623–7. doi: 10.1111/jth.13227.
860. Song Y, Wang Z, Perlstein I, Wang J, LaCreta F, Frost RJA et al. Reversal of apixaban anticoagulation by four-factor prothrombin complex concentrates in healthy subjects: a randomized three-period crossover study. *J Thromb Haemost* 2017; 15(11):2125–37. doi: 10.1111/jth.13815.
861. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, Desai M, Maa J-F, Dishy V et al. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation* 2015; 131(1):82–90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013445.
862. Piran S, Khatib R, Schulman S, Majeed A, Holbrook A, Witt DM et al. Management of direct factor Xa inhibitor-related major bleeding with prothrombin complex concentrate: a meta-analysis. *Blood Adv* 2019; 3(2):158–67. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024133.
863. Bavalia R, Abdoellakhan R, Brinkman HJM, Brekelmans MPA, Hamulyák EN, Zuurveld M et al. Emergencies on direct oral anticoagulants: Management, outcomes, and laboratory effects of prothrombin complex concentrate. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; 4(4):569–81. doi: 10.1002/rth2.12336.
864. Erdoes G, Koster A, Ortmann E, Meesters MI, Bolliger D, Baryshnikova E et al. A European consensus statement on the use of four-factor prothrombin complex concentrate for cardiac and non-cardiac surgical patients. *Anaesthesia* 2021; 76(3):381–92. doi: 10.1111/anae.15181.
865. Sarode R, Milling TJ, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013; 128(11):1234–43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002283.
866. Sin JH, Berger K, Lesch CA. Four-factor prothrombin complex concentrate for life-threatening bleeds or emergent surgery: A retrospective evaluation. *J Crit Care* 2016; 36:166–72. doi: 10.1016/j.jc.2016.06.024.
867. Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Naritomi H. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res* 2002; 108(1):25–30. doi: 10.1016/s0049-3848(02)00402-4.
868. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(5):594–622. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.053.
869. Schroeder M, Hogwood J, Gray E, Mulloy B, Hackett A-M, Johansen KB. Protamine neutralisation of low molecular weight heparins and their oligosaccharide components. *Anal Bioanal Chem* 2011; 399(2):763–71. doi: 10.1007/s00216-010-4220-8.
870. Dentali F, Marchesi C, Giorgi Pierfranceschi M, Crowther M, Garcia D, Hylek E et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb Haemost* 2011; 106(3):429–38. doi: 10.1160/TH11-01-0052.
871. Hadi M, Walker C, Desborough M, Basile A, Tsetis D, Hunt B et al. CIRSE Standards of Practice on Peri-operative Anticoagulation Management During Interventional Radiology Procedures. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2021; 44(4):523–36. doi: 10.1007/s00270-020-02763-4.
872. Ker K, Roberts I, Shakur H, Coats TJ. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (5):CD004896. doi: 10.1002/14651858.CD004896.pub4.
873. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 2012; 344:e3054. doi: 10.1136/bmj.e3054.
874. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9734):23–32. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60835-5.
875. Lindhoff-Last E, Birschmann I, Kuhn J, Lindau S, Konstantinides S, Grottko O et al. Pharmacokinetics of Direct Oral Anticoagulants in Emergency Situations: Results of the Prospective Observational RADOA-Registry. *Thromb Haemost* 2022; 122(4):552–9. doi: 10.1055/a-1549-6556.
876. Milling TJ, King B, Yue P, Middeldorp S, Beyer-Westendorf J, Eikelboom JW et al. Restart of Anticoagulant Therapy and Risk of Thrombosis, Rebleeding, and Death after Factor Xa Inhibitor Reversal in Major Bleeding Patients. *Thromb Haemost* 2021; 121(8):1097–106. doi: 10.1055/a-1400-6159.
877. White RH, Brunson A, Romano PS, Li Z, Wun T. Outcomes After Vena Cava Filter Use in Noncancer Patients With Acute Venous Thromboembolism: A Population-Based Study. *Circulation* 2016; 133(21):2018–29. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020338.

**Versionsnummer:** 5.0

**Erstveröffentlichung:** 01/2002

**Überarbeitung von:** 02/2023

**Nächste Überprüfung geplant:** 02/2028



Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**