

## Editöryal Yorum / Editorial

### Akut Pulmoner Emboli Tanı ve Tedavi Kılavuzu (ESC 2014)

#### Acute Pulmonary Embolism Diagnosis and Treatment Guidelines (ESC 2014)

Dr. Leyla Elif Sade

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Venöz tromboembolizm (VTE) kardiyovasküler hastalıklar arasında miyokart enfarktüsü ve inmeden sonra en sık görülen hastalıktır. Venöz tromboemboli derin ven trombozu (DVT) ve pulmoner emboliyi (PE) kapsar ve klinik olarak belirti vermeden gelişebileceği gibi akut ve kronik süreçte ölümcül olarak da sonuçlanabilir. 2000'li yıllarda sıklığı 100000'de 100-200 olarak bildirilmektedir.<sup>[1,2]</sup> Avrupa Kardiyoloji Derneği 2008 yılında ilk olarak akut PE için tanı ve tedavi kılavuzu yayımlamıştır.<sup>[3]</sup> 2014 yılında ise yeni çalışmalar ışığında bu kılavuzu güncellemiştir.<sup>[4]</sup> Güncellenen kılavuzdaki en önemli değişiklikler risk sınıflamasındaki netleşme, risk kategorisine göre hasta yönetimi ve tedavideki yenilikler ile ilgilidir.

#### Klinik pulmoner emboli olasılığının değerlendirilmesi

Tedavi kadar VTE'yi önleyici yaklaşımlar da son derece önemlidir. Bu nedenle risk altındaki hasta grubunun iyi bilinmesi gereklidir. Yatıklılık yaratan risk faktörleri listesinin 2014'te güncellenen kılavuzda önceden kabul edilen risk faktörlerine ek olarak son üç ay içerisinde kalp yetersizliği veya atriyum fibrilasyonu nedeniyle hastanede yatış ve miyokart enfarktüsü, kalp ile ilgili risk faktörleri olarak listeye girmiştir. Ayrıca, diyabetes mellitus, hipertansiyon, otoimmün hastalıklar, kan transfüzyonları, eritropoezisi uyarıcı ajanlar, *in vitro* fertilizasyon, enfeksiyonlar, enflamatuvar bağırsak hastalığının da yatıklılık yaratan durumlar listesine eklendiği görülmektedir.

Bu kılavuz da önceki gibi, hastanın ilk başvurusundaki hemodinami durumunu ön plana çıkarmaktadır ve ilk tedavi yaklaşımının buna göre planlanması gerektiğini vurgulamaktadır. Şok tablosunda olan ya da

hipotansiyon ile gelen hastalar doğrudan yüksek risk sınıfına girmektedir. Öte yandan muhtemelen tanısız incelemelerin hassasiyetinin de artmış olmasından dolayı VTE'li hastalarda eskiye göre, dispne ve takipne gibi en çok beklenen belirtilerin daha az sıklıkta görüldüğü dikkat çekicidir. Dolayısıyla semptomsuz olup da tanı konulan hastaların sıklığı artmaktadır. Bu nedenle risk altındaki hasta grubunun iyi bilinmesi ve klinik olasılık hesaplamalarının yapılması gereklidir. Ancak klinik olasılık hesaplamaları için önceden önerilen skorlama sistemleri klinik uygulamalar için çok kolay görünmüyordu. Yeni kılavuzda bu skorlama sistemlerinin (Wells kuralı ve güncellenmiş Cenevre skoru) uygulaması daha kolay, basitleştirilmiş şekilleri önerilmektedir.<sup>[5,6]</sup> Buna göre hastalar düşük, orta, yüksek olasılıklı ya da olasılıkla PE ve PE olasılıksız olarak üç ya da iki kategoriye ayrılmaktadır. Bu skorlama sistemleri kohort çalışmalarında test edilmiştir.<sup>[7,8]</sup>

#### Tanı

Hipotansiyon veya şok tablosundaki hastalara yaklaşım bir önceki kılavuzdakinden farklı değildir.

#### Kısaltmalar:

BT	Bilgisayarlı tomografi
DVT	Derin ven trombozu
KTEPH	Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
PE	Pulmoner emboli
PESI	Pulmonary Embolism Severity Index
VTE	Venöz tromboembolizm



Bu durumda imkan varsa acil bilgisayarlı tomografi (BT) ile pulmoner anjiyografi yapılması önerilmektedir. Eğer pulmoner BT anjiyografi olanak dışı ise ekokardiyografi ile sağ ventrikül yüklenmesinin araştırılması önerilmektedir. BT yapılamadığı zaman ekokardiyografide sağ ventrikül yüklenmesi saptanmışsa, bu bulgu, acil reperfüzyon tedavisine başlanması için yeterli görülmektedir. Hipotansiyona rağmen sağ ventrikülün sağlam olması başka nedenler aranmasını gerektirir. Aynı şekilde BT anjiyografi sonucu da tanıyı teyit ettirip acil reperfüzyon tedavisine yol gösterir ya da tanıdan uzaklaştırır. Hemodinami açısından iyi durumda olan hastalarda ise ön değerlendirme skoruna göre plan yapılmalıdır. PE olasılığı düşük ve orta riskli hastalarda D-dimer testi yapılması, D-dimer sonuçları pozitif bulunursa BT anjiyografi yapılması önerilmektedir. Oysa klinik değerlendirmede PE olasılığı yüksek ya da yüksek risk söz konusu ise yalnızca pozitif sonuçlar nedeniyle D-dimer testinin yeri yoktur, doğrudan pulmoner BT anjiyografi çekilmesi önerilmektedir. Ayrıca D-dimer için sabit sınır değer yerine yaşa göre uyarlanmış sınır değerlerin (50 yaş üzerinde;  $\text{yaş} \times 10 \mu\text{g.L}^{-1}$ ) kabul edilmesi önerilmektedir çünkü D-dimer seviyelerinin yaşla yükseldiği bilinmektedir.<sup>[9]</sup> BT anjiyografide en az segmenter seviyede PE görülmesi anlamlı kabul edilir (Sınıf I). Sadece bir segmentte ya da subsegmenter seviyede pıhtı görülmesi halinde ek inceleme yapmak ve kanama riskine göre antikoagulan tedaviyi bireyselleştirmek gerekir. Pulmoner BT anjiyografi, yüksek riskli ya da PE olasılığı yüksek olan bir hastada negatif çıkarsa ek inceleme yapılması gerektiği eski kılavuzda olduğu gibi vurgulanmaktadır. Oysa perfüzyon sintigrafisinin normal bulunması tüm risk kategorilerinde tanıdan uzaklaşmak için yeterli görülmektedir (Sınıf I, kanıt düzeyi A). Öte yandan ventilasyon perfüzyon sintigrafisinin orta olasılıklı olması ya da tanısal olmaması sadece düşük riskli hastalarda tanıdan uzaklaştırır ama orta ve yüksek riskli (klinik PE olasılıklı) hastalarda tanı güçlüğüne aşmak için kompresyon ultrasonografisi yapılması gerekir. Tanısal olmayan ventilasyon perfüzyon sintigrafisi ile kompresyon ultrasonografisi normal bulunan orta ve yüksek klinik olasılıklı hastalar için ek inceleme yapılması önerilmiştir. Ön değerlendirmede klinik PE olasılığı hangi seviyede olursa olsun görüntüleme incelemelerinden birinde objektif anlamlı pozitif bulgu saptanması tanısal değer taşır. Pulmoner BT anjiyografide proksimal segmentlerde pıhtı görülmesinin pozitif öngördürücü

değeri bozuk perfüzyon sintigrafisinden daha yüksektir (Sınıf I'e karşı Sınıf IIa). Negatif pulmoner BT anjiyografisinin dışlama gücü ise normal perfüzyon sintigrafisinden daha zayıftır (Sınıf IIa'ya karşı Sınıf I). Bu veriler yeni kılavuzda daha net kanıtlarla ortaya konmaktadır.

Her ne kadar geleneksel pulmoner anjiyografi tanısal olarak uzun yıllar altın standart olarak kabul edildiyse de, taşıdığı risk karşısında, girişimsel olmayan görüntüleme yöntemleri ve risk skorlamalarının bir arada kullanılması ile elde edilen tanısal doğruluk pulmoner anjiyografi ihtiyacını hemen hemen ortadan kaldırmıştır. Bu nedenle yeni kılavuzda tanıyı teyit etmek ya da dışlamak için pulmoner anjiyografi geri plana düşmüştür (Sınıf IIb, kanıt düzeyi C). Manyetik rezonans anjiyografisi ile ilgili henüz yeterli veri bulunmadığından tanı kullanılması önerilmemektedir.

### Prognozun değerlendirilmesi

Prognozun değerlendirilmesinde yeni kılavuzda daha detaylı ve açık bir yol haritası çizildiği görülmektedir. Bunun için ilk basamakta klinik verilerin değerlendirilmesi ikinci basamakta ise biyobelirteçler ve sağ ventrikül yüklenme bulgularının değerlendirilerek risk sınıflaması yapılması önerilmektedir.

**Klinik belirteçler:** Kötü prognozun en önemli belirleyicisi olarak şok, hipotansiyon önceden beri bilinmektedir. Ancak daha yeni kayıt çalışmalarından elde edilen veriler doğrultusunda pulmoner emboli ciddiyet indeksi geliştirilmiş ve geçerliliği araştırılmıştır. Yeni kılavuz Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) veya basitleştirilmiş PESI skorlamasının kullanılmasını önermektedir<sup>[10,11]</sup> Bu skorlama sisteminde yaş, erkek cinsiyet, kanser, kronik kalp ve akciğer hastalığı, taşikardi, kan basıncı, solunum sayısı, vücut ısısı, mental durum ve arter oksijen saturasyonu risk faktörleri olarak yer almaktadır. PESI I-II veya basitleştirilmiş PESI 0 ise 30 günlük mortalite riski de  $\leq 1\%$ 'dir. PESI özellikle düşük riskli hastaları güvenli bir şekilde belirlemektedir. Basitleştirilmiş PESI  $\geq 1$  olanlarda biyobelirteçler ve görüntüleme ile sağ ventrikül yüklenme bulgularının değerlendirilerek daha detaylı risk derecelendirmesi yapılması önerilmektedir.

**Ekokardiyografi ve BT:** Eskiden beri bilindiği gibi sağ ventrikül yüklenmesi ve işlevinin bozulması ekokardiyografi ile ya da sağ ventrikül genişlemesi tomografi ile saptanabilir ve mortalite riskini öngördü-

rür. Bu konuda yeni çalışmalardan elde edilen bilgiler de önceki kılavuz bilgilerini destekler niteliktedir.<sup>[12]</sup>

**Biyobelirteçler:** Eskiden olduğu gibi prognostik değer taşıyan biyobelirteçler olarak BNP, NT-proBNP, D-dimer, troponin-I ve T ile kalp tipi yağ asit bağlayıcı protein (H-FABP) ön plana çıkmaktadır. Ancak bunların hemodinami bakımından iyi durumda olan hastalarda pozitif öngördürücü değerlerinden çok negatif öngördürücü değerlerinin yüksek olduğu bu nedenle erken taburcu edilme konusunda karar vermek için daha çok işe yarayacağı akılda tutulmalıdır. Diğer biyobelirteçlerin ise rutin kullanım için benimsenebilmesi için daha fazla klinik veriye ihtiyaç vardır.

Basitleştirilmiş PESI  $\geq 1$  olan ve bunun yanında hem pozitif biyobelirteçleri hem de sağ ventrikül yüklenmesi olan hastalar orta-yüksek risk grubunda kabul edilir ve bu hastaların hemodinami yönünden yakın takibi gereklidir, çünkü kurtarıcı reperfüzyon tedavisine ihtiyaçları olabilir. PESI'dan bağımsız olarak, biyobelirteçler ya da sağ ventrikül yüklenme bulgularından biri bile olumsuz ise bu hastalar orta-düşük risk kategorisinde yer alır ve hastanede takip edilmesi önerilir. Basitleştirilmiş PESI 0 ya da PESI I-II olan ve biyobelirteçleri negatif, sağ ventrikül işlevleri normal olan hastaların (%13-51), yeni veriler ışığında, evden takip edilebileceği belirtilmektedir.<sup>[13]</sup>

## Tedavi

Tedavi konusunda yeni kılavuz akut dönemde (ilk 5-10 gün), eskisinde olduğu gibi, subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin, subkutan fondaparinux veya intravenöz fraksiyone olmayan heparin önermektedir. Kullanılabilecek düşük molekül ağırlıklı heparinler arasında yeni olarak nadroparin yer almaktadır, ayrıca dalteparin de sadece kanser hastaları için değil PE'li tüm olgular için öneriler arasına girmiştir. Önceden beri kabul gören diğer düşük molekül ağırlıklı heparinler, enoksaparin ve tinzaparin de halen tedavide geçerliliğini korumaktadır.

Klinik olarak PE olasılığı orta ya da yüksek ise tanısal işlemler devam ederken vakit kaybetmeden parenteral yolla tedaviye başlanmalıdır ve hastaya ait özel bir durum söz konusu değilse (tekrarlayan DVT, altta yatan devam eden tetikleyici faktör vb) tedavi en az üç ay sürmelidir. Akut olarak başlanan tedaviye warfarin ile devam edilebilir. Ancak PE konusunda en önemli yeniliklerden birisi tedavi konusunda olmuş ve yeni oral antikoagülan ilaçlar (dabigatran, rivarok-

saban, apiksaban) DVT ve PE tedavisinde kullanıma girmiştir. Bir diğer ajan olan edoksaban ise onay için inceleme sürecindedir.<sup>[14-20]</sup> Yeni oral antikoagülan ajanlar etkinlik bakımından en az warfarin kadar etkili olup majör kanamalar açısından warfarinden daha güvenli gibi görünmektedir. Orta-yüksek riskli hastaların yakın takip edilmesi ve hemodinami yönünden olumsuz gelişmeler saptanırsa kurtarıcı trombolitik tedavi (Sınıf IIa, kanıt düzeyi B) uygulanması önerilmektedir. Buna alternatif olarak kanama riski yüksek ise cerrahi embolektomi (Sınıf IIb, kanıt düzeyi C) veya perkütan trombüs uzaklaştırma girişimlerinin (Sınıf IIb, kanıt düzeyi B) hasta bazında gündeme gelebileceği belirtilmiştir.

Hemodinami yönünden stabil olmayan hastalarda ise acil pulmoner reperfüzyon tedavisi gerekir ki bu durumda trombolitik ajanlar (streptokinaz, urokinaz ve rekombinan doku plazminojen aktivatörü, rTPA) kullanılmalıdır. Trombolitik tedavi konusundaki öneriler bir önceki kılavuzdakinden farklı değildir. Yine bu gruba giren hastalara yönelik düşük molekül ağırlıklı heparinler ve fondaparinux için kanıt olmadığından, fraksiyone olmayan heparin tercih edilmelidir. Sağ kalpte hareketli trombüsü olanlar için trombolitik tedavi uygulanması konusu halen tartışmalıdır çünkü mortalite riski yüksektir. Böyle hastalar cerrahi embolektomi için değerlendirilmelidir. Ayrıca trombolitik tedavi başarısız olursa ya da kontrendike ise cerrahi embolektomi düşünülmelidir. Bu son gruba giren hastalar için son yıllarda geliştirilen teknikler sayesinde perkütan yolla trombüsün uzaklaştırılması yeni kılavuzda sınıf IIa, kanıt düzeyi C olarak yer almıştır.<sup>[21,22]</sup> Öte yandan bir önceki kılavuzda deneysel veriler ışığında olumlu etki edebilecek ilaçlar olarak adı geçen inhale edilebilen prostasiklin, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri ve endotelin reseptör antagonistleri gibi pulmoner arteriyel hipertansiyona yönelik ajanların yeni kılavuzda önerilerden kalktığı dikkati çekmektedir.

Uzun süreli tedavi alması gereken ve antikoagülan tedavi almasında sakınca bulunan hastalar için önceden olduğu gibi inferiyör vena kava filtreleri önerilmektedir. Yeni kılavuzda inferiyör vena kava filtre uygulama endikasyonlarının değişmediği ancak sınıf IIb öneri düzeyinden sınıf IIa öneri düzeyine (kanı düzeyi C) yükseldiği görülmektedir.

## Tedavi süresi

Tedavi süresi önceden olduğu gibi en az üç ay ola-

rak önerilmektedir. Ancak yeni kılavuz alta yatan belirli bir neden yokken gelişen ilk PE atağından sonra kanama riski düşük olan hastalarda daha uzun süreli antikoagülan tedavinin de düşünülebileceğini bir önceki kılavuzdan daha yüksek öneri sınıfında (Sınıf IIa, kanıt düzeyi b) önermektedir. Yine uzun süreli tedavide yeni oral antikoagülanların etkin ve güvenli olduğu vurgulanmaktadır. Oral antikoagülan kullanamayan hastalarda ise aspirin tedavisinin sınıf IIb, kanıt düzeyi B ile verilebileceği yeni kılavuzda belirtilmektedir. Tedavi süresi ile ilgili öneriler bir önceki kılavuzdakinden farklı değildir.

### **Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon**

Yeni kılavuzda kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyona (KTEPH) daha geniş yer verilmiştir. Bazı çalışmalarda KTEPH'li hastaların %80'inde DVT öyküsü belirtilmişse de,<sup>[23]</sup> PE geçiren hastaların KTEPH yönünden rutin olarak taranması önerilmemektedir. Çünkü, KTEPH tekrarlayan venöz trombozlar ve bakiye pulmoner trombüsler nedeniyle olabileceği gibi pulmoner vasküler yeniden şekillenmeyi tetikleyen pek çok başka faktör ile de gelişebilmektedir. Ancak PE atağından sonra nefes darlığı devam eden hastaların KTEPH yönünden araştırılması önerilmektedir. KTEPH tanısında ekokardiyografi taramasının ardından yapılması önerilen ilk inceleme ventilasyon perfüzyon sintigrafisidir. Pulmoner BT anjiyografinin ise KTEPH'yi dışlamada yetersiz olduğu vurgulanmıştır. KTEPH için en geçerli tedavi pulmoner damar direnci ve yaş sınırlaması olmaksızın pulmoner endarterektomi olarak belirtilmektedir. Cerrahiye uygun olmayan hastalar ya da cerrahiden sonra bakiye pulmoner hipertansiyonu kalan hastalar için farmakolojik ajanlardan riosiguatin ön plana çıktığı görülmektedir (Sınıf I, kanıt düzeyi B).<sup>[24]</sup> Diğer pulmoner arteriyel hipertansiyona özgü ajanların kullanılması ise sınıf IIb öneri seviyesinde bildirilmiştir. Ayrıca cerrahi embolektomiye uygun olmayan ya da cerrahiden sonra bakiye pulmoner hipertansiyonu kalan hastalar için pulmoner balon anjiyoplasti seçilmiş hastalarda yeni bir seçenek olarak gündeme gelmiştir.<sup>[25,26]</sup> Çok disiplinli yaklaşımın önemi vurgulanmıştır.

### **Özel durumlar**

Yeni kılavuzda gebelikte gelişen PE ile ilgili önerilerde önemli bir değişiklik yoktur. Tanısal amaçlı tek başına perfüzyon sintigrafisi ya da akciğer hastalığı

olanlarda pulmoner BT anjiyografi önerilmektedir. Fetüsün bu incelemelerden alacağı radyasyonun kabul edilebilir düzeyde olduğu belirtilmektedir. Ancak yine de tanıdan uzaklaşmak ve radyasyona maruz kalma süresini azaltmak amacıyla D-dimer ve kompresyon ultrasonografisi kullanılması önerilmektedir. Hemodinami yönünden stabil olan gebelerde PE tedavisinde düşük molekül ağırlıklı heparinlerin kullanılması Sınıf I düzeyinde önerilmiştir. Toplam tedavi süresi de alta yatan başka bir hastalık yoksa en az üç ay olmalıdır.

Kanserli hastalarda venöz tromboemboli riski gerek hastalık sürecinin bir parçası olarak, gerekse kullanılan kemoterapi ajanlarının yan etkisinden ve merkezi kateterlerden dolayı çok yüksektir. Yine de tanı konulmadan rutin profilaksi, multipl miyelomada kullanılan thalidomid veya lenolidomid içeren rejimlerin uygulanması dışında önerilmemektedir. PE tanısı konan hastalarda ise tedaviye en az üç-altı ay ya da kanser iyileşene dek devam edilmesi ve düşük molekül ağırlıklı heparinlerin tercih edilmesi önerilmektedir. Öte yandan bu hastalarda kanama riski de arttığından antikoagülan verilememesi durumunda vena kava filtrelerinin düşünülebileceği belirtilmiştir.

Trombüs kaynaklı olmayan emboliler ise nadir görülmektedir, tanısı daha zordur, bireysel olarak kararlar alınmasını gerektirir, genel öneriler bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, PE ve venöz tromboembolizmin klinik sıklığı ve önemine yönelik farkındalık her geçen yıl artmaktadır. Bununla beraber tedaviyi yönlendirici klinik risk değerlendirme algoritmaları gittikçe daha net ve kolay uygulanabilir bir hale gelirken tedavi imkanları da artmaktadır.

***Yazar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.***

### **KAYNAKLAR**

1. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:370-2. [CrossRef](#)
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756-64.
3. 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;29:2276-315. [CrossRef](#)
4. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-69. [CrossRef](#)
  5. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;99:229-34.
  6. Klok FA, Mos IC, 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;168:2131-6. [CrossRef](#)
  7. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, 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;154:709-18.
  8. Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE, Büller HR, Wells PS, Perrier A, et al. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2009;101:197-200.
  9. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, 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. [CrossRef](#)
  10. 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;172:1041-6. [CrossRef](#)
  11. 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;170:1383-9.
  12. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J* 2011;32:1657-63. [CrossRef](#)
  13. Lankeit M, Konstantinides S. Is it time for home treatment of pulmonary embolism? *Eur Respir J* 2012;40:742-9. [CrossRef](#)
  14. 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;129:764-72. [CrossRef](#)
  15. 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;361:2342-52. [CrossRef](#)
  16. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97. [CrossRef](#)
  17. 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;363:2499-510.
  18. 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;369:799-808. [CrossRef](#)
  19. 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;369:1406-15. [CrossRef](#)
  20. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, 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;12:320-8. [CrossRef](#)
  21. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation* 2011;124:2139-44.
  22. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hoffmann LV. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:1431-40.
  23. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambrož D, Blanco I, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost* 2013;110:83-91. [CrossRef](#)
  24. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoepfer MM, Jansa P, Kim NH, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319-29. [CrossRef](#)
  25. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:748-55. [CrossRef](#)
  26. Inami T, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Taguchi H, et al. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:725-36. [CrossRef](#)