

Diagnostik und Behandlung der akuten Lungenembolie – Teil 1: Diagnostik und Risikostratifikation

PD Dr. med. Rolf P. Engelberger^a; PD Dr. med. Hans Stricker^b; Prof. Dr. med. Michael Nagler^c;
PD Dr. (I) Stefano Barco^d, PhD; Prof. Dr. med. Marc Righini^e; Prof. Dr. med. Nils Kucher^d

^a Abteilung für Angiologie, Kantonsspital Fribourg; ^b Regionalspital Locarno; ^c Universitätsinstitut für Klinische Chemie, Zentrum für Labormedizin, Inselspital Bern; ^d Klinik für Angiologie, Universitätsspital Zürich; ^e Division d'Angiologie et d'Hémostase, Hôpital Universitaire de Genève

Das Editorial zu dieser Artikelserie finden Sie in Ausgabe 33–34/2021 des Swiss Medical Forum auf S. 563–5. Teil 2 dieses Beitrags erscheint in der nächsten Ausgabe (3–4/2022).

1 Die verschiedenen Empfehlungen werden jeweils mit einem Grad der Empfehlung (Grad I: wird empfohlen oder ist indiziert; Grad II: sollte [Grad IIa] oder kann [Grad IIb] in Betracht gezogen werden; Grad III: wird nicht empfohlen) und dem Evidenzlevel (Level A: Daten von mehreren randomisierten klinischen Studien/Metaanalyse; Level B: Daten von einer einzelnen randomisierten oder grossen nichtrandomisierten Studien; Level C: Expertenmeinung und/oder kleinere [retrospektive] Studien oder Register) angegeben [1].



Rolf P. Engelberger

Einleitung

Wie im kürzlich publizierten Editorial von Wuillemin WA et al. erwähnt [1], hat es sich in den letzten Jahren zu einer kleinen Tradition entwickelt, dass international akzeptierte Richtlinien zur Behandlung der venösen Thromboembolie (VTE) von Schweizer Expertinnen und Experten zusammengefasst und kommentiert werden [2, 3]. Bisher wurden ausschliesslich die letztmals 2016 aktualisierten Behandlungsrichtlinien des «American College of Chest Physicians» (ACCP) kommentiert [4]. Neu möchten wir die Expertenkommentare auch auf die Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Thema der Diagnostik und Behandlung der akuten Lungenembolie (LE) erweitern [5]. Letztere haben sich weit über den europäischen Raum hinweg als Referenzwerk etabliert und sind Ende 2019 mit prominenter Schweizer Beteiligung im Autorenteam in vierter Ausgabe erschienen.¹

Auswahl der wichtigsten ESC-Empfehlungen zu Diagnostik und Risikostratifikation

1. Bei Verdacht auf eine LE wird eine diagnostische Strategie mit Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit (VTW) mittels validierter Scores oder klinischer Beurteilung empfohlen.
2. Bei ambulanten Patientinnen und Patienten oder auf der Notfallstation wird bei niedriger/mittlerer VTW die Messung der D-Dimer-Werte im Blutplasma empfohlen. Neu kann auch ein altersabhängiger oder von der klinischen VTW gemäss dem YEARS-Modell abhängiger Grenzwert angewandt werden.
3. Zur Diagnosesicherung wird bei hoher VTW oder positiven D-Dimer-Werten eine kontrastmittelver-

stärkte Computertomographie (CT) des Thorax (jedoch ohne gleichzeitige CT-Venographie der Bein- und Beckenvenen) empfohlen. Alternativ kann eine Ventilations-Perfusions-(V/P-)Szintigraphie oder neu ein V/P-SPECT («single photon emission computer tomography») durchgeführt werden.

4. Die Diagnose der subsegmentalen LE sollte durch eine/n erfahrene/n Thorax-Radiologen/in bestätigt werden, bei einer isolierten subsegmentalen LE sollte eine zusätzliche Bildgebung (z.B. Kompressionsultrasonographie der Bein- und Armvenen) zur Bestimmung des Prozederes in Betracht gezogen werden.
5. Bei hämodynamisch instabilen Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine LE wird eine Echokardiographie auf dem Notfall oder CT-Angiographie zur Diagnosestellung empfohlen.
6. Der Nachweis einer proximalen tiefen Venenthrombose (TVT) mittels Kompressionsultraschall reicht zur Diagnose einer LE aus, bei einer isolierten distalen TVT wird eine zusätzliche Bildgebung zur Diagnosesicherung der LE empfohlen.
7. Neu werden auch bei schwangeren Patientinnen sowie in der postpartalen Phase validierte diagnostische Algorithmen und bei benötigter Bildgebung entweder eine V/P-Szintigraphie oder eine CT-Angiographie empfohlen.
8. Eine initiale Risikostratifikation zur Abschätzung des frühen Mortalitätsrisiko wird bei allen Patientinnen und Patienten mit LE empfohlen.
9. Bei Nichthochrisikopatientinnen und -patienten beinhaltet die Risikostratifikation zusätzlich bildgebende und/oder Laborparameter (v.a. Troponine) als Zeichen der Rechtsherzüberlastung sowie Komorbiditäten und andere Faktoren.

Diagnostik

Die Inzidenz der VTE, die sich klinisch als TVT oder LE manifestiert, ist über die letzten Jahre stetig angestiegen, wahrscheinlich aufgrund der alternden Bevölkerung mit entsprechenden Komorbiditäten sowie einer häufigeren Verordnung diagnostischer Bildgebungen aus anderen Gründen. Gleichzeitig konnte glücklicherweise auch eine Reduktion der Todesfall- («case fatality rate») sowie der LE-assoziierten Mortalitätsrate («mortality rate») beobachtet werden [6, 7]. Ob letztere aufgrund der verbesserten Behandlungsmöglichkeiten oder durch eine Überdiagnostik kleinerer (subsegmentaler) und hämodynamisch nicht relevanter LE erklärt wird, ist jedoch noch unklar. Durch das verstärkte Bewusstsein über die VTE in der Ärzteschaft und das steigende Angebot an nichtinvasiven Bildgebungen ist jedoch die LE-Prävalenz bei Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf eine LE stark gesunken, in europäischen Studien liegt sie bei rund 10–20%, in amerikanischen Studien sogar noch tiefer [8]. Deshalb ist es wichtig, kostspielige und potentiell risikobehaftete Untersuchungen nur für selektionierte Patientinnen und Patienten durchzuführen. Die aktuellen ESC-Richtlinien empfehlen deshalb bei allen Patientinnen und Patienten mit LE-Verdacht, die VTW mittels validierter Scores oder durch klinische Beurteilung zu bestimmen (Grad IA). Die Schweizer Expertinnen und Experten empfehlen hierfür insbesondere den revidierten Geneva-Score, der für die Schweizer Population entwickelt und bestens validiert wurde. Zudem beeinflusst die VTW den Zeitpunkt des Behandlungsbeginns: Bei mittlerer oder hoher VTW sollte die Antikoagulation bereits während der weiterführenden Diagnostik begonnen werden (Grad IC).

D-Dimere und «pulmonary-embolism rule-out criteria»

Im ambulanten Setting oder auf der Notfallstation empfehlen die ESC-Richtlinien, bei Patientinnen und Patienten mit nicht hoher VTW die D-Dimere im Blutplasma zu messen, vorzugsweise mittels eines hochsensitiven Tests (Grad I A, «point-of-care» D-Dimer-Tests sind aufgrund der tieferen Sensitivität nur bei niedriger VTW angezeigt), jedoch nicht bei hoher VTW, weil ein negatives Resultat eine LE nicht mit genügender Sicherheit ausschliessen kann (Grad III A). Mit dem Alter steigen die D-Dimer-Werte an, und die diagnostische Spezifität nimmt entsprechend ab. Neu empfehlen die ESC-Richtlinien, als Alternative zum üblichen Grenzwert von 500 µg/l bei Patientinnen und Patienten ab 50 Jahren einen altersabhängigen Grenzwert anzuwenden (Grad IIa B). In einer grossen prospektiv-

Tabelle 1: PERC-Kriterien.

Bei Patienten mit einer tiefen Vortestwahrscheinlichkeit und Fehlen aller nachfolgenden Kriterien:

- Alter ≥ 50 Jahre
- Herzfrequenz ≥ 100 /min
- Sauerstoffsättigung bei Raumluft $< 95\%$
- Einseitige Beinschwellung
- Hämoptysis
- Operation/Trauma vor < 4 Wochen
- Vorherige venöse Thromboembolie
- Orale Hormoneinnahme

kann eine Lungenembolie ohne weitere Untersuchungen ausgeschlossen werden.

PERC: «pulmonary-embolism rule-out criteria».

multizentrischen Studie konnte mit einem Grenzwert \geq Alter multipliziert mit Faktor 10 bei Personen über 50 Jahre die CT-Rate signifikant reduziert werden. Insbesondere bei über 75-Jährigen konnte der Prozentsatz, bei denen eine LE dank negativer D-Dimere ausgeschlossen werden konnte, mit dem altersabhängigen Grenzwert von 6 auf 30% erhöht werden [9], was in einer erst kürzlich publizierten grossen prospektiven Studie zur praktischen Anwendung bestätigt wurde [10]. Eine weitere Alternative zum fixen oder altersabhängigen D-Dimer-Grenzwert ist ein von der klinischen VTW gemäss dem YEARS-Modell² abhängiger Grenzwert (Grad IIa B). Die Schweizer Expertinnen und Experten empfehlen jedoch in erster Linie die altersabhängigen Grenzwerte, weil eine kürzlich erschienene retrospektive Analyse von drei grossen europäischen Kohorten gezeigt hat, dass bei 6,3% der Patientinnen und Patienten mit negativen YEARS-Kriterien und einem D-Dimer-Wert von unter dem entsprechenden Grenzwert von 1000 µg/l, jedoch oberhalb des altersabhängigen Grenzwerts eine LE verpasst wurde [11].

Neu erwähnen die ESC-Richtlinien auch die «pulmonary-embolism rule-out criteria» (PERC, Tab. 1), die aufgrund der niedrigen LE-Prävalenz auf der Notfallstation entwickelt wurde, um Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die keine weiteren Abklärungen für eine allfällige LE haben müssen. Diese sollte jedoch nur bei niedriger VTW angewandt werden [12].

Bildgebung

Bei hoher VTW oder positiven D-Dimer-Werten wird die Durchführung einer kontrastmittelverstärkten CT-Angiographie des Thorax empfohlen (Grad I A), jedoch ohne gleichzeitig durchgeführte CT-Venographie der Bein- und Beckenvenen (Grad III B), da der Zusatznutzen dieser Untersuchung limitiert und die Strahlenbelastung höher ist. Die Diagnose der LE kann als gesichert angesehen werden, sofern die CT-Angiographie in

² Das YEARS-Modell beinhaltet folgende 3 Punkte zur Bestimmung der VTW: 1. Hämoptysie, 2. Zeichen einer TVT und 3. alternative Diagnose unwahrscheinlicher als eine LE. Der D-Dimer Grenzwert zum Ausschluss einer LE liegt bei Patientinnen und Patienten ohne einen dieser 3 Punkte bei < 1000 µg/l, und bei solchen mit ≥ 1 dieser Punkte bei < 500 µg/l.

den Lungensegment- oder proximaleren Lungenarterien eine Kontrastmittelaussparung zeigt (Grad I A). Neu hält auch die Problematik der subsegmentalen LE, deren klinische Relevanz weiterhin kontrovers diskutiert wird, Einzug in die ESC-Richtlinien. Aufgrund der immer leistungsfähigeren CT-Angiographie hat sich die Diagnose der subsegmentalen LE in den letzten Jahren verdoppelt (4,7 vs 9,4% mit Single- versus Multi-Detektor-CT), ohne dass sich die VTE-Rate bei nicht behandelten Patientinnen und Patienten mit negativer CT-Angiographie verändert hätte [13]. Erst nach den ESC-Richtlinien wurde ein auf der Delphi-Methode basierendes Konsensdokument publiziert, das eine genaue radiologische Definition der subsegmentalen LE vorschlägt: «Ein Kontrastmitteldefekt in einer subsegmentalen Arterie, das heisst der ersten arteriellen Astteilung einer beliebigen segmentalen Arterie, unabhängig vom Arterien Durchmesser, sichtbar in mindestens zwei aufeinanderfolgenden axialen Schichten, unter Verwendung eines CT-Scanners mit einer maximalen Kollimatorbreite von ≤ 1 mm» [14]. Aufgrund der verminderten Interobserver-Reproduzierbarkeit bei distaleren Lungenarterien und möglicherweise hohen Rate falsch positiver Resultate empfehlen die ESC-Richtlinien, dass die Diagnose der subsegmentalen LE durch eine/n erfahrene/n Thorax-Radiologen/in bestätigt werden sollte. Bei einer isolierten subsegmentalen LE sollte eine zusätzliche Bildgebung, insbesondere eine Kompressionsultrasonographie der Bein- und Armvenen, in Betracht gezogen werden (Grad IIb C). Die ESC-Richtlinien empfehlen, bei subsegmentaler LE eine Antikoagulationstherapie wie folgt: a) bei Personen mit mehreren subsegmentalen LE; b) bei Personen mit einer isolierten subsegmentalen LE, sofern sie hospitalisiert sind oder eine onkologische Erkrankung haben, oder bei assoziierter proximaler TVT. In den anderen Fällen wird eine klinische Überwachung ohne weitere Ausführungen suggeriert. Das erwähnte Delphi-Konsensdokument empfiehlt zudem, dass eine subsegmentale LE unbehandelt gelassen werden kann, sofern keiner der folgenden Faktoren vorhanden ist: vorgängige VTE, Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom, Schwangerschaft, aktives Malignom und asymptomatische oder symptomatische proximale TVT, wobei bei der Entscheidung über eine allfällige Antikoagulation dem Risiko von Blutungskomplikationen ein grösseres Gewicht als bei proximaleren LE gegeben werden sollte [14].

Wird bei einer diagnostizierten subsegmentalen LE ohne proximale TVT gegen eine Antikoagulationstherapie entschieden, empfehlen die Schweizer Expertinnen und Experten in Anlehnung an die ACCP-Richtlinien von 2016 zumindest eine serielle Duplexsonographie der proximalen Venen [3]. Letztere Richtlinien ziehen

bei Patientinnen und Patienten mit hohem VTE-Rezidivrisiko, mit schlechter kardiopulmonaler Reserve oder schwerer Dyspnoe ohne andere Erklärung und niedrigem Blutungsrisiko ebenfalls eine Antikoagulation in Betracht [3, 4]. Bessere Daten zum Management der subsegmentalen LE werden aktuell durch zwei randomisierte internationale Multizenterstudien mit grosser Schweizer Beteiligung erhofft (NCT01455818, NCT04263038).

Als Alternative zur CT-Angiographie empfehlen die ESC-Richtlinien die V/P-Szintigraphie (Grad I A). Die Resultate der V/P-Szintigraphie sollten gemäss ESC-Richtlinien in einer der folgenden drei Kategorien angegeben werden: a) *normal* – eine LE kann dabei ohne weitere Abklärungen ausgeschlossen werden (Grad I A); b) *hohe Wahrscheinlichkeit für eine LE* – diagnostisch für eine LE bei den meisten Patientinnen und Patienten (Grad IIa B); und c) *nicht-diagnostisch*. Letztere Kategorie wird leider in neueren Serien in bis zu 50% der Fälle angegeben [15], wobei die ESC-Richtlinien bei Patientinnen und Patienten mit nicht diagnostischer V/P-Szintigraphie in Kombination mit einer tiefen VTW und einem negativen proximalen Kompressionsultraschall empfehlen, eine LE als ausgeschlossen zu betrachten (Grad Ia B). Im Vergleich zur planaren V/P-Szintigraphie kann die Rate der nicht diagnostischen Resultate durch die V/P-SPECT auf weniger als 3% reduziert werden, bei einer Sensitivität und Spezifität von über 90% [16], weshalb die ESC-Richtlinien neuerdings die V/P-SPECT für die Diagnose der LE in Betracht ziehen (Grad IIb B). Im Vergleich zur CT-Angiographie brauchen die V/P-Szintigraphie und V/P-SPECT kein Röntgenkontrastmittel und haben eine leicht niedrigere effektive Strahlendosis (ca. 2 mSv versus 3–10 mSv), dafür ist die CT-Angiographie fast überall schnell erhältlich und hilft auch beim Stellen allfälliger Alternativdiagnosen. Von einer Angiographie mittels Magnetresonanztomographie wird aufgrund der ungenügenden Sensitivität und Spezifität weiterhin abgeraten (Grad III A).

Die meisten LE haben ihren Ursprung in einer tiefen Beinvenenthrombose und in 30–50% der Fälle mit bestätigter LE konnte mittels Kompressionsultraschall der Beinvenen eine TVT nachgewiesen werden. Gemäss einer neueren Metaanalyse hat der Kompressionsultraschall der proximalen Beinvenen eine sehr hohe Spezifität (96%) bei einer niedrigen Sensitivität (41%), wobei die Sensitivität bei Personen mit klinischen Zeichen oder Symptomen einer TVT höher ist. Die ESC-Richtlinien empfehlen deshalb, dass bei Verdacht auf eine LE der Nachweis einer proximalen TVT mittels Kompressionsultraschall zur Diagnose einer LE ausreicht (Grad I A), was beispielsweise bei Patientinnen und Patienten mit Kontrastmittelallergie, im

Schockraum oder bei Schwangeren von grossem Nutzen sein kann. Bei einer isolierten distalen TVT sollte hingegen eine weiterführende Diagnostik zum Nachweis der LE durchgeführt werden (Grad IIa B). Wird der Nachweis einer proximalen TVT zur Bestätigung einer LE verwendet, sollte trotzdem eine Risikostratifizierung ausgeführt werden, um ein risikoangepasstes Management zu ermöglichen (Grad IIa C). Die Schweizer Expertinnen und Experten möchten in Anlehnung an die ESC-Konsensudokumente zur Behandlung der TVT ergänzen, dass eine Ultraschalluntersuchung der Beinvenen bei allen Patientinnen und Patienten mit LE innerhalb der ersten Tage nach Diagnose als Referenz sinnvoll sein kann [17, 18]. Dies ist unter anderem äusserst hilfreich bei Verdacht auf ein TVT-Rezidiv und möglicherweise zur Risikoreduktion eines postthrombotischen Syndroms. Zudem kann eine gleichzeitige TVT als unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte frühe Mortalität möglicherweise die Risikostratifizierung beeinflussen [19].

Die Echokardiographie hat zur Diagnostik der LE in speziellen Situationen ebenfalls ihren Stellenwert. Bei hämodynamisch instabilen Patientinnen und Patienten mit Verdacht auf LE kann das Fehlen von echokardiographischen Zeichen der Rechtsherzüberlastung oder -dysfunktion eine LE als Ursache für die Instabilität praktisch ausschliessen, während das Vorhandensein dieser echokardiographischen Zeichen oder Visualisierung eines Thrombus in den rechten Herzkammern bei solchen Patientinnen und Patienten eine notfallmässige Reperfusionstherapie rechtfertigt. Ansonsten ist die Echokardiographie ein wichtiges Mittel zur Risikostratifizierung.

Diagnostik der Lungenembolie in der Schwangerschaft

In der neuen Ausgabe erhält das Thema «Schwangerschaft und LE» einen grösseren Stellenwert, was sicherlich auch mit dem Erscheinen mehrerer interessanter Studien zu tun hat. Das VTE-Risiko nimmt während der Schwangerschaft kontinuierlich zu und ist in der postpartalen Phase am höchsten. Obwohl das Risiko einer VTE während der Schwangerschaft insgesamt relativ tief ist, kann das Risiko bei Patientinnen mit In-vitro-Fertilisation, Adipositas, vorheriger VTE, Totgeburten, Präeklampsie, nachgeburtlichen Blutungen oder Kaiserschnittgeburt deutlich ansteigen. Die Diagnose einer LE ist bei Schwangeren besonders schwierig, weil viele Symptome mit denjenigen einer normalen Schwangerschaft überlappen. Entsprechend liegt die Rate von bestätigten LE bei Schwangeren mit Verdacht auf eine LE bei nur gerade 2–7% [20, 21]. In einer in der Schweiz und Frankreich durchgeführten pro-

spektiven Managementstudie bei Schwangeren wurde die VTW mittels revidiertem Geneva-Score bestimmt und bei nicht hoher VTW die D-Dimere gemessen. Bei hoher VTW oder positiven D-Dimeren wurde eine beidseitige Kompressionsultrasonographie der Beinvenen und bei Abwesenheit einer proximalen TVT zusätzlich eine CT-Angiographie des Thorax durchgeführt, die ihrerseits bei unklarem Befund noch mit einer V/P-Szintigraphie ergänzt wurde. Bei 99% der insgesamt 395 eingeschlossenen Schwangeren war die VTW niedrig oder intermediär und in 11,7% der Fälle konnte eine LE mittels negativer D-Dimer-Werte von unter 500 µg/l ausgeschlossen werden (im ersten Trimester 25%, im zweiten Trimester 11% und im dritten Trimester nur noch 4,2%). Eine proximale TVT fand sich in 2% der getesteten Patientinnen, weshalb letztlich bei rund 87% der Patientinnen eine CT-Angiographie gemäss Protokoll indiziert war. Der Algorithmus erwies sich als sehr sicher, ohne weitere VTE im dreimonatigen Follow-up [20].

In einer weiteren Managementstudie mit Schwangeren wurden eine Messung der D-Dimere und eine Evaluation der drei Punkte des YEARS-Modells durchgeführt. Bei Zeichen einer TVT erfolgte zusätzlich eine Kompressionsultrasonographie der Beinvenen und bei negativem Ultraschall und positiven D-Dimeren eine CT-Angiographie des Thorax. Das Spannende dieser Studie war die Abhängigkeit des D-Dimer-Grenzwertes zum Ausschluss einer LE vom YEARS-Modell: <1000 µg/l wenn keiner der drei Punkte des YEARS-Modells positiv war und bei allen anderen Patientinnen bei den üblichen <500 µg/l. Auch dieser Algorithmus erwies sich als sehr sicher und auf eine CT-Angiographie konnte bei 39% der Patientinnen verzichtet werden (bei 65% im ersten Trimester und bei 32% im dritten Trimester) [21]. Die ESC-Richtlinien empfehlen deshalb, bei schwangeren Patientinnen sowie in der postpartalen Phase eine formale diagnostische Evaluation mit einem der validierten Algorithmen (Grad I B), mit Bestimmung der VTW und D-Dimer-Messung (Grad IIa B) sowie Kompressionsultrasonographie der Beinvenen, insbesondere bei Symptomen einer TVT (Grad IIa B). Betreffend der Strahlenexposition wird vermerkt, dass diese für den Fetus sowohl bei der CT-Angiographie wie auch bei der V/P-Szintigraphie weit unter der gefährlichen Schwelle liegt. Im Vergleich zur V/P-Szintigraphie ist die Strahlenbelastung für das mütterliche Brustgewebe bei der CT-Angiographie leicht erhöht (3–10 mGy versus <2 mGy), jedoch scheint der Effekt auf das mütterliche Brustkrebsrisiko bei der modernen CT-Angiographie vernachlässigbar klein zu sein. Die ESC-Richtlinien empfehlen deshalb, bei benötigter Bildgebung entweder eine V/P-Szintigraphie oder eine CT-Angiographie

durchzuführen, letztere ist bei anormalem Röntgen-Thorax erste Wahl (Grad IIa C).

Risikostratifikation

Die Risikostratifizierung bei Patientinnen und Patienten mit LE dient dazu, das frühe Mortalitätsrisiko abzuschätzen, um entsprechend eine risikoadaptierte Behandlung einzuleiten. Die initiale Risikostratifizierung beginnt bereits beim ersten Kontakt mit der Patientin / dem Patienten und basiert auf den klinischen Zeichen und Symptomen der hämodynamischen Instabilität, um Personen mit einem hohen frühen Mortalitätsrisiko zu identifizieren (Grad I B). Neu definieren die ESC-Richtlinien die klinischen Kriterien der hämodynamischen Instabilität bei Patientinnen und Patienten mit LE (Tab. 2), und Personen mit diesen Kriterien werden als *Hochrisiko*-Patienten eingeteilt (Grad I B). Für die übrigen Patientinnen und Patienten ohne hämodynamische Instabilität wird eine feinere Risikostratifikation in *Intermediärrisiko*- und *Niedrigrisiko*-LE empfohlen (Grad I B). Hierfür werden zwei Arten von prognostischen Kriterien angewandt: 1. Die Beurteilung des Schweregrades der LE aufgrund klinischer, bildgebender oder Laborparameter als Zeichen der Rechtsherzüberlastung; und 2. Komorbiditäten und andere Faktoren, welche die Prognose negativ beeinflussen können.

Bei Nichthochrisiko-LE empfehlen die ESC-Richtlinien primär die Evaluation der direkten oder indirekten Zeichen einer Rechtsherzbelastung sowie die Benutzung eines validierten Scores, vorzugsweise des «pulmonary embolism severity index» (PESI) in seiner originalen oder vereinfachten Form (sPESI), um die Patientinnen und Patienten in *Intermediärrisiko*- und *Niedrigrisiko*-LE zu unterteilen (Grad IIa B) (Abb. 1). Eine Alternative zu den PESI-Scores sind die Hestia-Kriterien (Tab. 3), die als Checkliste verschiedene Aspekte des LE-Schweregrades, Komorbiditäten und die Möglichkeit der ambulanten Behandlung beinhalten [22].

Bildgebung

Bildgebende Zeichen der Rechtsherzüberlastung und -dysfunktion werden ebenfalls zur Risikostratifikation empfohlen (Grad IIa B) und bei Vorhandensein dieser bildgebenden Zeichen werden die Patientinnen und Patienten zu der *Intermediär*-Risikogruppe gezählt. Bereits bei der zur Diagnostik durchgeführten CT-Angiographie können eine Vergrößerung des rechten im Vergleich zum linken Ventrikel (RV/LV-Ratio) oder ein Kontrastmittelreflux in die Vena cava inferior beurteilt werden. Gemäss einer neueren Metaanalyse ist ein RV/LV-Ratio von ≥ 1 mit einer erhöhten Gesamt- («odds ratio» [OR] 2,5) und LE-verursachten (OR 5) Mortalität und ein Kontrastmittelreflux in die Vena cava inferior mit einer erhöhten Gesamtmortalität (OR 2,2) innerhalb der ersten 30 Tage nach LE-Diagnose assoziiert [23]. Bei der Echokardiographie zeigen sich in rund 25% der Fälle mit akuter LE Zeichen der Rechtsherzdysfunktion [24]. Zur Risikostratifikation werden in erster Linie die RV/LV-Ratio von ≥ 1 und eine «tricuspid annular plane Systolic excursion» (TAPSE) von ≤ 16 mm benutzt, die beide mit erhöhter Mortalität assoziiert sind, jedoch insgesamt einen tiefen (<10%) positiven Vorhersagewert für die frühe Mortalität aufweisen. Nichtsdestotrotz wird die Echokardiographie als wichtiges Instrument für die Risikostratifizierung betrachtet und ist auch nützlich für allfällige Verlaufskontrollen. Zudem erlaubt die Echokardiographie die Diagnostizierung eines Rechts-Links-Shunts durch ein offenes Foramen ovale oder eines Rechtsherzthrombus, beides assoziiert mit einem erhöhtem Mortalitätsrisiko.

Biomarker

Die zur Risikostratifikation eingesetzten Labor-Biomarker zeigen entweder eine Myokardläsion (z.B. Troponin; «heart-type fatty acid-binding protein» [H-FABP]) oder eine Rechtsherzüberlastung (z.B. «B-type natriuretic peptide» [BNP]³, N-terminal (NT)-proBNP) an. Unter den Biomarkern haben aktuell die Troponine den grössten Stellenwert, da sie bisher als einzige in Kombination mit den echographischen (oder CT-angiographischen) Zeichen der Rechtsherzüberlastung in einer ran-

Tabelle 2: Definition der hämodynamischen Instabilität bei Patientinnen/Patienten mit Lungenembolie gemäss Richtlinien der «European Society of Cardiology» (ESC) (1 der folgenden 3 klinischen Manifestationen).

| Herzkreislaufstillstand | Obstruktiver Schock | Persistierende Hypotension |
|--|---|---|
| Notwendigkeit der kardiopulmonalen Reanimation | – Systolischer Blutdruck von <90 mm Hg oder Benötigung von Vasopressoren, um einen systolischen Blutdruck von ≥ 90 mm Hg trotz adäquaten Volumenzustandes zu erreichen, und – Endorgan-Hypoperfusion (Veränderung des Mentalstatus, feucht-kalte Haut, Oligurie/Anurie, erhöhte Laktatwerte) | Systolischer Blutdruck <90 mm Hg oder systolischer Blutdruckabfall von ≥ 40 mm Hg während ≥ 15 min und nicht durch Arrhythmie, Hypovolämie oder Sepsis verursacht |

³ Bei Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Sacubitril/Valsartan (Entresto®) sollten die BNP-Werte nicht zur Risikostratifikation verwendet werden, da der Abbau von BNP (jedoch nicht von NT-proBNP) durch Sacubitril gehemmt wird.

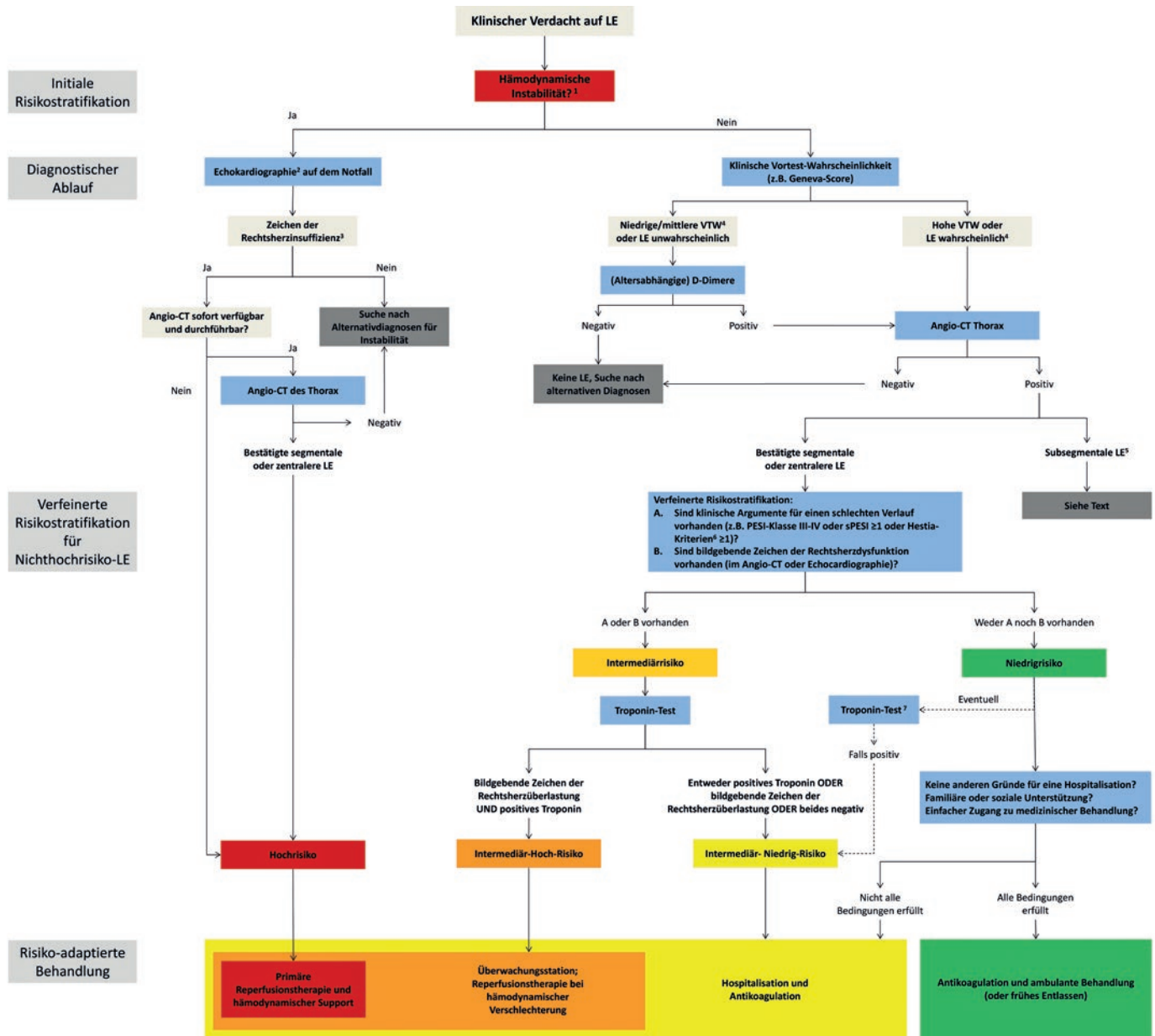


Abbildung 1: Algorithmus zum Vorgehen bei klinischem Verdacht auf eine Lungenembolie (modifiziert nach [5]).

- 1 Definition gemäss ESC der hämodynamischen Instabilität, siehe Text.
 - 2 Alternative: bilateraler Kompressionsultraschall mit Fragestellung nach proximaler tiefer Venenthrombose.
 - 3 In der Notfallsituation mit Verdacht auf eine Hochrisiko-LE bezieht sich der Befund vor allem auf eine erhöhte RV/LV-Ratio von >1.
 - 4 Bei mittlerer/hoher VTW Beginn der Antikoagulation bereits während der Diagnostik.
 - 5 Die Diagnose der subsegmentalen LE sollte von einem/r erfahrenen Thorax-Radiologen/in bestätigt werden.
 - 6 Für die Hestia-Kriterien siehe Text.
 - 7 Patientinnen/Patienten mit PESI-Klasse I–II oder sPESI von 0 Punkten, jedoch mit positiven Labor-Biomarkern sollten auch in die Intermediär-Niedrig-Risikokategorie eingeteilt werden, da sie wahrscheinlich keine Kandidatinnen/Kandidaten für eine ambulante Therapie sind.
- CT: Computertomographie; ESC: «European Society of Cardiology»; LE: Lungenembolie; LV: linker Ventrikel; PESI: «pulmonary embolism severity index»; RV: rechter Ventrikel; sPESI: «simplified PESI»; VTW: Vortestwahrscheinlichkeit.

domisierten Managementstudie untersucht wurden [25]. Bei LE-Patientinnen und -Patienten finden sich in rund 30% (bei konventionellem Troponin-Assay) bis 60% (bei hochsensitivem Troponin-Assay) der Fälle positive Troponin-Werte, die mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind, jedoch einen niedrigen positiven Vorhersagewert für die frühe Mortalität aufweisen. Da-

für haben sowohl hochsensitive Troponine wie auch BNP/NT-proBNP einen hohen negativen Vorhersagewert für einen schlechten klinischen Verlauf. Für Patientinnen und Patienten mit einer *Hochrisiko*-LE ist die Messung der Labor-Biomarker nicht notwendig, da sie keinen Einfluss auf die sofortige Behandlungsstrategie haben. Bei solchen mit einer *Intermediärrisiko*-LE er-

Tabelle 3: Hestia-Ausschlusskriterien für eine ambulante LE-Therapie.

| |
|--|
| Ist die Patientin / der Patient hämodynamisch instabil? |
| Ist eine Thrombolyse oder Embolektomie notwendig? |
| Besteht eine aktive Blutung oder ein hohes Blutungsrisiko? |
| Wird eine Sauerstoffgabe von >24 Stunden für eine Sauerstoffsättigung >90% benötigt? |
| Wurde die LE unter therapeutischer Antikoagulation diagnostiziert? |
| Bestehen starke Schmerzen, die eine i.v. Gabe von Schmerzmitteln von >24 Stunden benötigt? |
| Gibt es medizinische oder soziale Gründe, die für eine Hospitalisation sprechen (Infektion, Krebserkrankung, keine Unterstützung)? |
| Liegt eine Kreatinin-Clearance von <30 ml/min vor? |
| Besteht eine schwere Lebererkrankung? |
| Ist die Patientin schwanger? |
| Hatte die Patientin / der Patient eine dokumentierte heparininduzierte Thrombozytopenie? |

LE: Lungenembolie.

laubt die Messung der Troponine die Einteilung in eine *Intermediär-Hoch*-Risikogruppe (Bildgebende Zeichen der Rechtsherzüberlastung und positives Troponin) oder *Intermediär-Niedrig*-Risikogruppe (entweder positives Troponin oder bildgebende Zeichen der Rechtsherzüberlastung oder beides negativ).

Ob die Messung der Labor-Biomarker bei Patientinnen und Patienten mit einem negativen klinischen Score (PESI, sPESI oder Hestia) notwendig ist, bleibt aktuell unklar. Jedoch zeigte eine 2019 publizierte Metaanalyse mit mehr als 3000 Personen, die aufgrund eines negativen klinischen Scores als Niedrigrisiko-LE eingeschätzt wurden, dass die 30-Tage Gesamtmortalität bei positiven Troponin-Werten (3,8 vs 0,5%, OR 6,25) oder bildgebenden Zeichen der Rechtsherzüberlastung (1,8 vs 0,2%, OR 4,19) deutlich erhöht war [26]. Diese Ergebnisse sind durch eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse mit individuellen Patientendaten von mehr

als 5000 Personen bestätigt worden [27]. Die Schweizer Expertinnen und Experten sind deshalb der Meinung, dass eine Troponin-Messung oder zumindest die Integration der bildgebenden Zeichen der Rechtsherzüberlastung sinnvoll ist, und bei positiven Werten die Personen als Intermediärrisiko-Patientinnen und -Patienten zu betrachten. Die in der Abbildung 1 zusammengefassten Risikokategorien der ESC-Richtlinien haben einen direkten Einfluss auf die Behandlungsstrategie, die in einem zweiten Teil dieser Expertenkommentare über Therapie und Nachsorge erläutert werden [28].

Disclosure Statement

Die Kommentare von Schweizer Expertinnen und Experten wurden durch die Firmen Bayer (Schweiz) AG, Pfizer und Sanofi-Aventis (Schweiz) AG mit einem «unrestricted educational grant» unterstützt. R.P. Engelberger erhielt Speaker-Honorare oder Entschädigungen für Teilnahme an Advisory Boards von Bayer HealthCare, Daiichi Sankyo und Sanofi-Aventis; M. Nagler erhielt Forschungsbeiträge von Bayer Healthcare und Vortragshonorare von Bayer Healthcare und Daiichi Sankyo. H. Stricker erhielt Entschädigungen für Teilnahme an Advisory Boards von Bayer HealthCare, Boehringer-Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Daiichi Sankyo und Sanofi-Aventis. S. Barco erhielt Forschungsbeiträge und Speaker-Honorare von Bayer HealthCare; Forschungsbeiträge von Sanofi, Boston Scientific, Bentley und Concept Medical; Speaker Honorare von LeoPharma und BTG, Boston Scientific und Concept Medical; Beraterhonorare von INARI und Boston Scientific; Teilnahme an Data Safety Monitoring Board oder Advisory Board (COBRRA trial [ITT]); Unterstützung für die Teilnahme an Sitzungen und/oder Reisen von Daiichi Sankyo. M. Righini erhielt Forschungsbeiträge und Speaker-Honorare von Bayer HealthCare, Bristol Myers Squibb, Pfizer, Biomérieux, Daiichi-Sankyo und Sanofi-Aventis. N. Kucher erhielt Forschungsbeiträge und Speaker-Honorare von Bayer HealthCare, Bristol Myers Squibb, Pfizer und Sanofi-Aventis.

Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smfm.2022.08930>.

Korrespondenz:
PD Dr. med.
Rolf Peter Engelberger
HFR Fribourg - Hôpital
Cantonal
Case postale
CH-1708 Fribourg
[rolf.engelberger\[at\]h-fr.ch](mailto:rolf.engelberger[at]h-fr.ch)