

Abklärung bei Verdacht auf eine Lungenembolie sollte einem validierten Algorithmus folgen

Update Diagnose und Therapie der Lungenembolie

Die Lungenembolie ist zusammen mit der tiefen Beinvenenthrombose die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung nach dem Herzinfarkt und dem Schlaganfall und hat eine relevante Morbidität und Mortalität zur Folge. In diesem Artikel beschreiben wir die Grundlagen und die Neuerungen in Diagnostik und Therapie der Lungenembolie. Die Empfehlungen dieses Artikels basieren auf den Richtlinien der American College of Chest Physicians (ACCP) und der European Society of Cardiology (ESC) (1, 2).

L'embolie pulmonaire est avec la thrombose veineuse profonde, la troisième maladie cardiovasculaire la plus fréquente après un infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral avec une conséquence pertinente de morbidité et de mortalité. Dans cet article, nous décrivons les bases et ce qui est nouveau dans le diagnostic et le traitement de l'embolie pulmonaire. Les recommandations de cet article sont basées sur les lignes directrices de l'American College of Chest Physicians (ACCP) et la Société européenne de cardiologie (ESC) (1, 2).

Diagnose der Lungenembolie

Die klinischen Zeichen einer Lungenembolie sind plötzliches Auftreten von Atemnot oder die Verschlechterung einer vorbestehenden Atemnot, eine Tachykardie oder Tachypnoe, eine Synkope oder Schwindel aufgrund von einer arteriellen Hypotension, Hämoptysen oder Thoraxschmerzen. Zudem haben die Hälfte bis zwei



Dr. med. Tobias Tritschler
Bern



Prof. Dr. med. Drahomir Aujesky
Bern

Drittel der Patienten mit einer Lungenembolie zeitgleich eine tiefe Beinvenenthrombose, welche ungefähr in einem Viertel der Fälle symptomatisch ist. Insgesamt sind die Symptome zu unspezifisch, um alleine aufgrund der klinischen Manifestation die Diagnose einer Lungenembolie zu stellen, sodass die Abklärung bei ambulanten Patienten ohne Krebs nach dem Stellen der Verdachtsdiagnose einem validierten Algorithmus folgen sollte (Abb. 1).

Bei hämodynamisch instabilen Patienten, definiert als systolischer Blutdruck unter 90 mm Hg, mit Verdacht auf eine Lungenembolie soll unmittelbar eine computertomographische (CT-)Angiographie oder sollte dies unmöglich sein, eine transthorakale Echokardiographie am Patientenbett erfolgen. Bei allen anderen Patienten kann

TAB. 1 Revised Geneva Score			
	Punkte der Originalversion	Punkte der vereinfachten Version	
Herzfrequenz ≥ 95 Schläge pro Minute	+5	+2	
Herzfrequenz 75–94 Schläge pro Minute	+3	+1	
Schmerzhaftes Palpation der unteren Extremität und einseitiges Beinödem	+4	+1	
Einseitiger Beinschmerz	+3	+1	
Frühere Lungenembolie oder Beinvenenthrombose	+3	+1	
Aktive Krebserkrankung	+2	+1	
Hämoptysen	+2	+1	
Operation oder Knochenfraktur innerhalb der letzten 4 Wochen	+2	+1	
Alter > 65 Jahre	+1	+1	

Originalversion: < 4 Punkte = tiefe Vortestwahrscheinlichkeit (Prävalenz einer LE 9%), 4–10 Punkte = mittlere Vortestwahrscheinlichkeit (Prävalenz einer LE 28%), > 10 Punkte = hohe Vortestwahrscheinlichkeit (Prävalenz einer LE 72%)
 Vereinfachte Version: < 2 Punkte = tiefe Vortestwahrscheinlichkeit (Prävalenz einer LE 8%), 2–5 Punkte = mittlere Vortestwahrscheinlichkeit (Prävalenz einer LE 29%), > 5 Punkte = hohe Vortestwahrscheinlichkeit (Prävalenz einer LE 64%)

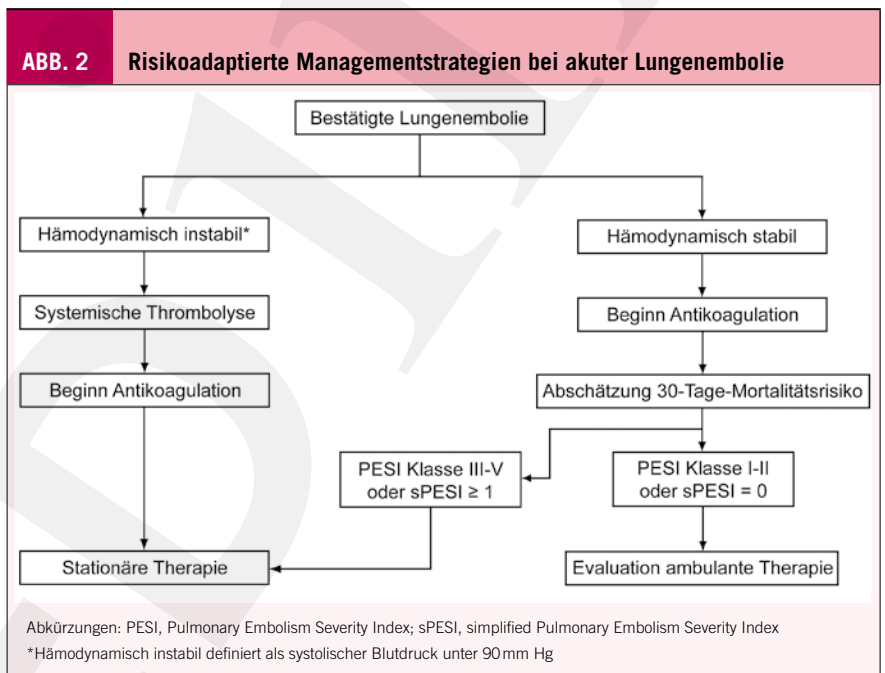
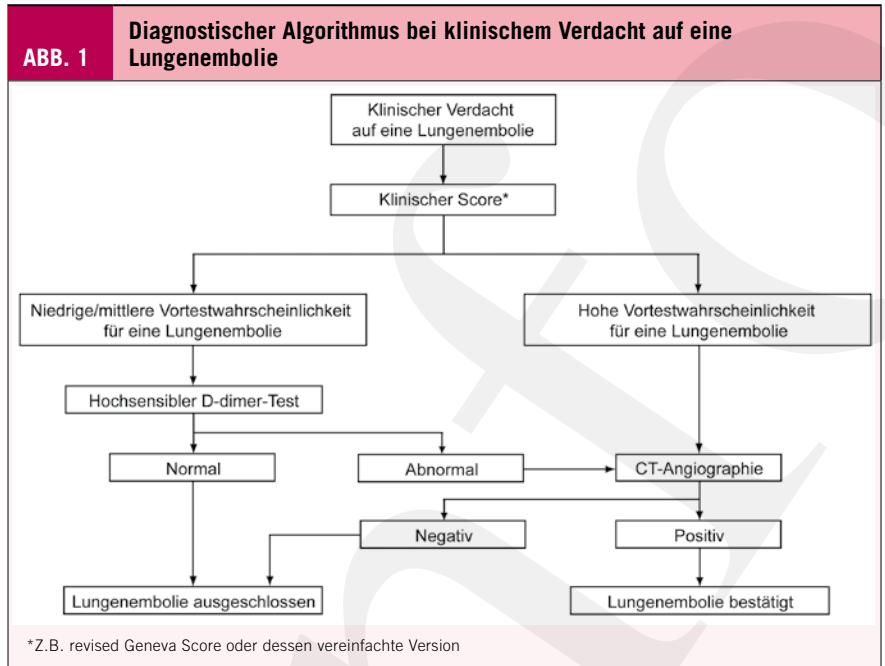
TAB. 2 Pulmonary Embolism Severity Index			
	Punkte der Originalversion	Punkte der vereinfachten Version	
Alter	Alter in Jahren	+1 (Alter > 80 Jahren)	
Männliches Geschlecht	+10	–	
Krebserkrankung	+30	+1	
Chronische Herzinsuffizienz	+10	+1	
Chronische Lungenerkrankung	+10		
Puls ≥ 100 Schläge pro Minute	+20	+1	
Systolischer Blutdruck < 100 mm Hg	+30	+1	
Atemfrequenz > 30 Atemzüge pro Minute	+20	–	
Temperatur $< 36^\circ\text{C}$	+20	–	
Veränderter Mentalstatus	+60	–	
Arterielle Hämoglobinsättigung $< 90\%$	+20	+1	

Originalversion: ≤ 65 Punkte, Klasse I (30-Tage-Mortalitätsrisiko 1%); 66–85 Punkte, Klasse II (30-Tage-Mortalitätsrisiko 3%); 86–105 Punkte, Klasse III (30-Tage-Mortalitätsrisiko 7%); 106–125, Klasse IV (30-Tage-Mortalitätsrisiko 10%); > 125 Punkte, Klasse V (30-Tage-Mortalitätsrisiko 25%)
 Vereinfachte Version: 0 Punkte, tiefes Risiko (30-Tage-Mortalitätsrisiko 1%); ≥ 1 Punkt, hohes Risiko (30-Tage-Mortalitätsrisiko 11%)

mit Hilfe eines klinischen Entscheidungsmodells die Vortestwahrscheinlichkeit erfasst werden, von welcher die anschließende Diagnostik abhängt. Die bestvalidierten Scores hierfür sind der revised Geneva Score und der Wells Score für Lungenembolie (3, 4), von welchen es jeweils eine vereinfachte Version zur praktischeren täglichen Anwendung gibt (Tab. 1) (5,6). Bei tiefer oder mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit kann bei normalen D-dimeren (z.B. <math>< 500 \mu\text{g/l}</math>), gemessen mit einem hochsensiblen D-dimer-Test, eine Lungenembolie mit über 99-prozentiger Sicherheit ausgeschlossen werden (7, 8). Bei erhöhten D-dimeren oder einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit ist eine CT-Angiographie indiziert. Da D-dimere bei älteren Menschen physiologisch höher sind als bei jungen, ist die Spezifität des D-dimer-Tests für eine Lungenembolie bei älteren Patienten erniedrigt. Um dem entgegenzuwirken, wurde ein altersspezifischer Grenzwert, definiert als Patientenalter mal $10 \mu\text{g/l}$, für Patienten über 50 Jahre entwickelt und prospektiv validiert (9). Verglichen mit dem normalen Grenzwert von $500 \mu\text{g/l}$ zeigt der altersspezifische Grenzwert eine erhöhte Spezifität bei gleicher Sensitivität, sodass wir dessen Anwendung bei Patienten über 50 Jahren empfehlen.

Therapie der Lungenembolie

Vor Behandlung einer Lungenembolie sollte zur korrekten Wahl der Therapie und der Behandlungsmodalitäten eine Beurteilung der Prognose erfolgen (Tab.2, Abb. 2). Häodynamisch instabile Patienten haben eine stark erhöhte Frühmortalität, sodass bei diesen Patienten eine rasche pulmonalarterielle Reperfusion mittels intravenöser Thrombolyse angestrebt wird, sofern kein hohes Blutungsrisiko vorliegt. Bei Kontraindikation für eine intravenöse Thrombolyse kann eine perkutan kathetergeführte Behandlung oder eine chirurgische Embolektomie als Alternative evaluiert werden. Bei häodynamisch stabilen Patienten ist in den meisten Fällen eine intravenöse Thrombolyse nicht indiziert, selbst wenn Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion bestehen [10]. Bei häodynamisch stabilen Patienten kann mit Hilfe klinischer Scores das Frühmortalitätsrisiko abgeschätzt werden. Der bestvalidierte Score zur Abschätzung des 30-Tage-Mortalitätsrisikos ist der Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) (11). Er besteht aus 11 einfach verfügbaren, klinischen Parametern und hilft festzulegen, ob der Beginn der Antikoagulation ambulant (PESI Klassen I und II) oder stationär (PESI Klassen III–IV) erfolgen soll (Tab. 2) (12). Eine vereinfachte Version des PESI, der simplified PESI, ist ebenfalls verfügbar, jedoch weniger gut validiert. Bei Patienten der PESI Klassen I und II kann die Therapie ambulant erfolgen, sofern keine Sauerstoffbedürftigkeit oder schwere Niereninsuffizienz besteht und eine angemessene ambulante Versorgung und Antikoagulation sicherge-



stellt werden können. Obwohl durch die ESC bei häodynamisch stabilen PESI Hochrisiko-Patienten (Klassen III–IV) eine weitere Risikostratifizierung mittels kardialer Biomarker und Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion (echokardiographisch, CT) empfohlen wird, sind die klinischen Konsequenzen erhöhter Biomarker/Zeichen der rechtsventrikulären Dysfunktion z.Z. unklar. Zwar reduziert eine Thrombolyse das Risiko einer häodynamischen Dekompensation bei Lungenembolie-Patienten mit erhöhten Biomarkern und Zeichen der rechtsventrikulären Dysfunktion, jedoch ist das Risiko von schweren Blutungen (insbes. intrazerebralen) erhöht (10).

Die Art und Dauer der Antikoagulation hängt von der Ursache der Lungenembolie ab (Tab. 3). Gemäss den neuen Richtlinien der ACCP sind bei Patienten ohne Krebsleiden die direkten oralen Antikoagulantien (DOAC) wie Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran oder

TAB. 3 Therapie der Lungenembolie nach ACCP 2016		
Typ der Lungenembolie	Therapie	Dauer
Provoziert	DOAC (2B*)	3 Monate (1B*)
Unprovoziert – tiefes/mittleres Blutungsrisiko – hohes Blutungsrisiko	DOAC (2B*)	Langzeit-AK ^{†§} (2B*)
	DOAC (2B*)	3 Monate (1B*)
Aktiver Krebs	Niedermolekulares Heparin (2C*)	Langzeit-AK (1B*)

Abkürzungen: DOAC, direkte orale Antikoagulantien; AK, Antikoagulation
 * Evidenzgrad der Empfehlung
 † Periodische Reevaluation von Nutzen/Risiko
 § Falls AK nach 3 Monaten gestoppt, Aspirin empfohlen falls keine Kontraindikation (2B)

Edoxaban die Therapie der ersten Wahl. Die Ausnahme sind Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz, bei denen DOACs nicht verwendet werden sollten. Bei Patienten mit einem Krebsleiden werden weiterhin niedermolekulare Heparine als Erstlinientherapie empfohlen. Bei provozierter Lungenembolie, definiert als Lungenembolie in Anwesenheit eines transienten Risikofaktors (z.B. Operation, Schwangerschaft, Flugreise über 8 Stunden, Hormontherapie, etc.), ist eine Therapiedauer von 3 Monaten empfohlen. Bei einer unprovozierten oder Krebs-assoziierten Lungenembolie ist, sofern das Blutungsrisiko nicht hoch ist, eine Langzeitantikoagulation mit periodischer Evaluation einer Risiko-Nutzen-Abschätzung indiziert. Wünscht ein Patient mit einer unprovozierten Lungenembolie und einem tiefen oder mittleren Blutungsrisiko nach drei Monaten entgegen der Empfehlung die Antikoagulation zu stoppen, kann man gemäss neuer Richtlinie eine Therapie mit Aspirin cardio zur Prävention eines Rezidivs empfehlen. Unklarheit bezüglich der Indikation einer Antikoagulation besteht bei der subsegmentalen Lungenembolie. Zum einen sind die Läsionen bei einer subsegmentalen Lungenembolie so klein, dass ein falsch-positiver Befund wahrscheinlicher ist als bei einer Embolie einer segmentalen oder noch proximaleren Lungenarterie. Zum anderen scheint das Risiko einer Progression oder eines Rezidivs bei Patienten mit einer subsegmentalen Lungenembolie kleiner zu sein als bei Patienten mit einer grösseren Embolie. Bei Patienten mit einer subsegmentalen Lungenembolie und einem tiefen Risiko für ein Rezidiv (nicht hospitalisiert, mobil, kein Krebsleiden, transienter Risikofaktor) ist eine Duplexsonografie beider Beine empfohlen. Bei fehlendem Nachweis einer tiefen Beinvenenthrombose darf auf eine Antikoagulation verzichtet werden. In diesem Fall können eine oder serielle Verlaufskontrollen mittels Duplexsonografie der Beine erfolgen. Aufgrund der hohen Wirksamkeit der Antikoagulantien ist ein Rezidiv während der Therapie selten und tritt meist nur bei Patienten

mit einem persistierenden Risikofaktor (Krebsleiden, Antiphospholipid-Antikörper), einer fehlenden Medikamentencompliance oder einer subtherapeutischen Dosierung auf. Tritt ein Rezidiv unter oralen Antikoagulantien auf, ist ein Wechsel auf ein niedermolekulares Heparin für mindestens einen Monat empfohlen. Tritt das Rezidiv bereits unter Therapie mit einem niedermolekularen Heparin auf, empfiehlt die ACCP eine Dosis-Erhöhung um 25–33%.

Dr. med. Tobias Tritschler

Prof. Dr. med. Drahomir Aujesky, MSc

Universitätsklinik für Allgemeine Innere Medizin,
 Inselspital, Universitätsspital Bern, Freiburgstrasse 4, 3010 Bern
 tobias.tritschler@insel.ch

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. 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.
2. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-73.
3. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83(3):416-20.
4. Le Gal G, Righini M, Roy PM, 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.
5. Gibson NS, Sohne M, Kruij 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(1):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(19):2131-6.
7. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Buller H, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011;155(7):448-60.
8. Geersing GJ, Zuijthoff NP, Kearon C, Anderson DR, Ten Cate-Hoek AJ, 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.
9. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuysen A, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*. 2014;311(11):1117-24.
10. Meyer G, Vicaute 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.
11. 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.
12. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378(9785):41-8.

Take-Home Message

- ◆ Die Abklärung bei Verdacht auf eine Lungenembolie sollte einem validierten Algorithmus folgen
- ◆ Der altersspezifische D-dimer-Grenzwert führt zu einer erhöhten Spezifität bei gleicher Sensitivität des D-dimer-Tests und wird bei Patienten über 50 Jahren empfohlen
- ◆ Die Art und Dauer der Antikoagulation hängt von der Ursache der Lungenembolie ab
- ◆ Bei Patienten ohne Krebsleiden sind die direkten oralen Antikoagulantien die Therapie der ersten Wahl
- ◆ Bei provozierter Lungenembolie ist eine Therapiedauer von 3 Monaten empfohlen
- ◆ Bei einer unprovozierten oder Krebs-assoziierten Lungenembolie ist, sofern das Blutungsrisiko nicht hoch ist, eine Langzeitantikoagulation indiziert

Message à retenir

- ◆ La clarification d'un suspect d'embolie pulmonaire devrait suivre un algorithme validé
- ◆ Le D-dimère-limite spécifique à l'âge conduit à une spécificité accrue pour la même sensibilité du test de D-dimère et est recommandé chez les patients de plus de 50 ans
- ◆ Le type et la durée de l'anticoagulation dépend de la cause de l'embolie pulmonaire
- ◆ Chez les patients sans cancer, les anticoagulants oraux directs sont le traitement de choix
- ◆ Dans une embolie provoquée une durée de traitement de l'embolie pulmonaire de 3 mois est recommandée
- ◆ Dans une embolie pulmonaire non provoquée ou associée à un cancer une anticoagulation à long terme est indiquée si le risque de saignement n'est pas élevé