Akute Lungenembolie

Diagnostik und Risikostratifizierung

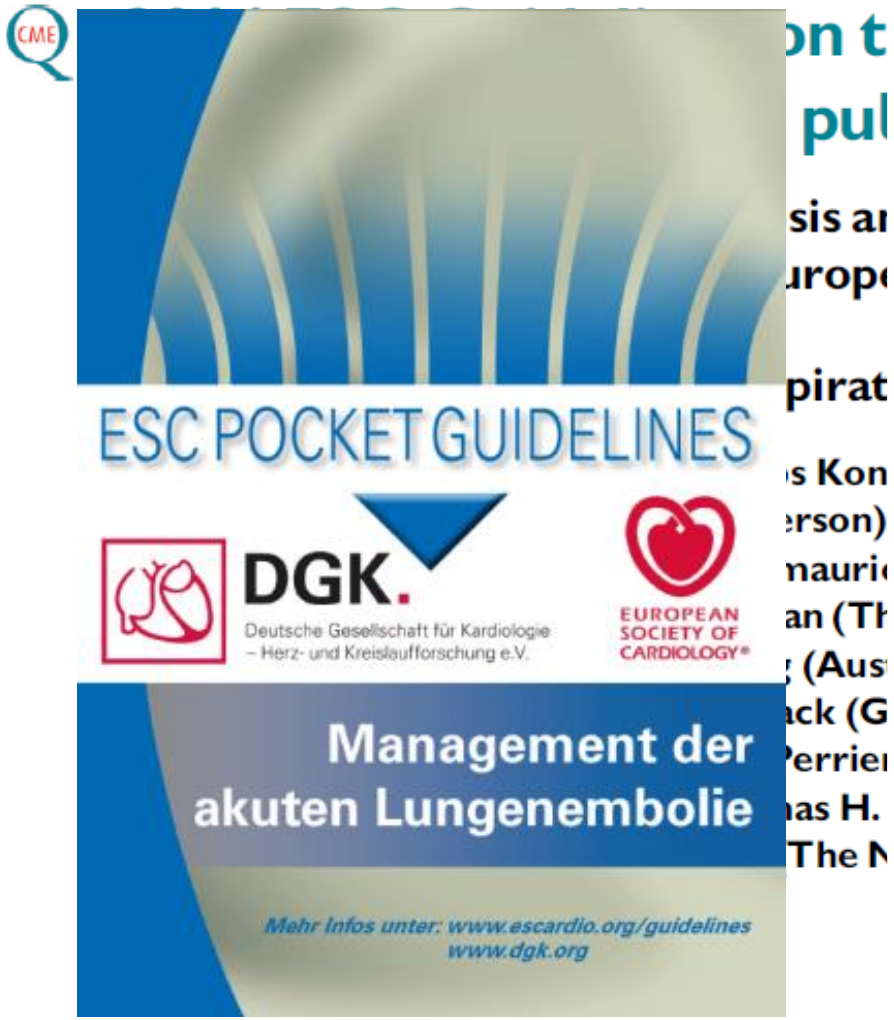
Stavros V. Konstantinides

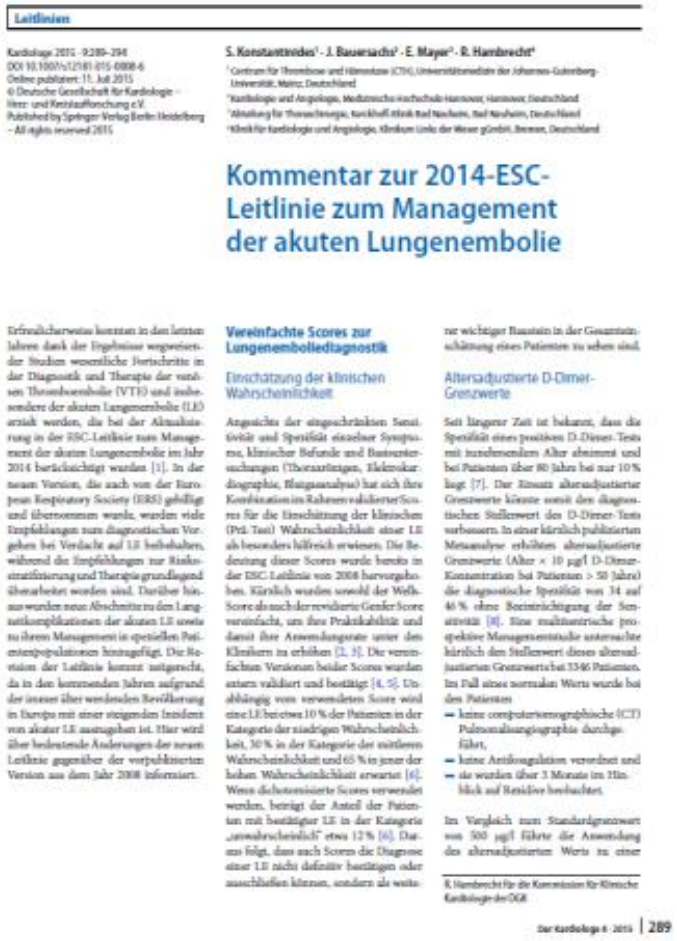
Professur *Clinical Trials* und Ärztlicher Direktor

Centrum für Thrombose und Hämostase, Universitätsmedizin Mainz

stavros.konstantinides@unimedizin-mainz.de

ESC- und DGK-Leitlinie Lungenembolie: 2014 → 2019





Leitlinien

Kardiologe 2015 · 9:289–294
DOI 10.1007/s12181-015-0808-6
Online publiziert: 11. Juli 2015
© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
Published by Springer-Verlag Berlin Heidelberg
– All rights reserved 2015

S. Konstantinides[1] · J. Bauersachs[2] · E. Mayer[3] · R. Hambrecht[4]

[1] Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH), Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz, Deutschland
[2] Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland
[3] Abteilung für Thoraxchirurgie, Kurklinik Klinik Bad Nauheim, Bad Nauheim, Deutschland
[4] Klinik für Kardiologie und Angiologie, Klinikum Links der Weser gGmbH, Bremen, Deutschland

Kommentar zur 2014-ESC-Leitlinie zum Management der akuten Lungenembolie

Erfreulicherweise konnten in den letzten Jahren dank der Ergebnisse wegweisender Studien wesentliche Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der venösen Thromboembolie (VTE) und insbesondere der akuten Lungenembolie (LE) erzielt werden, die bei der Aktualisierung in der ESC-Leitlinie zum Management der akuten Lungenembolie im Jahr 2014 berücksichtigt wurden [1]. In der neuen Version, die auch von der European Respiratory Society (ERS) gebilligt und übernommen wurde, werden viele Empfehlungen zum diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf LE beibehalten, während die Empfehlungen zur Risikostratifizierung und Therapie grundlegend überarbeitet worden sind. Darüber hinaus wurden neue Abschnitte zu den Langzeitkomplikationen der akuten LE sowie zu ihrem Management in speziellen Patientenpopulationen hinzugefügt. Die Revision der Leitlinie kommt zeitgerecht, da in den kommenden Jahren aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerung in Europa mit einer steigenden Inzidenz von akuter LE auszugehen ist. Hier wird über bedeutende Änderungen der neuen Leitlinie gegenüber der vorpublizierten Version aus dem Jahr 2008 informiert.

Vereinfachte Scores zur Lungenembolediagnostik

Einschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit

Angesichts der eingeschränkten Sensitivität und Spezifität einzelner Symptome, klinischer Befunde und Basisuntersuchungen (Thoraxröntgen, Elektrokardiographie, Blutgasanalyse) hat sich ihre Kombination im Rahmen validierter Scores für die Einschätzung der klinischen (Prä-Test) Wahrscheinlichkeit einer LE als besonders hilfreich erwiesen. Die Bedeutung dieser Scores wurde bereits in der ESC-Leitlinie von 2008 hervorgehoben. Kürzlich wurden sowohl der Wells-Score als auch der revidierte Genfer Score vereinfacht, um ihre Praktikabilität und damit ihre Anwendungsrate unter den Klinikern zu erhöhen [2, 3]. Die vereinfachten Versionen beider Scores wurden erneut validiert und bestätigt [4, 5]. Unabhängig vom verwendeten Score wird eine LE bei etwa 10 % der Patienten in der Kategorie der niedrigen Wahrscheinlichkeit, 30 % in der Kategorie der mittleren Wahrscheinlichkeit und 65 % in jener der hohen Wahrscheinlichkeit erwartet [6]. Wenn dichotomisierte Scores verwendet werden, beträgt der Anteil der Patienten mit bestätigter LE in der Kategorie „unwahrscheinlich" etwa 12 % [6]. Daraus folgt, dass auch Scores die Diagnose einer LE nicht definitiv bestätigen oder ausschließen können, sondern als weitere wichtiger Bausteine in der Gesamteinschätzung eines Patienten zu sehen sind.

Altersadjustierte D-Dimer-Grenzwerte

Seit längerer Zeit ist bekannt, dass die Spezifität eines positiven D-Dimer-Tests mit zunehmendem Alter abnimmt und bei Patienten über 80 Jahre bei nur 10 % liegt [7]. Der Einsatz altersadjustierter Grenzwerte könnte somit den diagnostischen Stellenwert des D-Dimer-Tests verbessern. In einer kürzlich publizierten Metaanalyse erhöhten altersadjustierte Grenzwerte (Alter × 10 µg/l D-Dimer-Konzentration bei Patienten > 50 Jahre) die diagnostische Spezifität von 34 auf 46 % ohne Beeinträchtigung der Sensitivität [8]. Eine multizentrische prospektive Managementstudie untersuchte kürzlich den Stellenwert dieses altersadjustierten Grenzwerts bei 3346 Patienten. Im Fall eines normalen Werts wurde bei den Patienten

- keine computertomographische (CT) Pulmonalisangiographie durchgeführt,
- keine Antikoagulation verordnet und
- sie wurden über 3 Monate im Hinblick auf Rezidive beobachtet.

Im Vergleich zum Standardgrenzwert von 500 µg/l führte die Anwendung des altersadjustierten Werts zu einer

R. Hambrecht für die Kommission für Klinische Kardiologie der DGK

Der Kardiologe 6 · 2015 | 289

Konstantinides S ,et al. *European Heart Journal* 2014; 35:3033-69
Kardiologe 2015; 9:289–294

Gibt es bei der **Diagnostik** der Lungenembolie noch Fragen?

The New England
Journal of Medicine

Copyright, 1964, by the Massachusetts Medical Society

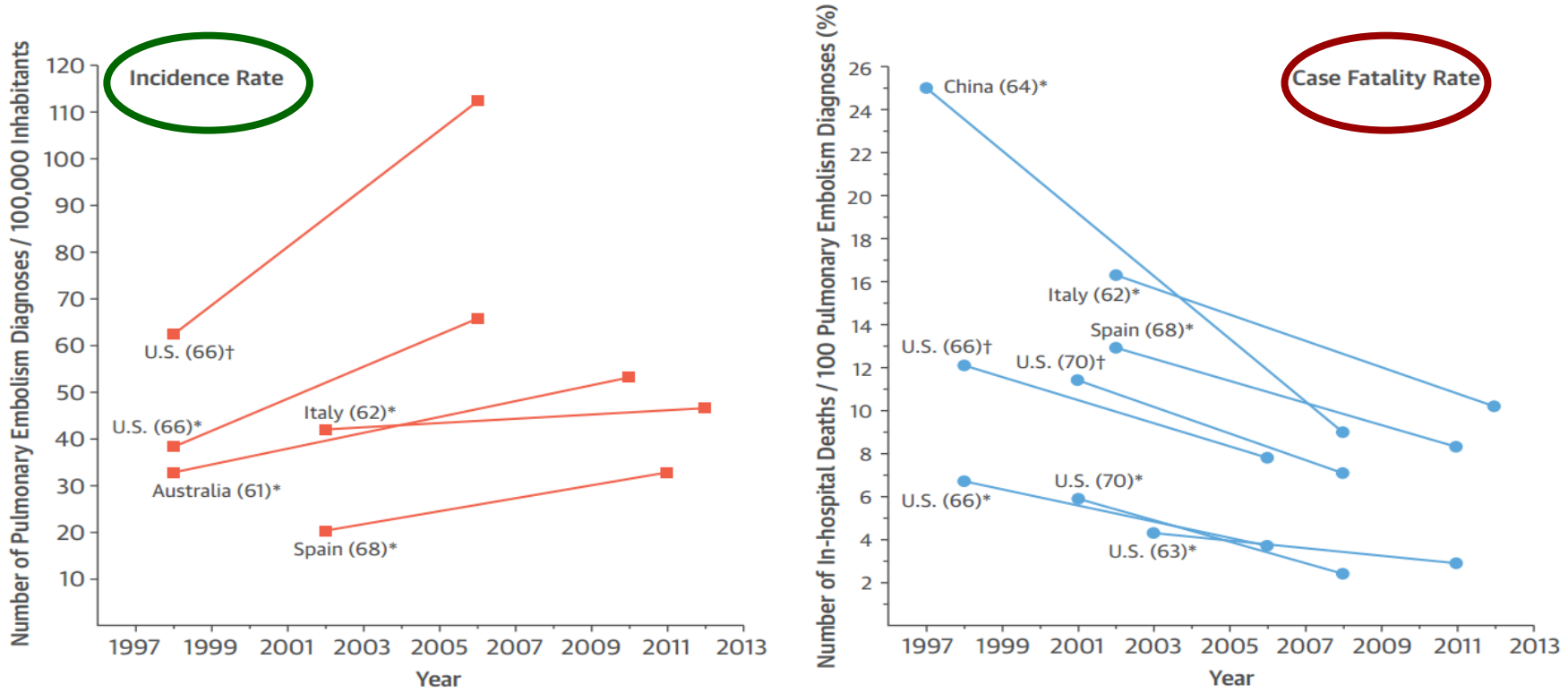
Volume 270 MAY 21, 1964 Number 21

PULMONARY ANGIOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF THROMBOEMBOLIC DISEASE*

ARTHUR A. SASAHARA, M.D.,† MYRON STEIN, M.D.,‡ MORRIS SIMON, M.D.,§ AND DAVID LITTMANN, M.D.¶

Trends in der Lungenembolie: Letalitäts- versus Inzidenzrate

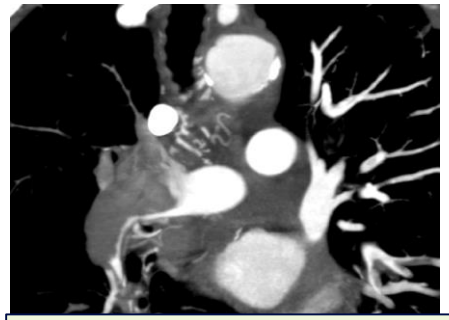
FIGURE 2 **Global Trends in PE Incidence and Case Fatality Rates**



(Left) Pulmonary embolism (PE) incidence. **(Right)** Case fatality rates. Data shown here were retrieved from studies of trends in pulmonary embolism (61-64,66,68,70). In case of duplicate or overlapping data, only the most recent publication was included. *Pulmonary embolism was listed as principal diagnosis. †Any listed code for pulmonary embolism was considered.

Konstantinides S, et al. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:976-990
Konstantinides S. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:171-173; *Thromb Haemost* 2016;115:233-235

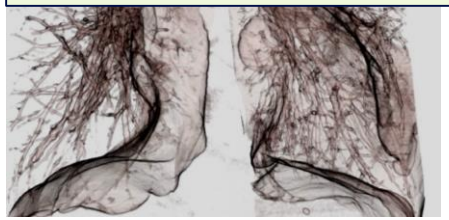
↓ Letalität: z.T. „Nebeneffekt“ der moderen CT-Diagnostik...

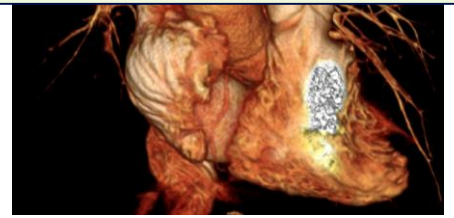


Retrospective studies: **sub-segmental PE** on local reading, without associated DVT, no anticoagulation

Study	n	Recurrent VTE	95% CI
Pena 2012	18	0	(0-18.5)
Goy 2015	37**	0	(0-9.5)

Ongoing study:
Withholding anticoagulation in patients with **subsegmental PE and no cancer**, who have negative serial bilateral lower extremity ultrasound tests and are carefully followed over 3 months (NCT01455818)



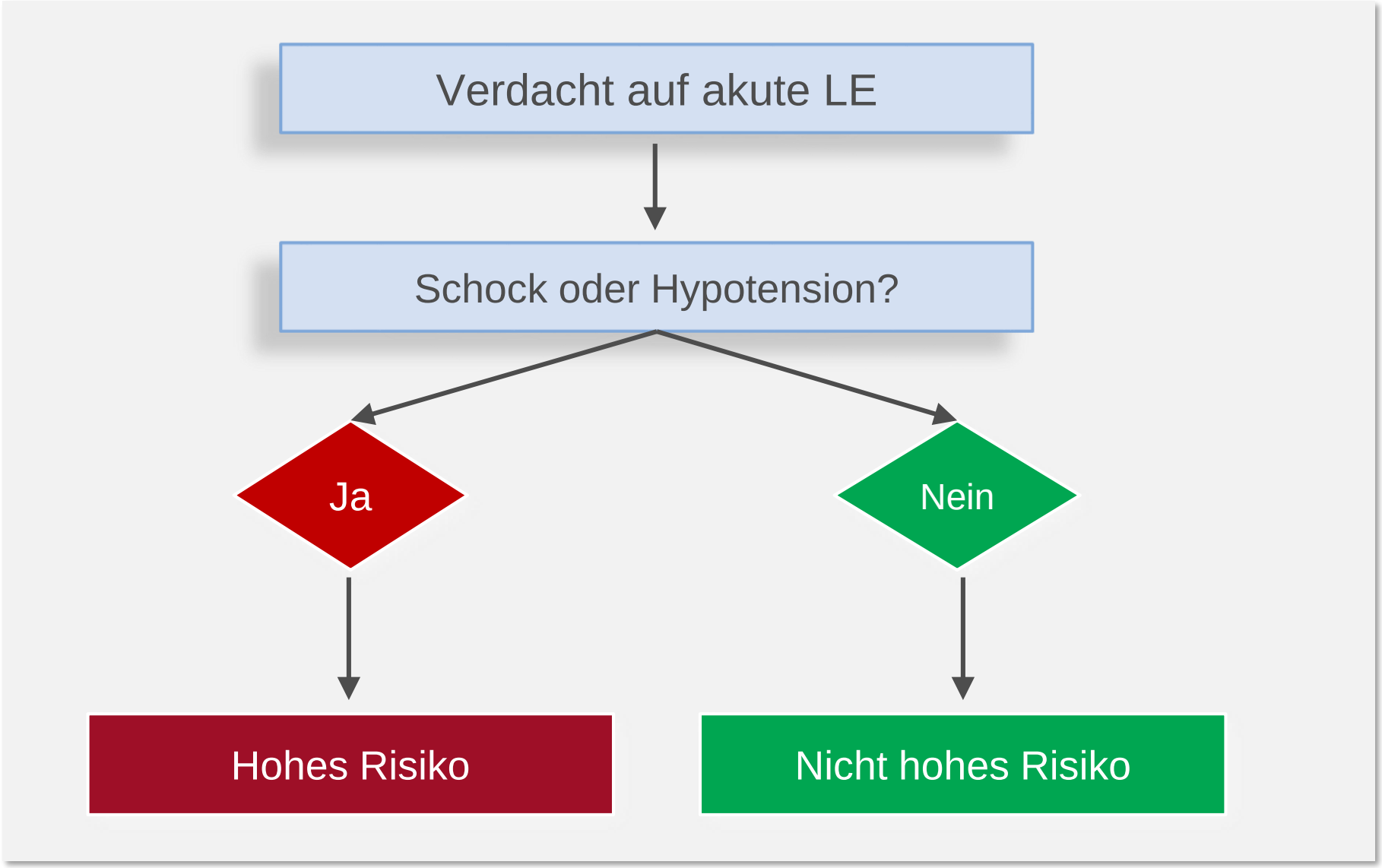


Schulman S, Ageno W, Konstantinides S. *Thromb Haemost* 2017;117(7):1219-1229
Photos: Courtesy K F Kreitner, University Medical Center Mainz, DE

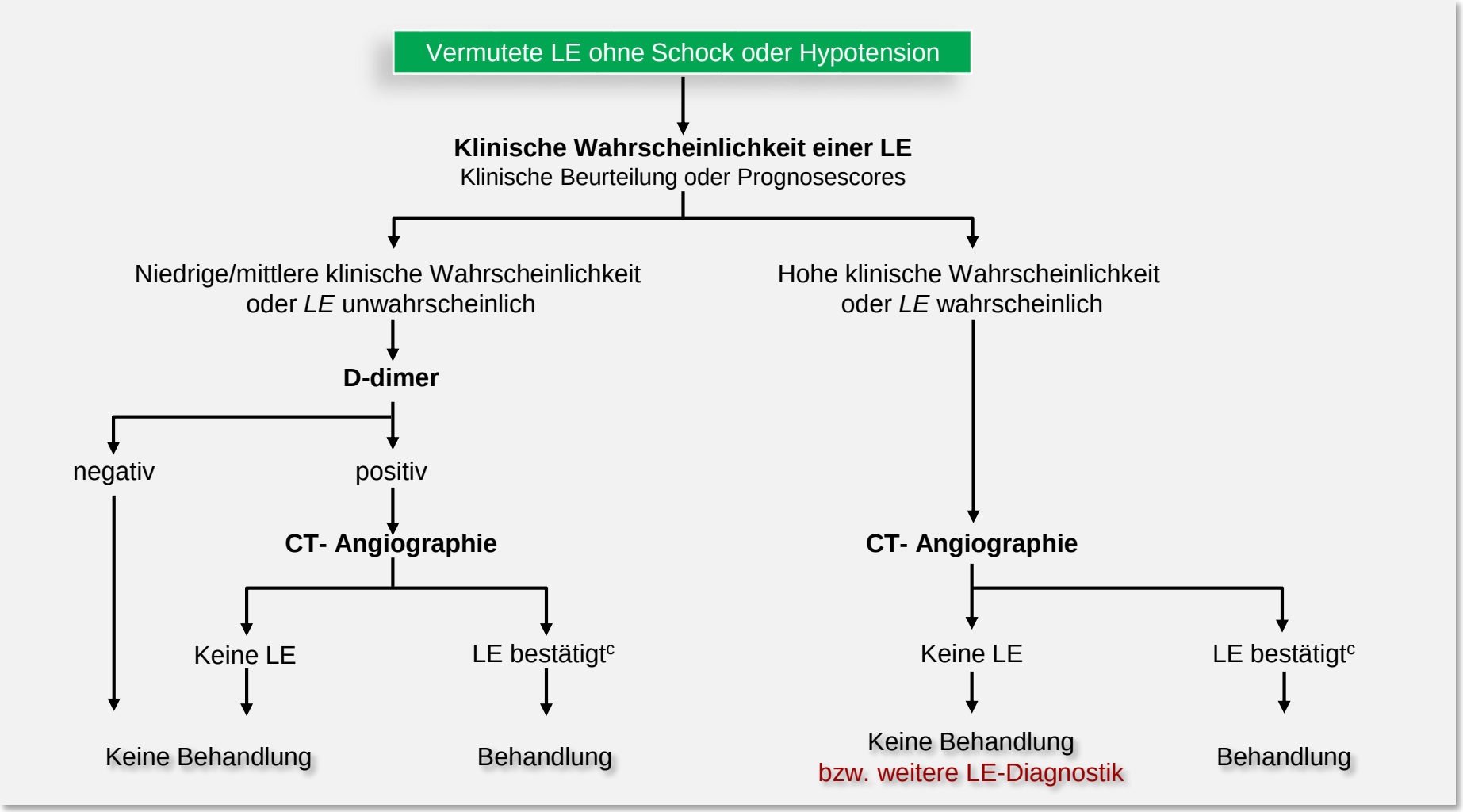
*: 25 with follow-up among 32 patients
**: no systematic search for DVT

Eyer BA, et al. *AJR* 2005;184:623–8
Le Gal G. et al, *J Thromb Haemost* 2006; 4: 724–3
Donato AA, et al. *Thromb Res* 2010; 126: e266–70
Pena, et al. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 496–8
Goy J, et al. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 214–8

Initiale Risikostratifizierung bei Verdacht auf LE



Diagnostischer Algorithmus: „stabiler“ Patient (>95% aller LE)



European Heart Journal 2014; 35:3033-69
Kardiologe 2015; 9:289–294

Prä-Test-Wahrscheinlichkeit kalkulieren, **dokumentieren!**

Klinische Prognoseregeln für eine Lungenembolie		
	Bewertung der klinischen Entscheidungsregeln	
Wells-Regel	**Originale Version**	**Vereinfachte Version**
Vorherige LE oder DVT	1,5	1
Herzfrequenz ≥100 / min.	1,5	1
Operation oder Immobilisierung innerhalb der letzten 4 Wochen	1,5	1
Hämoptyse	1	1
Aktive Krebserkrankung	1	1
Klinische Zeichen einer DVT	3	1
Alternative Diagnose weniger wahrscheinlich als LE	3	1
Klinische Wahrscheinlichkeit		
Drei-Stufen-Score		
Niedrig	0-1	N/A
Mittel	2-6	N/A
Hoch	≥7	N/A
Zwei-Stufen-Score		
LE unwahrscheinlich	0-4	0-1
LE wahrscheinlich	≥5	≥2

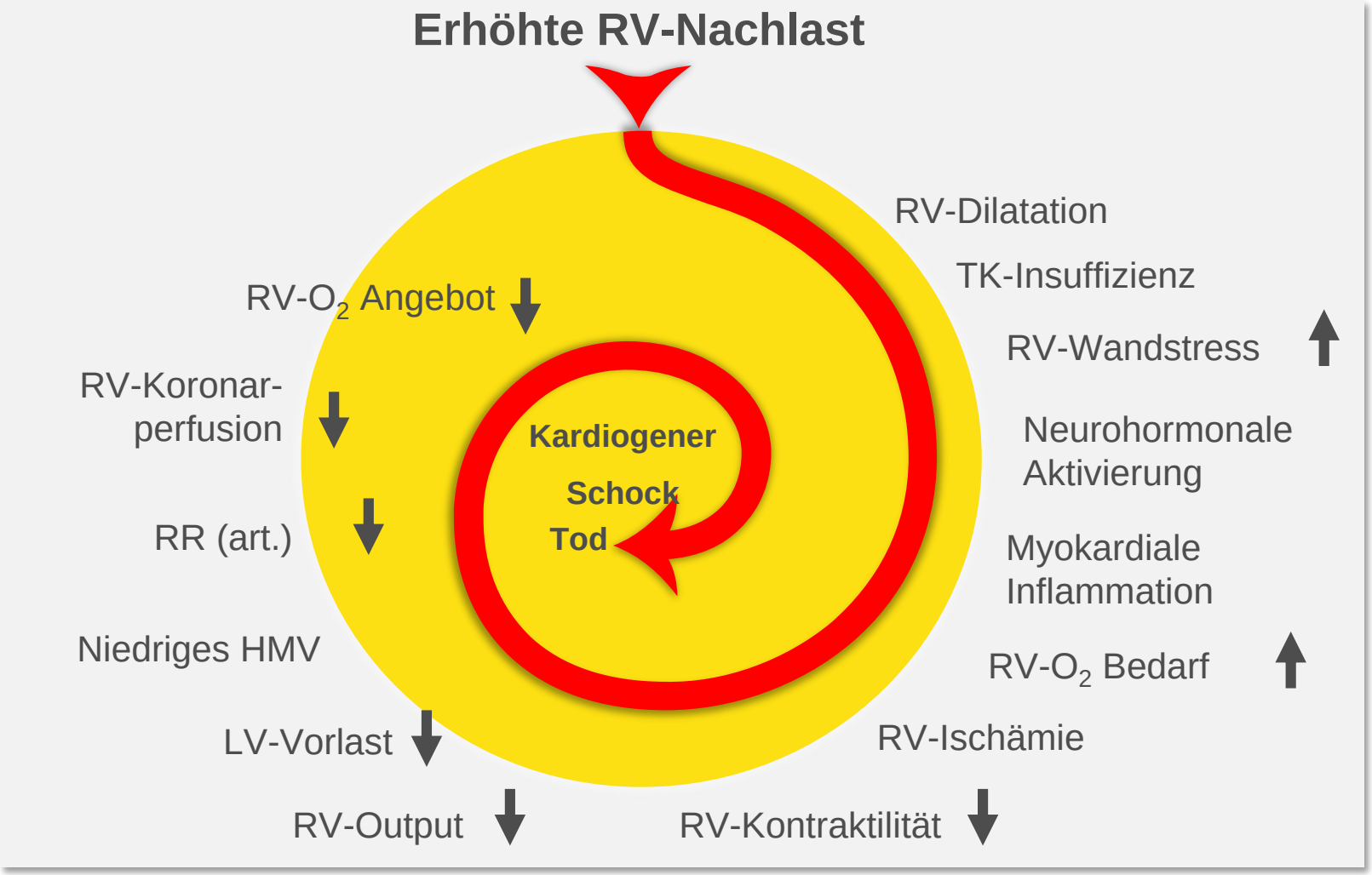
European Heart Journal 2014; 35:3033-69
Kardiologe 2015; 9:289–294

Bestätigung in der PIOPED II Studie

	Prevalence of PE	
Clinical probability	**CT positive**	**CT negative**
Low*	**22/38 (58%)**	8/164 (4%)
Intermediate	93/101 (92%)	15/136 (11%)
High	22/23 (96%)	**6/15 (40%)**

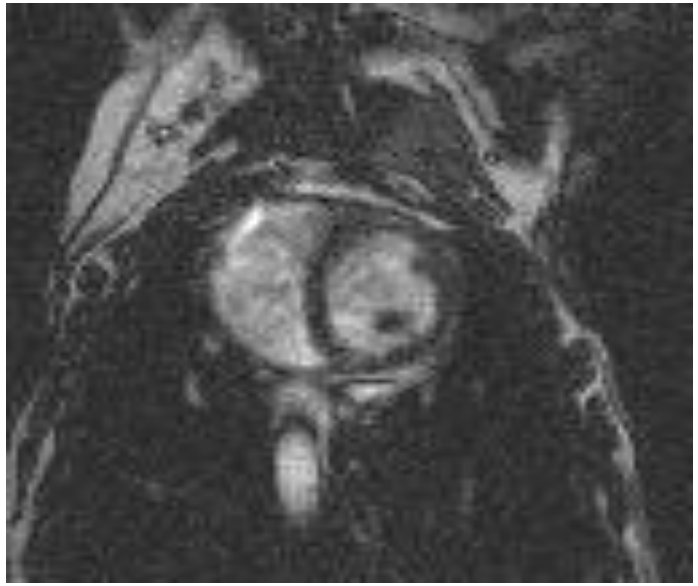
PIOPED II. *N Engl J Med* 2006;354:2317-2327

Was definiert eine „schwere“ Lungenembolie?

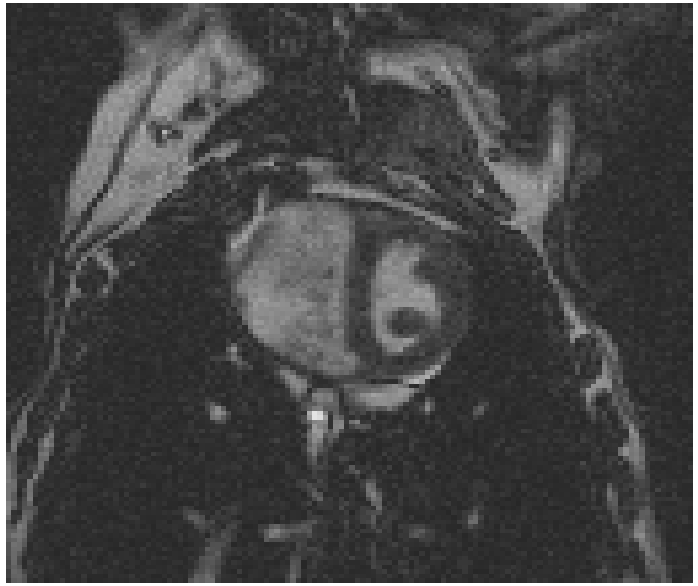


Konstantinides S, et al. *European Heart Journal* (2014):doi:10.1093/eurheartj/ehu283

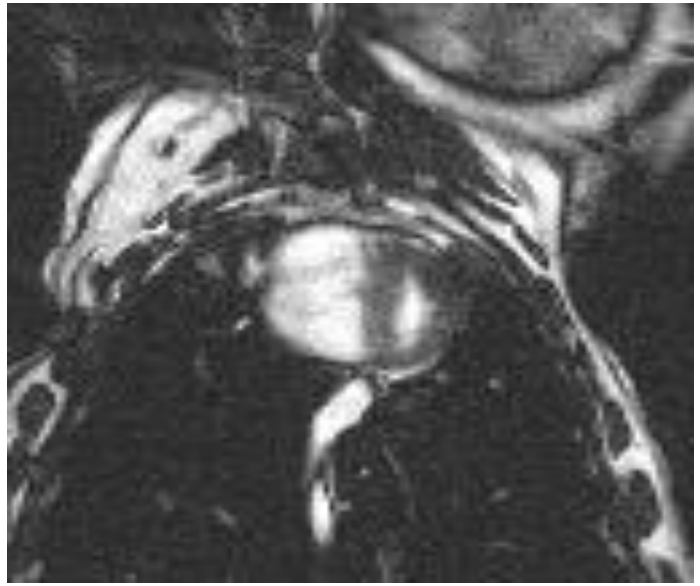
Risikoeinteilung: Zeichen der Rechtsherzbelastung (RHB)



Keine RHB => i.d.R. **niedriges** Risiko



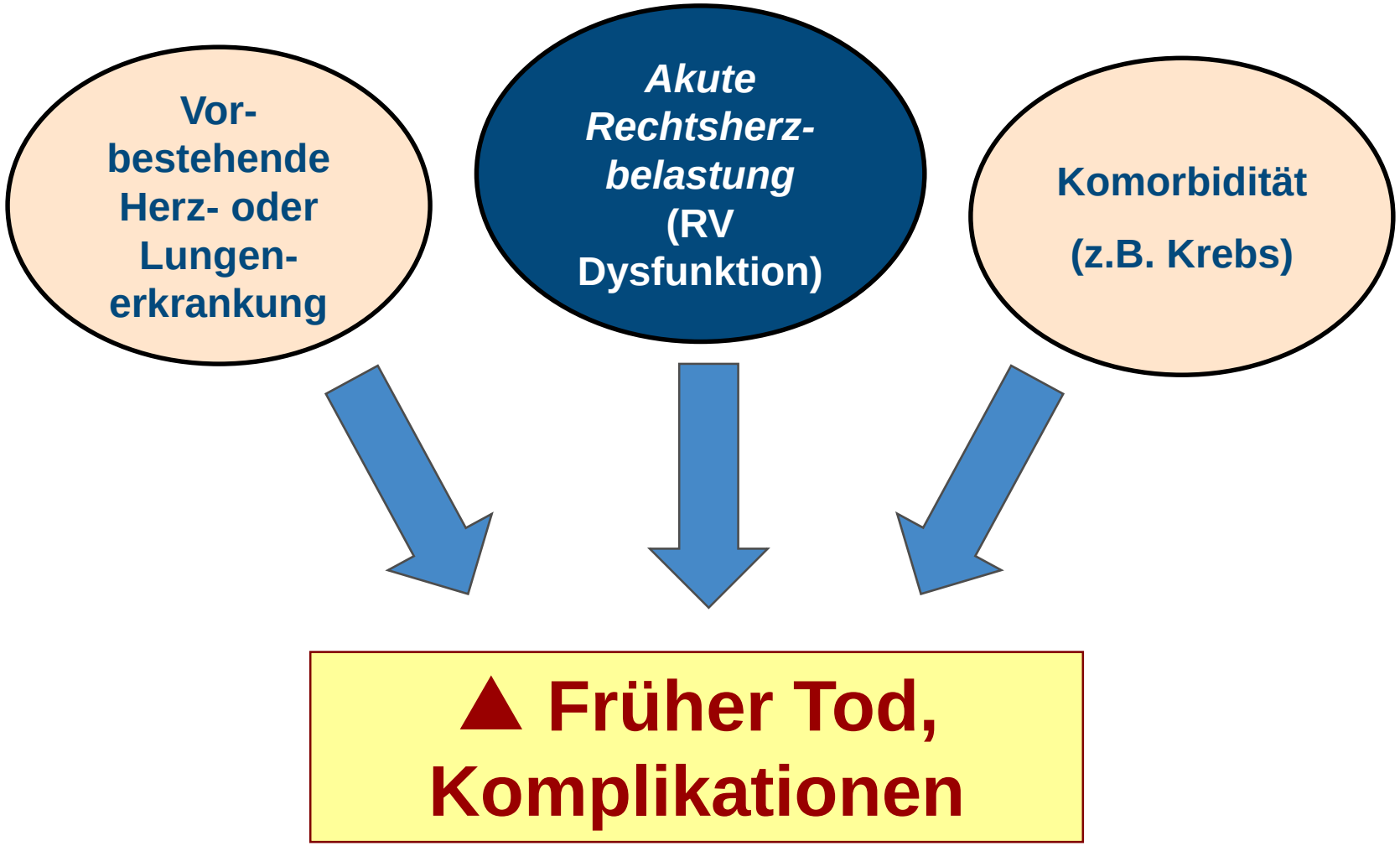
RHB vorhanden, aber Patient stabil => **intermediäres** Risko



RHB vorhanden, Patient im Schock => **hohes** Risko

Courtesy Prof. A. Torbicki, Warsaw, PL

Was definiert *noch* eine „schwere“ Lungenembolie?



Risikoeinteilung: **Klinische Parameter (PESI)**

Parameter	Originalversion	Simplified PESI
Alter	Alter in Jahren	1 Punkt (wenn Alter >80 Jahre)
Männliches Geschlecht	+10	–

European Heart Journal (2014):doi:10.1093/eurheartj/ehu283

Risikoeinteilung: PESI-Score

Parameter	Originalversion	Simplified PESI
	Risikostrata	
	Klasse I: ≤65 Punkte sehr niedriges 30-Tages-Todesrisiko (0–1,6%) Klasse II: 66–85 Punkte niedriges 30-Tages-Todesrisiko (1,7–3,5%) Klasse III: 86–105 Punkte moderates 30-Tages-Todesrisiko (3,2–7,1%) Klasse IV: 106–125 Punkte hohes Todesrisiko (4,0–11,4%) Klasse V: >125 Punkte sehr hohes Todesrisiko (10,0–24,5%)	0 Punkte = 30-Tages-Todesrisiko 1,0% (95% CI 0,0–2,1%) ≥1 Punkt(e) = 30-Tages-Todesrisiko 10,9% (95% CI 8,5–13,2%)

European Heart Journal (2014):doi:10.1093/eurheartj/ehu283

Akute RHB im Echo: **Historie**

1985: Kasper W, Meinertz T, Just H. Diagnosis of cardiovascular diseases using suprasternal M-mode echocardiography. *Klin Wochenschr* 63:193-204

1986: Kasper W, Meinertz T, Henkel B, et al. Echocardiographic findings in patients with proved pulmonary embolism. *Am Heart J* 112:1284-1290

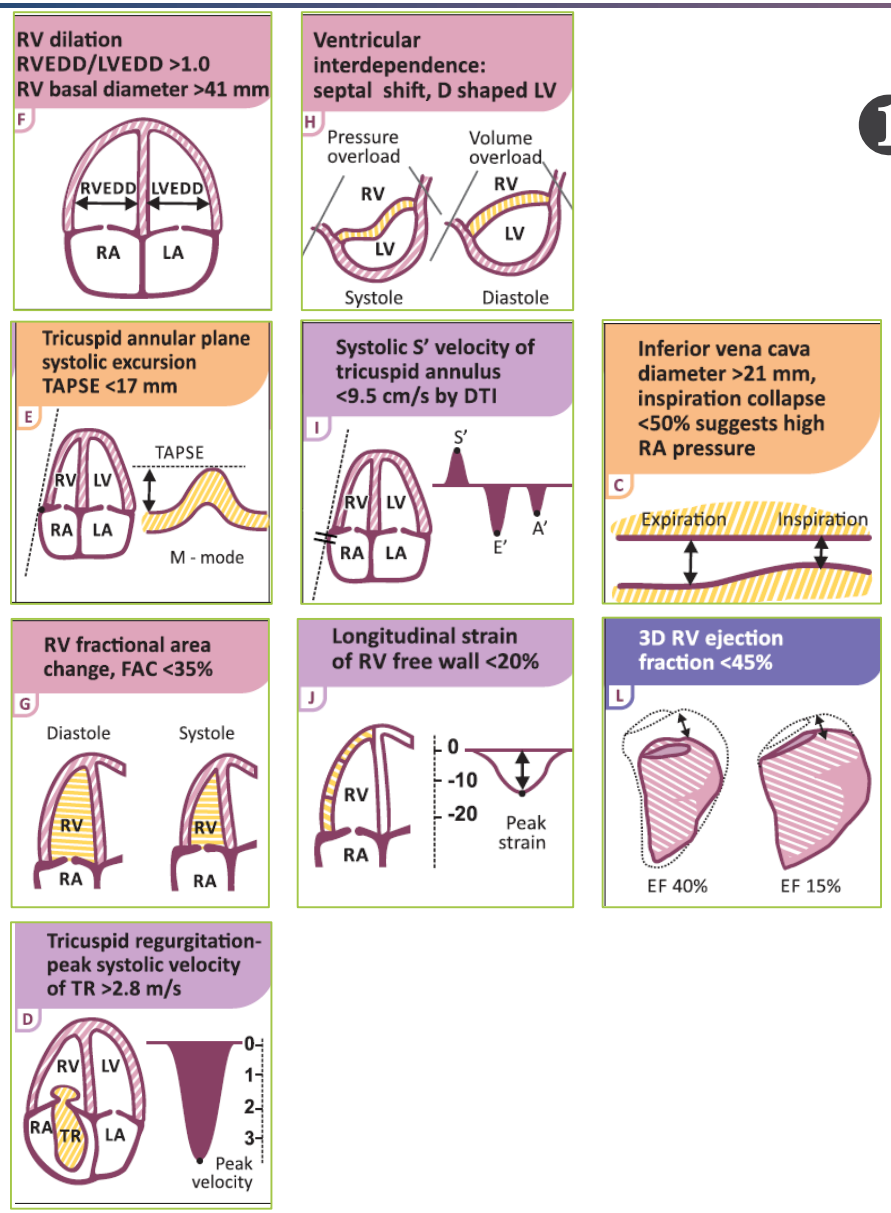
1993: Kasper W, Geibel A, Tiede N, ….Konstantinides S, et al. Distinguishing between acute and subacute massive pulmonary embolism by conventional and Doppler echocardiography. *Br Heart J* 70:352-356

1997: Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 77:346-349

2008: ESC Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism

2014: Publication of the PEITHO trial. *N Engl J Med* 370:1402-1411

Akute RHB im Echo: Diagnose => Risikostratifizierung



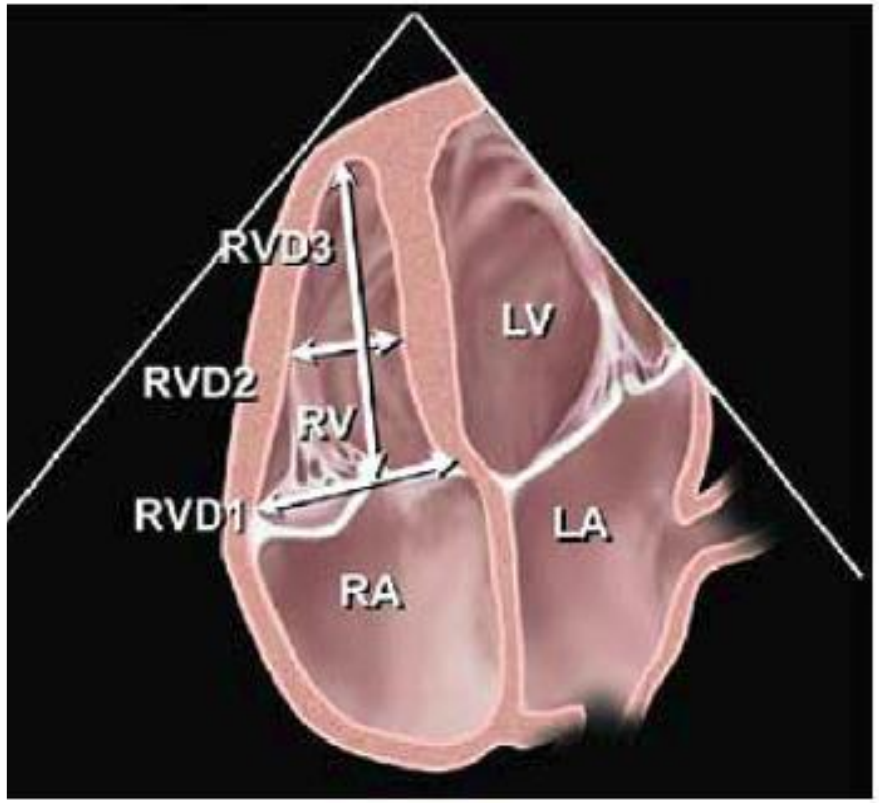
❶ RV-Dilatation, paradoxes Septum, LV-Exzentrizität

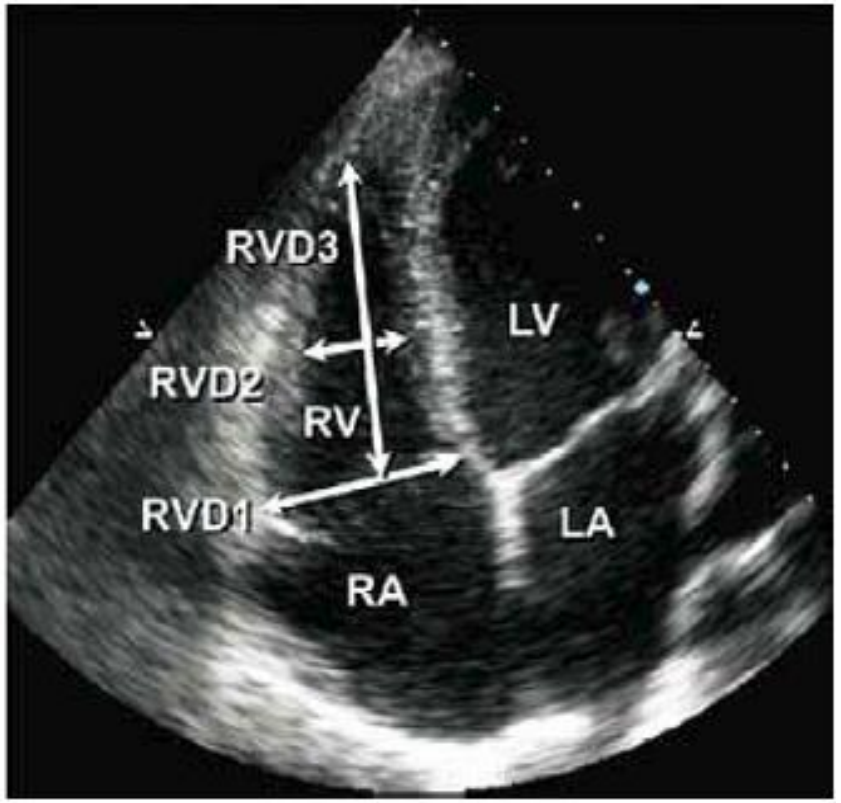
❷ RV-Dysfunktion, global und regional

❸ Pulmonale Hypertonie

Harjola VP, …, Konstantinides S. *Eur J Heart Fail* 2016;18:226-241

Messung der RV-Dimensionen und RV/LV-Ratio





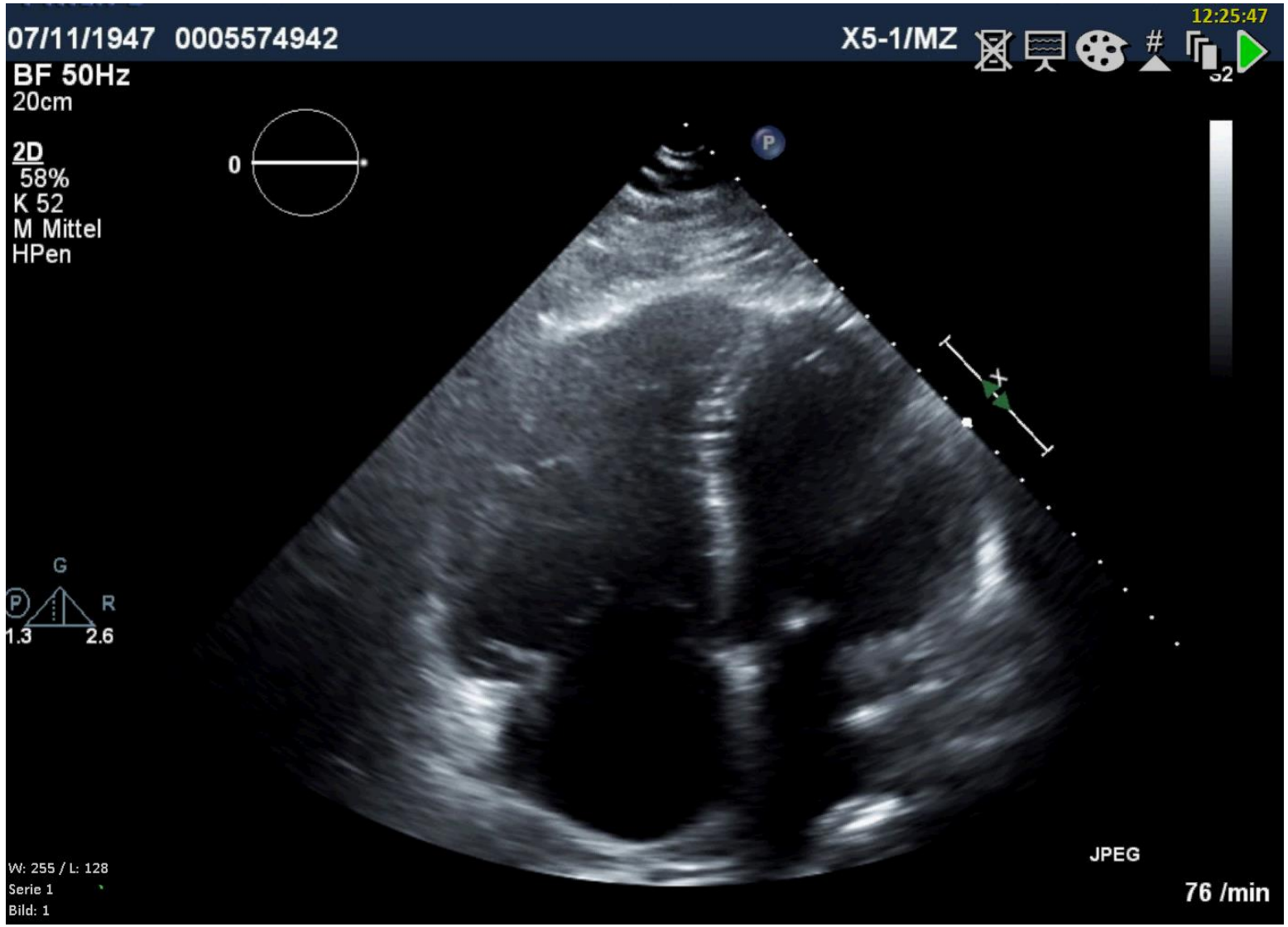
<u>Upper reference limits (URL)</u>

RV basal (D1): 42 mm

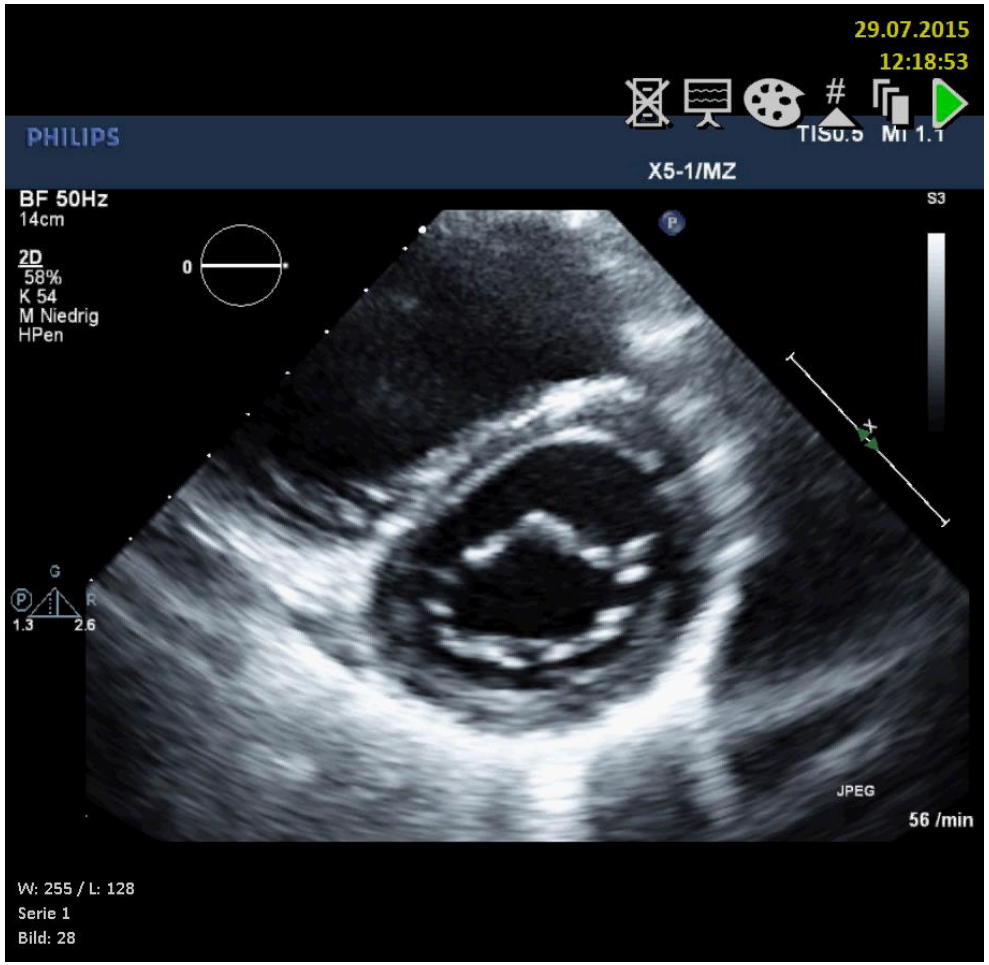
RV/LV ≤ 0.9

Rudski LG, et al. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713

RV-Dilatation, RV/LV >1.0, paradoxes Septum

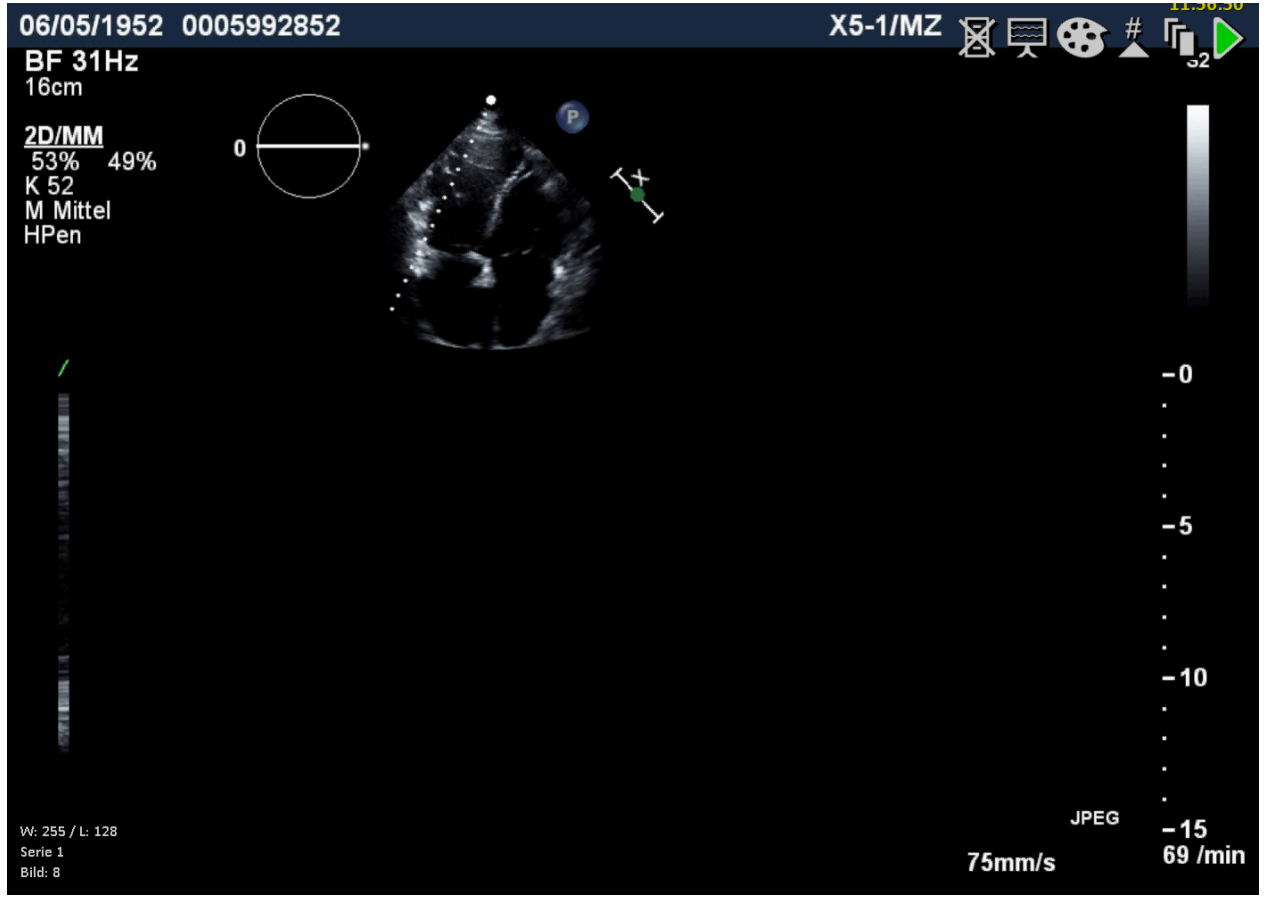


RV-Dilatation -> LV-Exzentrizität (D-Zeichen)



Eccentricity index of LV >1.0 ➔ RV overload

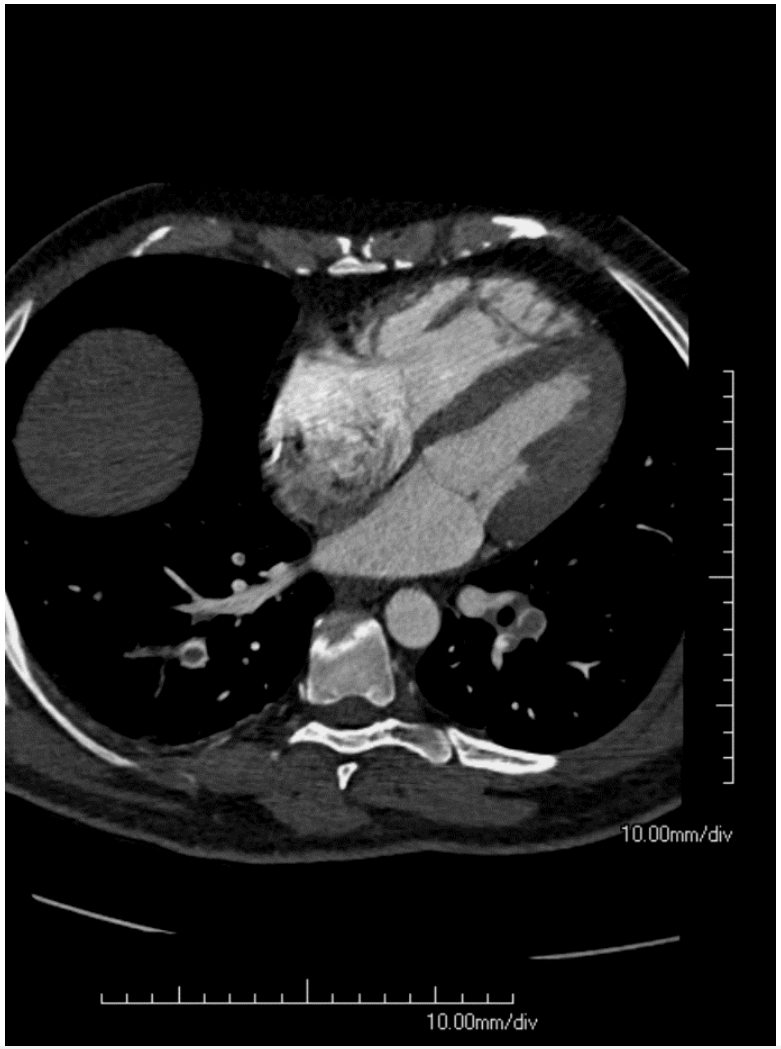
RV systolische Funktion, basal: TAPSE



Upper reference limit (URL)

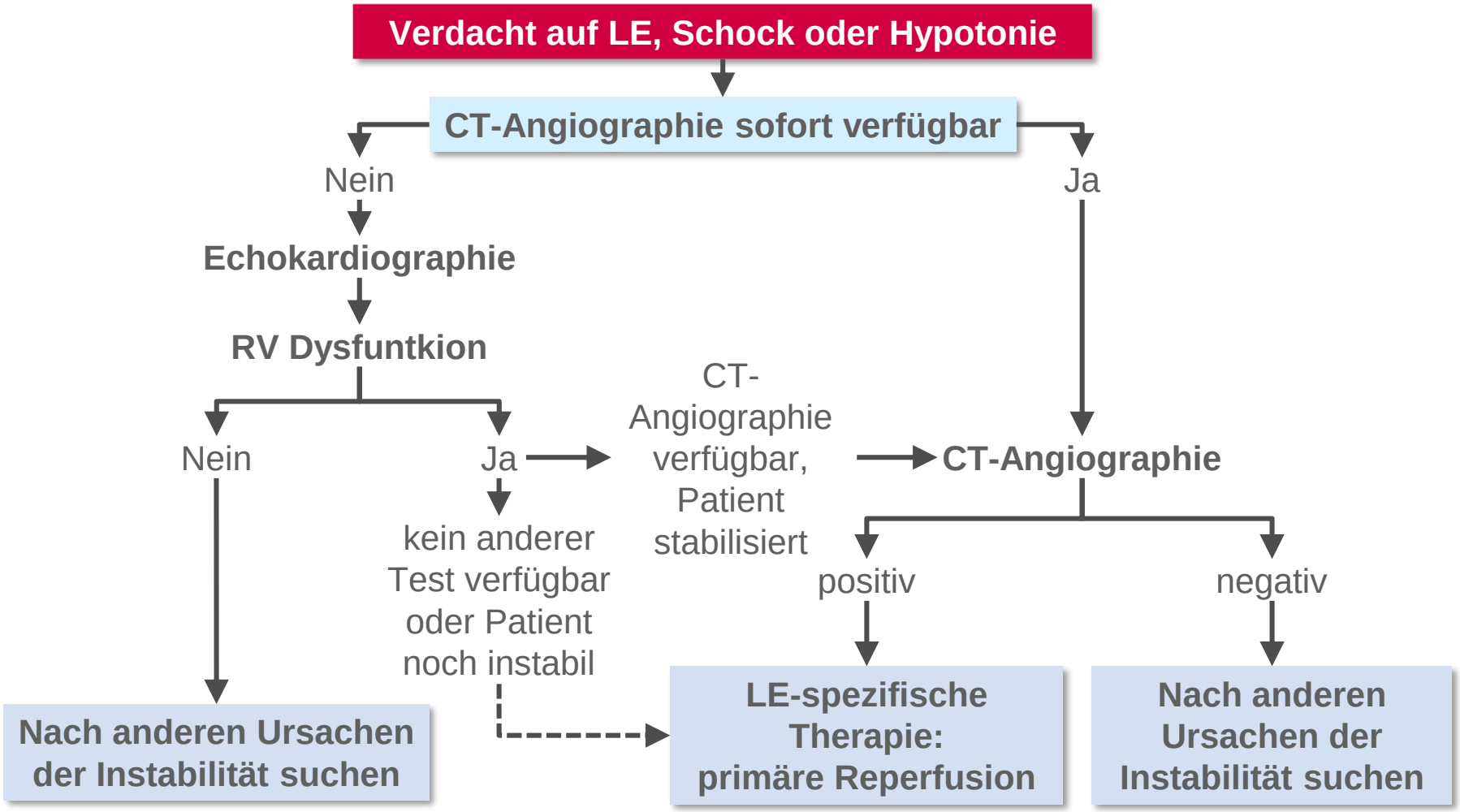
TAPSE: 16 mm

RV/LV auch in der CTPA beurteilbar!



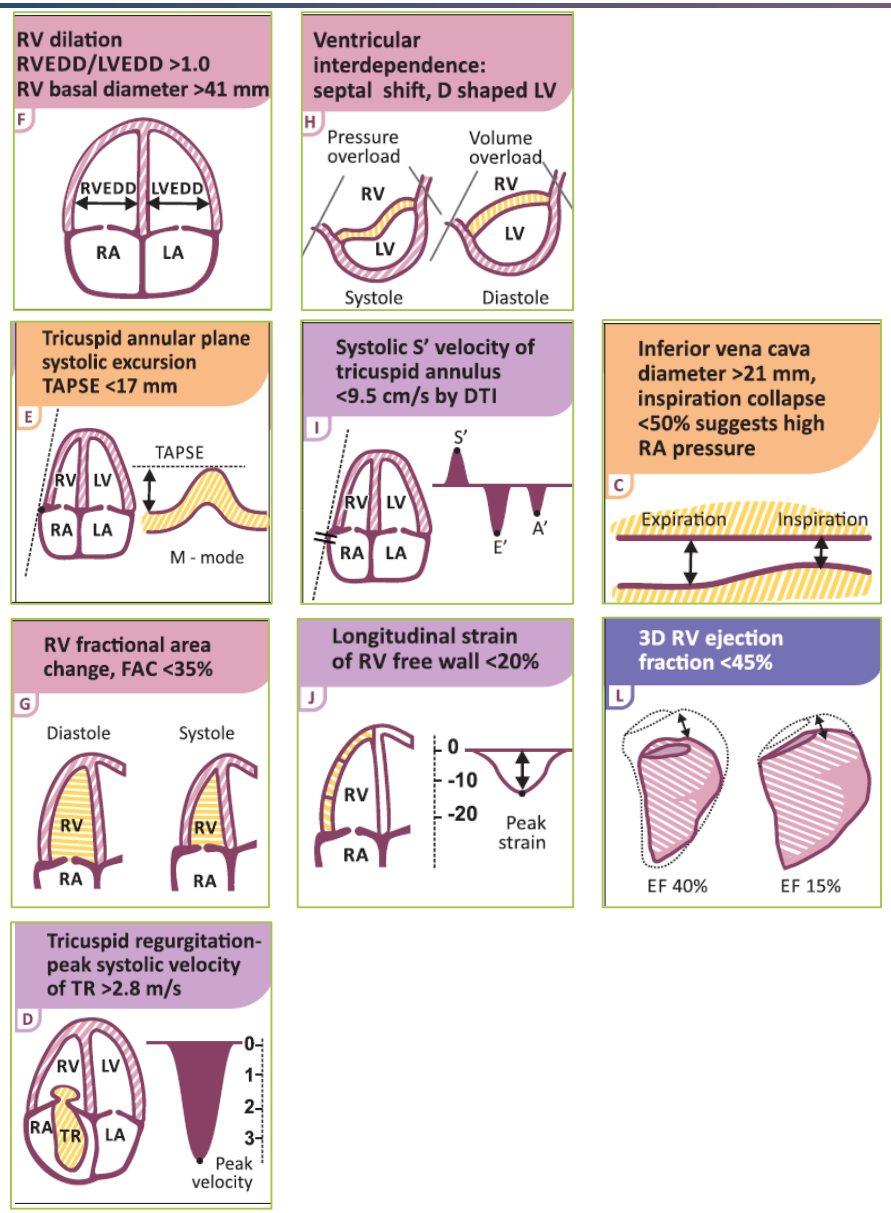
RV/LV diameter ratio: 1.3

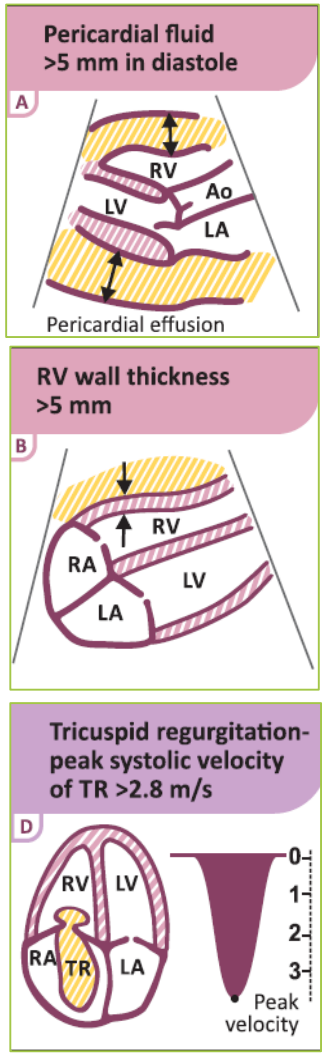
RHB ausreichend auch für die **Diagnose** einer LE?
Im **NOTFALL**, beim instabilen Patienten (hohes Risiko)!



European Heart Journal 2014; 35:3033-69
Kardiologe 2015; 9:289–294

Akute *oder* chronische RHB (oder Beides)?

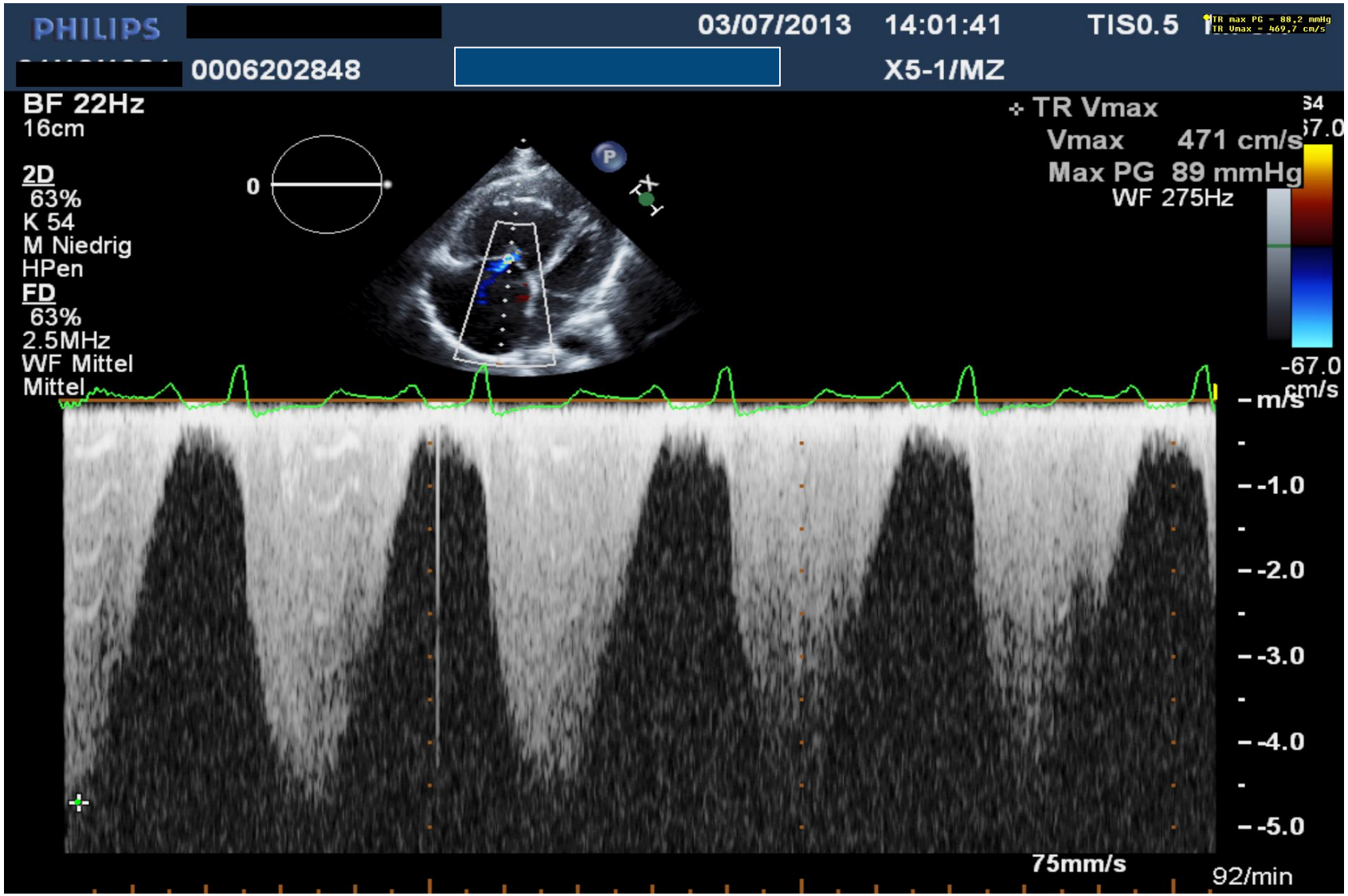




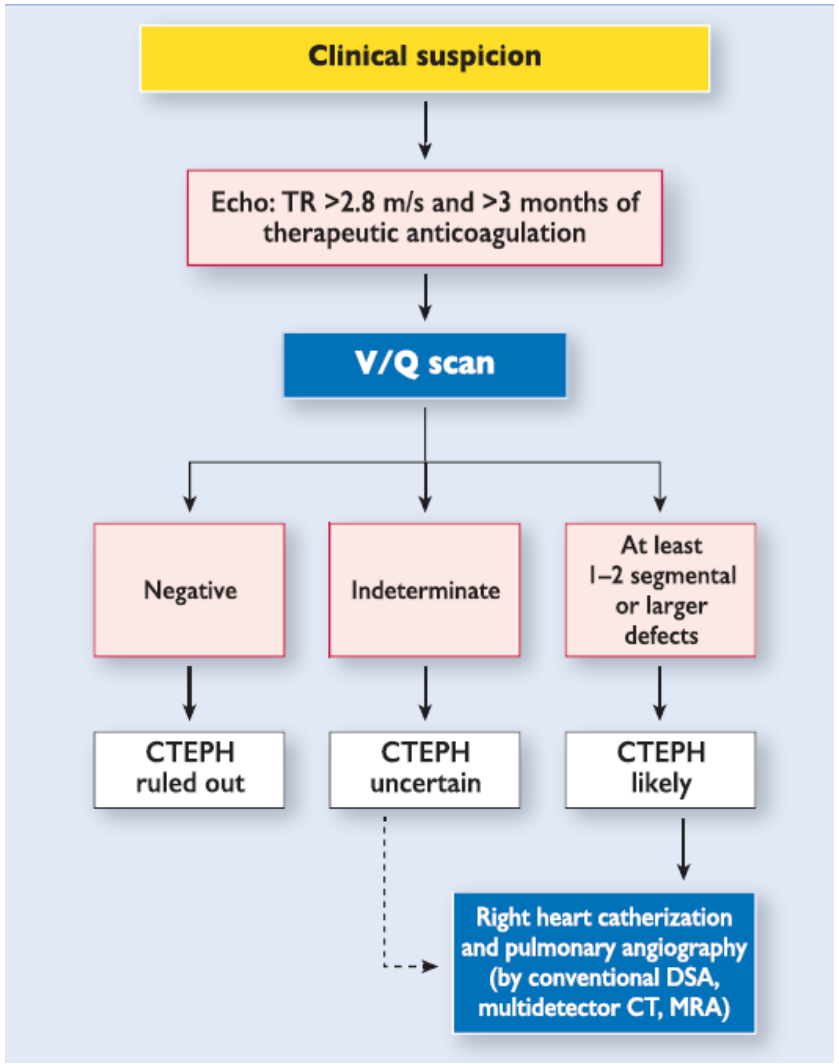
TR >3.5 m/s

Harjola VP, …, Konstantinides S. *Eur J Heart Fail* 2016;18:226-241

Höhe des Pulmonalisdruckes nur bedingt hilfreich



DD: akute LE oder dekompensierte CTEPH??



Management einer akuten LE im CT wenn Verdacht auf prä-existierende CTEPH:

(1) Allgemeine Maßnahmen zur Behandlung der RV-Insuffizienz!

(2) Die akute LE behandeln, frischen Thrombus beseitigen!

(3) Nach Stabilisierung, **Antikoagulation über mindestens 3 Monate**

(4) Erst dann diagnostische Abklärung für CTEPH!

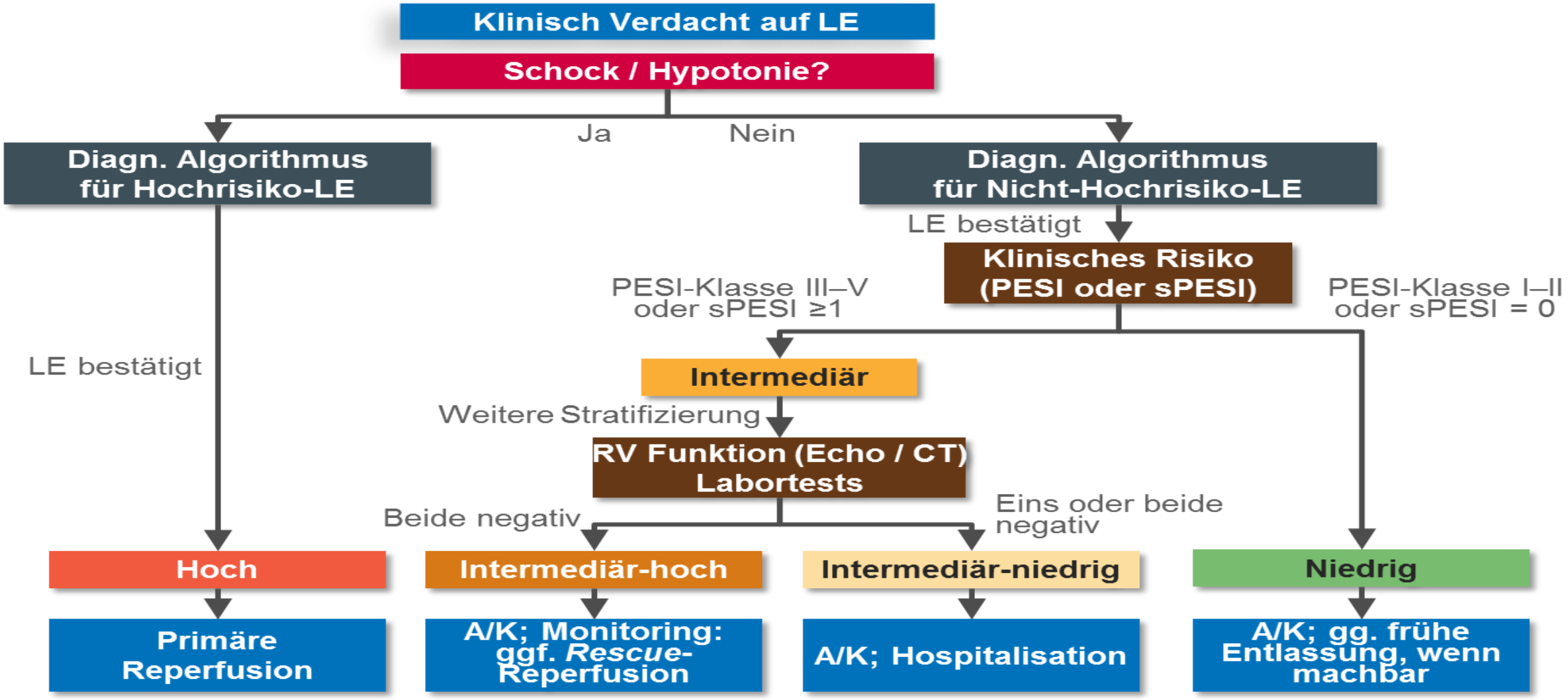
Konstantinides S, et al. *Eur Heart J* 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu283
Kim NH, et al. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D92–9

Risikoklassifizierung: **Kombination aller Kriterien**

Risikokategorien für frühe Mortalität bei Lungenembolie		Risiko-Parameter und Scores			30-Tages-Mortalität
		PESI-Klasse III-V oder sPESI ≥1	RV-Dysfunktion (Echo, CT)	Labormarker	
Hoch		+	+	(+)	23/105 22% (14-29,8%)
Intermediär	Interm-hoch	+	Beides positiv		21/272 7,7% (4,5-10,9%)
	Interm-niedrig	+	≤1 positiv		20/333 6,0% (3,4-8,6%)
Niedrig		–	Wenn bestimmt, beide negativ		1/196 0,5% (0-1,5%)

European Heart Journal 2014; 35:3033-69
Kardiologe 2015; 9:289–294

Risikostratifizierung der LE: Ein „echter“ Algorithmus?



European Heart Journal (2014):doi:10.1093/eurheartj/ehu283

Niedriger klinischer Score, alles OK?

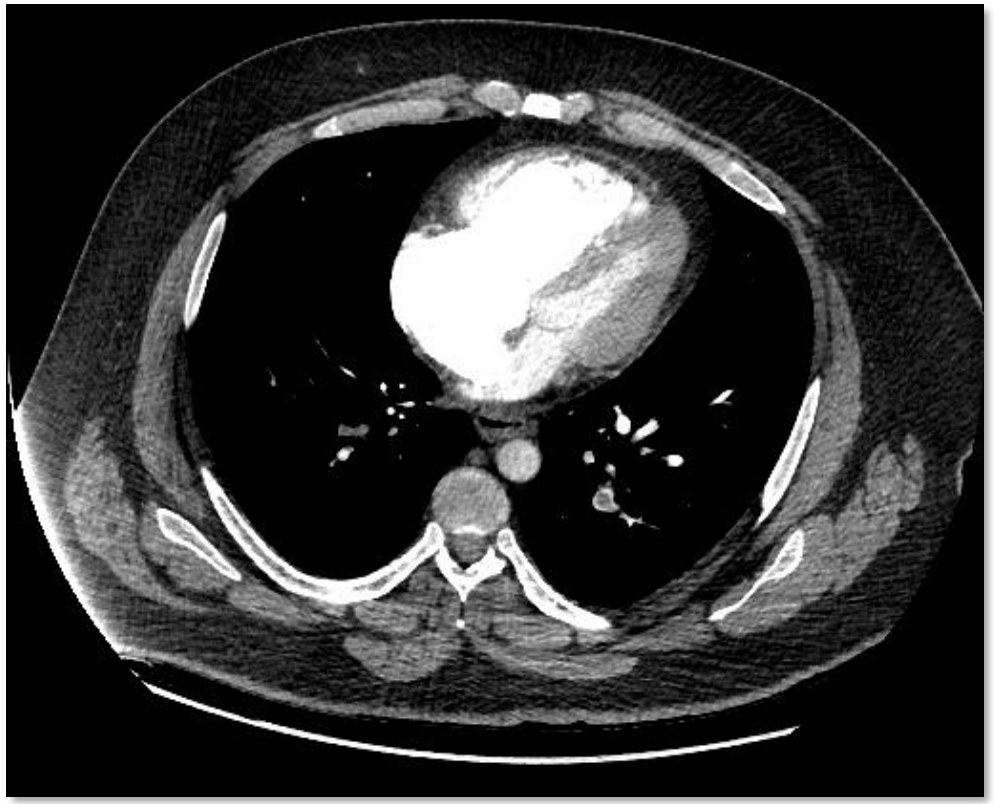
- 31-Jahre-alter Mann; adipös (BMI 36 kg/m^2), keine Vorerkrankungen
- Vorstellung in die NA: zunehmende Dyspnoe über 7 Tage, Synkope

Klinischer Befund bei Aufnahme:

- RR 110/70 mmHg; HF 105/min; Atemfr. 24/min; SO_2 91% unter RL
- Herz und Lungen ohne weiteren pathologischen Befund

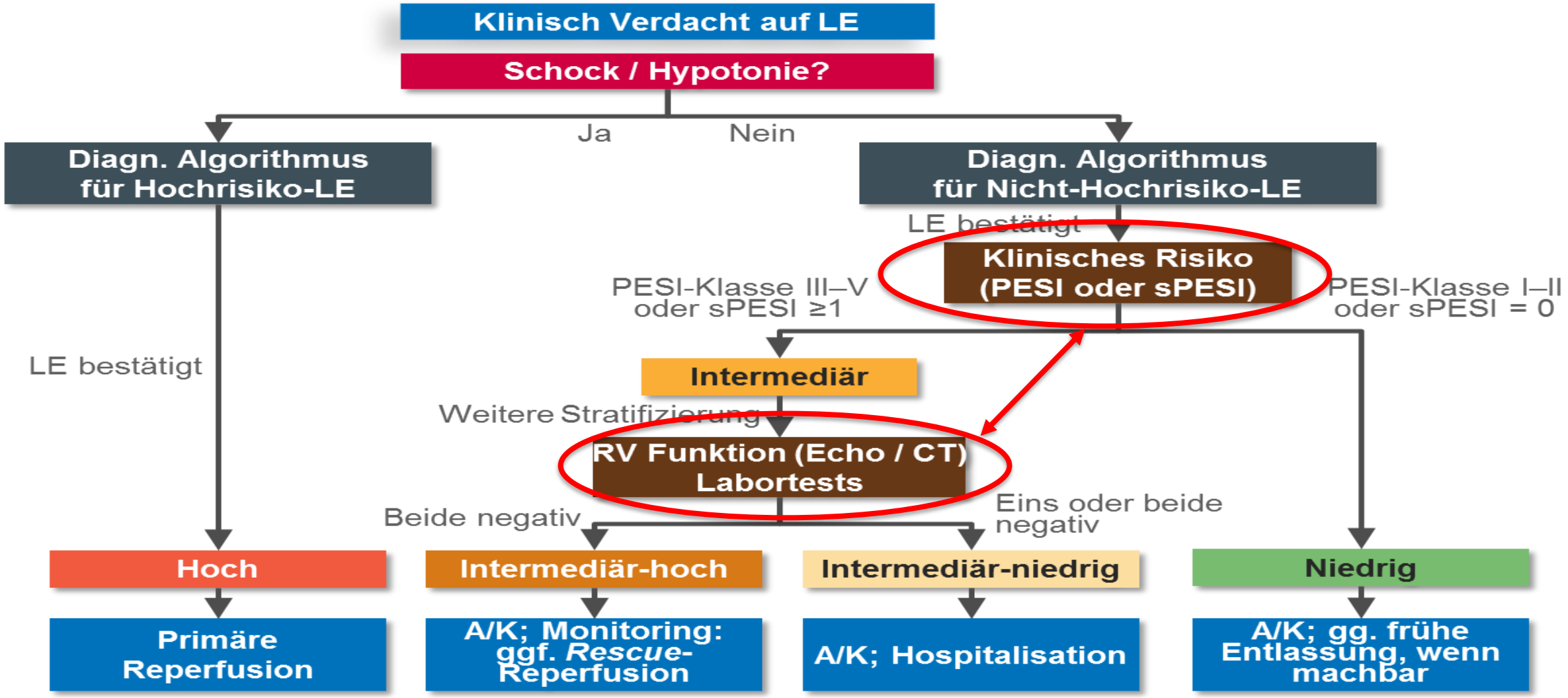
Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) „versus“ RV…

Parameter	Originalversion	Simplified PESI
Alter	Alter in Jahren	1 Punkt (wenn Alter >80 Jahre)
Männliches Geschlecht	+10	–
Krebserkrankung	+30	1
Chronische Herzinsuffizienz	+10	1
Chronische Lungenerkrankung	+10	
Pulsrate ≥110/min	+20	1
Systolischer Blutdruck <100 mm Hg	+30	1
Atemfrequenz >30/min	+20	–
Temperatur <36°C	+20	–
Bewusstseinsstörung	+60	–
Arterielle Hämoglobinsättigung <90%	+20	1



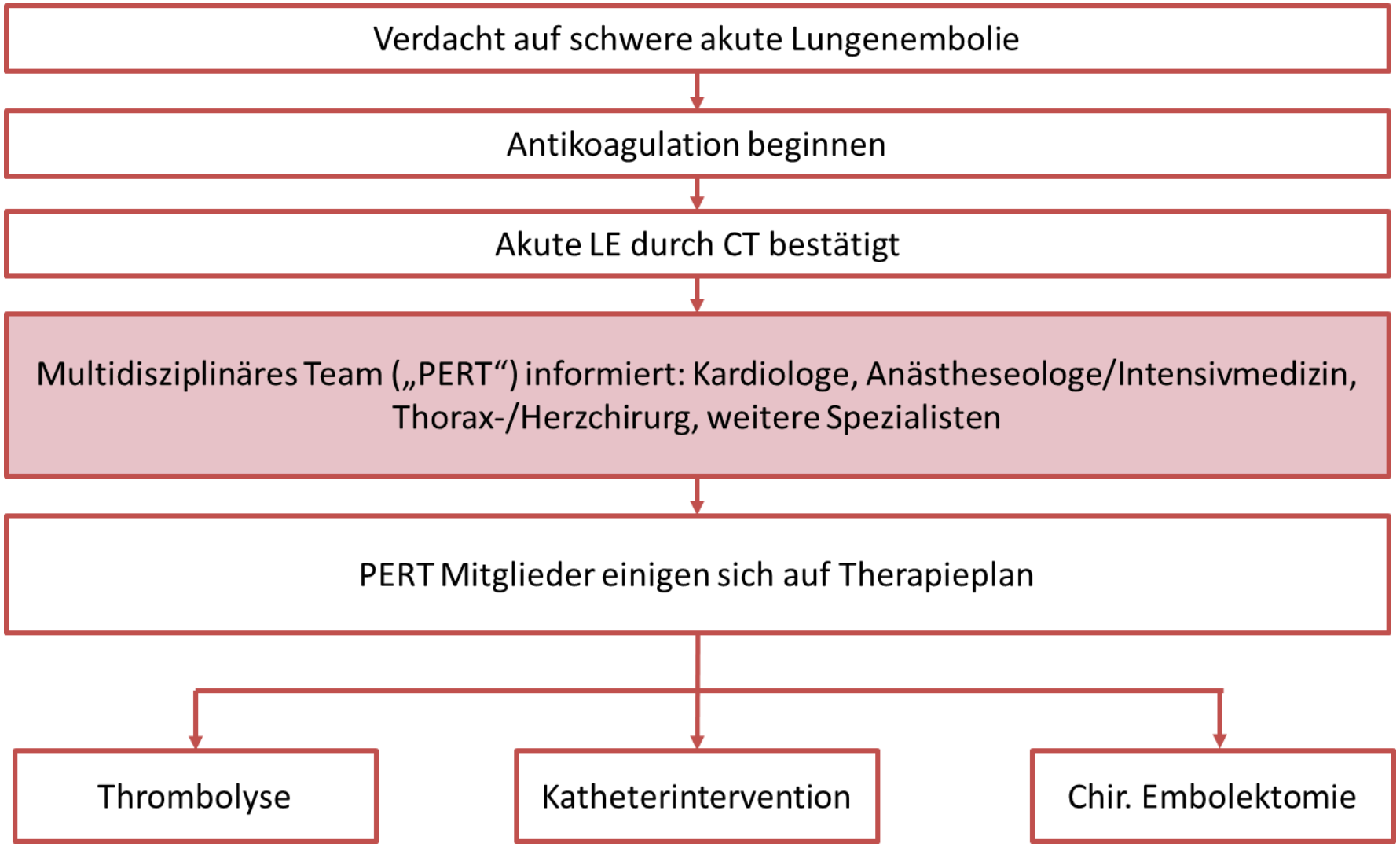
RV/LV Durchmesser-Verhältnis = 2,67
Troponin T: 80 pg/mL

Risikostratifizierung der LE: **Immer** den RV beurteilen!



European Heart Journal (2014):doi:10.1093/eurheartj/ehu283

Akute „schwere“ LE: Interdisziplinäres Management



Jaber WA, et al. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:991-1002

Akute LE: Diagnostik und Risikostratifizierung 2017

- CTPA-basierte Algorithmen zur LE-Diagnose seit 10 Jahren etabliert
- Prätest-Wahrscheinlichkeit schützt vor Über- und Unterdiagnose der LE: **IMMER kalkulieren und dokumentieren!**
- Risikostratifizierung von kritischer Bedeutung für das Akutmanagement der LE **-> hohes und intermediär-hohes Risiko**
- Echo-Kriterien der akuten Rechstherzbelastung wenig verändert seit 30 Jahren
- Beurteilung des RV auch in der CTPA möglich
- Die Abschätzung der Hämodynamik im Pulmonalkreislauf und der Status des RV läuft **parallel** zu klinischen Scores und **wird durch diese NICHT ersetzt.**

CTH

Centrum für Thrombose und Hämostase Mainz

Bundesministerium für Bildung und Forschung

Pulmonary Circulation & Right Ventricular Function

ESC Working Group

WORLD THROMBOSIS DAY

13 OCTOBER