

Diplomarbeit

**Evaluierung des ambulanten  
Behandlungspotentials bei stationär behandelten  
Patient\*innen mit einer akuten, hämodynamisch  
stabilen Lungenembolie ohne rechtsventrikuläre  
Dysfunktion: Retrospektive Risikostratifizierung  
mittels sPESI- und HESTIA Kriterien**

eingereicht von

**Magdalena Anna Darnhofer**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr<sup>in</sup>.med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Innere Medizin**

Klinische Abteilung für Angiologie

unter der Anleitung von den Betreuern

PD PD Dr. Reinhard B. Raggam

Ass. Dr. Paul Gressenberger

Graz, 28.01.2024

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 28.01.2024

Magdalena Anna Darnhofer eh

## **Danksagungen**

An dieser Stelle möchte ich allen meinen Dank aussprechen, die mich während des Verfassens dieser Diplomarbeit unterstützt und ermutigt haben.

Ein besonderer Dank geht an meine beiden Betreuer, PD Dr. Reinhard Raggam von der Klinischen Abteilung für Angiologie, und Ass. Dr. Paul Gressenberger von der Klinischen Abteilung für Dermatologie und Venerologie für die fachliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Diplomarbeit. Die zahlreichen fachlichen Diskussionen haben maßgeblich zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen.

Ein besonderer Dank gebührt meinen Eltern, Renate und Engelbert, sowie meinen Kindern, Leonhard und Maximilian. Ihre Geduld und ihr Verständnis während dieser arbeitsreichen Zeit haben mir ermöglicht, meine Ziele zu verwirklichen.

## Zusammenfassung

Einleitung: Die Lungenembolie (LE) stellt ein potenziell lebensbedrohliches akutes kardiovaskuläres Krankheitsbild dar. Bei Erstvorstellung präsentieren sich jedoch mehr als 95 % der Patient\*innen hämodynamisch stabil, eine stationäre Aufnahme zur Behandlung ist somit nicht prinzipiell erforderlich. Insbesondere solche Patient\*innen, für denen ein niedriges 30-Tage Mortalitätsrisiko berechnet wurde, könnten für eine primär ambulante Behandlung infrage kommen.

Ziel: Evaluierung des ambulanten Behandlungspotenzials von stationär behandelten Patient\*innen mit einer akuten, hämodynamisch stabilen LE mittels retrospektiver Risikostratifizierung in einem tertiären Zentrum.

Methoden: Retrospektive Datenauswertung aller innerhalb eines 36-monatigen Zeitraumes (2017-2019) stationär an der Universitätsklinik Innere Medizin, LKH Graz behandelten Patient\*innen mit der Diagnose einer hämodynamisch stabilen, akuten LE. Der *simplified Pulmonary Embolism Severity Index* (sPESI) und der HESTIA-Kriterien Score wurden retrospektiv zur Risikostratifizierung bei akuter Lungenembolie ohne Rechtsventrikuläre (RV) Dysfunktion für alle Datensätze berechnet. Anhand der Ergebnisse erfolgte die Gruppierung in ein Niedrigrisiko- (Low-Risk = ambulante Behandlung) und Nicht-Niedrigrisiko (Non-Low-Risk = stationäre Behandlung) Kollektiv.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 704 Datensätze von stationär behandelten Patient\*innen mit akuter, hämodynamisch stabiler LE ohne RV Dysfunktion retrospektiv ausgewertet. Nach Risikostratifizierung mittels sPESI und HESTIA wurden 185 Patient\*innen (26%) Low-Risk klassifiziert und wären primär für eine ambulante Behandlung in Frage gekommen. Das durchschnittlich Alter der Low-Risk Patient\*innen war mit 55 Jahren deutlich geringer im Vergleich zur gesamten Population (65,9 Jahre), deren mittlere stationäre Aufenthaltsdauer betrug 6,7 Tage (1 – 23 Tage). Eine tiefe Beinvenenthrombose war in 38,9% zusätzlich zur Lungenembolie vorhanden in der Low-Risk Gruppe.

Schlussfolgerung: Durch die konsequente, routinemäßige Risikostratifizierung mittels sPESI und HESTIA können Low-Risk Patient\*innen im Rahmen des Erstkontaktes in der Notaufnahme für eine potenzielle, primäre ambulante Behandlung identifiziert werden, sofern keine RV Dysfunktion vorliegt.

## **Abstract**

Introduction: Pulmonary embolism (PE) is a potentially life-threatening acute cardiovascular disease. However, upon initial presentation, more than 95% of patients are hemodynamically stable, meaning hospitalization for treatment is not generally necessary. In particular, patients for whom a low 30-day mortality risk has been calculated could be suitable for primary outpatient treatment.

Aim: To evaluate the outpatient treatment potential of inpatients with acute, hemodynamically stable PE using retrospective risk stratification.

Methods: Retrospective data evaluation of all patients treated as inpatients at the University Hospital of Graz, department of internal medicine within a 36-month period (2017-2019) with a diagnosis of hemodynamically stable, acute PE without signs of right-ventricular (RV) dysfunction. For this purpose, the *simplified Pulmonary Embolism Severity Index* (sPESI) together with the *HESTIA*-criteria score were retrospectively calculated for all data sets to assess the 30-day mortality risk and the potential of outpatient treatment of acute pulmonary embolism. Patients were then discriminated into groups defined as low-risk (= outpatient treatment) and non-low-risk (= inpatient treatment).

Results: A total of 70 data sets from hospitalized patients with acute, hemodynamically stable PE were retrospectively evaluated. After risk stratification using sPESI and HESTIA-criteria, 185 patients (26%) were classified as low-risk and would have been primarily eligible for outpatient treatment. The mean age of the low-risk patients was 55 years, significantly lower compared to the entire population (65.9 years), whose average length of inpatient stay was 6.7 days (1 - 23 days). Deep vein thrombosis was present in 38.9% in addition to pulmonary embolism in the low-risk group.

Conclusion: Through consistent, routine risk stratification using sPESI and HESTIA-criteria, low-risk patients can be identified for potential primary outpatient treatment during the initial contact in the emergency room showing normal RV function.

# Inhaltsverzeichnis

<b>DANKSAGUNGEN.....</b>	<b>III</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>IV</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>V</b>
<b>ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG.....</b>	<b>VIII</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>X</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>XI</b>
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
1.1 DEFINITION LUNGENEMBOLIE, HÄMODYNAMISCH STABIL/INSTABIL.....	1
1.2 DEFINITION TVT .....	1
1.3 PATHOPHYSIOLOGIE UND KOMPLIZIERENDE FAKTOREN .....	2
1.4 EPIDEMIOLOGIE .....	4
1.5 PRÄDISPONIERENDE FAKTOREN.....	4
1.6 GESCHLECHTERSPEZIFISCHE PRÄDISPONIERENDE FAKTOREN .....	6
1.7 KLINISCHE SYMPTOMATIK.....	7
1.8 KLINISCHE VORTESTWAHRSCHEINLICHKEIT .....	8
1.8.1 GENEVA-SCORE.....	9
1.8.2 WELLS SCORE .....	10
1.9 D-DIMER.....	10
1.10 BILDGEBENDE VERFAHREN ZUR DIAGNOSTIK EINER AKUTEN LE.....	13
1.10.1 CTPA.....	13
1.10.2 VENTILATIONS-PERFUSIONS-SZINTIGRAFIE.....	14
1.10.3 MAGNETRESONANZTOMOGRAFIE/MR-ANGIOGRAFIE.....	15
1.10.4 PULMONALISANGIOGRAFIE .....	15
1.11 ERGÄNZENDE DIAGNOSTIK NACH DETEKTIERTER LUNGENEMBOLIE.....	16
1.11.1 TRANSTHORAKALE ECHOKARDIOGRAPHIE.....	16
1.11.2 ULTRASCHALL DER BEINVENEN.....	17
1.12 RISIKOSTRATIFIZIERUNG .....	18
1.13 PESI/SPESI .....	21
1.14 HESTIA.....	23
1.15 INITIALE ANTIKOAGULATION.....	24
1.16 SYSTEMISCHE THROMBOLYSE.....	25
1.17 ENDOVASKULÄRE UND CHIRURGISCHE REPERFUSION BEI LUNGENEMBOLIE .....	26
1.18 VENA-CAVA-FILTER.....	26
1.19 THERAPIEPHASEN UND DERZEIT ZUGELASSENE THERAPIEOPTIONEN.....	27
1.20 LANGZEITFOLGEN EINER LUNGENEMBOLIE.....	28

<b><u>2</u></b>	<b><u>MATERIAL UND METHODEN</u></b>	<b><u>29</u></b>
2.1	ETHIKVOTUM UND DATENSCHUTZ	29
2.2	WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND	29
2.3	ERHEBUNGSMETHODEN	30
2.4	ARBEITSHYPOTHESE	30
2.5	ZIELGRÖÙE	31
2.6	EINSCHLUSS- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	31
2.7	STATISTISCHE ANALYSE	31
<b><u>3</u></b>	<b><u>ERGEBNISSE</u></b>	<b><u>32</u></b>
3.1	PATIENTEN UND PATIENTINNEN	32
3.2	GESCHLECHT	34
3.3	EINTEILUNG IN RISIKOGRUPPEN ANHAND SPESI + HESTIA	35
3.4	AUFENTHALTSDAUER	36
3.5	LE + TVT	37
<b><u>4</u></b>	<b><u>DISKUSSION</u></b>	<b><u>39</u></b>
<b><u>5</u></b>	<b><u>AUSBLICK</u></b>	<b><u>43</u></b>
	<b><u>LITERATURVERZEICHNIS</u></b>	<b><u>X</u></b>

## Abkürzungen und deren Erklärung

BP	Blood pressure
CDT	Catheter-directed- Thrombolysis
CKD	Chronic kidney disease
CT	Computertomographie
CTEPH	Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie
CTPA	Computed tomography pulmonary angiogram
CVI	Chronisch venöse Insuffizienz
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien
ECHOKG	Echokardiografie
ECMO	Extracorporale Membranoxygenierung
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ELFA	Enzyme-linked fluorescence assay
ESC	European society of cardiology
EU	Europäische Union
FCDS	Farbkodierte Duplexsonografie
HIT	Heparin- induzierte Thrombozytopenie
HR	Hohes Risiko
HZV	Herzzeitvolumen
IMH	Intermediär-hohes Risiko
IML	Intermediär-niedriges Risiko
LE	Lungenembolie
LKH	Landeskrankenhaus
LR	Low-Risk
LUS	Lungenultraschall
LV	Linker Ventrikel
MAA	Makroaggregiertes Albumin
MR	Magnetresonanz
NLR	Non-Low-Risk
NMH	Niedermolekulares Heparin
OVT	Oberflächliche Venenthrombose
PAE	Pulmonalarterienembolie
PE	Pulmonary Embolism

PESI	Pulmonary Embolism Severity Index
PTS	Postthrombotisches Syndrom
RH	Rechtes Herz
RR	Riva-Rocci
RV	Rechter Ventrikel
SaO <sub>2</sub>	Sauerstoffsättigung
SPESI	Simplified Pulmonary Embolism Severity Index
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
TBVT	Tiefe Beinvenenthrombose
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorischen ischämischen Attacke
TTE	Transthorakaler Echokardiographie
TV	Trikuspidalklappe
TVT	Tiefe Venenthrombose
UFH	Unfraktioniertes Heparin
UKIM	Universitätsklinik für Innere Medizin
VDUS	Venöser Duplex Ultraschall
VKA	Vitamin-K-Antagonist
VTE	Venöse Thrombembolie
V/QS	Ventilations- und Perfusions Szintigrafie
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Drei Phasen der Lungenembolie.....	3
Abbildung 2: Schlüsselfaktoren, die bei akuter Lungenembolie zum hämodynamischen Kollaps und Tod beitragen .....	3
Abbildung 3: Abklärung eines Verdachtes auf Lungenembolie bei hämodynamisch stabilen Patient*innen anhand des vorgeschlagenen Algorithmus der S2k Leitlinie unter Einbeziehung von klinischer Vortestwahrscheinlichkeit und D-Dimer Bestimmung als Basis für die Durchführung einer CTPA .....	11
Abbildung 4: YEARS Algorithmus.....	13
Abbildung 5: Graphische Darstellung der transthorakalen echokardiographischen Parameter zur Beurteilung der RV-Druckbelastung .....	17
Abbildung 6: Risikoadaptierte Behandlungsstrategie bei akuter LE gemäß der gültigen ESC Leitlinie 2019 .....	20
Abbildung 7: Therapiephasen und derzeit zugelassene Therapieregime für die Sekundärprophylaxe der Lungenembolie.....	28
Abbildung 8: Darstellung der Vorgehensweise und Selektion für die Datenanalyse in Frage kommenden Patient*innen.....	32
Abbildung 9: Gruppierung der Patient*innen in LR und NLR mittels sPESI und HESTIA. ....	33
Abbildung 10: Altersverteilung aller 704 Patient*innen die von der Notaufnahme mit akuter Lungenembolie ohne RV-Dysfunktion einer stationären Behandlung unterzogen wurden .....	34
Abbildung 11: Geschlechterverteilung der Gesamtpopulation .....	35
Abbildung 12: Risikogruppen .....	36
Abbildung 13: Aufenthaltsdauer.....	37
Abbildung 14: TVT .....	38

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der hämodynamischen Instabilität.....	3
Tabelle 2: Prädisponierende Faktoren für venöse Thromboembolien .....	7
Tabelle 3: Geneva-Score zur Einschätzung der Klinischen Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer TVT/LE.....	9
Tabelle 4: Wells-Score zur Abschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie .....	10
Tabelle 5: Zusammenfassung und Wertigkeit der Bildgebenden Verfahren zur Diagnose der Lungenembolie .....	16
Tabelle 6: Klassifizierung der Patient*innen mit akuter LE auf Basis des frühen Sterberisikos und Risiko-Indikatoren.....	21
Tabelle 7: Variablen und entsprechende Punkte für Berechnung ursprünglicher und vereinfachter PESI .....	22
Tabelle 8: HESTIA Kriterien.....	24
Tabelle 9: Absolute und relative Kontraindikationen für eine systemische Thrombolyse .....	25
Tabelle 10: Alter der Patient*innen gesamt (LR- und NLR-Gruppe) .....	34
Tabelle 11: Alter der Patient*innen LR-Gruppe.....	34
Tabelle 12: Geschlechterverteilung .....	35
Tabelle 13: Risikogruppenverteilung:.....	36
Tabelle 14: Stationäre Aufenthaltsdauer der Patient*innen die der LR-Lungenembolie Gruppe zugeordnet wurden. ....	36
Tabelle 15: Patient*innen aus der LR-Lungenembolie Gruppe die zusätzlich zu LE auch eine TVT hatten.....	37

# 1 Einleitung

## 1.1 Definition Lungenembolie, hämodynamisch stabil/instabil

Als Lungenembolie (LE) wird ein partieller oder vollständiger Verschluss einer oder mehrerer Lungenarterien durch ein venöses Gerinnsel bezeichnet. In mehr als neunzig Prozent der Fälle betrifft dies den Abschnitt aus dem Vena cava inferior Stromgebiet und kann durch eine tiefe Venenthrombose (TVT) der Bein- oder Beckenvenen ausgelöst werden. Embolien der oberen Extremitäten treten in 4-10% auf. TVT und LE werden zur Krankheitsentität venöse Thromboembolie (VTE) zusammengefasst, wobei sich zwei Drittel der venösen Thromboembolien als TVT manifestieren, ein Drittel tritt als Lungenembolie auf. Bleibt bei diesem Geschehen das Herzkreislaufsystem stabil (Blutdruck und Puls normal), dann spricht man von einer hämodynamisch stabilen Lungenembolie. Ein Kreislaufschock mit Blutdruckabfall und Pulsanstieg kennzeichnet per Definition die Lungenembolie als hämodynamisch instabil (Tabelle 1). (1-3)

## 1.2 Definition TVT

Unter dem Begriff einer akuten TVT versteht man einen thrombotischen teilweisen oder vollständigen Verschluss einer oder mehrerer tiefen Venen durch Blutgerinnsel, der mit der Gefahr einer LE einhergeht.

Thrombosen betreffen am häufigsten die Venen der unteren Extremitäten. Es gibt zwei Arten von Thrombosen: Thrombosen der tiefen Leitvenen (als TVT bezeichnet) und Thrombosen der epifaszialen Venen, als (OVT) bezeichnet. Die häufigste Lokalisation der TVT betrifft mit 40% die Unterschenkelvenen, gefolgt von den Femoralvenen (20%), Poplitealvenen (16%), lediglich vier Prozent betreffen das proximale venöse Beckenvenenstromgebiet. Als Folgeerscheinung kann eine chronische Abflussstörung des venösen Blutes mit der Entwicklung einer venösen Hypertonie durch eine unvollständige Rekanalisation (bindegewebige Organisation der Thromben) oder durch insuffiziente Venenklappen nach einer thrombotischen Erkrankung entstehen. Insbesondere wenn bereits vorher schon eine chronische venöse Insuffizienz (CVI) bestand, alles Faktoren welche die Entwicklung eines postthrombotischen Syndroms (PTS) und auch die Entstehung von Rezidiven begünstigen können. Eine möglichst frühzeitige adäquate Diagnosestellung und

Behandlungsbeginn soll das appositionelle Thrombus Wachstum eindämmen und so auch das Risiko von Entstehung einer Lungenembolie reduzieren. (4)

### **1.3 Pathophysiologie und komplizierende Faktoren**

Die 3 Pathophysiologischen Hauptphasen sind in Abbildung 1 zusammengefasst. Im Detail kommt es zum Verschluss des Pulmonalhauptstammes oder seiner Äste durch eine Thromboembolie, dieser führt zu einem plötzlichen Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstands (Nachlast), einem verminderten Herzzeitvolumen und Hypotonie (Phase 1). Schwere Lungenembolien verursachen eine Hypoxämie durch die Vergrößerung des funktionellen Totraumes (Beatmung ohne Perfusion) und eine reduzierte Blutkontaktzeit in nicht betroffenen Lungenregionen. Thrombozyten-Mediatoren wie Tromboxan A2 und Serotonin sowie Fibropeptid B, ein Nebenprodukt des Fibrinogenabbaus, erhöhen die Vasokonstriktionen in den Lungengefäßen, was die Nachlast erhöht. Eine Rechtsherzdekompensation kann aufgrund einer Druckbelastung in der rechten Herzkammer und Myokardischämie auftreten (Phase 2). Solange sich das System mit Blutdruckstabilität und einer normocarden Herzfrequenz kompensiert erhält, spricht man von einer hämodynamisch stabilen Lungenembolie.

Bei anhaltender Krankheitsdauer kommt es jedoch zu einer hämodynamischen Instabilität mit einem Vorwärtsversagen und Abnahme des Herzzeitvolumens. Die Folge ist ein Kreislaufschock mit Blutdruckabfall und Pulsanstieg (Phase 3).

Nur bei zehn Prozent der Fälle tritt ein Lungeninfarkt ein (Verlust von Lungengewebe) auf. Insbesondere bei vorbestehender Herzinsuffizienz kann die Embolisation kleiner Segmentarterien distal der Anastomose des Bronchialkreislaufes zu einem hämorrhagischen Lungeninfarkt führen. Ein Lungeninfarkt kann den Verlauf der Erkrankung durch die Entstehung einer Infarktpneumonie zusätzlich verkomplizieren und eine stationäre Behandlung mit einer intravenösen Antibiose notwendig machen. (3, 5)

## Drei Phasen der Lungenembolie:

1. Obstruktion der Pulmonalarterie (Nachlast ↑) → Rechtsventrikuläre Druckbelastung (akutes Cor pulmonale)
2. Totraumeffekt → Arterielle Hypoxämie mit Myokardischämie
3. Vorwärtsversagen (HZV ↓) → Kreislaufchock (RR ↓, Puls ↑)

Abbildung 1: Drei Phasen der Lungenembolie (3) HZV= Herzzeitvolumen

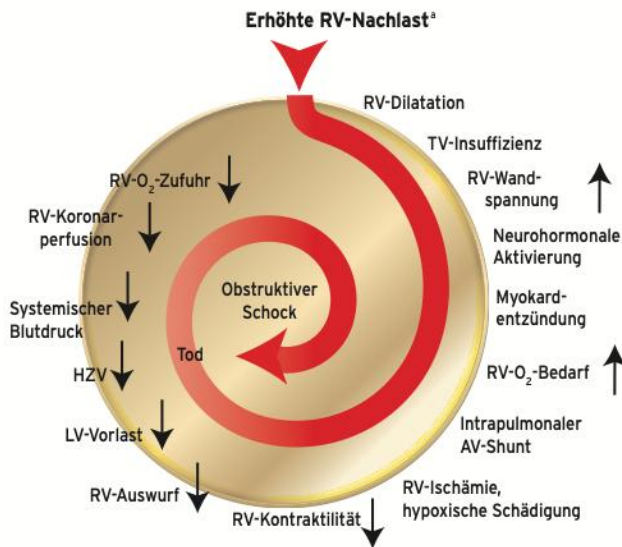


Abbildung 2: Schlüsselfaktoren, die bei akuter Lungenembolie zum hämodynamischen Kollaps und Tod beitragen (6) RV = Rechter Ventrikel; LV = Linker Ventrikel; HZV = Herzzeitvolumen; TV = Trikuspidalklappe

Tabelle 1: Definition der hämodynamischen Instabilität (6)

(1) Herzstillstand	(2) Obstruktiver Schock	(3) Anhaltende Hypotonie
Notwendigkeit einer kardiopulmonalen Reanimation	Systolischer BP <90 mmHg oder Vasopressoren erforderlich, um trotz ausreichender Füllungsdrücke einen BP ≥90 mmHg zu erreichen	Systolischer BP <90 mmHg oder systolischer BP-Abfall um ≥40 mmHg, über mehr als 15 Minuten und nicht durch neu aufgetretene Arrhythmien, Hypovolämie oder Sepsis verursacht.
	<i>Und</i>	
	Endorgan-Minderdurchblutung (Bewusstseinsstörung; kalte, feuchte Haut; Oligurie/Anurie; erhöhtes Serumlaktat)	

## 1.4 Epidemiologie

Venöse Thromboembolien sind weltweit die dritthäufigste kardiovaskuläre Todesursache nach Myokardinfarkt und Schlaganfall.

Daten aus Europa und den USA zufolge zählt die VTE zu den häufigsten Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung mit einer gemittelten Inzidenz von 100–200/100 000 Patient\*innenjahren in allen Altersgruppen. (2, 7)

Trotz dieser hohen Zahlen ist die Aufmerksamkeit der Bevölkerung für Lungenembolien (54 %) und TVT (44 %) deutlich geringer als für Herzinfarkte (88 %) und Schlaganfälle (85 %). (8)

Das Alter spielt eine bedeutende Rolle bei der Häufigkeit von VTE, da Menschen ab achtzig Jahren ein fast achtmal höheres Risiko haben als Menschen unter fünfzig Jahren. Diese Daten zeigen die Bedeutung von Lungenembolien und TVT für die alternde Bevölkerung in Europa und anderswo auf der Welt, zusammen mit den erheblichen jährlichen Kosten von VTE in Krankenhäusern (geschätzt auf bis zu 8,5 Milliarden € in der EU). (6)

Seit 2005 gibt es einen rückläufigen Trend bei den Todesraten in der Akut- oder Krankenhausphase der Lungenembolie, wobei die Krankenhausmortalität von 20,4 Prozent auf 13,9 Prozent gesunken ist. Auch die durchschnittliche Krankenhausaufenthaltsdauer hat sich in den letzten Jahren von zwölf auf acht Tage verringert. Allerdings gibt es auch einen kontinuierlichen Anstieg der Inzidenzraten (von 85 auf 109 pro 100 000 Patient\*innenjahren). (9)

## 1.5 Prädisponierende Faktoren

Die Virchow-Trias beschreibt die Entstehung einer venösen Thromboembolie. Sie beschreibt drei Faktoren, die zur Bildung von Thrombosen beitragen können: Veränderungen der Blutzusammensetzung (Hyperkoagulabilität), Veränderungen der Strömungsgeschwindigkeit und Veränderungen der Gefäßwand. Mindestens einer dieser Risikofaktoren ist bei 75 bis 96 Prozent der Patient\*innen mit VTE vorhanden. Wenn einer dieser Risikofaktoren vorhanden ist, sollte eine klinische Vortestwahrscheinlichkeitsprüfung durchgeführt werden. Die prädisponierenden Faktoren werden verwendet, um die Wahrscheinlichkeit eines Vorliegens einer VTE

einzuschätzen, und in weiterer Folge auch die Behandlungsdauer und das Rezidivrisiko einer VTE zu bestimmen. (10-12)

Eine VTE ist eine multifaktorielle Erkrankung, die durch den Zusammenhang zwischen dispositionellen (Patient\*innenseitigen) Faktoren und externen, von der Umwelt auf die betroffenen Personen einwirkenden (expositionellen) Risikofaktoren verursacht wird. (6)

Eine detaillierte Übersicht über Risikofaktoren/Risikosituationen für eine VTE sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die traditionellen dispositionellen Risikofaktoren für VTE umfassen eine eigene positive Anamnese für VTE, hereditäre und erworbene Thrombophilien sowie eine positive Familienanamnese einer VTE. (4)

Ein höheres Lebensalter, Übergewicht (Body-Mass-Index über 30 kg/m<sup>2</sup>), Schwangerschaft, die Einnahme von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie und Autoimmunerkrankungen stellen weitere Risikofaktoren dar. (13-15).

Operative Eingriffe und Traumata sowie längere Immobilisierung sind expositionelle Risikofaktoren. Dazu gehören Polytraumata, operative Eingriffe in der Brust-, Bauch- oder Beckenregion sowie Eingriffe an der Wirbelsäule, dem Becken und dem Hüft- oder Kniegelenk. Andere Erkrankungen, die während der Hospitalisierung oder Immobilisation auftreten, systemische Infektionen wie Pneumonie, Sepsis, COVID19 und zentralvenöse Katheter sowie lange Flugreisen oder Autofahrten erhöhen das VTE-Risiko. (13, 16)

Patient\*innen, die in Krankenhäusern untergebracht sind, haben ein signifikant höheres Risiko, an einer VTE zu erkranken, wobei die medizinischen Gründe für die Unterbringung im Krankenhaus das Risiko beeinflussen. Bei dreißig Prozent der Thrombosen und Embolien lässt sich kein klarer Auslöser für die Erkrankung finden. (4, 17)

Sind Kinder von Lungenembolien mit Thrombosen betroffen, liegen die Ursachen meist an schweren hereditären Thrombophilien, chronischen Erkrankungen oder liegenden zentralen Venenkathetern. (18)

## **1.6 Geschlechterspezifische prädisponierende Faktoren**

Die Lungenembolie ist bei Frauen im Alter von 15 bis 55 Jahren eine der häufigsten Todesursachen, vor allem die Schwangerschaft und das Wochenbett stellen ein hohes Risikopotential dar. (6, 19)

Auf die gesamte Lebenszeit gerechnet, ist das VTE-Risiko von Frauen etwas höher als das von Männern, wobei sich bei Frauen die VTE häufiger in Form einer Lungenembolie manifestiert und Männer häufiger an einem Rezidiv leiden. (20, 21)

Die Einnahme Östrogenhaltiger oraler Kontrazeptiva ist mit einem erhöhten VTE-Risiko verbunden, insbesondere in Zusammenhang mit Nikotinabusus. (22-24)

Kombinierte orale Kontrazeptiva (diese enthalten sowohl Östrogen als auch ein Gestagen) gehen mit einem zwei- bis sechsfachen hohen VTE-Risikos einher. (24, 25)

Reine Progesteron Pillen (in kontrazeptiven Dosen verwendet) hingegen sind nicht mit einem erheblichen Anstieg des VTE-Risikos verbunden und eignen sich besonders für Frauen mit einer VTE in der eigenen Anamnese oder einer positiven Familienanamnese für VTE. (25, 26)

Bei postmenopausalen Frauen, die eine Hormonersatztherapie erhalten variiert das VTE-Risiko stark. (27)

Tabelle 2: Prädisponierende Faktoren für venöse Thromboembolien (4)

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

## 1.7 Klinische Symptomatik

In dreißig bis fünfzig Prozent der Fälle gibt es keine typischen klinischen Symptome. Die häufigsten Symptome einer Lungenembolie sind Dyspnoe, Brustschmerz, Synkope oder Hämoptysen. Allerdings gelten diese Symptome als unspezifisch. (4)

Auch asymptomatische Verläufe oder Lungenembolien als Zufallsbefunde sind möglich. Neben den Symptomen ist es wichtig, die prädisponierenden Faktoren einer VTE und Lungenembolie zu kennen. Es werden jedoch bei bis zu vierzig Prozent aller Patient\*innen mit einer Lungenembolie keine prädisponierenden Faktoren festgestellt, das Ereignis wird demnach als idiopathisch klassifiziert. (4)

## **1.8 Klinische Vortestwahrscheinlichkeit**

Bei Betroffenen, die hämodynamisch stabil sind, sollte der diagnostische Prozess mit einer Bewertung der klinischen Wahrscheinlichkeit starten. Es ist möglich, die klinische Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie anhand von Symptomen, anamnesebezogenen Informationen, prädisponierenden Faktoren und klinischen Befunden zu bestimmen. Die Vortestwahrscheinlichkeit kann mithilfe von klinisch gut validierten, und breit im klinischen Alltag angewendeten Scores wie Geneva-Score (original oder vereinfacht) und/oder dem Wells-Score (2- oder 3-stufig; hohes und niedriges- bzw. hohes, mittleres und niedriges Risiko) berechnet werden. (28-31)

Bei Anwendung des dreistufigen Wells Scores wird der Verdacht einer Lungenembolie in etwa sechzig bis achtzig Prozent der Fälle bestätigt, bei mittlerer Wahrscheinlichkeit in etwa zwanzig bis dreißig Prozent und bei niedriger Wahrscheinlichkeit in etwa fünf bis zehn Prozent der Fälle. Die diagnostische Aussagekraft ist bei der 3-stufige Bewertung als auch bei den vereinfachten Scores gleichwertig (Tabelle 4). (29, 32, 33)

### 1.8.1 Geneva-Score

Tabelle 3: Geneva-Score zur Einschätzung der Klinischen Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer TVT/LE (6)

Symptome/Befunde/ prädisponierende Fraktoren	Punkte im klinischen Entscheidungs-Score	
	Original- version	Vereinfachte Version
frühere LE oder TVT	3	1
Herzfrequenz		
75-94 Schläge pro Minute	3	1
≥95 Schläge pro Minute	5	2
Operation oder Knochenfraktur innerhalb des vorigen Monats	2	1
Hämoptysen	2	1
aktive Krebserkrankung	2	1
einseitiger Beinschmerz	3	1
Schmerzen bei tiefer Palpation der unteren Extremität und einseitiges Beinödem	4	1
Alter >65 Jahre	1	1
<b>Klinische Wahrscheinlichkeit</b>		
<b>Drei-Stufen-Score</b>		
Niedrig	0-3	0-1
Mittel	4-10	2-4
Hoch	≥11	≥5
<b>Zwei-Stufen-Score</b>		
LE unwahrscheinlich	0-5	0-2
LE wahrscheinlich	≥6	≥3

## 1.8.2 Wells Score

Tabelle 4: Wells-Score zur Abschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie (4)

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

## 1.9 D-Dimer

D-Dimere sind Fibrinabbauprodukte, die durch den fibrinolytischen Prozess entstehen.

Alle Situationen, in denen Fibrin abgebaut wird, zeigen einen erhöhten D-Dimer Wert. Sie umfassen ein höheres Alter, Traumata, Infektionen, Entzündungen, Schwangerschaft, Krebs oder chirurgische Eingriffe, die weniger als vier Wochen zurückliegen. (34)

Die Empfindlichkeit der D-Dimer-Messung ist jedoch nicht spezifisch für Thromboembolien, weshalb sie als einziger Test nicht sicherstellen kann, ob eine Lungenembolie vorliegt. Normwertige D-Dimer machen ein thrombotisches Geschehen allerdings unwahrscheinlich.

In quantitativen ELISA- und ELFA-basierten Testverfahren liegt der negative prädiktive Wert der im Normbereich befindlichen D-Dimer-Befunde über 95 %. (35)

Die D-Dimer-Messung eignet sich für Patient\*innen mit niedriger bis mittlerer klinischer Wahrscheinlichkeit, die hämodynamisch stabil sind. Falls der D-Dimer

Wert negativ ist, kann eine zusätzliche Bildgebung abgelehnt werden, da D-Dimere im Normbereich in Verbindung mit einer niedrigen oder mittleren klinischen Vortestwahrscheinlichkeit eine Lungenembolie mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen (Sensitivität 91–100 %; Spezifität 25–63 %). (36)

Da eine zusätzliche Bildgebung bei Patient\*innen mit hoher klinischer Wahrscheinlichkeit unumgänglich ist, kann bei diesen Personen auf einen D-Dimer-Test verzichtet werden (Abbildung 3).

In der Regel wird ein erhöhter D-Dimer Wert mit einem Begrenzungswert von 500 ng/ml bestimmt. Um den Anteil der Patient\*innen mit niedriger Wahrscheinlichkeit ohne Bildgebung zu erhöhen, wird der altersadjustierte Grenzwert (Alter x 10 ng/ml bei einem Lebensalter über 50 Jahre) angewendet. (37)

Die Wahrscheinlichkeit falsch-negativer Befunde beträgt 0,94 %.

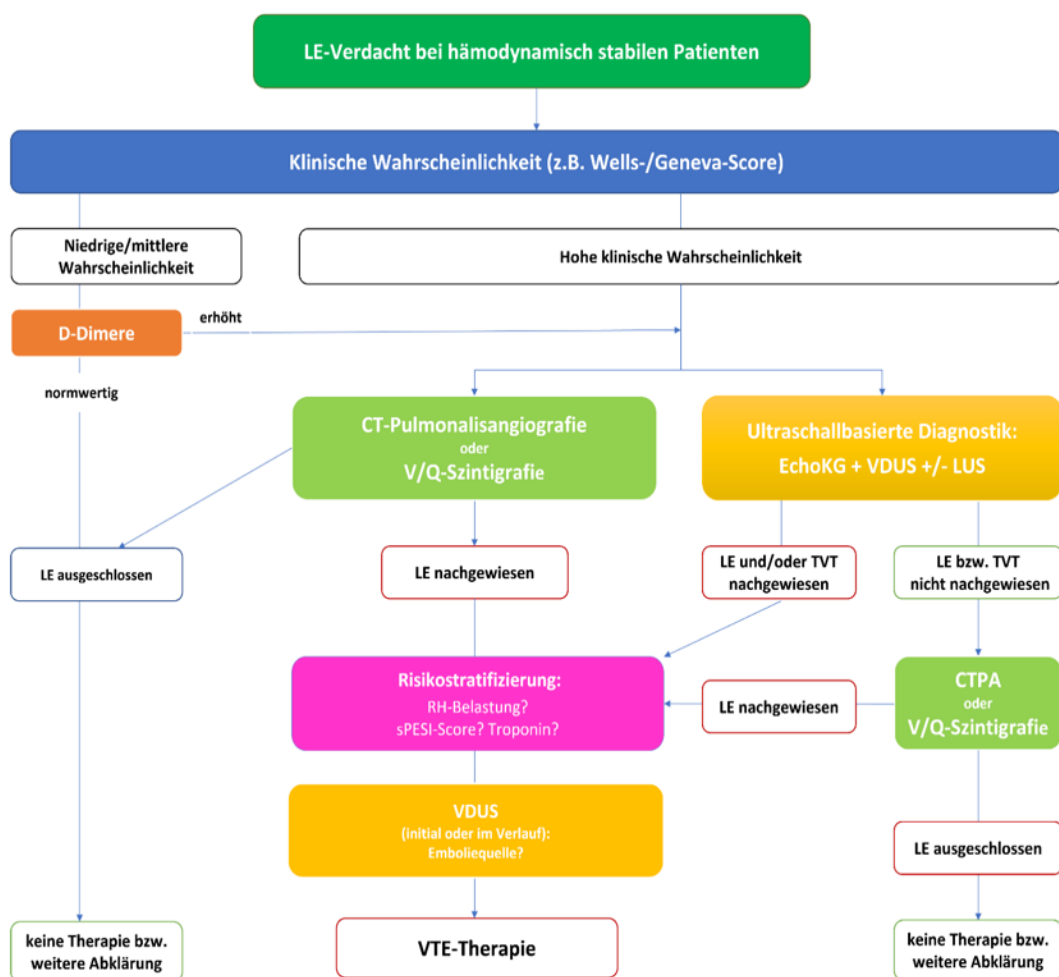


Abbildung 3: Abklärung eines Verdachtes auf Lungenembolie bei hämodynamisch stabilen Patient\*innen anhand des vorgeschlagenen Algorithmus der S2k Leitlinie

unter Einbeziehung von klinischer Vortestwahrscheinlichkeit und D-Dimer Bestimmung als Basis für die Durchführung einer CTPA (4) LUS= Lungensultraschall; VDUS= venöser Duplex Ultraschall; EchoKg= Echokardiografie; V/Q-Szintigrafie= Ventilations/Perfusions-Szintigrafie

Ein weiterer, auch bereits in den Leitlinien reflektierter diagnostischer Abklärungsalgorithmus der Lungenembolie bei hämodynamisch stabilen Patient\*innen wo auch der D-Dimer Wert einfließt, ist der YEARS-Algorithmus. Dieser kann insbesondere angewendet werden, um eine radiologische Überdiagnostik zu vermeiden. (38)

Für die Identifizierung einer Lungenembolie durch diesen Algorithmus müssen die sogenannten klinischen YEARS-Kriterien (1. klinische Zeichen einer tiefen venösen Thrombose 2. Hämoptysen 3. Lungenembolie als wahrscheinlichste Diagnose) in Kombination mit einem gemessenen D-Dimer-Grenzwert von 500 ng/ml bzw. 1000ng/ml angewendet werden. Liegt keines der drei YEARS-Kriterien vor, kann ein D-Dimer-Grenzwert von 1000 ng/ml angewendet werden (Abbildung 4). (4, 38)

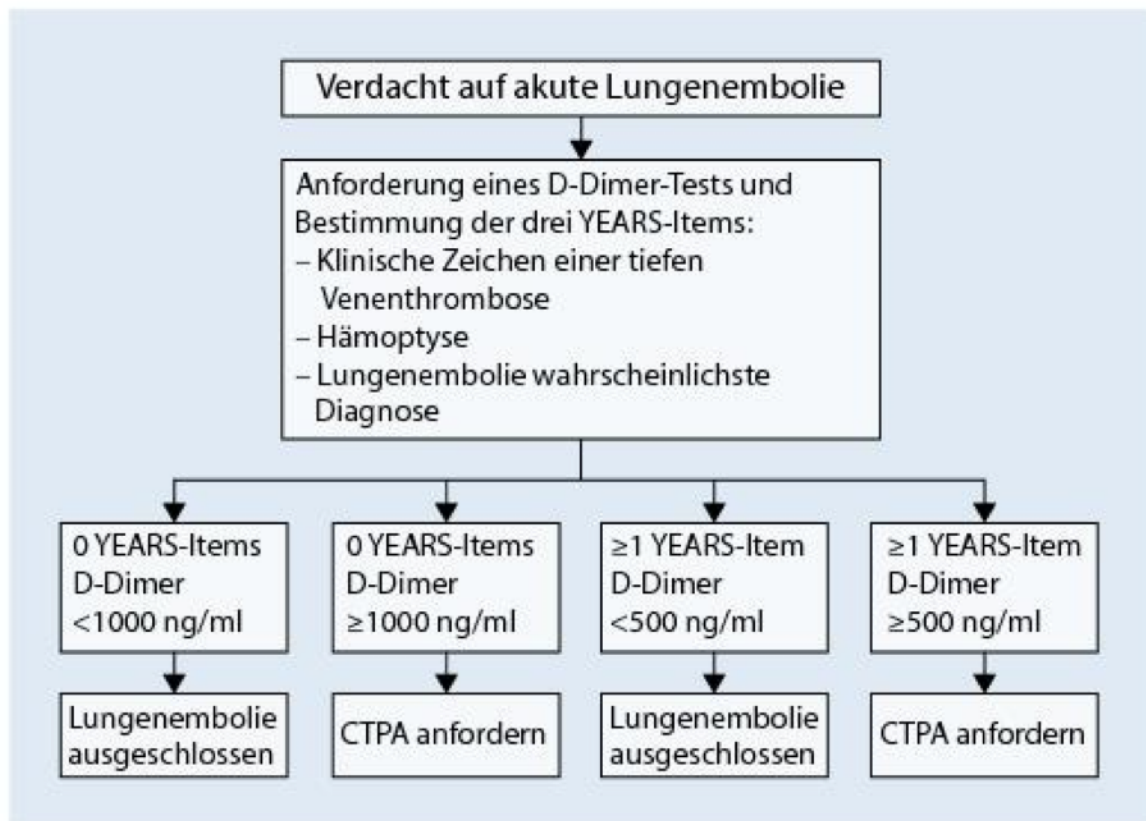


Abbildung 4: YEARS Algorithmus (38)

## 1.10 Bildgebende Verfahren zur Diagnostik einer akuten LE

Folgend werden die Bildgebenden Verfahren zur Diagnostik einer akuten Lungenembolie beschrieben und sind nochmals in Tabelle 5 detailliert hinsichtlich deren Schwächen/Stärken und Aussagekraft zusammengefasst.

### 1.10.1 CTPA

Die CTPA-CT-Pulmonalisangiografie eignet sich als Bildgebung bei der Diagnostik einer Lungenembolie am besten. Eine CTPA ist überall erhältlich und liefert ein nahezu eindeutiges Ergebnis (entweder LE positiv oder negativ) und kann eine alternative Diagnose liefern, um die Symptome der Person zu erklären.

Die CT-Pulmonalisangiografie hat eine Sensitivität von 94 % (95 %-KI 89–97%) und eine Spezifität von 98 % (97–99 %). (39)

Isolierte subsegmentale und inzidentelle LE werden zunehmend aufgrund der Verbesserung der Bildqualität und der zunehmenden Verbreitung von CT-Diagnostik entdeckt. (9, 40)

Um eine Überdiagnostik mit erhöhter Strahlenbelastung und Übertherapien zu vermeiden, sollten bei der Entscheidung für eine CT-Diagnostik die klinische Vorstestwahrscheinlichkeit geprüft werden oder vorab eine D-Dimer-Testung erfolgen. (4)

Neben einer hervorragenden Auflösung, welche die Emboli bis in die Subsegmentarterien darstellt, liefert die CTPA Informationen zur Schätzung der hämodynamischen Belastung. Das Verhältnis des Durchmessers des rechten Ventrikels (RV) zum linken Ventrikel (LV) in der Enddiastole ist von großer prognostischer Bedeutung. Es wird angenommen, dass ein RV/LV-Verhältnis von mehr als 1,0 in Transversalschichten oder mehr als 0,9 in 4-Kammer-Rekonstruktionen einen Hinweis auf eine Belastung des Rechtsherzes gibt. Diese Belastung ist mit einer höheren Frühmortalität verbunden. (41, 42)

Für die Beurteilung der Widerstandserhöhung ist das Verhältnis der Pulmonalarterie zur Aorta ascendens entscheidend – liegt dieses  $> 1$ , liegt eine Widerstandserhöhung vor. (43).

### **1.10.2 Ventilations-Perfusions-Szintigrafie**

Die Lungenszintigrafie, auch Ventilations- und Perfusions-Szintigrafie (V/Q-Szintigrafie) genannt, ist ein nuklearmedizinisches Verfahren zur Beurteilung der Durchblutung (Perfusion) und der Belüftung (Ventilation) der Lunge.

Der V/Q-Scan ist ein strahlungsärmeres und kontrastmittelschonendes Verfahren, das vorzugsweise bei ambulanten Patient\*innen mit geringer klinischer Wahrscheinlichkeit und unauffälligem Thorax Röntgen, jungen (insbesondere weiblichen) Personen, Schwangeren, Betroffenen mit Vorgeschichte von Kontrastmittelinduzierter Anaphylaxie und Patient\*innen mit schwerer Niereninsuffizienz eingesetzt werden kann. (6, 34)

Die Ventilationsuntersuchung erfolgt durch die inhalative Aufnahme von Tc-99m-markierten Aerosolen oder Tc-99m-markierten Nanopartikeln (Technegas). Bei der Perfusionsuntersuchung wird intravenös Tc-99m-markiertes, makroaggregiertes Albumin (MAA) oder Mikrosphären verabreicht, welches einen kleinen, jedoch aussagekräftigen Anteil der Lungenstrombahn markiert und damit die Lungenperfusion darstellt. Allergische Reaktionen auf Tc-99m-MAA sind kaum

vorhanden. Die Durchführung einer Lungenszintigraphie ist bei einer Niereninsuffizienz nicht kontraindiziert.(4)

Der Ventilationsscan soll die Spezifität erhöhen: Die Ventilation in hypoperfundierten Segmenten sollte bei akuter LE normal sein. Durch die Ventilationsstudie können eine reduzierte Perfusion als Mismatch-Ergebnisse (d.h. normwertige Ventilation bei reduzierter Perfusion) oder Match-Ergebnisse betrachtet werden. Mismatch-Befunde sprechen für eine Lungenembolie und Matchbefunde dagegen. Obwohl ein Röntgen-Thorax-Befund vorliegt, können Perfusionsauffälligkeiten bei einer nicht durchgeführten Ventilationsuntersuchung häufig nicht vollständig beurteilt werden, was zu einem höheren Anteil diagnostisch nicht aussagekräftiger Befunde führt. (4)

### **1.10.3 Magnetresonanztomografie/MR-Angiografie**

Die Magnetresonanztomographie und MR-Angiografie stellen eine Untersuchung der Lungenstrombahn ohne Strahlenbelastung dar. Sie wird mit Gadoliniumhaltigem intravenös verabreichtem Kontrastmittel durchgeführt. (4)

MR kann zum Ausschluss einer Lungenembolie verwendet werden. Die aktuelle MR-Technologie zeigt eine hohe Spezifität und hohe Sensitivität für proximale Lungenembolien, aber eine begrenzte Sensitivität für distale Lungenembolien. Dreißig Prozent der Untersuchungen liefern kein eindeutiges Ergebnis. (44)

Die Magnetresonanz-Lungenangiografie sollte nur in Zentren in Betracht gezogen werden, in denen sie routinemäßig durchgeführt wird, und nur bei Betroffenen, für die Standardtests kontraindiziert sind. (45)

### **1.10.4 Pulmonalisangiografie**

Die invasive Katheter basierte Pulmonalisangiografie hat zu rein diagnostischen Zwecken keinen Stellenwert mehr und wird nur mehr geplanten Rekanalisation mittels endovaskulärer- oder chirurgischer Verfahren angewendet (z.B. Katheter gesteuerte Thrombektomie (4, 46, 47)

Tabelle 5: Zusammenfassung und Wertigkeit der Bildgebenden Verfahren zur Diagnose der Lungenembolie (6) SPECT=Single-Photon-Emissionscomputertomographie

	Stärken	Schwächen/Einschränkungen	Strahlungsprobleme*
<b>CTPA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› in den meisten Zentren rund um die Uhr verfügbar</li> <li>› sehr hohe Genauigkeit</li> <li>› zuverlässige Validierung in prospektiven Behandlungs-/Outcome-Studien</li> <li>› niedrige Rate uneindeutiger Ergebnisse (3-5%)</li> <li>› Kann eine alternative Diagnose liefern, falls LE ausgeschlossen</li> <li>› kurze Untersuchungsdauer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Strahlenbelastung</li> <li>› Belastung mit Jod-Kontrastmittel:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- begrenzter Einsatz bei Jodallergie oder Hyperthyreose</li> <li>- Risiken bei schwangeren und stillenden Frauen</li> <li>- kontraindiziert bei schwerer Niereninsuffizienz</li> </ul> </li> <li>› Neigung zu übertrieben häufigem Einsatz infolge leichter Verfügbarkeit</li> <li>› klinische Relevanz der CTPA-Diagnose einer subsegmentalen LE unklar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› effektive Strahlendosis 3-10 mSv<sup>2</sup></li> <li>› erhebliche Strahlenbelastung von weiblichem Brustgewebe bei jungen Patientinnen</li> </ul>
<b>Planarer V/Q-Scan</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› fast keine Kontraindikationen</li> <li>› relativ kostengünstig</li> <li>› Validierung in prospektiven Behandlungs-/Outcome-Studien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› nicht in allen Zentren leicht verfügbar</li> <li>› Interobserver-Variabilität bei der Interpretation</li> <li>› Ergebnisse als Wahrscheinlichkeitsverhältnisse angegeben</li> <li>› Uneindeutige Befunde in 50% der Fälle</li> <li>› Kann keine alternative Diagnose stellen, falls LE ausgeschlossen ist</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› geringere Strahlung als bei CTPA, effektive Dosis etwa 2 mSv<sup>2</sup></li> </ul>
<b>V/Q-SPECT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› fast keine Kontraindikationen</li> <li>› niedrige Rate an nicht-diagnostischen Tests (&lt;3%)</li> <li>› hohe Genauigkeit nach verfügbaren Daten</li> <li>› binäre Interpretation („LE“ oder „keine LE“)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› Variabilität des Verfahrens</li> <li>› Uneinheitliche diagnostische Kriterien</li> <li>› Kann keine alternative Diagnose stellen, falls LE ausgeschlossen ist</li> <li>› keine Validierung in prospektiven Behandlungs-/Outcome-Studien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› geringere Strahlung als bei CTPA, effektive Dosis etwa 2 mSv<sup>3</sup></li> </ul>
<b>Pulmonalis-angiographie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› historischer Goldstandard</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› invasives Verfahren</li> <li>› nicht in allen Zentren verfügbar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>› höchste Strahlung, effektive Dosis 10-20 mSv<sup>3</sup></li> </ul>

## 1.11 Ergänzende Diagnostik nach detektierter Lungenembolie

### 1.11.1 Transthorakale Echokardiographie

Durch eine akute Lungenembolie kann es zu einer Druckbelastung und Funktionsstörung des rechten Herzens (RV-rechter Ventrikel) kommen, welche in der Echokardiographie nachgewiesen werden kann. Patient\*innen welche eine RV Dysfunktion aufweisen, leiden auch häufiger an Rezidive.(48)

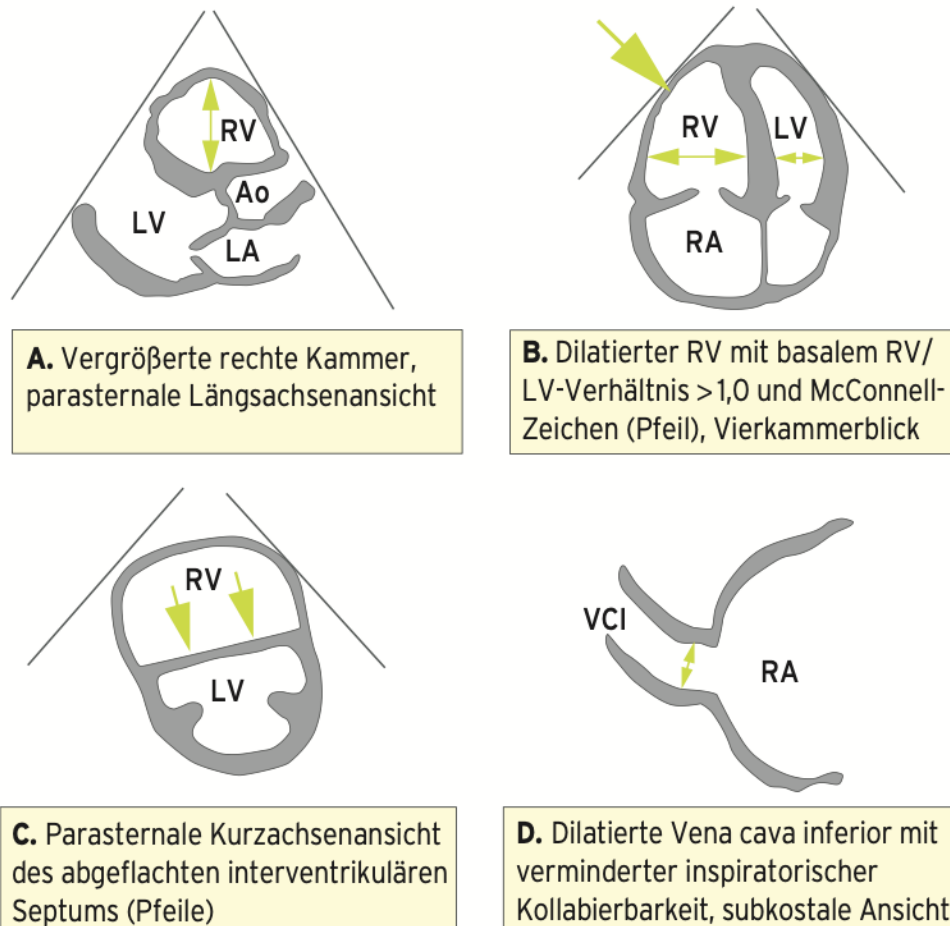
Da der rechte Ventrikel eine besondere Geometrie aufweist, gibt es keinen einzelnen echokardiografischen Parameter, der Auskunft über die RV-Größe oder -funktion liefert.

Bei hämodynamisch stabilen Patient\*innen ist eine Echokardiografie nicht zwingend durchzuführen, da das Fehlen einer RV-Druckbelastung oder Dysfunktion eine Lungenembolie nicht ausschließt. Allerdings eignet sich die Untersuchung zum Ausschluss anderer Erkrankungen wie einer linksventrikulärer Pumpfunktionsstörung, einer Aortendissektion, eines Perikarderguss oder eines Mitralklappenabrisses.

Bei hämodynamisch instabilen Patient\*innen schließt ein Fehlen einer RV-Überbelastung oder Dysfunktion eine Lungenembolie als Ursache aus.

Zur Beurteilung der RV-Druckbelastung werden folgende Parameter herangezogen (Abbildung 5 A-D) : Vergrößerte rechte Kammer, McConnell-Zeichen, dilatierter RV, abgeflachtes interventrikuläres Septum, dilatierte V. cava inferior mit verminderter inspiratorischer Kollabierbarkeit.

Auch ein direkter Thrombusnachweis im rechten Herzen ist möglich. Für einen direkten Thrombusnachweis in der A. pulmonalis ist eine TEE erforderlich. (3)



Ao = Aorta; LA = Linker Vorhof (left atrium)

Abbildung 5: Graphische Darstellung der transthorakalen echokardiographischen Parameter zur Beurteilung der RV-Druckbelastung (6)

### 1.11.2 Ultraschall der Beinvenen

Die Ursache einer Lungenembolie ist in vielen Fällen eine TVT der unteren Extremität.

Die sonografische Untersuchung der Beine oder bei Verdacht auch der oberen Extremität kann sinnvoll sein, da Patient\*innen mit Verdacht auf eine Lungenembolie

(hoher klinischer Wahrscheinlichkeit und/oder positiver D-Dimer-Testung) bei Bestätigung einer TVT auch eine vermutete Lungenembolie als bestätigt gilt. (4)

Die erste Wahl zum Nachweis einer tiefen Beinvenenthrombose ist die Sonografie. Hierfür werden verschiedene Arten der Sonografie miteinander kombiniert: die B-Bild- bzw. Kompressionssonografie und die Duplexsonografie, bei der Strömungsphänomene, mittels Farbkodierung und/oder Dopplerfrequenzspektrum dargestellt werden. (4)

Vorteile der Sonografie sind ihre gute Verfügbarkeit, rasch durchführbar, die Untersuchung ist nichtinvasiv und Kostengünstig. (4)

Der Kompressionsultraschall weist eine hohe Spezifität (99 %) auf, ist jedoch mit einer geringen Sensitivität (39 %) verbunden. (49)

Wird durch die Sonografie ein Gerinnsel in den proximalen Venen der unteren Extremitäten eines Betroffenen mit klinischem Verdacht auf Lungenembolie diagnostiziert, kann eine gerinnungshemmende Therapie bei solchen Patient\*innen ohne weitere Untersuchung begonnen werden. (6)

## **1.12 Risikostratifizierung**

Bei Patient\*innen mit Verdacht auf eine akute Lungenembolie ist die rasche Risikostratifizierung von großer Wichtigkeit, um die weitere Behandlungsform zu bestimmen. Patient\*innen werden entweder in hämodynamisch stabil oder in hämodynamisch instabil eingeteilt (Tabelle 1). Patient\*innen, die eine hämodynamische Instabilität aufweisen, müssen unverzüglich intensivmedizinisch überwacht und behandelt werden. Patient\*innen, die hämodynamisch stabil sind, müssen weiter stratifiziert werden, um festzustellen, ob eine ambulante oder stationäre Behandlung notwendig ist. Dafür sollen in einem ersten Schritt klinische Scores wie der *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI) oder dessen vereinfachte Form (sPESI), sowie der HESTIA-Kriterien Score verwendet werden. PESI bzw. sPESI sind validiert und geeignet für die Vorhersage der 30-Tage Mortalität bei diesen Patient\*innen, die HESTIA-Kriterien enthalten zusätzlich zur hämodynamischen Bewertung auch pragmatische Komponenten wie z.B. die häusliche Versorgung, das individuelle Blutungsrisiko und die Nierenfunktion um eine ambulante Behandlungsoption herauszufiltern. In einem zweiten Schritt sollen durch Echo bzw. CTPA in Kombination mit dem Troponinwert eine RV-Dysfunktion

evaluiert werden, um so möglicherweise ein erhöhtes Risiko für eine Frühsterblichkeit zu identifizieren und eine stationäre Behandlung/Überwachung erforderlich machen. (4)

Wegweisende Studien verglichen unter Anwendung von vordefinierten Entscheidungskriterien (Ausschlusskriterien für ambulante Behandlung) die Wirksamkeit, Sicherheit und Effizienz der ambulanten mit der stationären Versorgung von Patient\*innen mit akuter, symptomatischer Lungenembolie. Es konnte gezeigt werden, dass sich an Hand der vordefinierten Stratifizierungskriterien und Ausschluss einer RV Dysfunktion eine Kategorisierung in ein Niedrigrisikopatient\*innen-Kollektiv mit ambulanter Behandlung einer Lungenembolie hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und Akzeptanz durch die Patient\*innen nicht von der stationären Behandlung unterscheidet, aber die Krankenhausaufenthaltsstage reduzierte. (50, 51)

Somit soll möglichst rasch und frühzeitig herausgefunden werden – idealerweise beim Erstkontakt in der Notaufnahme - welche Patient\*innen ambulant behandelt werden können, und welche eine stationäre Versorgung benötigen. Klinische Scores wie der sPESI oder HESTIA-Kriterien sind validierte Instrumente um Patient\*innen mit niedrigem 30-Tage Mortalitätsrisiko, ohne relevante Co-Morbiditäten, mit adäquater Krankheitseinsicht und Adhärenz und einer adäquaten häuslichen Versorgung primär herauszufiltern und in Zusammenschau mit anderen Faktoren wie die RV Dysfunktion im Sinne des „*shared-decision making*“ eine entsprechende Entscheidung zu treffen. (4, 51, 52)

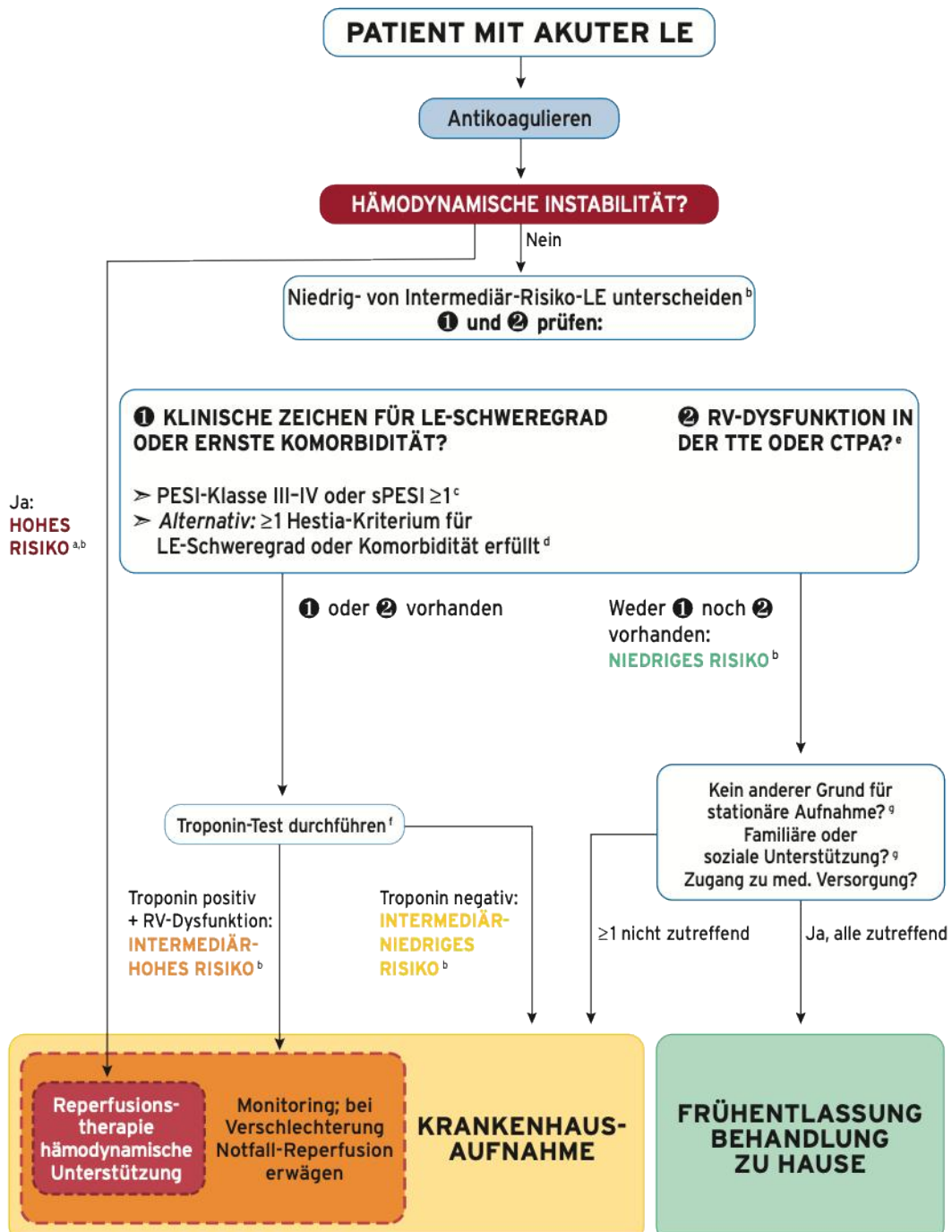


Abbildung 6: Risikoadaptierte Behandlungsstrategie bei akuter LE gemäß der gültigen ESC Leitlinie 2019 (6)

Tabelle 6: Klassifizierung der Patient\*innen mit akuter LE auf Basis des frühen Sterberisikos und Risiko-Indikatoren. (6)

Frühes Sterberisiko		Risiko-Indikatoren			
		Hämo-dynami-sche Instabi-lität <sup>a</sup>	Klinische Parameter des LE-Schwere-grads und/oder Komorbidität: PESI-Klasse III-V oder sPESI $\geq 1$	RV-Dys-funktion in der TTE oder CTPA <sup>b</sup>	Erhöhte kardi-ale Troponin-Spiegel <sup>c</sup>
Hoch		+	(+) <sup>d</sup>	+	(+)
Inter-mediär	Intermediär-hoch	-	+ <sup>e</sup>	+	+
	Intermediär-niedrig	-	+ <sup>e</sup>	Eins (oder keins) positiv	
Niedrig		-	-	-	Bestimmung optional; falls bestimmt, negativ

### 1.13 PESI/sPESI

Die Risikostratifizierung beginnt mit einem validierten klinischen prognostischen Score bei Patient\*innen, die hämodynamisch stabil sind und eine nachgewiesene Lungenembolie aufweisen. Der Schweregradindex der Lungenembolie (PESI/sPESI) ist geeignet, um dies zu erreichen. Der PESI berücksichtigt das Alter und Geschlecht, Komorbidität wie kardiovaskuläre und pulmonale Vorerkrankungen sowie klinische Parameter bei der Diagnose wie Blutdruck, Puls, Atemfrequenz, Temperatur, Vigilanz und arterielle Sauerstoffsättigung. Etwa 30 Prozent der LE-Patient\*innen haben einen sPESI von 0 oder fallen in die Kategorie I-III (PESI). Es besteht bei diesen Patient\*innen bei angemessener Antikoagulation ein nur geringes Risiko für einen ungünstigen Verlauf in der Akutphase. (30-Tages- Mortalität 1,0%; 95%-KI 0,0–2,1%). (4)

Jedoch inkludieren der PESI und der sPESI-Score keine RV-Dysfunktionen. Diese sollten zusätzlich zu den Scores in die Risikostratifizierung miteinbezogen werden.

Patient\*innen mit einem sPESI-Score > 1 haben ein intermediäres klinisches Risiko, da sie eine 30-Tages-Mortalität von 10,9 % (95 %-KI 8,5–13,2 %) haben. (4, 53, 54)

Diese Patient\*innen mit einem intermediären Risiko könne weiter in ein intermediär-niedriges oder intermediär-hohes Risiko eingeteilt werden.

Dazu werden RH-Belastungszeichen im Echo oder CTPA oder erhöhte kardiale Biomarker (z. B. Troponin) miteinbezogen. (4, 53, 54)

Tabelle 7: Variablen und entsprechende Punkte für Berechnung ursprünglicher und vereinfachter PESI (6)

<b>Parameter</b>	<b>Original-version</b>	<b>Vereinfachte Version</b>
Alter	Alter in Jahren	1 Punkt (wenn >80 Jahre)
männliches Geschlecht	+10 Punkte	-
Krebserkrankung	+30 Punkte	1 Punkt
chronische Herzinsuffizienz	+10 Punkte	1 Punkt
chronische Lungenerkrankung	+10 Punkte	
Herzfrequenz $\geq 110$ /min	+20 Punkte	1 Punkt
Systolischer BP <100 mmHg	+30 Punkte	1 Punkt
Atemfrequenz >30 Atemzüge pro Minute	+20 Punkte	-
Körpertemperatur <36 °C	+20 Punkte	-
verändertes Bewusstseinsniveau	+60 Punkte	-
arterielle Oxyhämoglobin-Sättigung <90 %	+20 Punkte	1 Punkt

	<b>Risikostratifizierung<sup>a</sup></b>	
	<b>Klasse I: ≤65 Punkte</b> sehr geringes 30-Tage- Mortalitätsrisiko (0-1,6 %) <b>Klasse II: 66-85 Punkte</b> geringes Mortalitätsrisiko (1,7-3,5 %)	<b>0 Punkte</b> = 30-Tage- Mortalitätsrisiko 1,0 % (95 % CI 0,0-2,1%)
	<b>Klasse III: 86-105 Punkte</b> moderates Mortalitätsrisiko (3,2-7,1%) <b>Klasse IV: 106-125 Punkte</b> hohes Mortalitätsrisiko (4,0-11,4 %) <b>Klasse V: &gt;125 Punkte</b> sehr hohes Mortalitätsrisiko (10,0-24,5 %)	<b>≥1 Punkt(e)</b> = 30-Tage- Mortalitätsrisiko 10,9 % (95 % CI 8,5-13,2 %)

## 1.14 HESTIA

Patient\*innen, die für die ambulante Behandlung in Frage kommen, können auch mit den HESTIA-Kriterien identifiziert werden. (51)

Voraussetzung dafür sind fehlende Komorbiditäten, Compliance und eine adäquate häusliche Versorgung. Die HESTIA-Kriterien umfassen neben hämodynamischer Stabilität, Blutungsrisiko, Schmerzerfassung, O<sub>2</sub>-Sättigung und Leber- und Nierenparametern auch eine dokumentierte Heparin- induzierte Thrombozytopenie (HIT) in der Krankengeschichte. Sollte der Punkt HIT bejaht werden, muss dies nicht unbedingt ein Ausschluss aus der ambulanten Behandlung bedeuten, da es seit der Publikation 2011 steigende Erfahrungswerte im Bereich der Anwendung der direkten oralen Antikoagulantien (DOAKs) gibt. Beispielsweise ermöglicht der Verzicht auf Heparin nach vorausgegangener HIT eine frühzeitige ambulante Betreuung mit einem DOAK sowohl in der Initial- als auch Erhaltungsphase. (4, 50)

Tabelle 8: HESTIA Kriterien (4)

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

0 Kriterien erfüllt = ambulante Behandlung anstreben, ab 1 Kriterium erfüllt = „shared-decision making“ bzgl. stationäre / ambulante Behandlung

### 1.15 Initiale Antikoagulation

Welche initiale Antikoagulation für die betroffene Person in Frage kommt, entscheidet der hämodynamische Zustand. Patient\*innen mit einer klinisch mäßigen oder hohen Vortestwahrscheinlichkeit sollten vor Erhalt der Testergebnisse mit Antikoagulantien behandelt werden. Dies muss parenteral erfolgen, was mit niedermolekularem Heparin (NMH) und unfraktioniertem Heparin (UFH) möglich ist. Es gibt keinen signifikanten Unterschied im Blutungsrisiko zwischen NMH und UFH. Aufgrund seiner kürzeren Halbwertszeit und besseren Kontrollierbarkeit wird für hämodynamisch instabile Patient\*innen jedoch die Anwendung von UFH empfohlen. (55-57)

Bei hämodynamisch stabilen Patient\*innen kommen parenterale Antikoagulantien oder eine orale Therapie mit den NOAKs Apixaban und Rivaroxaban (Apixaban 10 mg/Tag für 7 Tage oder Rivaroxaban 15 mg/Tag für 21 Tage) zur Anwendung. (58, 59)

Behandlungsoptionen sollten individuell festgelegt werden. Bei Patient\*innen mit hohem Risiko für eine sich im Verlauf eventuell entwickelnden hämodynamischen Instabilität (shift-High-Risk) mit notwendiger Thrombolystherapie, sollte der Beginn einer parenteralen Therapie der Vorzug gegeben werden. Bei Niedrigrisikopatient\*innen wird eine initiale orale Antikoagulation mit DOAKs

bevorzugt, da diese Patient\*innen derzeit überwiegend ambulant behandelt oder frühzeitig vom Krankenhaus entlassen werden können. (60-63)

## 1.16 Systemische Thrombolyse

Die systemische Thrombolyse reduziert das Thrombusvolumen in der betroffenen Pulmonalarterie schnell und reduziert den rechtsventrikulären Druck. (64, 65)

Der Behandlungserfolg ist am größten, wenn die Thrombolyse innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der Symptome eingeleitet wird. In manchen Fällen kann auch bei unmittelbar auftretender hämodynamischer Instabilität eine sogenannte Rescue-Lyse mit einer niedrigeren Dosierung und rascherem Ablauf verabreicht werden. Eine Thrombolyse kann im individuellen Fall jedoch auch nach 6–14 Tagen noch sinnvoll sein. (66, 67)

Zur systemischen Thrombolyse können Streptokinase, Urokinase und rekombinanter Gewebe-Plasminogen-Aktivator (rt-PA) verwendet werden. (4)

Vor Gabe einer systemischen Thrombolyse muss immer das Risiko für schwere Blutungen, besonders für intrakranielle Blutungen miteinbezogen werden.

In der folgenden Tabelle 9 werden absolute Kontraindikationen sowie relative Kontraindikationen aufgelistet.

Tabelle 9: Absolute und relative Kontraindikationen für eine systemische Thrombolyse (4) ZNS= Zentrales Nervensystem; TIA= transitorischen ischämischen Attacke

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

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

Für Lungenembolie Patient\*innen, welche hämodynamisch instabil sind und eine systemische Thrombolyse kontraindiziert ist oder bei denen eine systemische Thrombolyse nicht zum gewünschten Erfolg führte, bieten sich endovaskuläre oder chirurgische Reperusionsverfahren zur Therapie an.

Endovaskuläre Verfahren ermöglichen es ein Thrombolytikum direkt in die pulmonalarterielle Strombahn zu applizieren und so eine Dosisreduktion von etwa 10–20 % zu erreichen, was mit einem geringeren Blutungsrisiko einhergeht. (68, 69)

Darüber hinaus können Thromben oder Emboli direkt aus den Pulmonalarterien durch endovaskuläre Kathetertechniken und offene chirurgische Verfahren entfernt werden, was zu einer schnelleren Stabilisierung des Kreislaufs in der Akutphase einer Lungenembolie beiträgt. (4)

Bis jetzt gibt es keine randomisierten Vergleichsstudien von systemischer Thrombolyse und kathetergesteuerter Thrombolyse, auch CDT (Catheter Directed Thrombolysis) genannt bei Patient\*innen mit hohem oder intermediärem Risiko für LE. Es gab auch keine randomisierten und kontrollierten Studien, die den Einsatz von CDT im Vergleich zu einer alleinigen Antikoagulation bei LE-Patient\*innen mit hohem Risiko verglichen haben.(4)

Die Möglichkeit einer chirurgische pulmonale Embolektomie besteht bei Patient\*innen mit zentralen Thromben. Nach einer Sternotomie ohne kardioplegischem Herzstillstand werden die Lungenarterien eröffnet und die Thromben mechanisch entfernt und/oder abgesaugt.(4, 64)

## **1.18 Vena-Cava-Filter**

Der Vena-Cava-Filter wird als mechanische Prophylaxe der Lungenembolie in die Vena-Cava inferior eingesetzt. Der Cava-Filter wird bei Patient\*innen mit absoluter Kontraindikation für eine antithrombotische Therapie, rezidivierender Lungenembolie unter laufender Antikoagulation und in der Primärprävention bei Patient\*innen mit hohem VTE-Risiko eingesetzt. Die Filter verweilen einigen Wochen oder Monaten und können dann wieder entnommen werden. Die

Komplikationen welche mit Cava-Filter-auftreten, sind häufig und können schwerwiegend sein, daher muss die Indikation sehr streng gestellt werden. (6)

### **1.19 Therapiephasen und derzeit zugelassene Therapieoptionen**

Die Therapiephasen und die entsprechend dafür eingesetzten Antikoagulationsregime sind in Abbildung zusammengefasst. Am Beginn steht eine intensivierete Initialphase (7-21 Tage) mit dem Ziel eine Progression der Lungenembolie zu verhindern. Im Anschluss erfolgt die Erhaltungsphase unter Standarddosierung der jeweiligen Antikoagulantien (unter Berücksichtigung der jeweiligen Dosisreduktionskriterien lt. SMP), welche zumindest für 3-6 Monate dauern soll. Danach soll eine sorgfältige Nutzen-Risiko Evaluierung der Antikoagulationstherapie unter Einbeziehung von Patient\*innenbezogenen Faktoren hinsichtlich Rezidivrisiko und Blutungsrisiko erfolgen. Auf Basis dieser kann dann eine Beendigung oder Fortsetzung (in Standarddosierung oder in reduzierter Dosierung) der Antikoagulationstherapie gemeinsam mit den Patient\*innen entschieden werden (die Patient\*innenpräferenz sollten in die Entscheidung miteinbezogen werden). Für die Sekundärprophylaxe in reduzierter Dosis ist Rivaroxaban und Apixaban in den Leitlinien angeführt. (4)

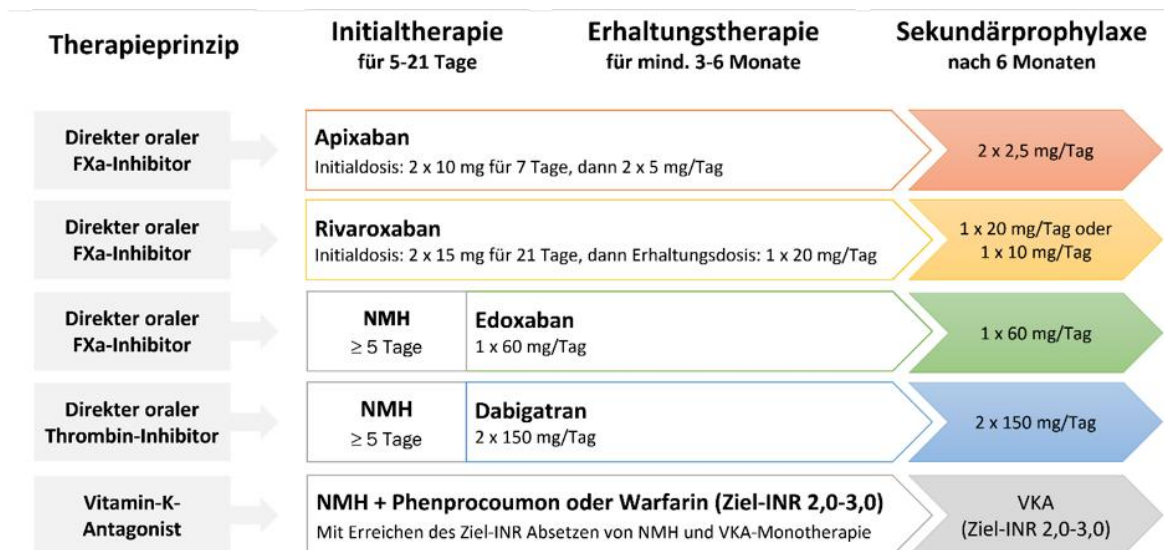


Abbildung 7: Therapiephasen und derzeit zugelassene Therapieregime für die Sekundärprophylaxe der Lungenembolie (4)

## 1.20 Langzeitfolgen einer Lungenembolie

Innerhalb der ersten Monate nach einer akuten Lungenembolie ist die Reperfusion der Pulmonalarterien unter einer adäquaten Antikoagulationstherapie bei den meisten Patient\*innen wiederhergestellt. In seltenen Fällen treten jedoch persistierende und organisierte Thromben auf, die zu einer chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) führen, welche eine hochgradige Einschränkung in der Lebensqualität mit sich bringt und auch eine potentielle Lebensbedrohung durch die chronische Rechtsherzbelastung mit RV-Dekompensation darstellen kann. (6)

Das Ziel einer effektiven Lungenembolie-Nachsorgestrategie sollte daher sein, Patient\*innen mit anhaltenden Symptomen eine angemessene Versorgung (Bewegungsrehabilitation, Behandlung von Komorbiditäten, Verhaltensaufklärung und Veränderung von Risikofaktoren) zu bieten und die Früherkennung einer CTEPH zu gewährleisten. (6)

## **2 Material und Methoden**

Es erfolgte eine retrospektive Datenanalyse an der Universitätsklinik für Innere Medizin am LKH Graz unter Verwendung der elektronischen Krankenakten und Ambulanzkarten. Die Auswahl der Patient\*innen erfolgte anhand der Diagnose akute Lungenembolie welche zwischen 1.1.2017 und 31.12.2019 an der Universitätsklinik für Innere Medizin am LKH Graz in der Notaufnahme gestellt wurde und in Folge dann auf einer Bettenstation stationär behandelt wurden.

### **2.1 Ethikvotum und Datenschutz**

Diese wissenschaftliche Untersuchung wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (EK Nr.: 33-563ex2021).

Alle Patient\*innen werden durch eine eindeutige Nummer verschlüsselt (pseudonymisiert). Die zu analysierenden Daten werden in einer Excel-Tabelle auf einem Computer mit Beschränkungen für den Zugriff in der Abteilung für Angiologie gespeichert und dann ausgewertet.

Nur autorisierte Personen haben Zugriff auf die Daten.

### **2.2 Wissenschaftlicher Hintergrund**

Mittels retrospektiver Datenauswertung aller stationär behandelten Patient\*innen mit der Diagnose akute Lungenembolie in diesem Zeitraum wurde das ambulante Behandlungspotenzial nach Durchführung einer Risikostratifizierung und Ausschluss einer RV-Dysfunktion (erhoben anhand von negativen Troponin Werten, vorliegenden Echo- und/oder CTPA Befunden) evaluiert. Zur Risikostratifizierung wurden jeweils der sPESI und die HESTIA Kriterien herangezogen. Beide Instrumente sind klinisch validiert und in den aktuell gültigen Leitlinien zur Risikoabschätzung einer akuten Lungenembolie hinsichtlich der Berechnung der 30-Tage Mortalität und zur Filterung von potentiellen, primären ambulant behandelbaren Patient\*innen verankert worden. Der sPESI beinhaltet Alter, Krebserkrankungen (stattgehabte und/oder aktive), chronische Herz-Lungenerkrankung, Herzfrequenz, Blutdruck und Sauerstoffsättigung. Die HESTIA Kriterien beinhalten im wesentlichen auch Komponenten des sPESI, jedoch sind zusätzliche Kriterien wie aktive Blutung oder hohes Blutungsrisiko, Lungenembolie trotz bestehender Antikoagulation, starke Schmerzen (Analgetika intravenös für

mehr als 24 Stunden nötig), andere medizinische oder soziale Gründe die gegen eine ambulante Behandlung einer akuten Lungenembolie sprechen.

Die Bedeutung einer initialen Risikostratifizierung hinsichtlich Schwere und des zu erwartenden Mortalitätsrisikos einer erlittenen akuten Lungenembolie ohne Zeichen einer RV-Dysfunktion rückt zunehmend in den Vordergrund, um einerseits Patient\*innen rasch und sicher behandeln zu können, andererseits aber auch um keine unnötigen stationären Behandlungen durchzuführen.

## **2.3 Erhebungsmethoden**

Basierend auf den 2019er-Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnose und Behandlung der akuten Lungenembolie wird eine in vier Gruppen unterteilte Risikostratifizierung durchgeführt: geringes Risiko (LR), intermediär-niedriges Risiko (IML), intermediär-hohes Risiko (IMH) und hohes Risiko (HR). (6)

Da für diese Diplomarbeit die Untersuchung hinsichtlich des Potenzials der ambulant behandelbaren Patient\*innen aus einem stationär behandelten Kollektiv maßgeblich war, und diese ausschließlich LR zuordenbar waren, wurden die Patient\*innen sinngemäß in zwei Gruppen unterteilt:

Low-Risk (LR) und Non-low-Risk (NLR). LR-Patient\*innen durften keine Zeichen einer RV-Dysfunktion aufweisen und mussten sowohl im sPESI als auch in den HESTIA Kriterien jeweils 0 Punkte bzw. Kriterien aufweisen, sobald sPESI oder HESTI 1 ergaben, erfolgte die Zuordnung zur NLR Gruppe.

## **2.4 Arbeitshypothese**

Mittels retrospektiver Datenanalyse wird die Risikostratifizierung an den stationär behandelten Patient\*innen mit der Diagnose einer akuten, hämodynamisch stabilen Lungenembolie durchgeführt.

Die Fragestellung lautet, wie hoch unter konsequenter Anwendung von sPESI und HESTIA-Kriterien zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der Notaufnahme, zusätzlich zu den initial ambulant behandelten Patient\*innen, das Potential zur primär ambulanten Behandlung innerhalb stationär behandelten Kollektivs gewesen wäre.

## 2.5 Zielgröße

Die Hauptzielgröße beschreibt den Anteil (%) der stationär behandelten Patient\*innen im Beobachtungszeitraum von 36 Monaten mit akuter, hämodynamisch stabiler Lungenembolie ohne RV-Dysfunktion und Zuordnung als LR-Lungenembolie mit ambulantem Behandlungspotential (sPESI=0; HESTIA=0).

Weitere ausgewertete, beschreibende Faktoren für die LR-Lungenembolie Gruppe sind Geschlecht, Alter, Vorhandensein einer TVT.

## 2.6 Einschluss- und Ausschlusskriterien

**Einschlusskriterien:** Patient\*innen, die wegen einer in der Notaufnahme mittels CTPA diagnostizierten akuten Lungenembolie in Folge stationär behandelt wurden.

**Ausschlusskriterien:** Patient\*innen, die wegen einer akuten, hämodynamisch instabilen Lungenembolie stationär behandelt wurden, und/oder Zeichen (Troponinauslenkung/Echo/CTPA) einer RV-Dysfunktion aufwiesen.

## 2.7 Statistische Analyse

Anhand der Zusammenführung der gesammelten Daten in einer Microsoft-Excel-Datei konnten diese ausgewertet und mit Hilfe von SPSS berechnet sowie statistisch dargestellt werden.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patienten und Patientinnen

In die Studie durften Patient\*innen im Alter von 18 bis 120 Jahren eingeschlossen werden, die wegen einer akuten, hämodynamisch stabilen Lungenembolie ohne Zeichen einer RV-Dysfunktion stationär behandelt worden sind.

Die eingeschlossenen Patient\*innen waren zwischen 18 und 96 Jahre alt, das Durchschnittsalter betrug 65,9 Jahre.

Die Flow Charts der Abbildungen 8 und 9 beschreiben die Vorgehensweise und Selektion der Patient\*innen für die Datenanalyse. Insgesamt erhielten 981 Patient\*innen im untersuchten Zeitraum in der Notaufnahme der UKIM LKH Graz die Diagnose akuter, hämodynamisch stabiler Lungenembolie ohne Zeichen einer RV-Dysfunktion. Davon wurden primär 181 Patient\*innen (18%) ambulant behandelt, 96 Patient\*innen (10%) wurden an externe Krankenanstalten zur stationären Behandlung transferiert. Die übrigen 704 Patient\*innen (72%) wurden direkt an einer Bettenstation der UKIM im LKH Graz stationär aufgenommen und behandelt.

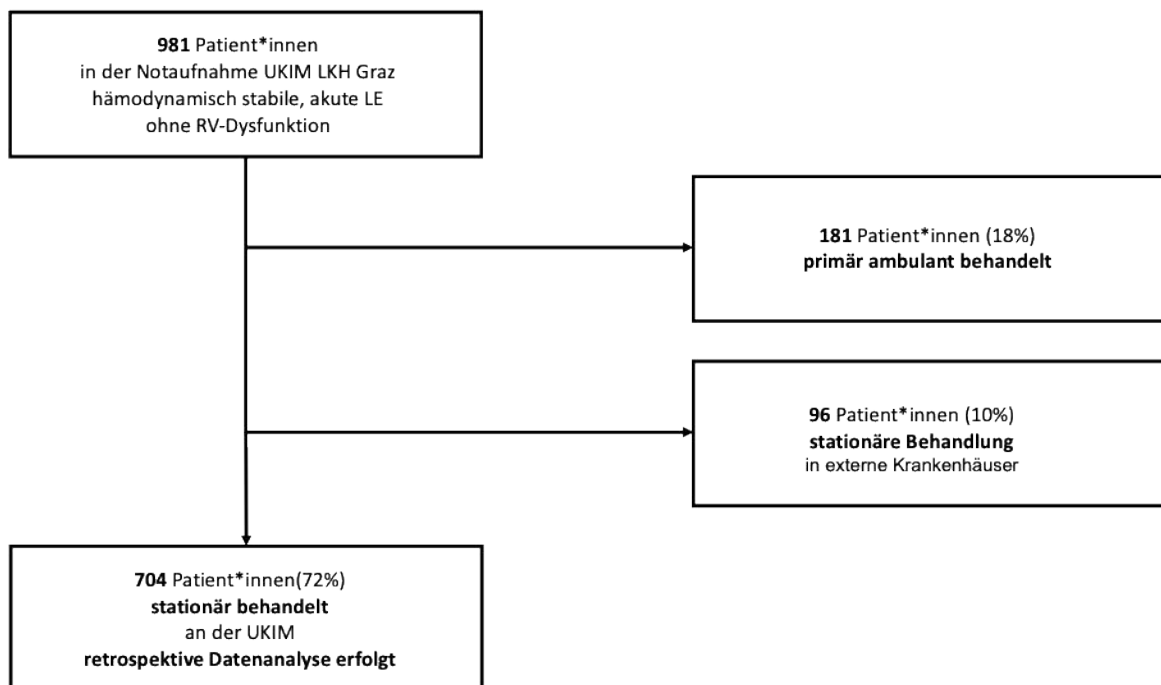


Abbildung 8: Darstellung der Vorgehensweise und Selektion für die Datenanalyse in Frage kommenden Patient\*innen

Von den 704 aus gewerteten Datensätzen wurde der Zeitpunkt aus der Notaufnahme gewählt und retrospektiv der sPESI und die HESTIA Kriterien angewendet und demnach die Gruppierung der Patient\*innen in LR-Lungenembolie und NLR-Lungenembolie unternommen. Von den 704 Patient\*innen entfielen 185 (26,3%) in die LR-Gruppe (= sPESI + HESTIA 0 Punkte). Alle anderen 519 Patient\*innen (73,7%) entfielen in die NLR-Gruppe. Die häufigste Ursache für die Zuordnung zur NLR-Gruppe war das Vorhandensein eines Malignoms (in der Vorgeschichte oder aktives Malignom; 39,3%) und die Begleiterkrankung Infarktpneumonie bei Diagnosestellung (18,9%) wie in Abbildung 9 dargestellt.

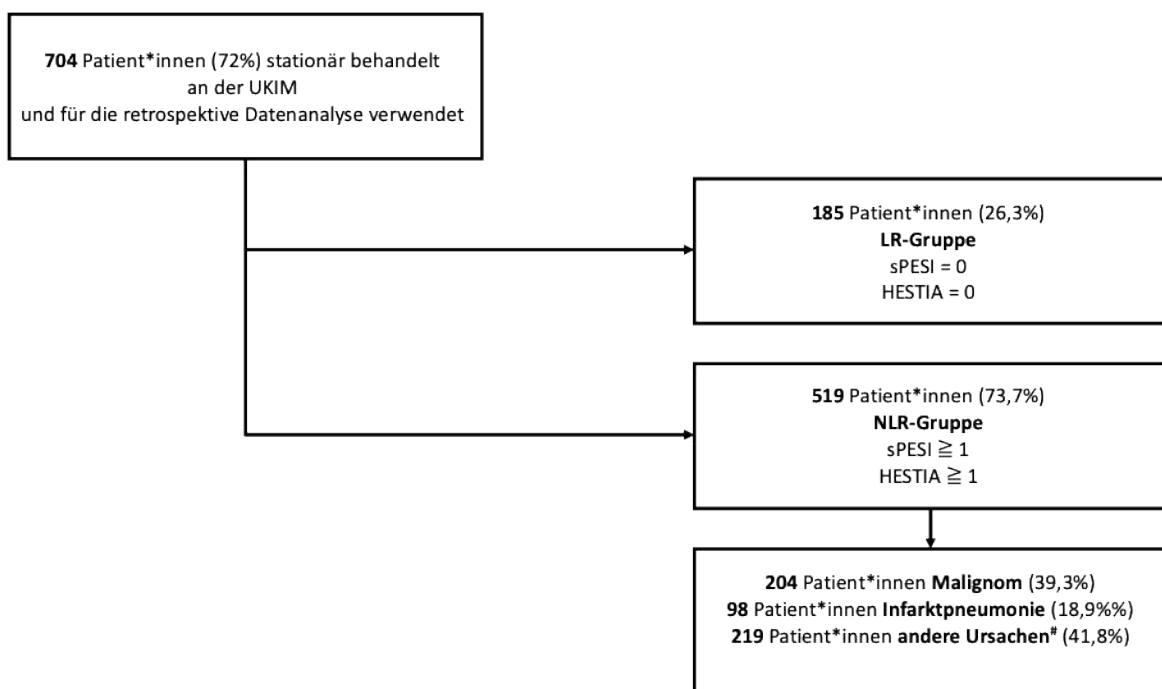


Abbildung 9: Gruppierung der Patient\*innen in LR und NLR mittels sPESI und HESTIA.

\* Andere Ursachen die für eine Zuordnung zur NLR Gruppe führten, waren verteilt auf kardiopulmonale Begleiterkrankungen (12,2%), höhergradige Nierenfunktionseinschränkung CKD IV u. V (11,7%), unzureichende soziale Versorgung im häuslichen Bereich (10,8%), eingeschränkt periphere Sauerstoffsättigung (4,9%) und veränderte Vitalfunktionsparameter (2,2%)

Von den 704 untersuchten Datensätzen ergab sich ein mittleres Alter 65,9 Jahren, wobei sich das mittlere Alter der 185 Patient\*innen die der LR-Lungenembolie Gruppe zuordenbar waren, sich mit 55,5 Jahren deutlich jünger ergab (Tabelle 10 und Tabelle 11; Abbildung 10).

Tabelle 10: Alter der Patient\*innen gesamt (LR- und NLR-Gruppe)

Deskriptive Statistik					
	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
Alter bei Erstdiagnose	704	18	96	65,9	17,2

Tabelle 11: Alter der Patient\*innen LR-Gruppe

Deskriptive Statistik					
	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
Alter bei Erstdiagnose	185	18	80	55,5	16,2

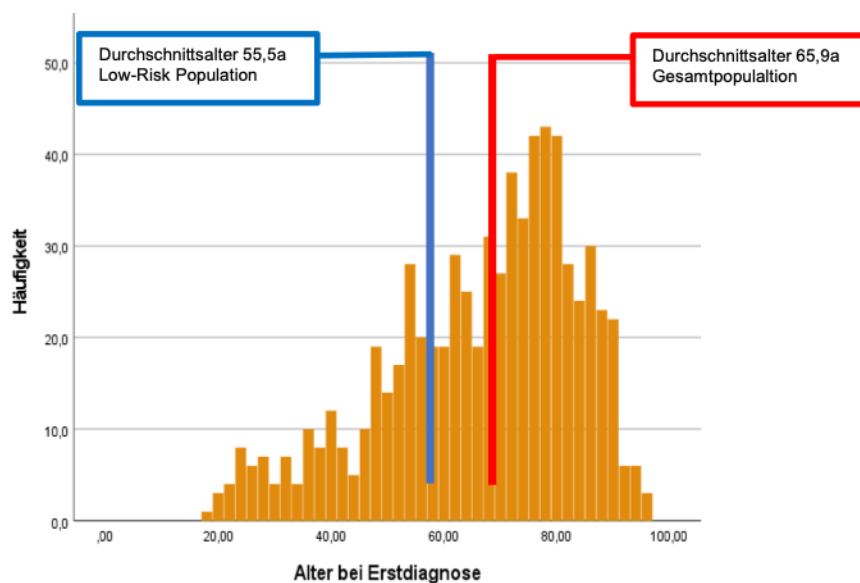


Abbildung 10: Altersverteilung bei Erstdiagnose aller 704 Patient\*innen die von der Notaufnahme mit akuter Lungenembolie ohne RV-Dysfunktion einer stationären Behandlung unterzogen wurden. Der Rote Balken markiert das mittlere Alter der Gesamtpopulation, der blaue Balken markiert das mittlere Alter der LR-Gruppe.

### 3.2 Geschlecht

Die Verteilung der Geschlechter war ausgewogen. Im Datensatz waren Daten von 368 Patienten (52,3%) und 336 Patientinnen (47,7%) enthalten.

Tabelle 12: Geschlechterverteilung

	n	%
männlich	368	52,3
weiblich	336	47,7
Gesamt	704	100,0



Abbildung 11: Geschlechterverteilung der Gesamtpopulation (1-blau = männlich; 2-orange = weiblich)

### 3.3 Einteilung in Risikogruppen anhand sPESI + HESTIA

185 Patient\*innen hatten sowohl sPESI als auch HESTIA = 0 Punkte und wurden in die LR-Lungenembolie Gruppe zugeteilt. 519 Patient\*innen hatten sowohl sPESI  $\geq 1$  Punkt als auch HESTIA  $\geq 1$  Punkt und wurden daher in die NLR-Lungenembolie Gruppe eingeteilt. Es wurde keine weitere Unterteilung dieser Patient\*innen (intermediär-niedriges Risiko, intermediär-hohes Risiko oder Hochrisiko -LE) gemacht (Tabelle 13; Abbildung 12).

Tabelle 13: Risikogruppenverteilung:

LR: sPESI + HESTIA = 0 Punkte; NLR: sPESI + HESTIA =  $\geq 1$  Punkt

	n	%
LR	185	26,3
NLR	519	73,7
Gesamt	704	100,0



Abbildung 12: Risikogruppen (LR=1-blau; NLR=2-orange)

### 3.4 Aufenthaltsdauer

Die 185 Patient\*innen in der LR-Lungenembolie Gruppe wurden durchschnittlich 6,7 Tage stationär behandelt (Tabelle 14; Abbildung 13).

Tabelle 14: Stationäre Aufenthaltsdauer der Patient\*innen die der LR-Lungenembolie Gruppe zugeordnet wurden.

	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.- Abweichung
Aufenthaltsdauer	185	1	23	6,7	3,5

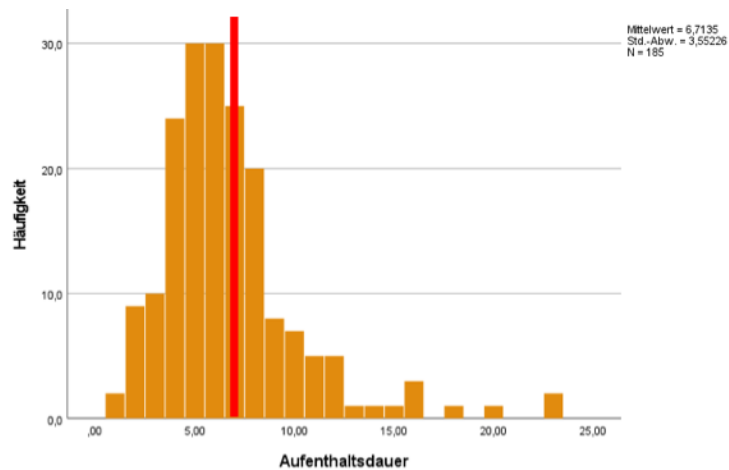


Abbildung 13: Aufenthaltsdauer, mittlere Aufenthaltsdauer (roter Balken = 6,7d)

### 3.5 LE + TVT

Bei 72 Patient\*innen aus der LR-Lungenembolie Gruppe konnte begleitend zur LE auch eine TVT diagnostiziert sonografisch diagnostiziert werden zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung in der Notaufnahme (Tabelle 15; Abbildung 14).

Tabelle 15: Patient\*innen aus der LR-Lungenembolie Gruppe die zusätzlich zu LE auch eine TVT hatten.

	n	%
Ja	72	38,9
Nein	113	61,1
Gesamt	185	100,0

LR-Lungenembolie Gruppe: LE + TVT

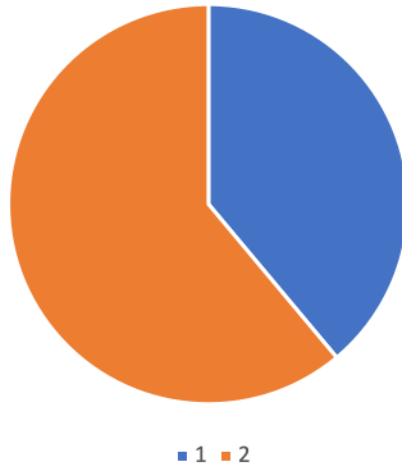


Abbildung 14: TVT (1-blau = Ja; 2-orange = Nein)

## 4 Diskussion

Die Lungenembolie stellt ein potenziell lebensbedrohliches akutes kardiovaskuläres Syndrom dar. Trotzdem präsentieren sich mehr als 95 Prozent der Patient\*innen bei der Vorstellung hämodynamisch stabil, darunter auch solche mit niedrigem Risiko, die möglicherweise für eine sofortige oder vorzeitige Entlassung in Frage kommen könnten. (66) Basierend auf Studien, welche die Sicherheit der ambulanten Betreuung von Niedrigrisiko-Patient\*innen bestätigten, wird in dieser Diplomarbeit der Fokus auf das Potenzial einer ambulanten Behandlung von primär nach Diagnosestellung in der Notaufnahme stationär geführten Patient\*innen am Klinikum Graz evaluiert.

Grundlage für diese Untersuchung waren einerseits eine Studie, welche das ambulante Behandlungspotenzial von Patient\*innen mit hämodynamisch stabiler Lungenembolie ohne RV-Dysfunktion bereits sehr früh aufzeigte, die Home Treatment of Pulmonary Embolism (HoT-PE) Studie, die von 2014 bis 2018 durchgeführt wurde, und andererseits die 2021 veröffentlichte HOME-PE Studie, die sPESI und HESTIA Kriterien als Risikostratifizierungsinstrumente miteinander verglichen hat. (52, 66)

HoT-PE schloss 576 Patient\*innen aus sieben Ländern ein und konnte zeigen, dass die ambulante Behandlung (vorwiegend mit einem DOAK – Rivaroxaban) von Niedrigrisiko-Lungenembolie-Patient\*innen wirksam und sicher ist. (19, 66) Die HOME-PE-Studie, veröffentlicht 2021, schloss knapp 1000 Patient\*innen ein und zeigte, dass beide Methoden (sPESI und HESTIA-Kriterien) im Head-to-Head vergleichbare Sicherheit und Wirksamkeit bei der Triage von Lungenembolie-Patient\*innen für die Heimbehandlung aufweisen, vorausgesetzt es wird zusätzlich abschließend ein „*shared-decision making*“ von den Letztverantwortlichen Ärzt\*innen durchgeführt. (52)

Die Risikostratifizierung von akuten, hämodynamisch stabilen LE-Patient\*innen ist in nun in den aktuellen Leitlinien klar definiert, wobei Niedrig-Risiko-Patient\*innen effizient und sicher für eine ambulante Behandlung klassifiziert werden können. Trotzdem ist, so wie es in HOME-PE gezeigt wurde, zusätzlich zu den Scores, ein „*shared-decision making*“, also eine gemeinsame Entscheidungsfindung zwischen Ärzt:innen und Patient\*innen, sinnvoll und notwendig. Beide Instrumente, ergänzt

durch die Meinung des behandelnden Arztes/der behandelnden Ärztin, ermöglichten es, mehr als ein Drittel der Patient\*innen zu Hause zu behandeln, wobei Komplikationen sehr selten auftraten (54).

Die gleichzeitige Anwendung beider Scores erscheint also sinnvoll, da der sPESI-Score hinsichtlich des Mortalitätsrisikos wegweisend ist, jedoch andere wichtige Co-Morbiditäten wie z.B. eine höhergradig eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion, eine erhöhtes Blutungsrisiko – was eine orale Antikoagulation mit DOAKs negativ beeinflussen kann, bis hin zur Kontraindikation, aber auch die Lebensumstände wie häusliche Versorgung der Patient\*in gar nicht berücksichtigt und so auch eine primär ambulante Behandlung nicht ermöglicht. Diese Faktoren sind jedoch klar im HESTIA-Score reflektiert und sind aus unserer Sicht eine sinnvolle und klinisch relevante Ergänzung in der Entscheidungsfindung zur Risikostratifizierung in Richtung ambulante Behandlung der Lungenembolie.

Ein weiteres Ausschlusskriterium für eine ambulante Behandlung im sPESI-Score ist beispielsweise eine Malignom Erkrankung (aktiv- oder in der Vorgeschichte), obwohl diese Patient\*innen oft eine gute häusliche Pflege vorweisen können, gerade diese Patient\*innen sehr gut an das ärztliche Versorgungssystem angebunden sind und damit ohnehin sehr viel Zeit in ärztlicher Observanz bzw. im Spital verbringen. In unserem ausgewerteten Kollektiv waren etwas mehr als 39% mit einem aktiven Malignom oder eines solchen in der Vorgeschichte enthalten und sind somit in die NLR-Lungenembolie Gruppe zugeordnet worden und von einer möglichen ambulanten Behandlung der Lungenembolie exkludiert worden. Aus klinischer Erfahrung ist gerade bei diesen Patient\*innen die Präferenz nicht im Spital behandelt werden zu müssen, besonders ausgeprägt, daher sehen wir gerade auch in diesem Kollektiv noch einiges an realistischen Potenzialen für eine ambulante Behandlung einer Lungenembolie, auch in den wegweisenden Studien HoT-PE und HOME-PE waren ein gewisser (niedriger) Prozentsatz an Malignom Patient\*innen vertreten. Dahingehend spielen auch die nun verfügbaren, robusten Daten aus randomisiert-kontrollierten Studien, die eine DOAK Behandlung bei Krebsassoziierter VTE untersucht haben und im Vergleich zur Therapie mit niedermolekularem Heparin zumindest nicht unterlegen – bzw. sogar überlegen waren in Bezug auf Rezidiv VTE bei vergleichbarem bzw. etwas erhöhten

Blutungsrisiko. Hier gilt es sicher, weitere prospektive Daten aus kontrollierten Studien mit diesem Patient\*innengut abzuwarten. (70)

In diesem Kontext sind die HESTIA-Kriterien als zusätzliche, umfassendere - pragmatische Methode angewendet, besonders wertvoll. Mit den beiden Scores lässt sich ein sogenanntes „*shared-decision making*“ deutlich fundierter und „realitätsnah“ durchführen – das hat die HOME-PE Studie sehr gut gezeigt: nach dem „*shared-decision making*“ durch die/den Letztverantwortliche Ärztin/ Letztverantwortlichen Arzt glichen sich die beiden Triage Instrumente in der Trennschärfe wieder an. (52)

Das zusätzliche Potenzial für eine ambulante Behandlung von hämodynamisch stabilen Lungenembolie-Patient\*innen ohne RV-Dysfunktion liegt in dieser Untersuchung bei etwas mehr als ein Viertel der stationär behandelten Fälle, das entspricht knapp 19% der Gesamtpatient\*innen. Zählt man die initial bereits ambulant behandelten Fälle von 18% dazu, dann entspricht das ca. 37% und ist somit ähnlich wie in der HOME-PE Studie gefunden wurde - mit mehr als einem Drittel. (52)

Auch in einer kürzlich publizierten Studie in der die ambulante versus stationäre Behandlung einer akuten Lungenembolie an einem tertiären Zentrum über einen retrospektiven Beobachtungszeitraum von 4 Jahren evaluiert wurden, konnten 26% der Patient\*innen als LR-Lungenembolie zugeordnet werden (sPESI, HESTIA), davon wurden wiederum nur 47% primär ambulant behandelt, dies ist ebenfalls in sehr guter Übereinstimmung mit unseren erhobenen Daten. (71)

Die Ergebnisse unsere Studie haben naturgemäß Limitierung in ihrer Interpretation, die sicherlich hauptsächlich mit ihrem retrospektiven Charakter zusammenhängen. Es wurden keinerlei Daten hinsichtlich Outcome der Patient\*innen erhoben, eine Aussage über den unmittelbaren medizinischen Effekt bzw. Auswirkungen der jeweiligen Behandlungsgruppen (LR u. NLR) sind nicht möglich. Die Tatsache, dass in dieser Studie lediglich eine Zuordnung entweder in Low-Risk (LR) oder in Non-low-Risk (NLR) erfolgte, lässt keinen Aufschluss auf das ambulante Behandlungspotenzial jener Patient\*innen zu, die gemäß ESC Guideline als intermediär-LR bzw. intermediär-high-risk stratifizierbar gewesen wären. Jene Patient\*innen mit intermediärer Einschätzung wurden in dieser Untersuchung automatisch als NLR klassifiziert und nicht weiter ausgewertet. Hier könnte auch ein

gewisser Prozentsatz an potenziell ambulant behandelbaren Patient\*innen vorhanden sein, wie auch kürzlich in einer retrospektiven Analyse gezeigt werden konnte – 20% der intermediär-LR Patient\*innen wurden ambulant behandelt. (71)

Es wurde keine Vergleichsanalyse zwischen sPESI und HESTIA durchgeführt, da sich aus unserer Sicht beide Scores sinnvoll ergänzen und deren kombinierter Einsatz den Radius an Überlegungen zur Entscheidungsfindung ambulant versus stationäre Behandlung der akuten LE breiter reflektiert. Dadurch ist keine Aussage aus diesen Daten möglich welcher Score eine „bessere“ oder „schlechtere“ Diskriminierung erlaubt, da nur jene Patient\*innen in die LR-Lungenembolie Gruppe zugeordnet wurden, die sowohl sPESI = 0 Punkte als auch HESTIA = 0 Punkte aufwiesen.

Ein weiterer limitierender Faktor ist die retrospektive Analyse von Einflussgrößen wie "medizinischer- oder sozialer Grund für die Aufnahme ins Krankenhaus", das ein HESTIA-Kriterium darstellt: der mögliche Bias darin besteht aufgrund der individuellen ärztliche Bewertung durch welche die tatsächliche Entscheidung über die ambulante Behandlung bzw. über die stationäre Aufnahme von Patient\*innen beeinflusst werden könnte. Ebenfalls wichtig in der Entscheidungsfindung hinsichtlich ambulante versus stationäre Behandlung sind sicherlich ergänzende Daten wie z.B. das gleichzeitige Vorhandensein von tiefen Venenthrombosen, ob es sich um ein rezidivierendes VTE-Ereignis handelt und auch wie die Patient\*innenpräferenz ist. Diese Daten liefern wertvolle Informationen zur Bewertung der Sicherheit, diesbezüglich konnten wir in unserer Studie leider nur das Vorhandensein einer TVT für alle LR-Lungenembolie Patient\*innen zuverlässig ermitteln. Andererseits liegen die Vorteile des retrospektiven Ansatzes darin, dass wir im Gegensatz zu klinischen Studien alle konsekutiven Patient\*innen, bei denen eine akute LE diagnostiziert wurde, einschließen- und somit auch eine große Anzahl von Patient\*innen auswerten konnten. Daher kann diese Studie einen repräsentativen, umfassenden Querschnitt über die klinische Praxis bei Patient\*innen mit einer akuten Lungenembolie und hämodynamischer Stabilität, die in einem tertiären Krankenhaus behandelt werden, liefern.

## 5 Ausblick

Die Ergebnisse aus dieser retrospektiven Datenanalyse von Patient\*innen mit akuter, hämodynamisch stabiler Lungenembolie ohne Zeichen einer RV-Dysfunktion, die primär über die medizinische Notaufnahme in einem tertiären Zentrum zur stationären Behandlung zugeordnet worden sind, zeigen ein zusätzliches Potenzial an primär ambulant behandelbaren Patient\*innen auf. Aufgrund ihrer einfachen Struktur ermöglichen klinische Scores wie sPESI und HESTIA-Kriterien eine rasche Bed-side Risikostratifizierung und können die Entscheidungsfindung in Bezug auf Behandlung und Patient\*innenzuweisung ambulant versus stationär erleichtern. Eine flächendeckende, konsequente Anwendung dieser Scores zur Risikostratifizierung in den Notfallsambulanzen könnte helfen, die Zahl der stationär behandelten Lungenembolie-Fälle reduzieren und somit auch zu einer Reduktion von stationären Versorgungsengpässen - insbesondere in Spitzenzeiten (wie z.B. in den Wintermonaten mit dem gehäuften Auftreten von infektiösen, isolationspflichtigen Atemwegserkrankungen) führen, dadurch könnten wahrscheinlich auch Kosten im Gesundheitswesen eingespart werden.

## Literaturverzeichnis

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596.
2. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I4-8.
3. Herold G. *Innere Medizin 2019 Köln* 2019 840-841 p.
4. Deutsche Gesellschaft für Angiologie. S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie 2023“. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/065-002>. Zugegriffen: 23.04.2023
5. Kostadima E, Zakynthinos E. Pulmonary embolism: pathophysiology, diagnosis, treatment. *Hellenic J Cardiol*. 2007;48(2):94-107.
6. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603.
7. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21(1):23-9.
8. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 2016;118(9):1340-7.
9. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Münzel T, Konstantinides SV, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J*. 2020;41(4):522-9.
10. Wilbur J, Shian B. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Am Fam Physician*. 2012;86(10):913-9.
11. Anderson FA, Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I9-16.

12. Anderson FA, Jr., Wheeler HB. Physician practices in the management of venous thromboembolism: a community-wide survey. *J Vasc Surg.* 1992;16(5):707-14.
13. 2015. A-S-LPdvsTVA-R-N-. AWMF-S3-Leitlinie: Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE) [AWMF-Register-Nr.: 003-001]; 2015. .
14. Zöller B, Li X, Ohlsson H, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Family history of venous thromboembolism as a risk factor and genetic research tool. *Thromb Haemost.* 2015;114(5):890-900.
15. Ahlehoff O, Wu JJ, Raunsø J, Kristensen SL, Khalid U, Kofoed K, et al. Cutaneous lupus erythematosus and the risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: A Danish nationwide cohort study. *Lupus.* 2017;26(13):1435-9.
16. Mackman N, Antoniak S, Wolberg AS, Kasthuri R, Key NS. Coagulation Abnormalities and Thrombosis in Patients Infected With SARS-CoV-2 and Other Pandemic Viruses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(9):2033-44.
17. Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med.* 2013;126(9):832.e13-21.
18. Dijk FN, Curtin J, Lord D, Fitzgerald DA. Pulmonary embolism in children. *Paediatr Respir Rev.* 2012;13(2):112-22.
19. Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, Klok FA, Münzel T, Middeldorp S, et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000-15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):277-87.
20. Arnesen CAL, Veres K, Horváth-Puhó E, Hansen JB, Sørensen HT, Brækkan SK. Estimated lifetime risk of venous thromboembolism in men and women in a Danish nationwide cohort: impact of competing risk of death. *Eur J Epidemiol.* 2022;37(2):195-203.
21. Scheres LJJ, Brekelmans MPA, Beenen LFM, Büller HR, Cannegieter SC, Middeldorp S. Sex-specific differences in the presenting location of a first venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):1344-50.

22. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Cañas I, Riera A, Valdés M, et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost.* 2009;101(3):478-82.
23. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost.* 2010;103(2):306-11.
24. van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S. Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? *J Thromb Haemost.* 2011;9(2):257-66.
25. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *Bmj.* 2011;343:d6423.
26. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(11):2297-300.
27. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost.* 2012;10(11):2277-86.
28. 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.
29. 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.
30. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 1998;129(12):997-1005.

31. 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.
32. 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(11):709-18.
33. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8(5):957-70.
34. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, et al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(3):505-21.
35. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(19):2411-20.
36. Crawford F, Andras A, Welch K, Sheares K, Keeling D, Chappell FM. D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):Cd010864.
37. 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.
38. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet.* 2017;390(10091):289-97.
39. Patel P, Braun C, Patel P, Bhatt M, Begum H, Wiercioch W, et al. Diagnosis of deep vein thrombosis of the upper extremity: a systematic review and meta-analysis of test accuracy. *Blood Adv.* 2020;4(11):2516-22.

40. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. When a test is too good: how CT pulmonary angiograms find pulmonary emboli that do not need to be found. *Bmj*. 2013;347:f3368.
41. Albrecht MH, Bickford MW, Nance JW, Jr., Zhang L, De Cecco CN, Wichmann JL, et al. State-of-the-Art Pulmonary CT Angiography for Acute Pulmonary Embolism. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;208(3):495-504.
42. Meinel FG, Nance JW, Jr., Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P, et al. Predictive Value of Computed Tomography in Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med*. 2015;128(7):747-59.e2.
43. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, Leung ANC, Wild JM, Hoeper MM, et al. Imaging of Pulmonary Hypertension in Adults: A Position Paper from the Fleischner Society. *Radiology*. 2021;298(3):531-49.
44. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(5):743-50.
45. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*. 2010;152(7):434-43, w142-3.
46. Palm V, Rengier F, Rajiah P, Heussel CP, Partovi S. Acute Pulmonary Embolism: Imaging Techniques, Findings, Endovascular Treatment and Differential Diagnoses. *Rofo*. 2020;192(1):38-49.
47. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, Barré O, Bruckert F, Joseph T, et al. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology*. 2000;217(2):447-55.
48. Platz E, Hassanein AH, Shah A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Regional right ventricular strain pattern in patients with acute pulmonary embolism. *Echocardiography*. 2012;29(4):464-70.

49. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost.* 2006;95(6):963-6.
50. Werth S, Kamvissi V, Stange T, Kuhlisch E, Weiss N, Beyer-Westendorf J. Outpatient or inpatient treatment for acute pulmonary embolism: a retrospective cohort study of 439 consecutive patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2015;40(1):26-36.
51. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost.* 2011;9(8):1500-7.
52. Roy PM, Penalzoza A, Hugli O, Klok FA, Arnoux A, Elias A, et al. Triaging acute pulmonary embolism for home treatment by Hestia or simplified PESI criteria: the HOME-PE randomized trial. *Eur Heart J.* 2021;42(33):3146-57.
53. 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.
54. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010;170(15):1383-9.
55. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330-93.
56. Ucar EY, Akgun M, Araz O, Tas H, Kerget B, Meral M, et al. Comparison of LMWH versus UFH for hemorrhage and hospital mortality in the treatment of acute massive pulmonary thromboembolism after thrombolytic treatment : randomized controlled parallel group study. *Lung.* 2015;193(1):121-7.

57. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1402-11.
58. 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(14):1287-97.
59. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799-808.
60. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. *Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire*. *N Engl J Med*. 1997;337(10):663-9.
61. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003;349(18):1695-702.
62. Mismetti P, Quenet S, Levine M, Merli G, Decousus H, Derobert E, et al. Enoxaparin in the treatment of deep vein thrombosis with or without pulmonary embolism: an individual patient data meta-analysis. *Chest*. 2005;128(4):2203-10.
63. Wells PS, Anderson DR, Rodger MA, Forgie MA, Florack P, Touchie D, et al. A randomized trial comparing 2 low-molecular-weight heparins for the outpatient treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2005;165(7):733-8.
64. Rosenberger P, Sherman SK, Mihaljevic T, Eltzschig HK. Transesophageal echocardiography for detecting extrapulmonary thrombi during pulmonary embolectomy. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(3):862-6; discussion 6.
65. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation*. 2011;124(19):2139-44.
66. Barco S, Lankeit M, Binder H, Schellong S, Christ M, Beyer-Westendorf J, et al. Home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral

factor Xa inhibitor rivaroxaban. Rationale and design of the HoT-PE Trial. *Thromb Haemost.* 2016;116(1):191-7.

67. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):709-18.

68. Harvey JJ, Huang S, Uberoi R. Catheter-directed therapies for the treatment of high risk (massive) and intermediate risk (submassive) acute pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;8(8):Cd013083.

69. Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J.* 2019;40(42):3453-5.

70. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378(7):615-24.

71. Nopp S, Bohnert J, Mayr T, Steiner D, Prosch H, Lang I, et al. Early discharge and home treatment of patients with acute pulmonary embolism in the tertiary care setting. *Intern Emerg Med.* 2023.