

Medizinische Klinik II

Klinikum Heidenheim

Chefarzt Priv. Doz. Dr. A. Schmidt

**Lokale Katheterlyse bei submassiver  
Lungenembolie unter besonderer  
Berücksichtigung des Fountain-Katheter-  
Systems – Akut- und Langzeitverlauf**

DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES DER  
MEDIZIN DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT  
ULM

Vorgelegt von

Tobias Daumüller

aus Ruit a. d. Fildern

2007

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: PD Dr. Arnold Schmidt

2. Berichterstatter: PD Dr. Matthias Grünewald

Datum der Promotion: 14. Februar 2008

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>v</b>
<b>1 Einleitung und Fragestellung</b>	<b>1</b>
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>6</b>
2.1 Allgemeines	6
2.2 Untersuchungskollektiv	6
2.3 Datenerhebung	7
2.4 Merkmale der Patientengruppe	8
2.5 Laborchemische und apparative Diagnostik	8
2.6 Therapie	11
2.7 Beurteilung des Akutverlaufes	13
2.8 Nachuntersuchung	13
2.9 Datenauswertung	17
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>18</b>
3.1 Merkmale des Studienkollektives	18
3.2 Therapie	27
3.3 Verlauf während des stationären Aufenthaltes	32
3.4 Langzeitverlauf	41
<b>4 Diskussion</b>	<b>54</b>
4.1 Ausgangslage	55
4.2 Diagnostik	60
4.3 Therapie	75
4.4 Akutverlauf	81
4.5 Langzeitverlauf	94
4.6 Ausblick	104
4.7 Methodendiskussion	105
4.8 Schlussfolgerung	106

<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>108</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>110</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>132</b>
7.1	Tabellenverzeichnis	132
7.2	Abbildungsverzeichnis	133
7.3	Fragebogen Hausärzte:	135
	<b>Danksagung</b>	<b>137</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

APC	Activated Protein C
AT III	Antithrombin III
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CT	Computertomographie
CTPH	Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie
$\Delta$	Delta = Differenz
DG	Druckgradient
Diff.	Differenz
EKG	Elektrokardiogramm
FDA	Food and Drug Administration
H	Stunde
Hf	Herzfrequenz
I. E.	Internationale Einheiten
i. p.	Intrapulmonalarteriell
i. v.	Intravenös
ICB	Intracerebrale Blutung
ICD	International Classification of Diseases
ICOPER	International <u>C</u> ooperative <u>P</u> ulmonary <u>E</u> mbolism <u>R</u> egistry
IKB	Intrakranielle Blutung
Inkomp. RSB	Inkompletter Rechtsschenkelblock

INR	International normalized ratio
KG	Körpergewicht
Kompl. RSB	Kompletter Rechtsschenkelblock
KPR	Kardiopulmonale Reanimation
LAE	Lungenarterienembolie
LV	Linker Ventrikel
MAPPET	<u>M</u> Anagement Strategies and <u>P</u> rognosis of <u>P</u> ulmonary <u>E</u> mbolism <u>T</u> rial
n	Anzahl
n. bek.	nicht bekannt
NYHA	New York Heart Association
p	P-Wert
PAD	Diastolischer Pulmonalarterieller Druck
PAM	Mitlerer Pulmonalarterieller Druck
PAP	Pulmonary arterial pressure (pulmonalarterieller Druck)
PAS	Systolischer Pulmonalarterieller Druck
Pat.	Patient/in, Patienten
PTS	Postthrombotisches Syndrom
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RHB	Rechtsherzbelastung
RV	Rechter Ventrikel
rtPA	reverse tissue-like Plasminogen Activator
s. c.	subcutan
TK	Trikuspidalklappe
T-Neg.	T-Negativierung

TVT	Tiefe Venenthrombose
Vmax	Maximale Geschwindigkeit
vs	versus
Z. A.	Zum Ausschluss
Z. n.	Zustand nach

## 1 Einleitung und Fragestellung

Venöse thromboembolische Erkrankungen (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie) treten mit einer Inzidenz von 1-1,8/1000/Jahr auf, ca. 1/3 aller venösen Thromboembolien manifestieren sich als Lungenembolie. In der Altersgruppe ab 75 steigt die Inzidenz auf 1/100/Jahr, 40% aller venösen Thromboembolien treten in dieser Altersgruppe auf [65, 69, 130, 163, 184, 196].

Es ist damit nach dem akuten Koronarsyndrom und dem Schlaganfall die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung [46, 51].

Die 3-Monats-Mortalität bei Patienten mit Lungenembolie liegt zwischen 15% und 48% [57, 71], wobei die Mortalität mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich ansteigt [57, 66, 172]. Inzidenz und Mortalität sind bis in die 80er-Jahre gesunken, seither jedoch trotz vertiefter Einsichten in Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung und trotz Weiterentwicklung der Prophylaxe konstant [45, 69, 163, 172], bzw. sogar steigend [46].

Das Auftreten venöser Thromboembolien ist unter hospitalisierten Patienten 100-mal häufiger, als unter ambulanten Patienten, was die Bedeutung dieser Erkrankung für den stationären Sektor der Krankenversorgung unterstreicht [66].

Pathophysiologischer Ausgangspunkt der *akuten* hämodynamischen Kompromittierung ist die Obstruktion der pulmonalarteriellen Gefäße durch Emboli mit nachfolgender Sekretion neurohumoraler vasokonstriktorischer Substanzen. Folge ist eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Gefäßwiderstandes und damit der rechtsventrikulären Nachlast. Der muskelschwache rechte Ventrikel reagiert darauf mit Dilatation und Hypokinesie, was schließlich zum Rechtsherzversagen und rechtsventrikulärer Ischämie führen kann, da aufgrund der Druckbelastung sowohl die subendokardiale Perfusion, als auch die Perfusion der rechten Koronararterie abnimmt. Durch interventrikuläre Dependenz, sichtbar am paradox beweglichen interventrikulären Septum, vermindert sich die linksventrikuläre Füllung während der Diastole, konsekutiv fällt das Herzzeitvolumen und der systemische Blutdruck ab [111]. Die geschilderten Ereignisse gipfeln schließlich im kardiogenen Schock ([93, 137], s. Abbildung 1).

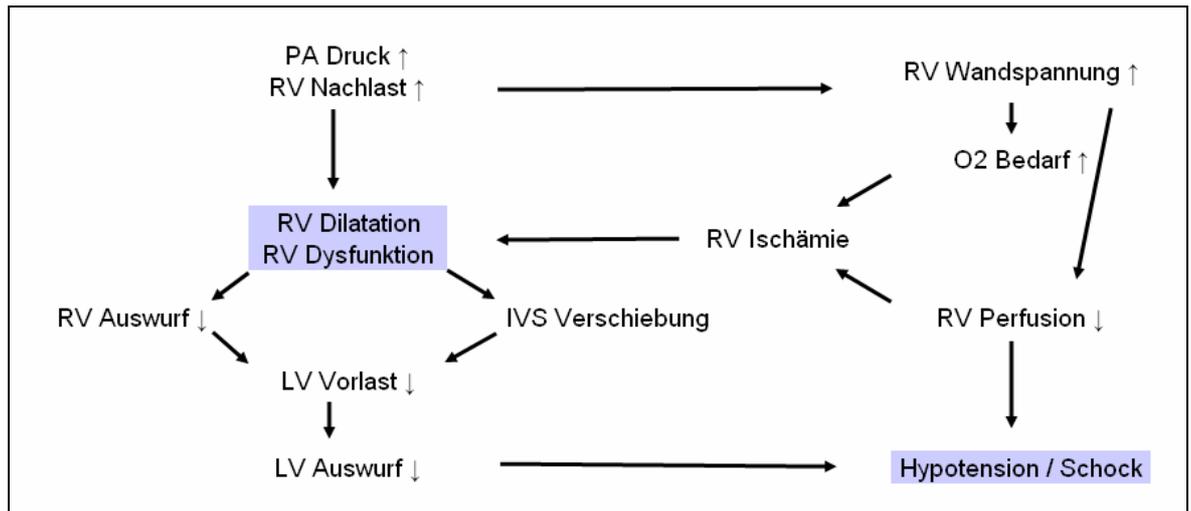


Abbildung 1: Pathophysiologie der akuten Lungenembolie. *IVS* Interventrikuläres Septum, *LV* linker Ventrikel, *PA* Pulmonalarterien, *RV* rechter Ventrikel. Nach Lualdi und Goldhaber [111], ©Elsevier, mit freundlicher Genehmigung.

Die pulmonalarterielle Gefäßobstruktion führt nicht zu einem linearen Anstieg des pulmonalarteriellen Gefäßwiderstandes, vielmehr zeigt dieser einen hyperbolischen Verlauf mit einem dramatischen Anstieg des pulmonalarteriellen Gefäßwiderstandes ab einer Obstruktion von 60%. Dieser Zusammenhang gilt für Patienten ohne vorherige kardiopulmonale Erkrankung, bei Vorliegen einer solchen nimmt der Gefäßwiderstand schon bei geringerer Gefäßobstruktion zu, ohne dass vom Ausmaß der Gefäßobstruktion auf die Auswirkungen auf den Gefäßwiderstand rückgeschlossen werden kann [202].

Der Ausfall der Perfusion im Lungengewebe führt bei peripher gelegenen Embolien zur Infarzierung des Gewebes, die zentralen Anteile sind durch die Parallelversorgung über die Bronchialarterien davor geschützt. Durch den Ausfall der pulmonalarteriellen Blutversorgung kommt es zu einer Reduktion des Gasaustausches in den betroffenen Lungenarealen, daraus folgt eine Verminderung des arteriellen Sauerstoffgehaltes.

Die *chronischen* pathophysiologischen Vorgänge führen zum chronischen Cor pulmonale mit Rechtsherzinsuffizienz auf dem Boden der anhaltenden pulmonalen Hypertonie. Zwei Jahre nach dem Akutereignis liegt die Rate der chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie bei knapp 4% ohne nachfolgenden weiteren Anstieg [134]. Bei 0,1 bis 0,5% der Patienten, die das Akutereignis überleben, ist die Ausprägung dieser Langzeitfolge der Lungenembolie so gravierend, dass eine chirurgische Intervention notwendig wird [39].

Für kleinere Lungenembolien ohne hämodynamische Wirkung ist wesentliches und,

bezüglich der medikamentösen Therapie, alleiniges Therapieprinzip die Antikoagulation mit Heparin und Vitamin-K-Antagonisten [8, 138]. Für massive Lungenembolien mit hämodynamischer Instabilität ist die Thrombolyse als effektive Therapie, wenn auch oft als ultima ratio, etabliert und akzeptiert [26]. Zwischen diesen beiden Ausprägungen der Lungenembolie, die jeweils am entgegengesetzten Ende des Spektrums stehen, befinden sich die Patienten mit sog. „submassiver“ Lungenembolie [90], d. h. Patienten, die zwar klinisch hämodynamisch stabil (i. S. e. erhaltenen systemarteriellen Blutdruckes) sind, die jedoch Zeichen der Rechtsherzbelastung zeigen. In einem amerikanisch-europäischen Register (ICOPER) zeigten 40% der Patienten mit Lungenembolie, die echokardiographiert wurden, Zeichen der Rechtsherzbelastung. Eine rechtsventrikuläre Hypokinesie war mit einer Verdopplung der 30-Tages-Mortalität assoziiert [57]. Welches die effizienteste und gleichzeitig sicherste Therapie für diese Patientengruppe darstellt, ist Gegenstand jahrzehntelanger Debatten. Die Datenlage bezüglich thrombolytischer Therapie bei dieser Untergruppe ist widersprüchlich, große randomisierte Studien liegen nicht vor [24, 47, 48].

Die erhofften Vorteile der thrombolytischen Therapie beziehen sich auf eine schnellere Auflösung des embolischen Materials und damit eine raschere Erholung der rechtsventrikulären Funktion. Mortalität und Komplikationen wie Rezidive, chronische pulmonale Hypertonie und postthrombotisches Syndrom sollen dadurch vermindert werden. Die Nachteile liegen in der Komplikationsträchtigkeit der Therapie. Blutungen treten unter Thrombolyse häufiger auf, als unter alleiniger Heparin-Therapie. Von größter Bedeutung sind die intrakraniellen Blutungen mit der Folge der erheblichen Einschränkung der Lebensqualität, sowie fatale Blutungen, die zu einer therapiebedingten Mortalitätssteigerung beitragen. Intrakranielle Blutungen treten in ca. 2-3% aller thrombolytisch behandelten Patienten auf [22, 26], sog. „größere Blutungen“ (Hämoglobin-Abfall um  $>2$  g/L, Gabe von  $>2$  Erythrozytenkonzentrat, retroperitoneale Blutung, Notwendigkeit der chirurgischen Intervention, Abbrechen der Thrombolyse) in 22% [80, 91].

Neben der systemischen Verabreichung des Thrombolytikums in eine periphere Vene besteht die Möglichkeit, das Medikament über einen Pulmonalkatheter direkt in die pulmonalarterielle Strombahn zu injizieren. Verstraete et al. zeigten bereits 1988 bei 34 Patienten mit massiver Lungenembolie, dass dieses Verfahren genauso effektiv und sicher ist, wie die systemisch angewandte Thrombolyse [188]. Molina et al. zeigten an einer Serie

von 13 postoperativen Patienten mit Lungenembolie die Effektivität und Sicherheit einer intrapulmonalen Thrombolyse mit Urokinase. Bei allen 13 Patienten wurde eine komplette Auflösung der Embolie erreicht, Todesfälle oder Blutungskomplikationen traten nicht auf [124]. González-Juanatey et al. wiesen den angiographischen und hämodynamischen Effekt der intrapulmonalen Lyse bei 16 Patienten mit massiver Lungenembolie nach [58]. Allen diesen Studien ist die geringe Patientenzahl gemein, die auch in der Evaluation der systemischen Thrombolyse bei Lungenembolie *der* limitierende Faktor bezüglich der Aussagekraft und möglicher Konsequenzen für den klinischen Alltag ist.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Wirkung und Risiken der lokalen, kathetergestützten thrombolytischen Therapie bei Lungenembolie für ein unselektiertes Patientenkollektiv unter klinischen Alltagsbedingungen zu erfassen. Besondere Berücksichtigung soll die Applikation des thrombolytischen Medikamentes über das *Fountain-Injektions-System* finden.

Bei diesem Verfahren wird über eine periphere Vene (üblicherweise V. cubitalis dextra) eine Rechtsherzkatheterisierung durchgeführt, der Katheter wird dann bis in den Hauptstamm der Pulmonalarterien vorgeschoben und im Embolus plaziert. Es erfolgt unter Druck die Injektion des Thrombolytikums durch zahlreiche Löcher an der Seite der Katheterspitze direkt in das okkludierende Gerinnsel. Bei diesem Verfahren werden im Vergleich zur systemischen Thrombolyse im Bereich des Embolus höhere Konzentrationen des thrombolytischen Medikamentes erreicht, bei gleichzeitig geringerer systemischer Anflutung. Mögliche Vorteile sind geringere Blutungskomplikationen und schnellere Auflösung des Embolus. Außerdem ist über den liegenden Katheter eine kontinuierliche Messung des pulmonalarteriellen Druckes möglich, wodurch der Effekt der Thrombolyse überwacht werden kann und die Dauer der Thrombolyse individuell gesteuert werden kann. Nachteilig ist die Invasivität des Verfahrens, sowie die möglicherweise geringere Wirkung auf begleitend bestehende Beinvenenthrombosen.

Das Fountain-Katheter-System eignet sich für zentral gelegene frische Embolien. Für weiter peripher gelegene Embolien erfolgte die Applikation des Thrombolytikums über einen handelsüblichen Katheter (Pigtail, Judkins, Multipurpose) in den Bereich der betroffenen pulmonalarteriellen Gefäße, jedoch ohne direkten Kontakt zum Embolus.

In diese Arbeit wurden sämtliche Patienten eingeschlossen, die eine lokale Thrombolyse erhielten, unabhängig vom verwendeten Katheter. Die Auswertung der Daten erfolgte

teilweise getrennt nach Typ des verwendeten Katheters. Angesichts der spezifischen Behandlungsstrategie beim Fountain-Katheter wurde der Schwerpunkt der Arbeit auf die Evaluation dieses Verfahrens gelegt.

Die Fragestellung dieser Arbeit bezieht sich auf folgende Punkte:

- Welchen Effekt hat die lokale Thrombolyse im Akutverlauf auf klinische und hämodynamische Parameter (Dyspnoe, systemischer Blutdruck, Rechtsherzbelastung, pulmonalarterieller Druck)?
- Wie ist der Langzeitverlauf von Patienten mit submassiver Lungenembolie, die einer lokalen Thrombolyse zugeführt wurden, im Hinblick auf die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie mit chronischem Cor pulmonale und entsprechender Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit, sowie das Auftreten von Rezidiven und chronisch venöser Insuffizienz?
- Wie hoch ist die Komplikationsrate der lokalen thrombolytischen Therapie (interventionsbedingte Komplikationen, wie Blutungen an der Punktionsstelle, Infektion, Perforation von punktierten Venen, sowie Blutungen, die als Folge der thrombolytischen Therapie auftreten)?
- Wie stellen sich die Ergebnisse der lokal lysierten Patienten im Vergleich mit vorhandener Literatur dar?
- Welchen Nutzen und welche Bedeutung hat das Fountain-Katheter-System bei der Behandlung der Lungenembolie? Wie sind Effizienz und Sicherheit im Vergleich mit konventionellen Kathetern zu beurteilen?
- Welche Parameter beeinflussen das Kurz- und Langzeitergebnis bei Patienten mit Lungenembolie und lokaler Thrombolyse? Welche Voraussetzungen müssen erfüllt sein, um die Effektivität der lokalen Thrombolyse zu gewährleisten, welche Patientengruppen profitieren, welche nicht?
- Kann die lokale Lyse bei Lungenembolie mit begleitender Beinvenenthrombose die Inzidenz des postthrombotischen Syndroms vermindern?
- Wie gestalten sich die diagnostischen und therapeutischen Prozesse bei Patienten mit Lungenembolie im Klinikum Heidenheim? Wo besteht Verbesserungsbedarf?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Allgemeines**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung, die den Akut- und Langzeitverlauf bei Patienten mit submassiver Lungenembolie zum Gegenstand hat.

Es wurden alle Patienten berücksichtigt, die eine lokale thrombolytische Therapie erhielten.

Die Diagnose der Lungenembolie erfolgte mittels Thorax-CT oder Szintigraphie.

Die Indikation zur Thrombolyse wurde vom zuständigen Arzt getroffen. Voraussetzung für eine Lyse-Therapie war das Vorliegen einer Lungenembolie mit Nachweis einer akuten Rechtsherzbelastung und entsprechender klinischer Symptomatik. Der Nachweis einer Rechtsherzbelastung erfolgte echokardiographisch oder anhand des Thorax-CT.

Therapeutisch erfolgte eine lokale Katheter-Lyse mit Alteplase, Urokinase oder Streptokinase. Anschließend erfolgte eine i.v.-Vollheparinisierung und orale Antikoagulation.

### **2.2 Untersuchungskollektiv**

Mithilfe der elektronischen Datenverarbeitung des Klinikums Heidenheim wurden alle Patienten erfasst, die zwischen dem 01. Januar 1999 und dem 07. Mai 2004 mit der Haupt- oder Nebendiagnose „Lungenembolie“ entlassen wurden. Maßgebend war die jeweils aktuelle ICD-Fassung (Diagnoseschlüssel: I26.0 Lungenembolie mit Angabe eines akuten Cor pulmonale, I26.8 Iatrogene Lungenembolie und I26.9 Lungenembolie ohne Angabe eines akuten Cor pulmonale). Anhand dieser Liste wurden die Entlassbriefe und Akten der betreffenden Patienten gesichtet.

Von 354 aufgelisteten Patienten lag bei 215 eine Lungenembolie vor (gesichert durch Thorax-CT oder Szintigraphie oder vermutet bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit).

Bei 135 Patienten wurden die o. g. Codierungen verwendet, um einen der folgenden Sachverhalte darzustellen: Zustand nach Lungenembolie, Ausschluss Lungenembolie, chronische pulmonale Hypertonie mit oder ohne Lungenembolie in der Vorgeschichte.

Bei 4 Patienten konnte aufgrund fehlender Akten nicht nachvollzogen werden, ob tatsächlich eine Lungenembolie vorlag.

Von den 215 Patienten mit Lungenembolie wurden 55 (24,8%) lysiert.

46 von 55 lysierten Patienten (84%) erhielten bei submassiver Lungenembolie eine lokale Lyse, zwei davon im Anschluss an eine systemische Lyse.

Ein Patient (2%) wurde bei massiver Lungenembolie lokal lysiert.

Acht Patienten (15%) wurden systemisch lysiert, davon sechs (11%) bei massiver Lungenembolie, zwei (4%) bei submassiver Lungenembolie.

## **2.3 Datenerhebung**

### 2.3.1 Allgemeines

Initial wurden die Patientenakten mit Aufnahmebögen, Verlaufsberichten, Laborwerten, Untersuchungsbefunden, therapeutischen Maßnahmen und Entlassbriefen sowie die Berichte der Rechsherzkatetheruntersuchung mit lokaler Lyse gesichtet.

Die Hausärzte wurden mit einem standardisierten Fragebogen kontaktiert. Erfragt wurden neu aufgetretene Erkrankungen (Tumorleiden, postthrombotisches Syndrom, Rezidiv Lungenembolie u./o. tiefe Venenthrombose, sonstige) und die aktuelle körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten (s. Anhang).

Es erfolgte ein Anschreiben an die Patienten mit der Bitte um Terminvereinbarung zur Vorstellung in der Ambulanz der Klinik für Innere Medizin (jetzt Medizinische Klinik II) des Klinikums Heidenheim. Hier erfolgte eine Anamnese und körperliche Untersuchung, an apparativer Diagnostik wurde durchgeführt: Ruhe-EKG, Belastungs-EKG (wenn dies der Allgemeinzustand des Patienten zuließ), Echokardiographie, Ultraschalluntersuchung der Beinvenen, letzteres nur bei Patienten mit gesicherter tiefer Beinvenenthrombose in der Vorgeschichte.

## **2.4 Merkmale der Patientengruppe**

### 2.4.1 Risikoprofil

Erfasst wurden die bekannten Risikofaktoren für thromboembolische Erkrankungen: Alter, Operation, Trauma, Immobilisation, Nikotinabusus, Schwangerschaft, Hormonersatztherapie, In-Vitro-Fertilisation, stattgehabtes thromboembolisches Ereignis, Malignom, Adipositas, Gerinnungsstörungen (Protein C / S-Mangel, AT-III-Mangel, Hyperhomocysteinämie, APC-Resistenz), positive Familienanamnese bezüglich thromboembolischer Ereignisse. Des Weiteren wurden kardiopulmonale Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie bzw. hypertensive Herzerkrankung, koronare Herzerkrankung, Kardiomyopathie und chronisch obstruktive Lungenerkrankung erfasst.

### 2.4.2 Symptomatik

Die Dyspnoe zum Aufnahmezeitpunkt wurde nach Ausprägung (keine, bei Belastung, in Ruhe) und Dauer (<12 h, 12 - <24 h, 24 - <48 h, 48h - 7d, >7d) erfasst. Zusätzlich wurden chronische Verläufe (Dauer >2 Monate) dokumentiert. Das Vorliegen einer Tachypnoe (Atemfrequenz >20/min) war unzureichend dokumentiert, so dass auf die Erfassung und Auswertung dieses Parameters verzichtet werden musste.

Weitere klinische Zeichen, die erfasst wurden, waren: Thoraxschmerz, vegetative Symptomatik (Schweißausbruch, Übelkeit/Erbrechen), Synkope/Kollaps, Blutdruckabfall (systolisch <100 mm Hg), klinische Zeichen einer tiefen Venenthrombose (mindestens eines der folgenden Zeichen: Umfangsdifferenz der unteren Extremität, Wadendruckschmerz, Druckschmerz bei Dorsalextension des Fußes, Druckschmerz Fußsohle).

## **2.5 Laborchemische und apparative Diagnostik**

### 2.5.1 EKG

Als Hinweis auf eine akute Lungenembolie mit Rechtsherzbelastung wurden erfasst: Sinustachykardie (Hf>100/min), S<sub>1</sub>Q<sub>III</sub>-Typ, kompletter und inkompletter

Rechtsschenkelblock, T-Negativierung in mindestens zwei der drei Ableitungen V1-V3.

### 2.5.2 Labor

Ab dem Jahr 2000 standen im Zentrallabor des Klinikums Heidenheim Tests zur Messung von Troponin-I und D-Dimeren zur Verfügung.

Die Troponin-I-Bestimmung erfolgte mit dem AxSYM Immunoassay System (Abbott Laboratories). Entsprechend den Herstellerangaben sind bei gesunden Probanden 95% der Werte kleiner als 0,5 ng/ml. Peetz et al. schlagen für den Nachweis einer Myokardverletzung einen Grenzwert von 0,84 ng/mL vor, dieser Wert entspricht der 99. Perzentile der Troponin-Werte in einer Referenzgruppe gesunder Probanden [133].

Die D-Dimer-Bestimmung erfolgte quantitativ mit einem Latex-Immunoassay (HemosIL, Instrumentation Laboratory). Der Normalbereich liegt hier bei <0,236 mg/L.

### 2.5.3 Kompressions-Duplexsonographie der Beinvenen

Eine Beinvenenthrombose wurde bei fehlender Komprimierbarkeit bei der Farb-Duplex-Sonographie im Bereich der tiefen Venen der unteren Extremität diagnostiziert. Erfasst wurde Ausdehnung (Becken, Oberschenkel, Unterschenkel, Mehretagen) und Seitenlokalisation.

### 2.5.4 Diagnose der Lungenembolie

#### 2.5.4.1 Thorax-CT

Die Untersuchung erfolgte an einem Somatom Vier Plus der Firma Siemens mit einer Schichtdicke von 3 mm und einem Tischvorschub von 4,5 mm. Die Kontrastierung der Pulmonalarterien erfolgte durch automatische Bolusinjektion von 80 ml Iopamidol (Solutrast 300<sup>®</sup>, Altana) über eine antekubitale Venenverweilkanüle. Die Startverzögerung zwischen Injektionsbeginn und Datenakquisition erfolgte mittels „Bolus Tracking“. Die gewonnenen Datensätze wurden in der Akutsituation vom diensthabenden Radiologen ausgewertet.

Die nachträgliche Auswertung erfolgte durch eine erfahrene Radiologin mit langjähriger

Erfahrung in der Befundung von Thorax-CT-Untersuchungen. Es wurden Füllungsdefekte bis auf die Ebenen der Segmentarterien beschrieben, eine Beurteilung der Subsegmentarterien erfolgte nicht.

## 2.5.5 Nachweis der Rechtsherzbelastung

### 2.5.5.1 Echokardiographie

In der Akutsituation erfolgte die Untersuchung mit der gezielten Fragestellung einer Rechtsherzbelastung. Als Kriterien einer Rechtsherzbelastung galten: vergrößerter rechter Ventrikel (enddiastolisch  $>30$  mm im apikalen 4-Kammerblick *oder* Quotient des enddiastolischen Durchmessers von rechtem zu linkem Ventrikel  $>1$ ), paradoxe Septumbeweglichkeit (endsystolische Bewegung des Septums gegen den linken Ventrikel, Abflachung des Septums, inverse Septumkurvatur), dopplersonographisch erhöhter Druckgradient über der Trikuspidalklappe ( $V_{\max}$  des Regurgitations-Jet  $>2,8$  m/sek bzw. errechneter Druckgradient  $>30$  mm Hg; Berechnung mittels modifizierter Bernoulli-Gleichung:  $\Delta p=4v^2$ ) und qualitativ eingeschränkte Beweglichkeit der freien Wand des rechten Ventrikels. Die Untersuchung erfolgte an einem Philips HDI 5000 bzw. HDI 3000 Ultraschallgerät und wurde zu Dienstzeiten vom zuständigen Arzt durchgeführt, während der täglichen Arbeitszeiten von einem Untersucher mit langjähriger Erfahrung in der Echokardiographie.

### 2.5.5.2 Thorax-CT

Zur Beurteilung der rechtsventrikulären Belastung wurde die Schicht, in der das Herz in größter Ausdehnung sichtbar war herangezogen. In der Akutsituation wurde eine Rechtsherzbelastung angenommen, wenn der rechte Ventrikel im Vergleich zum linken vergrößert war. Nachträglich erfolgte eine Ausmessung von Länge, Breite und Fläche von rechtem und linkem Ventrikel. In Anlehnung an Contractor et al. [20] und Araoz et al. [5] erfolgte die Bildung des Quotienten der Fläche, der Breite und der Länge des rechten Ventrikels zum linken Ventrikel. Quotienten  $>1$  wurden als Zeichen der rechtsventrikulären Belastung gedeutet [200].

## 2.6 Therapie

### 2.6.1 Lokale Thrombolyse

Die Patienten wurden über die V. cubitalis, V. jugularis externa oder V. femoralis rechtsherzkatheterisiert. Verwendet wurden entweder Fountain-Katheter, Pigtail-Katheter, Multipurpose-Katheter oder Judkins-Katheter (s. u.). Die selektive angiographische Darstellung der betroffenen Pulmonalis-Äste erfolgte durch Handinjektion von 5-15 ml Iohexol (Accupaque 350<sup>®</sup>, Amerham Buchler). Bei Verwendung des Fountain-Katheters erfolgte im Herzkatheterlabor eine Bolusinjektion von 10 mg Alteplase (Actilyse<sup>®</sup>, Boehringer Ingelheim) in 0,5-1 mg Intervallen. Waren die pulmonalarteriellen Druckwerte danach noch erhöht, wurde Urokinase (Urokinase<sup>®</sup>, medac GmbH) über den liegenden Katheter auf der internistischen Intensivstation verabreicht (80.000 – 100.000 I. E./Stunde). Im Anschluss an die Gabe des jeweiligen Lyse-Medikamentes erfolgte eine i.v.-Heparinisierung (s. Kapitel 2.6.2).

Das „Fountain-Infusionssystem mit Squirt™“ (Merit Medical Systems) wurde als Katheter-System für die Lyse-Therapie in peripheren Gefäßen der Extremitäten entwickelt. Die Katheter-Spitze enthält zahlreiche seitliche Infusionslöcher, so dass das jeweilige Medikament direkt in das thromboembolische Material injiziert werden kann (s. Abbildung 2 und Abbildung 3)

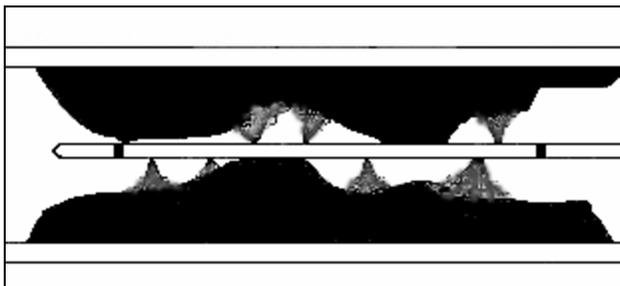


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Spitze des Fountain-Katheters, die im Embolus platziert wird und durch deren seitliche Löcher das Thrombolytikum instilliert wird

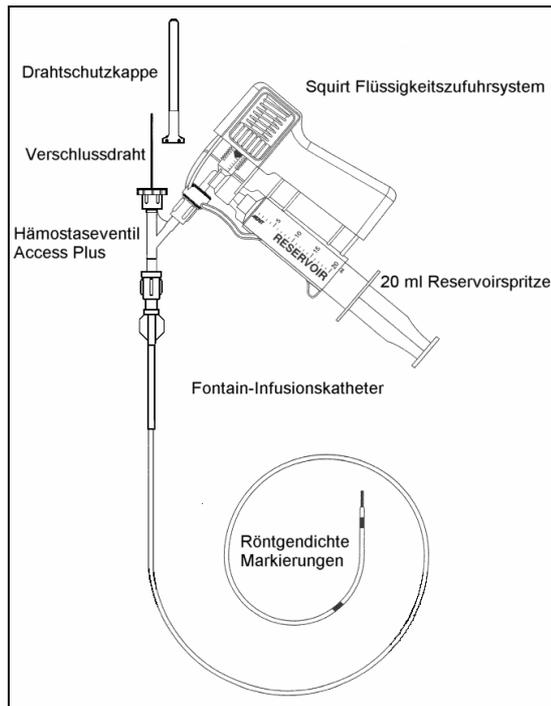


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Fountain-Infusions-Systems

Bei Verwendung von anderen Kathetern (Pigtail, Multipurpose, Judkins) erfolgte die Lyse ebenfalls intrapulmonal. Da diese Katheter, wie in Kapitel 1 beschrieben, bei peripherer Lage der Embolie verwendet wurde, erfolgte die Injektion nicht direkt in das thromboembolische Material. Als Thrombolytikum wurde ebenfalls Alteplase 10 mg als Bolus mit anschließender Urokinase-Dauerinfusion (s. o.) oder Urokinase 80.000-100.000 I. E./h mit oder ohne vorangehenden Urokinase-Bolus (100.000-300.000 I. E.) verwendet.

Die pulmonalarteriellen Druckwerte wurden kontinuierlich gemessen und dokumentiert. Anhand des Druckverlaufes und der klinischen Symptomatik wurde die Entscheidung über die Länge der lokalen Lyse getroffen. Für diese Arbeit wurden die pulmonalarteriellen Druckwerte zu fünf Zeitpunkten erfasst: unmittelbar vor Gabe der ersten Lyse-Dosis, unmittelbar nach Gabe des Alteplase-Bolus, nach Ende des ersten Zyklus der Urokinase-Gabe (Dauer 5-6 Stunden), nach dem definitiven Ende der Urokinase-Gabe und unmittelbar vor Entfernung des Katheters.

### 2.6.2 Heparinisierung

Die i.v.-Heparinisierung erfolgte mit einer Bolusgabe von 5000 I. E. unfraktioniertem Heparin-Natrium gefolgt von 1000 I. E./h und anschließender Anpassung der Dosis abhängig von der partiellen Thromboplastinzeit (Ziel: 2-3-fache Verlängerung in Bezug

zum Ausgangswert). Alternativ erfolgte eine subkutan verabreichte full-dose Heparinisierung mit niedermolekularem Heparin: Certoparin (Mono-Embolex®, Novartis) 2 x 8000 I. E./d oder Nadroparin (Fraxiparin®, Sanofi-Synthelabo) 2 x 0,1 ml/kg KG/d.

## **2.7 Beurteilung des Akutverlaufes**

Während des stationären Aufenthaltes wurden folgende Parameter erfasst:

- Zeitraum zwischen Beginn der Symptomatik und stationärer Aufnahme
- Zeitraum zwischen stationärer Aufnahme und Beginn der Thrombolyse
- kontinuierliche Messung des pulmonalarteriellen Druckes vor, während und nach der Thrombolyse
- Komplikationen (thrombolyse-assoziierte Blutungen, interventionsbedingte Blutungen, allergische Reaktionen auf thrombolytische Medikamente)
- Rezidive
- Mortalität

## **2.8 Nachuntersuchung**

Der Fragebogen wurde an die Hausärzte von 43 der 46 Patienten geschickt. Ein Patient war zu diesem Zeitpunkt in stationärer Behandlung im Klinikum Heidenheim, so dass er direkt kontaktiert wurde, ein Patient wurde ebenfalls direkt angeschrieben, da es sich um einen ehemals im Hause tätigen Kollegen handelte. Bei einem Patienten war der Hausarzt unbekannt, bei einem Telefonat mit der Ehefrau stellte sich heraus, dass der Patient inzwischen verstorben war.

Von den 43 verschickten Fragebögen wurden 37 zurückgesandt (Rücklaufquote 86%). Bei sechs Patienten konnte der zuständige Hausarzt keine aktuellen Angaben machen, da er keinen Kontakt mehr zu dem betreffenden Patienten hatte. Die 6 Fragebögen, die nicht zurückgeschickt wurden, wurden im telefonischen Kontakt mit den Hausärzten ausgefüllt.

Von den sechs Patienten, über die dem Hausarzt keine aktuellen Informationen vorlagen,

folgten im weiteren Verlauf zwei Patienten der Einladung zur Nachuntersuchung, so dass der Fragebogen nachträglich ausgefüllt werden konnte. Ein weiterer Patient lehnte die Nachuntersuchung ab, war jedoch bereit, telefonisch den Fragebogen zu beantworten.

Somit lagen bei 43 von 46 Patienten die Informationen, die im Fragebogen abgefragt wurden vor (93,5%).

Durch diese Informationen wussten wir von zwei Patienten, die inzwischen verstorben waren. Von den restlichen 44 Patienten wurden 42 mit der Bitte um Terminvereinbarung für die Nachuntersuchung angeschrieben. Zwei Patienten waren örtlich zu weit entfernt.

Von den 42 angeschriebenen Patienten konnten 33 zur Nachuntersuchung einbestellt werden. Bei drei Patienten lagen aktuelle Untersuchungsergebnisse aus einer anderen Klinik bzw. von einem niedergelassenen Kardiologen vor, die anamnestischen Angaben wurden telefonisch erhoben.

Drei Patienten waren unbekannt verzogen, drei lehnten die Untersuchung ab.

Somit konnte bei 36 der 44 noch lebenden Patienten die Nachuntersuchung durchgeführt werden (82%).

Der Beobachtungszeitraum wurde berechnet als Zeit in Monaten zwischen stationärer Aufnahme und Beantwortung des Fragebogens durch den Hausarzt bzw. Termin der Nachuntersuchung, wenn diese erfolgte.

### 2.8.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Anamnese erfolgte mit Fokussierung auf folgende Fragen: körperliche Leistungsfähigkeit (angelehnt an die NYHA-Klassifikation, s. Tabelle 1), Rezidiv Lungenembolie u./o. tiefe Venenthrombose, neudiagnostiziertes Tumorleiden oder kardiopulmonale Erkrankungen, aktuelle orale Antikoagulation, stattgehabte Blutungen unter oraler Antikoagulation.

Tabelle 1: Funktionelle Klassifikation der pulmonalarteriellen Hypertonie in Anlehnung an die Klassifikation der Herzinsuffizienz gemäß der New York Heart Association (nach Humbert et al. [73, 116])

<i>Klasse</i>	<i>Beschreibung</i>
<i>I</i>	Pulmonalarterielle Hypertonie ohne Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit
<i>II</i>	Pulmonalarterielle Hypertonie mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Gewöhnliche körperliche Aktivität verursacht übermäßige Dyspnoe oder Ermüdung, Thoraxschmerz oder Prä-Synkopoe
<i>III</i>	Pulmonalarterielle Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Geringere als gewöhnliche körperliche Aktivität verursacht übermäßige Dyspnoe oder Ermüdung, Thoraxschmerz oder Prä-Synkopoe
<i>IV</i>	Pulmonalarterielle Hypertonie ohne Fähigkeit zu körperlicher Aktivität jedweden Grades ohne Symptome. Zeichen des Rechtsherzversagens. Mögliche Ruhedyspnoe mit Zunahme bei jeglicher körperlicher Betätigung.

### 2.8.2 Ruhe-EKG

Das Ruhe-EKG wurde in Hinsicht auf Zeichen einer Rechtsherzbelastung ausgewertet, wie dies in Kapitel 2.5.1 beschrieben ist.

### 2.8.3 Belastungs-EKG

Die Durchführung des Belastungs-EKGs erfolgte als Fahrrad-Ergometrie in halbsitzender Position in 25 Watt-Schritten alle zwei Minuten mit den klinisch üblichen Abbruchkriterien. Erfasst wurden insbesondere die Belastungsstufe bei Abbruch und der Grund für den Abbruch.

### 2.8.4 Echokardiographie

Die Echokardiographie wurde von zwei Untersuchern mit langjähriger Erfahrung in der Echokardiographie durchgeführt. Beurteilt wurden Kriterien der Rechtsherzbelastung, die bereits in Kapitel 2.5.5.1 beschrieben sind. Eine chronische Rechtsherzbelastung wurde dann angenommen, wenn folgende Kombinationen vorlagen:

- a) Dilatierter rechter Ventrikel (enddiastolisch  $>30$  mm oder Quotient rechter Ventrikel zu linkem Ventrikel  $>1$ ) und erhöhter pulmonalarterieller Druck

(Druckgradient über Trikuspidalklappe  $>30$  bzw. Regurgitationsgeschwindigkeit  $V_{\max} >2,8$  m/s)

- b) Dilatierter rechter Ventrikel (Definition s. o.) *und* paradoxe Septumbeweglichkeit.
- c) Dilatierter rechter Ventrikel (Definition s. o.) *und* qualitativ eingeschränkte Beweglichkeit der freien Wand des rechten Ventrikels.

### 2.8.5 Kompressions-Dopplersonographie der Beinvenen

Die dopplersonographische Untersuchung der Beinvenen erfolgte nach Vorgaben, wie sie in Kapitel 2.5.3 beschrieben sind.

### 2.8.6 Postthrombotisches Syndrom

Die Patienten wurden nach Beschwerden befragt, die in Zusammenhang mit dem postthrombotischen Syndrom stehen: Ödemneigung, Spannungsgefühl und Schmerzen im betroffenen Bein, Krämpfe, Wundheilungsstörungen, Auftreten von Ulzera.

Außerdem erfolgte eine klinische Untersuchung im Hinblick auf das Vorhandensein einer Varikosis (Stamm-, Ast- oder Besenreiervarikosis), von Ödemen, Pigmentierungsstörungen und Ulzera.

Es erfolgte eine Stadieneinteilung der chronisch venösen Insuffizienz nach Widmer, s. Tabelle 2.

Tabelle 2: Stadieneinteilung der chronisch venösen Insuffizienz nach Widmer

<b>Stadium 0</b>	keine Veränderungen, Besenreiservarikosis
<b>Stadium I</b>	geringe trophische Hautveränderungen (Pigmentierungsstörung, isoliertes reversibles Ödem, isolierte Umfangsvermehrung)
<b>Stadium II</b>	ausgeprägte trophische Hautveränderungen (Pigmentierungsstörung, Ekzem, persistierendes Ödem, Umfangsvermehrung)
<b>Stadium III</b>	Ulcus cruris

## **2.9 Datenauswertung**

Die erhobenen Daten wurden mit SPSS-Software der Firma SPSS Inc., Chicago, dokumentiert und ausgewertet (SPSS für Windows Version 11.0).

Zur deskriptiven Auswertung erfolgte die Darstellung und Auswertung von Mittelwert mit Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum für kontinuierliche Variablen und absolute und relative Häufigkeiten für diskrete Variablen.

Bei der Angabe von Prozenten erfolgte eine Rundung, um keine vermeintliche Exaktheit der Werte vorzugeben, die aufgrund der Patientenzahl in realiter nicht gegeben ist.

Die explorative statistische Auswertung erfolgte mit dem Wicoxon-Test für abhängige Stichproben und dem U-Test nach Mann und Whitney für unabhängige Stichproben.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Merkmale des Studienkollektives

Im beobachteten Zeitraum wurden 46 Patienten mit submassiver Lungenembolie mit einer kathetergestützten lokalen Thrombolyse behandelt. Wenn nicht anders gekennzeichnet beziehen sich die folgenden Daten und Prozentangaben auf die Gesamtheit dieser 46 Patienten. Außerdem wurde teilweise eine Unterteilung der Patienten nach Art des Katheters (Fountain vs. Nicht-Fountain) und nach Dauer der Symptomatik (chronisch vs. akut) vorgenommen.

#### 3.1.1 Allgemeine Daten

Je 23 Patienten waren weiblichen bzw. männlichen Geschlechtes (je 50%).

Das Alter reichte von 16 bis 82 Jahren (Durchschnitt  $60,7 \pm 15,3$  Jahre; Intervall 16-82; Median 62). 20 Patienten (44%) waren 65 Jahre oder älter.

Die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug  $14,9 \pm 6,4$  Tage (Intervall 3 – 31 Tage; Median 13).

#### 3.1.2 Risikoprofil

Bei 41 Patienten lagen Angaben bezüglich einer Immobilisation vor. Bei sieben dieser Patienten (17%) lag vor Auftreten der Lungenembolie eine Immobilisation vor, 35 Patienten waren nicht immobilisiert (83%).

Drei Patienten (7%) waren vor Auftreten der Lungenembolie operiert worden (2 orthopädisch im Bereich der unteren Extremitäten, 1 gynäkologisch). Der Zeitabstand zwischen Operation und Auftreten der Lungenembolie betrug in einem Fall >7-14 Tage und in zwei Fällen  $\geq 29$  Tage.

Drei Patienten (7%) erlitten vor Eintreten der Lungenembolie ein Trauma der unteren Extremität. Der Zeitabstand zwischen Trauma und Auftreten der Lungenembolie betrug in einem Fall >24-28 Tage, in zwei Fällen  $\geq 29$  Tage.

Bei vier Patienten (9%) lag zum Zeitpunkt des Auftretens der Lungenembolie ein Malignom vor (je ein Mammakarzinom, Endometriumkarzinom, Plattenepithelkarzinom des Gaumens, Bronchialkarzinom).

Abbildung 4 zeigt zusammenfassend das Risikoprofil des untersuchten Kollektives.

Bei 31 Patienten ergab die Anamnese keinen Hinweis für Operation, Trauma, Immobilisation oder Malignom (67%).

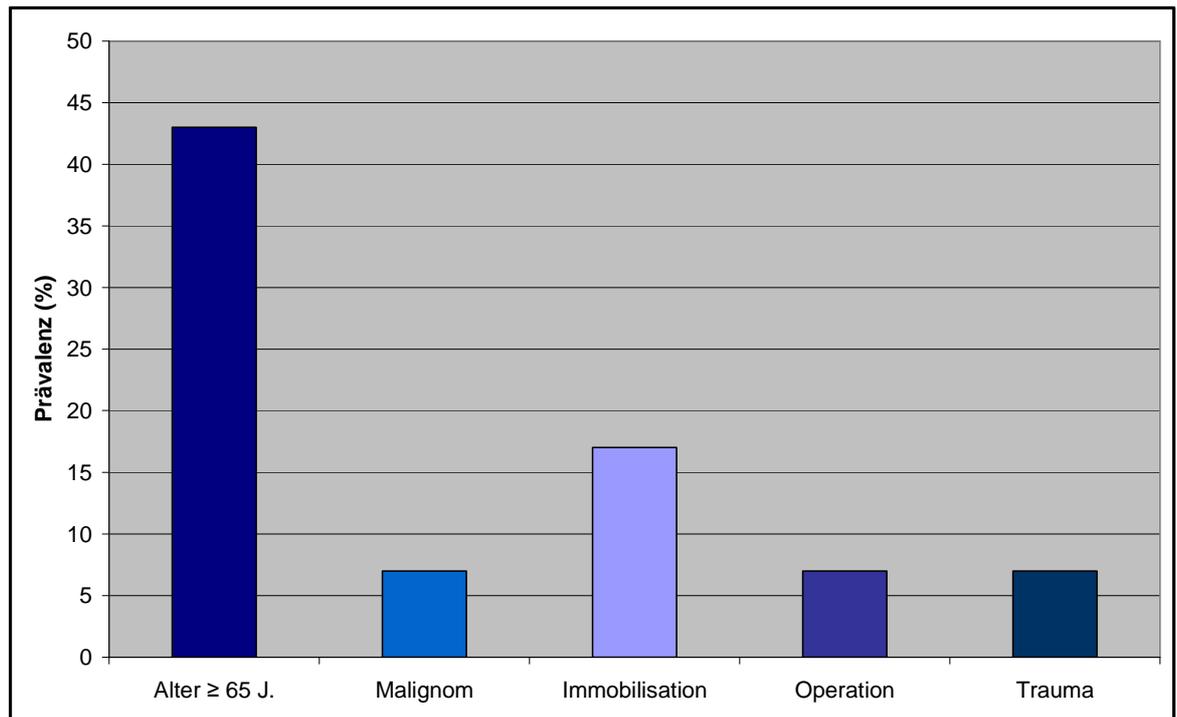


Abbildung 4: Risikoprofil des Patientenkollektives (Mehrfachnennungen möglich)

15 Patienten (33%) hatten in der Vorgeschichte eine stattgehabte Beinvenenthrombose oder Lungenembolie (s. Abbildung 5)

Angaben bezüglich einer positiven Familienanamnese für eine thromboembolische Erkrankung waren bei 36 Patienten dokumentiert, bei zehn dieser Patienten war die Familienanamnese positiv (22%; s. Abbildung 5).

Acht Patienten (17%) waren Raucher (s. Abbildung 5).

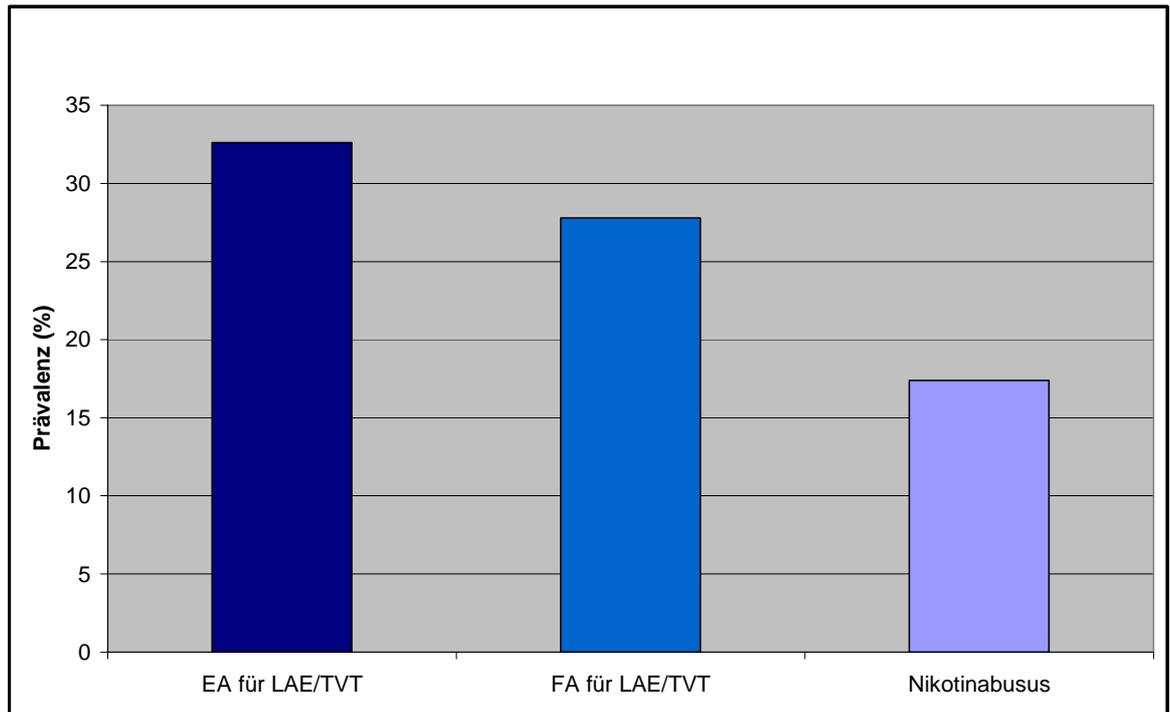


Abbildung 5: Positive Eigenanamnese und Familienanamnese, Nikotinabusus. *EA* Eigenanamnese, *FA* Familienanamnese, *LAE* Lungenarterienembolie, *TVT* tiefe Venenthrombose

26 von 45 Patienten (58%) waren mit einem BMI  $>26 \text{ kg/m}^2$  adipös. Die Verteilung des Body-Mass-Index zeigt Abbildung 6.

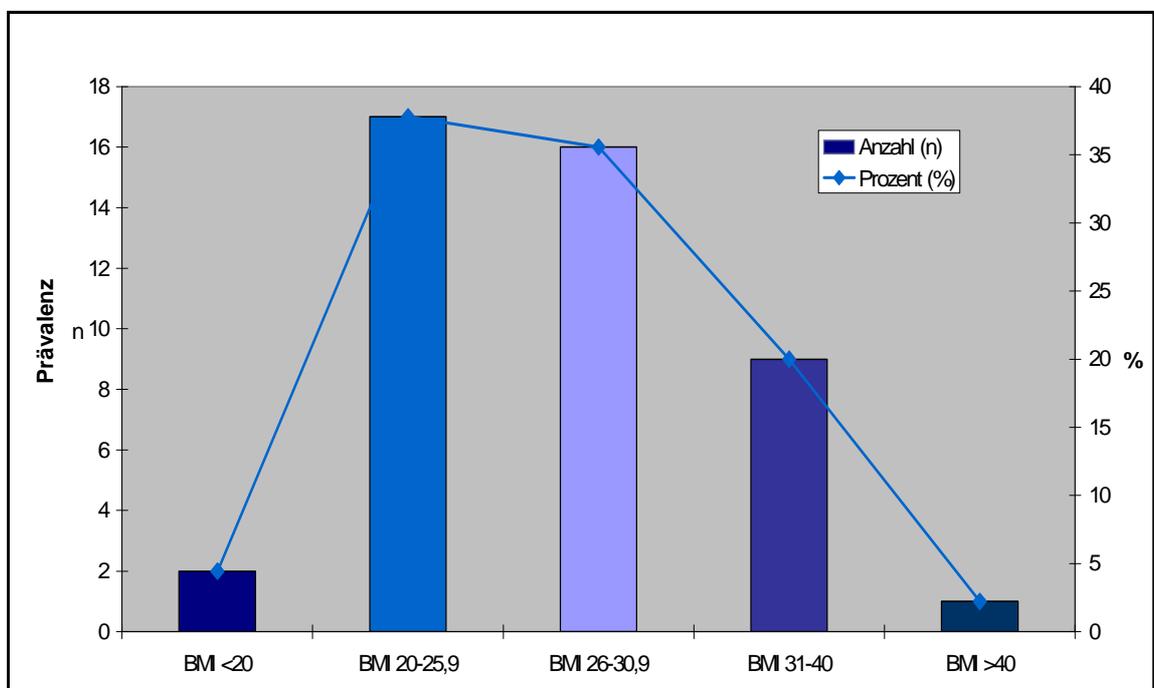


Abbildung 6: Body Mass Index: Körpergewicht (kg) / Körpergröße (m)<sup>2</sup>

Unter den weiblichen Patienten lag bei keiner eine Schwangerschaft vor. Drei Patientinnen

(13% der weiblichen Patientinnen) führten eine orale Kontrazeption durch, eine Patientin erhielt eine postmenopausale Hormonsubstitutionstherapie (4% der weiblichen Patientinnen). Eine Hormontherapie vor in-vitro-Fertilisation wurde bei keiner Patientin durchgeführt.

Untersuchungen auf Gerinnungsstörungen wurden bei 14 (30%) Patienten durchgeführt. Bei einem Patienten wurde eine Hyperhomocysteinämie diagnostiziert, die übrigen Patienten hatten unauffällige Testergebnisse. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung war bei einem Patienten die heterozygote Form der Faktor-V-Leiden-Mutation diagnostiziert worden.

Bei einem Patienten (2%) lag eine kompensierte Linksherzinsuffizienz vor, bei drei Patienten eine bekannte koronare Herzerkrankung (7%), bei 20 Patienten eine arterielle Hypertonie (4%), bei 3 Patienten eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (7%). Eine Kardiomyopathie war bei keinem Patienten bekannt.

### 3.1.3 Symptomatik

Dyspnoe lag zum Aufnahmezeitpunkt bei allen Patienten vor, bei 17 Patienten (37%) bestand Belastungsdyspnoe (NYHA II / III), bei 29 Patienten (63%) Ruhe-Dyspnoe.

Die Dauer der Dyspnoe bis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme lag bei 32 Patienten bei >48 h (70%), bei 14 Patienten bei ≤48 Stunden (30%).

Bei 15 Patienten betrug die Dauer >7 Tage (33%), darunter waren vier Patienten (9% des Gesamtkollektives), bei denen ein chronisches Geschehen vorlag (>2 Monate). In der Fountain-Gruppe betrug bei sieben von 30 Patienten die Dauer >7 Tage (23%), in der Nicht-Fountain-Gruppe bei acht von sechzehn Patienten (50%).

Die Dauer der Dyspnoe von Beginn der Symptomatik bis zur stationären Aufnahme ist in Abbildung 7 gezeigt.

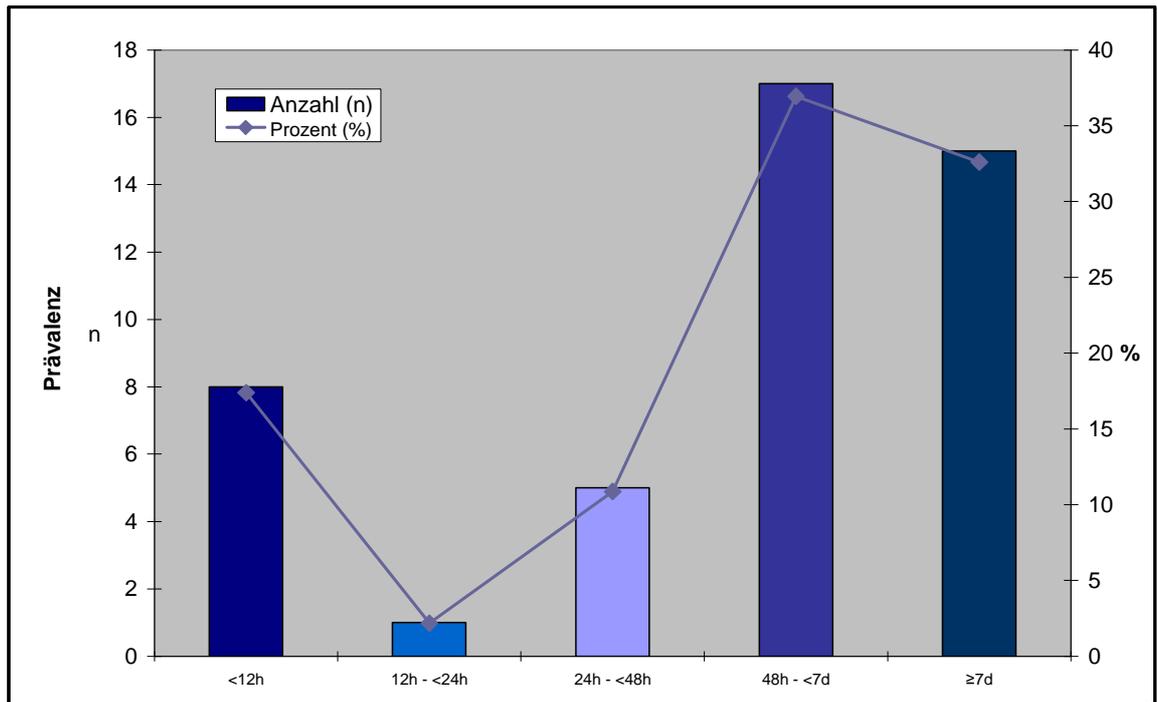


Abbildung 7: Dauer der Symptomatik zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme

Thoraxschmerz gaben bei Aufnahme 17 Patienten an (37%), eine vegetative Symptomatik (Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen) 10 Patienten (22%).

Eine mit der akuten Symptomatik einhergehende Synkope lag bei 11 Patienten vor (24%). Initial war keiner der Patienten hypoton (systemischer Blutdruck <100 mm Hg systolisch), im Verlauf kam es bei drei Patienten (7%) zu einem Blutdruckabfall, zwei dieser Patienten erhielten Dopamin (2-6 µg/h über 10 h bzw. 21 h). Keiner der Patienten war reanimationspflichtig.

Klinische Zeichen einer tiefen Beinvenenthrombose lagen zum Zeitpunkt der Aufnahme bei 12 Patienten vor (26%), bei einem Patienten lag keine entsprechende Dokumentation vor (2%).

Eine Beinvenenthrombose konnte bei 28 Patienten duplexsonographisch gesichert werden (61%), bei 16 Patienten rechts (57% der Patienten mit TVT), bei 11 Patienten links (39% der Patienten mit TVT) und bei einem Patienten beidseits (4% der Patienten mit TVT). Betroffen waren bei 11 Patienten Oberschenkel (39%), bei 3 Patienten Unterschenkel (11%), bei 14 Patienten lag eine Mehretagenthrombose vor (50%).

### 3.1.4 EKG-Veränderungen

Die Herzfrequenz bei Aufnahme lag im Durchschnitt bei  $105 \pm 18,5$  Schläge / min (Intervall 60-148; Median 103,5/min), 25 Patienten (54%) hatten eine Sinustachykardie (Herzfrequenz  $>100$ /min).

Ein  $S_1Q_{III}$ -Typ lag bei 15 Patienten vor (33%), ein kompletter Rechtsschenkelblock bei 3 Patienten (7%), ein inkompletter Rechtsschenkelblock bei 13 Patienten (28%), T-Negativierungen in mindestens zwei der Ableitungen V1-V3 bei 25 Patienten (54%). S. auch Abbildung 8.

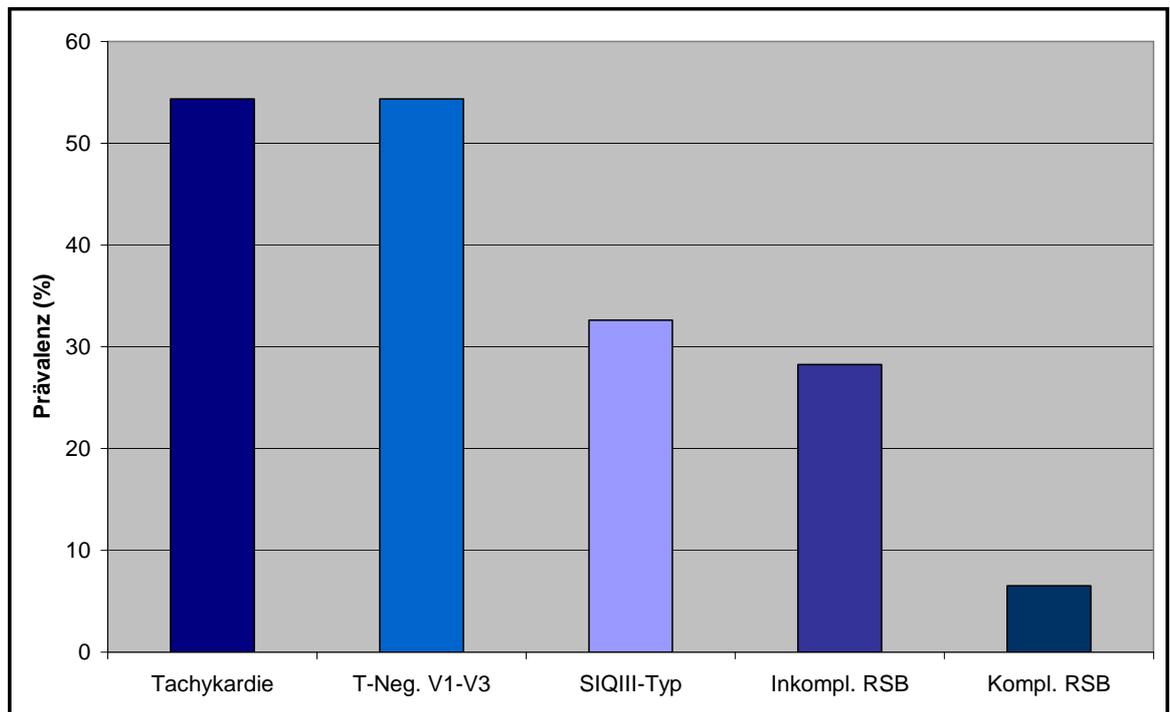


Abbildung 8: Elektrokardiogramm-Veränderungen (Mehrfachnennungen möglich), *T-Neg* T-Negativierung, *Inkompl. RSB* Inkompletter Rechtsschenkelblock, *Kompl. RSB* Kompletter Rechtsschenkelblock

### 3.1.5 Laborveränderungen

#### 3.1.5.1 D-Dimere

Die D-Dimere wurden bei 24 Patienten bestimmt, sie lagen im Durchschnitt bei  $2,13$  mg/L  $\pm 1,04$  (Intervall 0,3-3,5; Median 2; Normwert  $<0,236$  mg/L). Bei allen Patienten, bei denen diese Bestimmung durchgeführt wurde, waren die Werte positiv

### 3.1.5.2 Troponin I

Der Troponin I-Wert wurde bei 15 Patienten bestimmt, er lag im Durchschnitt bei 0,34 ng/mL  $\pm$  0,53 (Intervall 0,01-1,84 ng/mL; Median 0,06). Bei vier Patienten lag der Wert  $>0,5$  ng/mL (27%), bei drei Patienten  $>0,84$  ng/mL (20%; s. Abbildung 9)

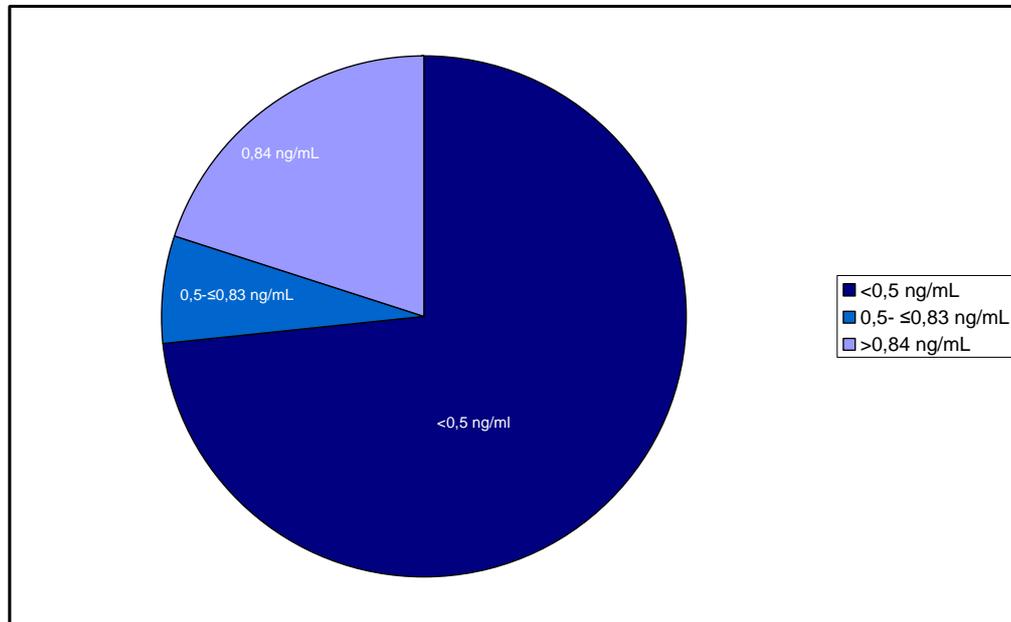


Abbildung 9: Troponin-I-Werte (n=15)

### 3.1.6 Echokardiographie

Bei 35 Patienten wurde initial eine Echokardiographie durchgeführt. 33 dieser Patienten zeigten echokardiographische Zeichen einer Rechtsherzbelastung (94%).

Bei einem der zwei Patienten, die echokardiographisch keine eindeutig nachweisbare Rechtsherzbelastung hatten, war im Thorax-CT ein vergrößerter rechter Ventrikel nachzuweisen. Der zweite dieser Patienten erhielt nach unauffälligem Echokardiographie-Befund initial unter der Arbeitsdiagnose eines akuten Koronarsyndroms eine Herzkatheteruntersuchung, bei der deutlich erhöhte pulmonalarterielle Druckwerte nachweisbar waren. Im anschließend durchgeführten Thorax-CT zeigte sich eine ausgedehnte Lungenembolie und ein vergrößerter rechter Ventrikel, woraufhin die Indikation zur lokalen Lyse-Therapie gestellt wurde.

Bei den 11 Patienten, die nicht echokardiographisch untersucht wurden, bestand bei 10 Patienten im CT ein vergrößerter rechter Ventrikel. Bei einem Patienten wurde die

Diagnose der Lungenembolie im Herzkatheterlabor gestellt, nachdem eine initial vermutete koronare Herzerkrankung ausgeschlossen wurde. In diesem Fall wurde die Indikation zur Thrombolyse gestellt, da massiv erhöhte pulmonalarterielle Druckwerte vorlagen (PAS 112 mm Hg).

Bei allen 33 Patienten mit echokardiographischen Zeichen der Rechtsherzbelastung lag ein dilatierter rechter Ventrikel vor, bei drei Patienten war dies das einzige nachweisbare Zeichen einer Rechtsherzbelastung. Bei allen anderen Patienten bestanden zusätzlich weitere Zeichen:

Eine paradoxe Septumbeweglichkeit wurde bei 23 von 35 Patienten (66%) festgestellt, eine Trikuspidalklappeninsuffizienz bei 25 von 35 Patienten (71%).

Der Druckgradient über der Trikuspidalklappe wurde bei 15 Patienten bestimmt und betrug im Mittel  $32,7 \pm 9,9$  mm Hg (Intervall 16-55 mm Hg; Median 34). Zwölf der 15 Patienten hatten einen Druckgradienten von  $>30$  mm Hg.

Die Beweglichkeit der freien Wand des rechten Ventrikels wurde überwiegend nicht dokumentiert und deshalb nicht ausgewertet.

Abbildung 10 zeigt die Ergebnisse der initialen echokardiographischen Untersuchung.

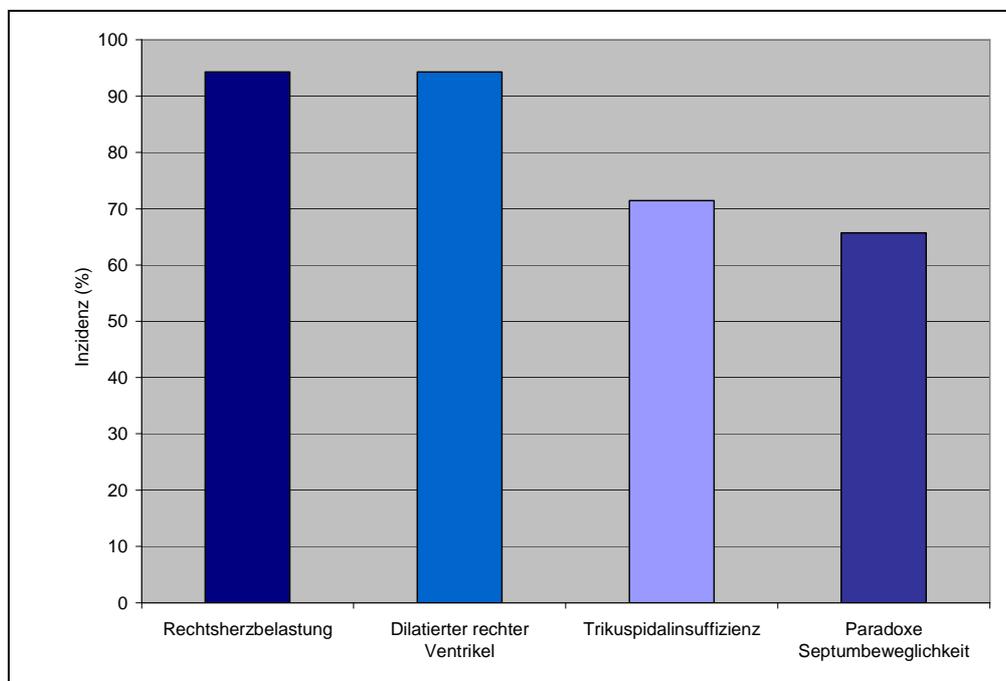


Abbildung 10: Ergebnisse der initialen Echokardiographie. Die Prozentwerte beziehen sich auf die 35 Patienten, die initial echokardiographisch untersucht wurden.

### 3.1.7 Thorax-CT

#### 3.1.7.1 Diagnose, Lokalisation und Ausdehnung der Lungenembolie

Bei 44 der 46 Patienten wurde im Klinikum Heidenheim ein Thorax-CT angefertigt. Bei einem Patienten wurde die Diagnose der Lungenembolie während einer Herzkatheteruntersuchung gestellt, so dass hier kein Thorax-CT vorliegt. Bei einem Patienten wurde auswärts ein Thorax-CT durchgeführt.

Drei Patienten erhielten auswärts ein Perfusionsszintigramm und zusätzlich im Hause ein Thorax-CT.

Von den 45 Patienten, bei denen ein Thorax-CT vorlag, waren bei 43 Patienten sowohl zentrale (Truncus pulmonalis und / oder Arteria pulmonalis dextra sive sinistra) als auch periphere (distal der Arteriae pulmonales) Anteile des Pulmonalisstromgebietes betroffen. Bei jeweils einem Patienten lagen entweder nur zentrale oder nur periphere Embolien vor.

Die zentrale Beteiligung des Pulmonalisstromgebietes betraf bei 28 Patienten beide Seiten, bei 13 Patienten nur die rechte und bei drei Patienten nur die linke Seite.

Die periphere Beteiligung war bei 40 Patienten beidseits lokalisiert, bei je 2 Patienten nur rechts oder nur links (s. Abbildung 11)

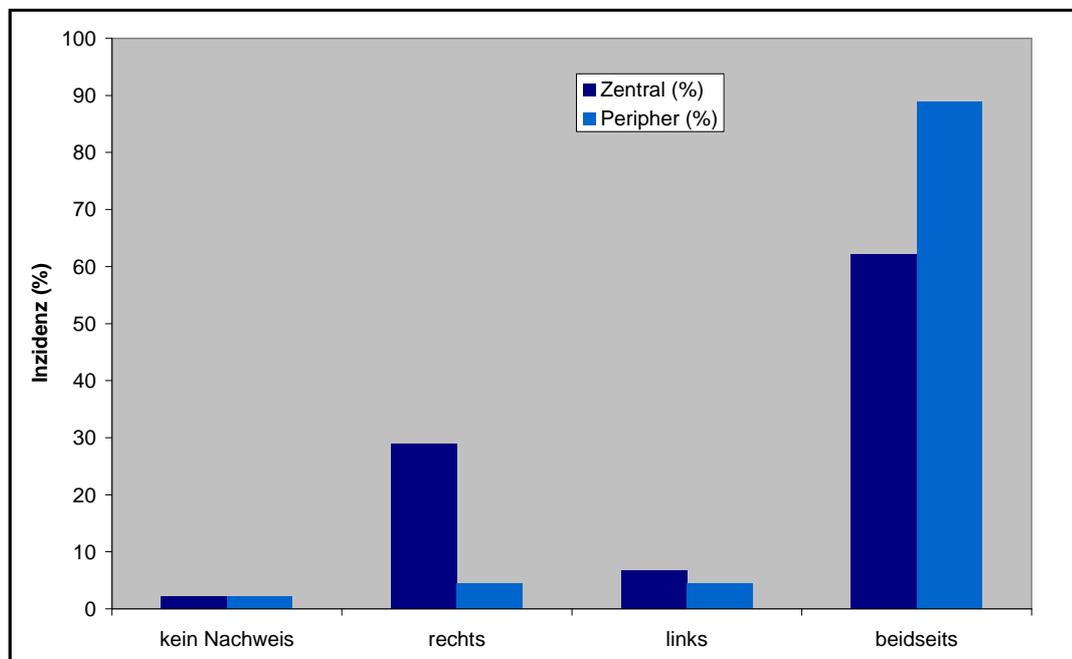


Abbildung 11: Betroffene pulmonalarterielle Gefäßabschnitte in der Thorax-Computertomographie

### 3.1.7.2 Zeichen der Rechtsherzbelastung

Bei 43 der 44 hier angefertigten Thorax-CT war eine Ausmessung von rechtem und linkem Ventrikel möglich. Der Quotient von rechtem zu linkem Ventrikel war  $\geq 1$  bei 33 Patienten in Bezug auf die Länge, bei 42 in Bezug auf die Breite und bei 41 Patienten in Bezug auf die Fläche. Die Werte, die die Ausmessung von rechtem und linkem Ventrikel ergaben, sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Verhältnis von rechtem zu linkem Ventrikel in der Thorax-CT. *RV* Rechter Ventrikel, *LV* Linker Ventrikel

	<i>Quotient Länge</i> <i>RV / LV</i>	<i>Quotient Breite</i> <i>RV / LV</i>	<i>Quotient Fläche</i> <i>RV / LV</i>
<i>Mittelwert</i>	1,07	1,62	1,75
<i>Standardabweichung</i>	0,11	0,47	0,50
<i>Median</i>	1,06	1,57	1,73
<i>Minimum</i>	0,75	0,69	0,92
<i>Maximum</i>	1,36	3,38	2,9

## 3.2 Therapie

### 3.2.1 Lokale Thrombolyse

#### 3.2.1.1 Dauer von stationärer Aufnahme bis zum Beginn der Thrombolyse

Bei 27 Patienten (59%) betrug die Dauer zwischen Aufnahme und lokaler Thrombolyse weniger als 24 Stunden. Abbildung 12 zeigt die Zeitdauer zwischen stationärer Aufnahme und Beginn der Thrombolyse.

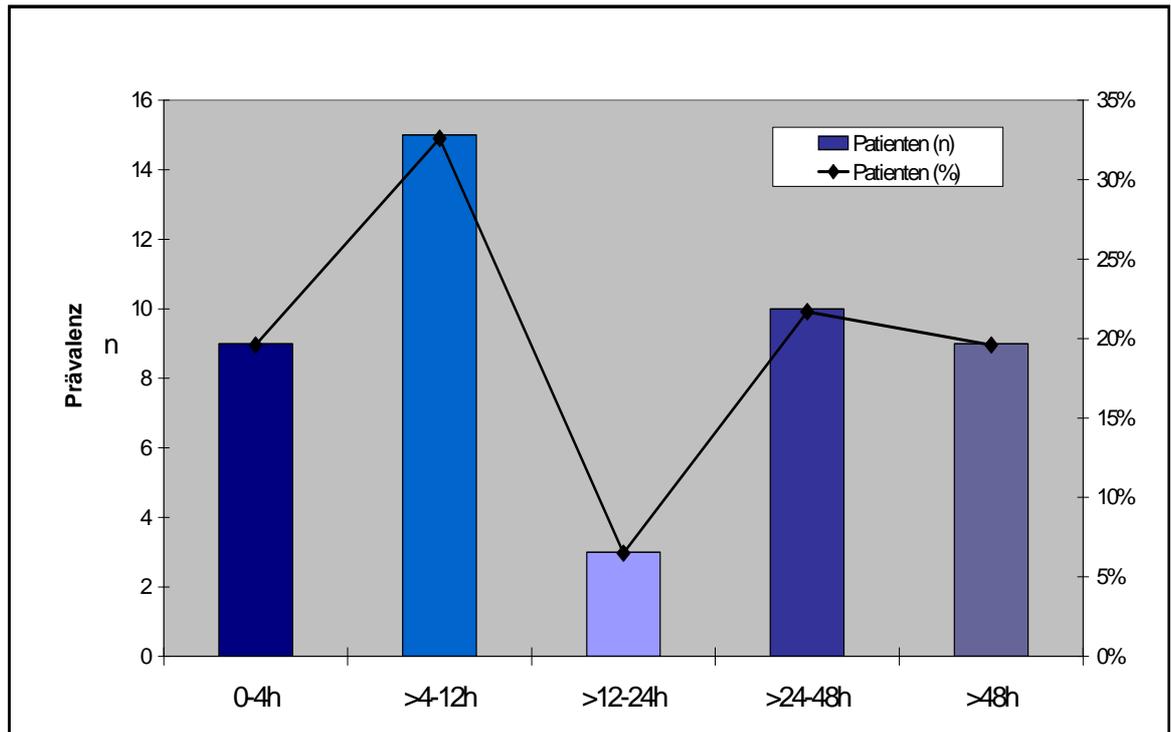


Abbildung 12: Dauer Aufnahme bis Lysebeginn

### 3.2.1.2 Therapieregime

Bei 30 Patienten wurde die lokale Thrombolyse über ein Fountain-Infusions-System durchgeführt (65%), bei 16 Patienten über ein anderes Katheter-System (14 Pigtail, 1 Judkins, 1 Multipurpose).

Bei 28 Patienten der Fountain-Gruppe wurde eine Akutlyse mit 10 mg Alteplase als Bolusinjektion durchgeführt, die zwei restlichen Patienten dieser Gruppe erhielten akut Urokinase als Bolus (300.000 bzw. 600.000 I. E.).

Die weitere Thrombolyse bestand in der Gabe von Urokinase 100.000 I. E./h bei 24 der 28 Patienten. Drei Patienten erhielten Urokinase 80.000 I. E./h, zwei Patienten Urokinase 150.000 I. E./h, bei einem Patienten wurde nur eine Akutlyse mit Alteplase ohne anschließende Dauerinfusion durchgeführt (s. Abbildung 13).

Bei den 16 Patienten, die nicht über das Fountain-Infusions-System lysiert wurden, erfolgte sechsmal die Gabe von Alteplase 10 mg als Bolus mit anschließender Urokinase-Dauerinfusion (80.000-100.000 I. E./h). Sechs Patienten erhielten eine Bolusgabe Urokinase (100.000–300.000 I. E.) mit anschließender Dauerinfusion von Urokinase

(80.000-100.000 I. E.). Vier Patienten erhielten eine Urokinase-Dauerinfusion (80.000-100.000 I. E./h) ohne vorhergehende Bolusgabe (s. Abbildung 14).

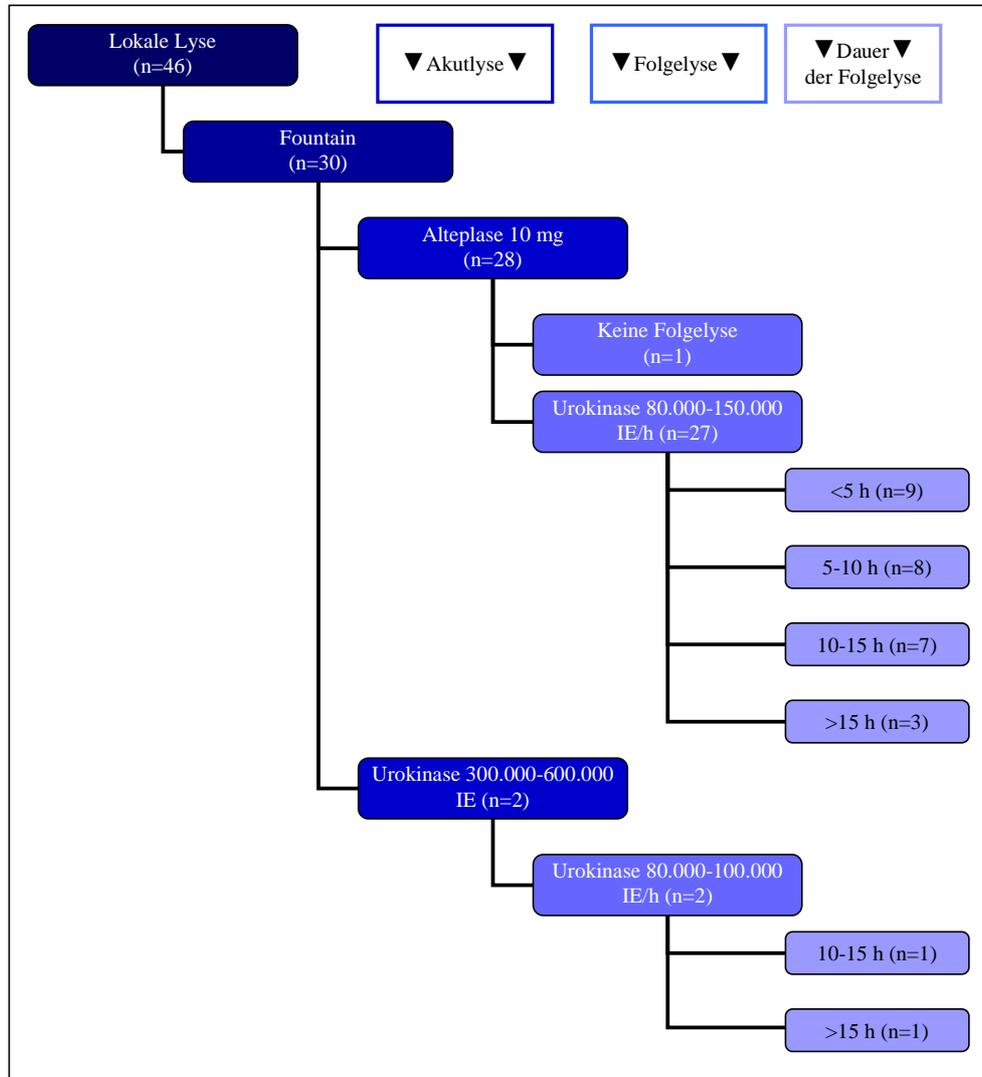


Abbildung 13: Therapieregime der lokalen Lyse in der Fountain-Gruppe

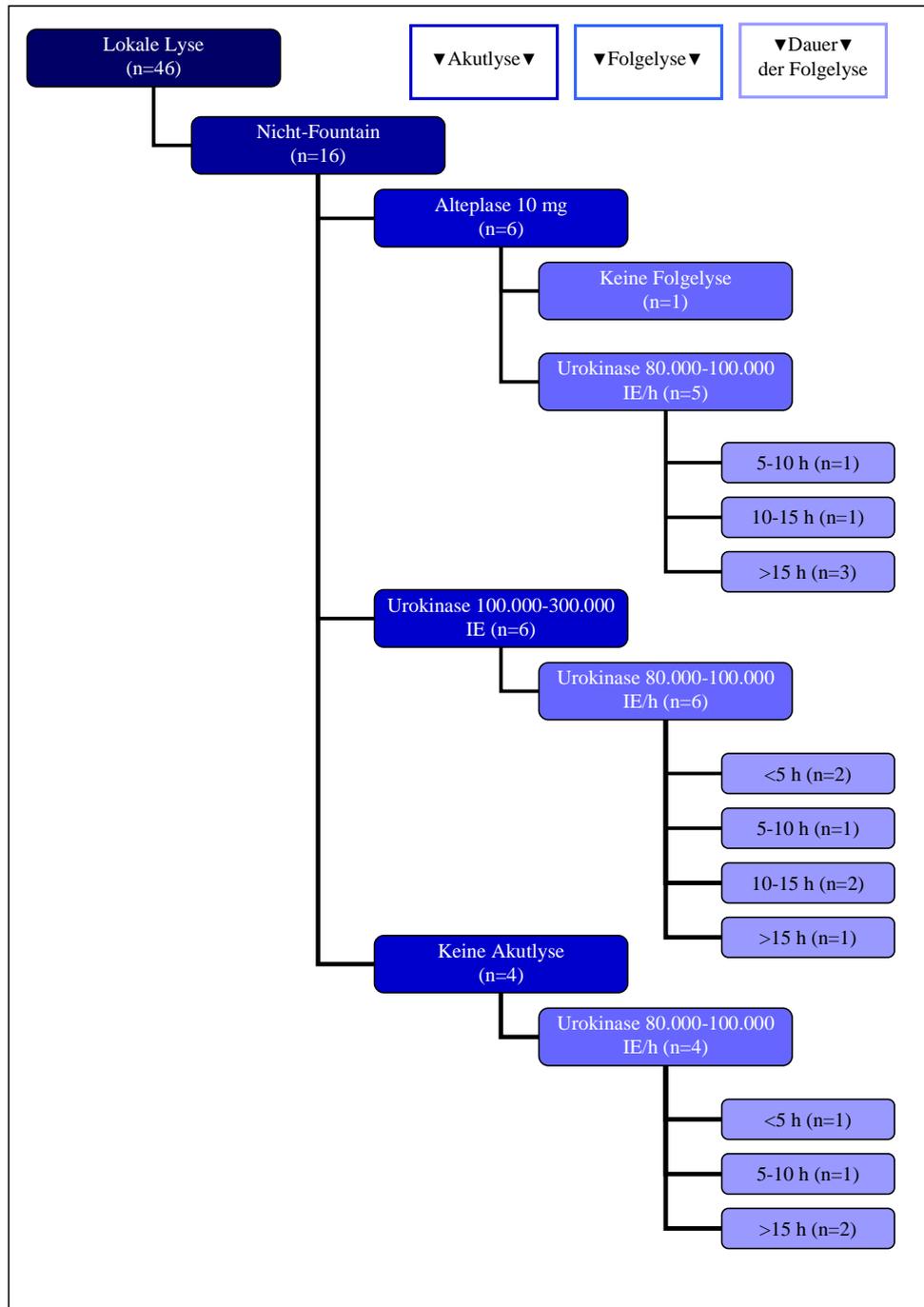


Abbildung 14: Therapieregime der lokalen Lyse in der Nicht-Fountain-Gruppe

Über 50% der Patienten aus der Fountain-Gruppe wurden zwischen 5 und 15 Stunden mit Urokinase behandelt, in der Nicht-Fountain-Gruppe waren dies unter 40 %. Der Anteil der Patienten in der Nicht-Fountain-Gruppe, die länger als 15 h mit Urokinase behandelt wurden liegt bei 38% (im Vergleich zu 13% in der Fountain-Gruppe). Die Dauer der Folgelyse zeigen Abbildung 15 und Tabelle 4.

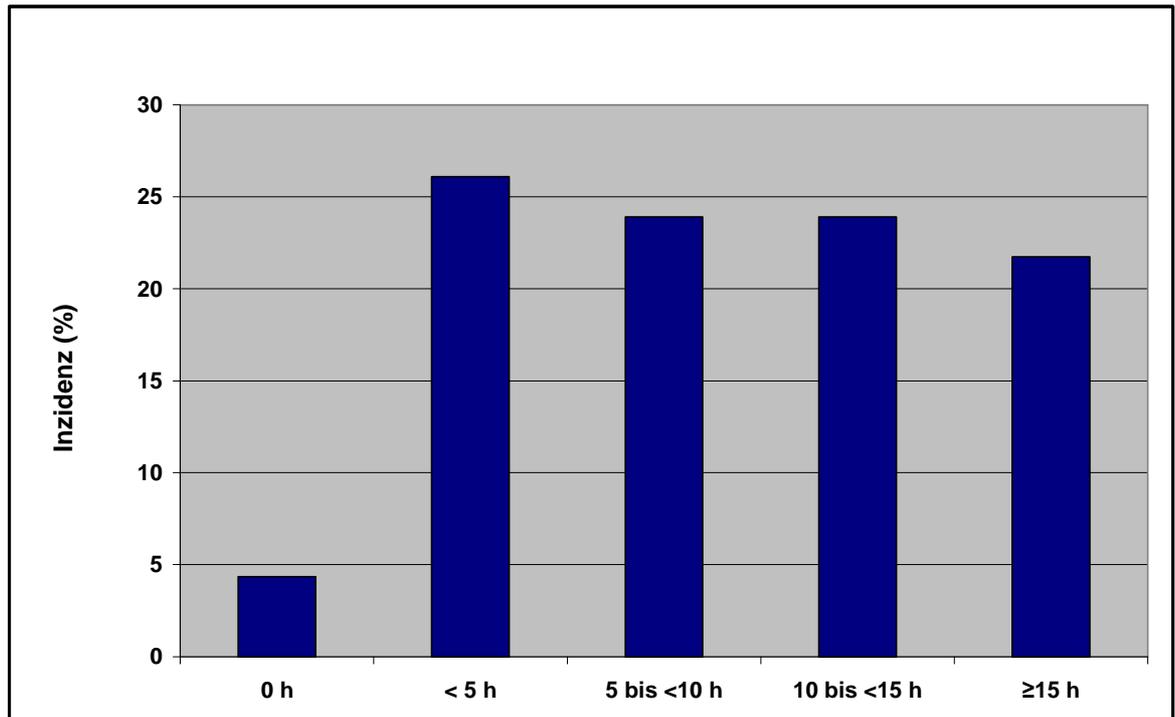


Abbildung 15: Dauer der lokalen Thrombolyse.

Tabelle 4: Dauer der lokalen Thrombolyse aufgeschlüsselt in Fountain-Gruppe und Nicht-Fountain-Gruppe

<i>Zeitdauer in Stunden</i>	<i>Fountain-Gruppe</i>		<i>Nicht-Fountain-Gruppe</i>	
	n	%	n	%
<i>0</i>	1	3	1	6
<i>&lt; 5</i>	9	30	3	19
<i>5 bis &lt;10</i>	8	27	3	19
<i>10 bis &lt;15</i>	8	27	3	19
<i>≥15</i>	4	13	6	38
<i>Total</i>	30	100	16	100

Bei zwei Patienten wurde vor der lokalen Lyse eine systemisch Lyse mit Alteplase 50 mg i. v. durchgeführt, einer erhielt anschließend eine lokale Lyse über das Fountain-Katheter-System, einer über einen Pigtail-Katheter. Bei einem dieser Patienten ließen sich im

Thorax-CT nach erfolgter systemischer Lyse noch ausgedehnte Emboli nachweisen, so dass deshalb eine lokale Lyse angeschlossen wurde, beim anderen Patienten zeigte sich im Kontroll-CT nach systemischer Lyse sogar ein progredienter Befund.

### 3.2.2 Heparin / Antikoagulation

43 der Patienten wurden nach der Akutphase auf Phenprocoumon eingestellt und damit entlassen (93,5%). Drei Patienten erhielten niedermolekulares Heparin, da eine Operation bevorstand (in zwei Fällen), bzw. eine Rückverlegung in ein anderes Krankenhaus erfolgte (ein Fall).

## 3.3 Verlauf während des stationären Aufenthaltes

### 3.3.1 Pulmonalarterielle Druckwerte

Die prä-interventionellen Werte für den pulmonalarteriellen Druck waren deutlich erhöht, wie aus Tabelle 5, Tabelle 6, Tabelle 7 und Tabelle 8 hervorgeht.

Tabelle 5: Pulmonalarterieller Druck in mm Hg vor Lyse bei allen 46 lokal lysierten Patienten. *PAS* Systolischer pulmonalarterieller Druck, *PAD* Diastolischer Pulmonalarterieller Druck, *PAM* mittlerer pulmonalarterieller Druck

	<i>PAS</i> (Normwert: 15-30)	<i>PAD</i> (Normwert: 4-13)	<i>PAM</i> (Normwert: 9-18)
<b>Mittelwert</b>	58	19	33
<b>Standardabweichung</b>	16	6	9
<b>Median</b>	56	18	32
<b>Minimum</b>	30	4	18
<b>Maximum</b>	112	38	60

Tabelle 6: Systolischer pulmonalarterieller Druck prä-interventionell

<b>mm Hg</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>30-39</b>	3	6,6
<b>40-49</b>	13	28,3
<b>50-59</b>	13	28,3
<b>60-69</b>	10	21,6
<b>70-79</b>	3	6,6
<b>80-89</b>	1	2,2
<b>90-99</b>	1	2,2
<b>100-109</b>	1	2,2
<b>110-119</b>	1	2,2
<b>Gesamt</b>	46	100

Tabelle 7: Diastolischer pulmonalarterieller Druck prä-interventionell

<b>mm Hg</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>0-9</b>	2	4,4
<b>10-19</b>	27	58,8
<b>20-29</b>	15	32,5
<b>30-39</b>	2	4,4
<b>Gesamt</b>	46	100

Tabelle 8: Mittlerer pulmonalarterieller Druck prä-interventionell

<b>mm Hg</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>10-19</b>	4	8,6
<b>20-29</b>	13	28,2
<b>30-39</b>	22	47,9
<b>40-49</b>	5	10,9
<b>50-59</b>	0	0
<b>60-69</b>	2	4,3
<b>Gesamt</b>	46	100

Auffällig ist, dass bei drei Patienten systolische Werte <40 mm Hg vorliegen. Einer dieser Patienten hatte vor der lokalen Lyse und damit zum Zeitpunkt der initialen Druckmessung bereits eine systemische Lyse erhalten, es zeigte sich jedoch im Kontroll-Thorax-CT ein progredienter Verlauf der Lungenembolie, so dass man sich zu einer konsekutiven lokalen Thrombolyse entschloss. Beim zweiten Patienten lagen ausgedehnte umflossene Emboli vor, so dass der pulmonalarterielle Druck nicht das Ausmaß der Lungenembolie widerspiegelt. Der dritte Patient litt anamnestisch an einem chronisch rezidivierenden thromboembolischen Geschehen mit progredienter Dyspnoe, so dass hier ein Therapieversuch gerechtfertigt erschien.

Bei den wiederholten Druckmessungen zeigte sich für die systolischen und mittleren Werte ein klinisch relevanter Abfall bereits nach Durchführung der Akutlyse ( $p \leq 0,001$ ), wohingegen der diastolische Wert erst zum Zeitpunkt der Katheterentfernung relevant niedriger war, als vor Therapie ( $p=0,01$ ).

Insgesamt beträgt der durchschnittliche Druckabfall 21 mm Hg systolisch, 4 mm Hg diastolisch und 11 mm Hg im Mitteldruck, im Median bedeutet dies einen Abfall um 20 mm Hg systolisch, 3 mm Hg diastolisch und 11 mm Hg im Mitteldruck (s. Tabelle 9).

Der mittlere *prozentuale* Abfall (vor Lyse – vor Katheterentfernung) beträgt für alle Patienten 36,2 % systolisch (Abfall um 21 mm Hg bei 58 mm Hg Ausgangswert;  $n=46$ ), 21,1% diastolisch (Abfall um 4 mm Hg bei 19 mm Hg Ausgangswert;  $n=43$ ) und 33,3 % im Mitteldruck (Abfall um 11 mm Hg bei 33 mm Hg Ausgangswert;  $n=43$ ).

Bei den durchschnittlichen absoluten und relativen Differenzen ist zu beachten, dass der diastolische und mittlere Wert jeweils bei drei Patienten vor Katheterentfernung nicht dokumentiert wurde und sich die Berechnung in diesen Fällen auf  $n=43$  Patienten bezieht.

Bei zehn Patienten war die Differenz zwischen systolischem pulmonalarteriellen Druck vor Lyse und bei Schleusenzug  $<10$  mm Hg.

Drei dieser Patienten zeigten einen chronischen Verlauf ( $> 2$  Monate), außerdem bestand bei zwei dieser Patienten anamnestisch eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Ein Patient war seit 4 Wochen symptomatisch. Bei einem weiteren Patienten kam es ebenfalls initial zu einem deutlichen Abfall der pulmonalarteriellen Druckwerte, zwischen Beendigung der Lyse und Schleusenzug folgte ein erneuter Anstieg, so dass ein Rezidiv vermutet werden muss. Bei einer Patientin lag zusätzlich ein pulmonal metastasiertes Mammakarzinom vor. Eine Patientin erhielt nur eine Akutlyse mit 10 mg Alteplase ohne anschließende Folgelyse, da der in der Femoralvene platzierte Katheter noch im Herzkatheterlabor entfernt wurde. Bei drei Patienten ist kein Grund für den fehlenden Abfall des pulmonalarteriellen Druckes ersichtlich, wobei bei allen dreien die Dauer der Symptomatik vor stationärer Aufnahme länger als 7 Tage währte.

Drei dieser Patienten wurden über ein Fountain-System lysiert.

Den Verlauf des pulmonalarteriellen Druckes aller lokal lysierten Patienten geben Abbildung 16 und Tabelle 9 wieder.

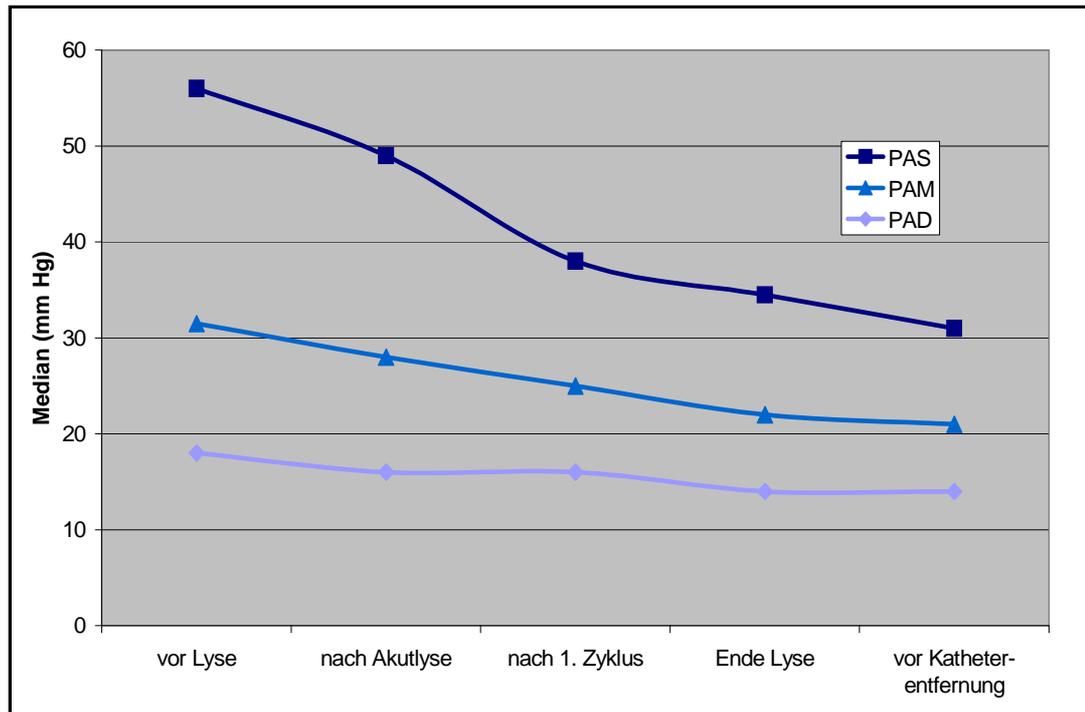


Abbildung 16: Verlauf des pulmonalarteriellen Druckes aller Patienten. *PAS* Systolischer pulmonalarterieller Druck, *PAD* Diastolischer Pulmonalarterieller Druck, *PAM* mittlerer pulmonalarterieller Druck

Tabelle 9: Differenz der pulmonalarteriellen Druckwerte (vor Lyse – vor Katheterentfernung).  $\Delta$  Differenz, *PAS* Systolischer pulmonalarterieller Druck, *PAD* Diastolischer Pulmonalarterieller Druck, *PAM* mittlerer pulmonalarterieller Druck

	<i>Fountain</i>	<i>Nicht-Fountain</i>	<i>Gesamt</i>
	$\Delta$ <i>PAS</i> / <i>PAD</i> / <i>PAM</i> (mm Hg)	$\Delta$ <i>PAS</i> / <i>PAD</i> / <i>PAM</i> (mm Hg)	$\Delta$ <i>PAS</i> / <i>PAD</i> / <i>PAM</i> (mm Hg)
<b>Gültig (n)</b>	30 / 27 / 27	16 / 16 / 16	46 / 43 / 43
<b>Fehlend (n)</b>	0 / 3 / 3	0 / 0 / 0	0 / 3 / 3
<b>Durchschnitt</b>	21 / 5 / 12	22 / 3 / 10	21 / 4 / 11
<b>Standardabweichung</b>	11 / 9 / 7	23 / 11 / 15	16 / 10 / 10
<b>Median</b>	21 / 4 / 11	16 / 2 / 9	20 / 3 / 11
<b>Minimum</b>	-9 / -11 / -3	0 / -17 / -11	-9 / -17 / -11
<b>Maximum</b>	45 / 23 / 30	92 / 32 / 52	92 / 32 / 52

Betrachtet man die Patienten, die länger als 5 Stunden lysiert wurden, so beträgt der Abfall des systolischen pulmonalarteriellen Druckes nach 5 Stunden Urokinase-Dauerinfusion durchschnittlich  $18 \pm 11$  mm Hg (Intervall 0-46; Median 17), bei Weiterführung der Thrombolyse erfolgte ein weiterer durchschnittlicher Druckabfall um  $4 \pm 13$  mm Hg

(Intervall -38 – 46; Median 3). Bei den Patienten, die nach fünf Stunden Dauerinfusion mit Urokinase einen Druckabfall von  $\leq 15$  mm Hg zeigten, lag der Druckabfall bei Fortführung der Urokinase-Dauerinfusion bei lediglich  $2 \pm 4$  mm Hg (Intervall -4 – 10; Median 1).

Eine Subgruppen-Analyse erfolgte unter folgenden Kriterien: Fountain-Gruppe versus Nicht-Fountain-Gruppe und chronischer Verlauf versus akuter Verlauf.

Vergleicht man die Werte zwischen *Fountain-Gruppe* und *Nicht-Fountain-Gruppe*, so ergeben sich bezüglich der Absolutwerte keine relevanten Unterschiede. Beim Vergleich des durchschnittlichen Druckabfalls zeigt sich jedoch, dass die Patienten der Fountain-Gruppe unmittelbar nach Durchführung der Akutlyse einen durchschnittlichen Abfall um 10 / 1 / 4 mm Hg (PAS / PAD / PAM) zeigten, was einem medianen Abfall um 9,5 / 2 / 3 mm Hg (PAS / PAD / PAM) entspricht. Im Gegensatz dazu ergaben sich für die Patienten der Nicht-Fountain-Gruppe ein durchschnittlicher Abfall um 4 / -1 / 1 mm Hg (PAS / PAM / PAD), entsprechend einem medianen Abfall um 2 / -5 / 2 mm Hg (PAS / PAD / PAM, bezogen auf PAS:  $p=0,05$ ). Limitierend ist hier zu berücksichtigen, dass nur bei zehn von 16 Patienten der Nicht-Fountain-Gruppe Werte für den systolischen pulmonalarteriellen Druck nach Akutlyse vorhanden waren (s. Tabelle 10).

Tabelle 10: Differenz der pulmonalarteriellen Druckwerte (vor Lyse - nach Akutlyse).  $\Delta$  Differenz PAS Systolischer pulmonalarterieller Druck, PAD Diastolischer Pulmonalarterieller Druck, PAM mittlerer pulmonalarterieller Druck

	<i>Fountain</i>	<i>Nicht-Fountain</i>	<i>Gesamt</i>
	$\Delta PAS / \Delta PAD / \Delta PAM$ (mm Hg)	$\Delta PAS / \Delta PAD / \Delta PAM$ (mm Hg)	$\Delta PAS / \Delta PAD / \Delta PAM$ (mm Hg)
<b>Gültig (n)</b>	30 / 29 / 29	10 / 10 / 10	40 / 39 / 39
<b>Fehlend (n)</b>	0 / 1 / 1	6 / 6 / 6	6 / 7 / 7
<b>Durchschnitt</b>	10 / 1 / 4	4 / -7 / 1	8 / 1 / 3
<b>Standardabweichung</b>	10 / 6 / 6	7 / 8 / 4	10 / 6 / 5
<b>Median</b>	9,5 / 2 / 3	2 / -5 / 2	5 / 0 / 3
<b>Minimum</b>	-4 / -14 / -7	-4 / -19 / -7	-4 / -19 / -7
<b>Maximum</b>	41 / 12 / 15	20 / 11 / 6	41 / 12 / 15

Patienten mit chronischem Verlauf profitierten erwartungsgemäß weniger von einer Lyse-Therapie. Die systolischen pulmonalarteriellen Druckwerte vor Therapie waren nicht

relevant verschieden von den Patienten mit akutem Verlauf ( $p=0,51$ ), nach Beendigung der Lyse und unmittelbar vor Katheterentfernung waren die systolischen Werte bei den Patienten mit akutem Verlauf niedriger ( $p=0,045$ , bzw.  $0,004$ ; s. Abbildung 16, Abbildung 17 und Abbildung 18). Außerdem zeigte sich ein relevanter Unterschied beim Vergleich des durchschnittlichen pulmonalarteriellen Mitteldruckes unmittelbar vor Katheterentfernung ( $p=0,031$ ; s. Abbildung 17, Abbildung 18 und Abbildung 19). Unter den 36 Patienten, die zur Nachuntersuchung einbestellt wurden, waren nur zwei aus der Gruppe mit chronischem Verlauf, so dass hier eine statistische Testung aufgrund der geringen Fallzahl nicht sinnvoll war.

Wie in Kapitel 2.3.1.2 beschrieben, wurde die Symptomatik dann als chronisch betrachtet, wenn sie seit  $\geq 2$  Monaten bestand. Bei einer Unterteilung der Patienten nach Dauer der Symptomatik  $\leq 7$  Tage versus  $>7$  Tage zeigte sich bei vergleichbaren ( $p=0,177$ ) Ausgangswerten ein niedrigerer systolischer pulmonalarterieller Druck unmittelbar vor Katheterentfernung ( $p=0,044$ ; s. Abbildung 17, Abbildung 18 und Abbildung 19). Auch bei der Unterteilung der 36 Patienten, die zur Nachuntersuchung einbestellt wurden, nach dem gleichen Kriterium ergibt sich ein relevanter Unterschied ( $p=0,031$ ), auch hier waren die Ausgangswerte vergleichbar ( $p=0,4$ ).

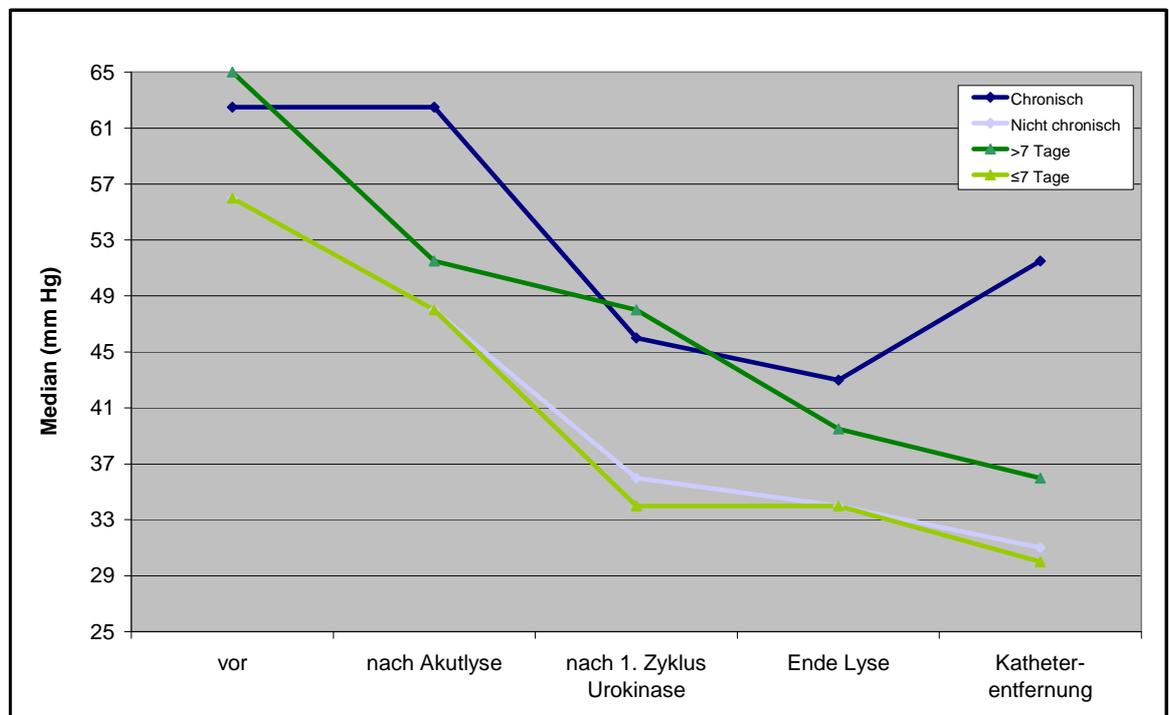


Abbildung 17: Verlauf des systolischen pulmonalarteriellen Druckes in verschiedenen Untergruppen

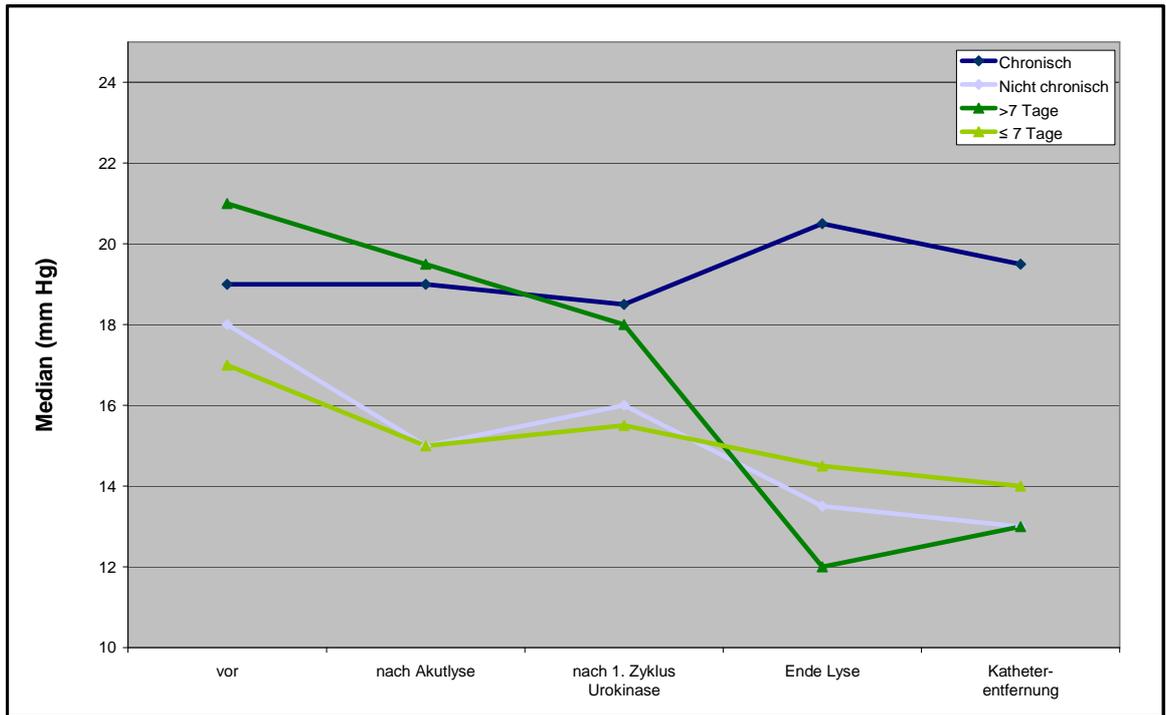


Abbildung 18: Verlauf des diastolischen pulmonalarteriellen Druckes in verschiedenen Untergruppen

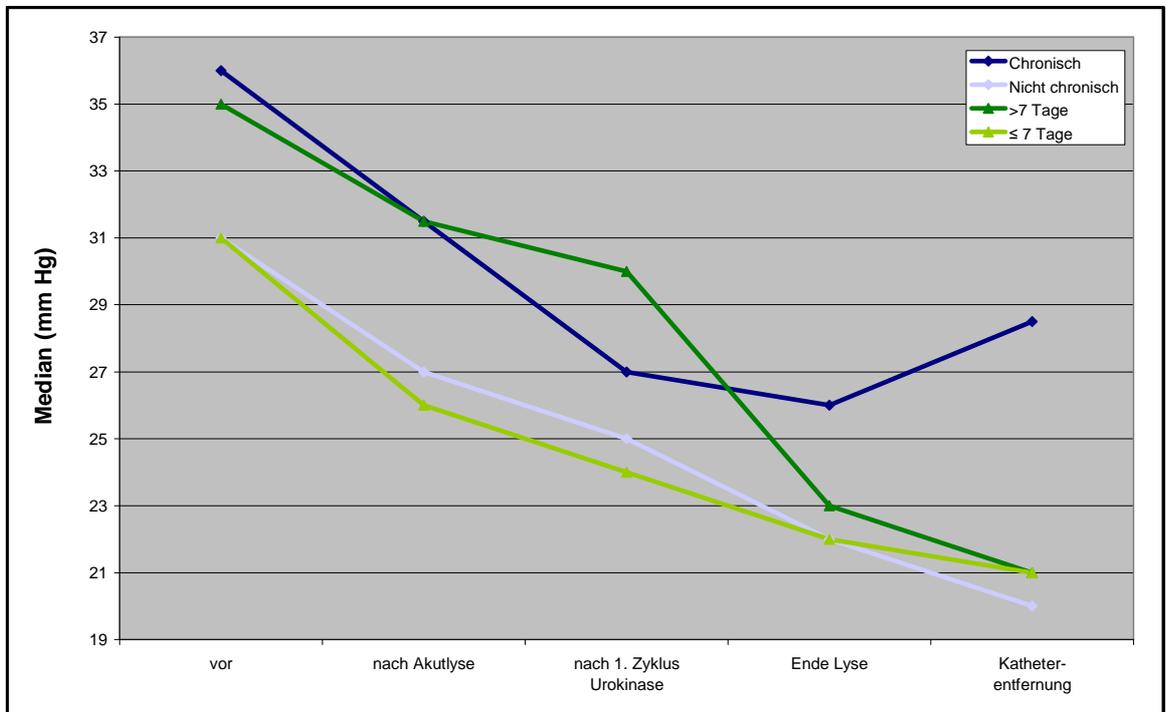


Abbildung 19: Verlauf des mittleren pulmonalarteriellen Druckes in verschiedenen Untergruppen

### 3.3.2 Echokardiographie

23 Patienten erhielten vor Entlassung eine Echokardiographie (15 von 30 Fountain-Patienten), davon zeigten sechs Patienten einen dilatierten rechten Ventrikel, fünf eine Trikuspidalklappeninsuffizienz und zwei eine paradoxe Septumbeweglichkeit.

Von 33 Patienten, bei denen initial ein dilatiertes rechtes Ventrikel nachweisbar war, erhielten 17 eine erneute Echokardiographie, bei zwölf war die Dilatation nicht mehr nachweisbar. Eine persistierende Dilatation des rechten Ventrikels vor Entlassung lag bei fünf Patienten vor.

Von den 25 Patienten, die initial eine Trikuspidalklappeninsuffizienz zeigten, erhielten vor Entlassung elf eine erneute Echokardiographie, bei sechs war keine Trikuspidalklappeninsuffizienz mehr nachweisbar, bei fünf persistierte sie.

Der Druckgradient über der Trikuspidalklappe vor Entlassung wurde nur bei einem Patienten bestimmt, weshalb diesbezüglich keine Auswertung erfolgte.

Von den 23 Patienten, die initial eine paradoxe Septumbeweglichkeit zeigten, erhielten zehn vor Entlassung eine erneute Echokardiographie. Bei acht Patienten war keine paradoxe Septumbeweglichkeit mehr nachweisbar, bei zwei persistierte sie.

### 3.3.3 Komplikationen

Bei zwei Patienten kam es zum Auftreten von kleineren Blutungen (4,3%). Sie waren in einem Fall periorbital und nasopharyngeal im anderen Fall urogenital lokalisiert. Diese Blutungen hatten weder den Abbruch der Thrombolyse zur Folge, noch erforderten sie die Gabe von Erythrozytenkonzentraten.

Eine größere Blutung trat bei einem Patienten auf (2,2%), bei dem aufgrund einer gastrointestinalen Blutung die thrombolytische Therapie abgebrochen und ein Erythrozytenkonzentrat verabreicht werden musste. Dieser Patient erlitt zusätzlich eine kleinere Blutung nasopharyngeal. Bei diesem Patienten lag ein chronischer Verlauf der Lungenembolie vor, die pulmonalarteriellen Druckwerte zeigten lediglich einen geringen Abfall, weswegen die Thrombolyse über mehr als 15 Stunden durchgeführt wurde.

Intrakranielle Blutungen traten bei keinem Patienten auf.

Interventionsbedingte Komplikationen (Herzrhythmusstörungen, Blutung oder Hämatom

im Bereich der Einstichstelle, Perforation mit Katheter, Thrombophlebitis, Sepsis) traten bei keinem Patienten auf.

Allergische Reaktionen auf das thrombolytische Medikament oder Kontrastmittel traten bei keinem Patienten auf.

#### 3.3.4 Rezidive

Bei einem der 46 Patienten (2,2%) kam es während des stationären Aufenthaltes zu einem Anstieg des systolischen pulmonalarteriellen Druckes von 22 mm Hg zum Zeitpunkt der Beendigung der Lyse auf 42 mm Hg unmittelbar vor Schleusenzug. In den Akten wurde nicht dokumentiert, ob klinische Zeichen für ein Rezidiv vorlagen, eine erneute Bildgebung wurde nicht durchgeführt. Bei der Nachuntersuchung zeigte dieser Patient einen erweiterten rechten Ventrikel (enddiastolisch im 4-Kammerblick 40 mm) bei nicht erhöhtem Druckgradient über der Trikuspidalklappe. Es ist somit nicht auszuschließen, dass bei diesem Patienten ein Rezidiv einer Lungenembolie während des stationären Aufenthaltes aufgetreten ist.

Bei allen anderen Patienten ergab sich klinisch und hämodynamisch kein Hinweis auf ein Rezidiv einer Lungenembolie. Somit ereignete sich maximal bei einem von 46 Patienten (2%) ein Rezidiv während des stationären Aufenthaltes.

#### 3.3.5 Mortalität während des stationären Aufenthaltes

Keiner der 46 Patienten, die bei submassiver Lungenembolie lokal lysiert wurden, starb während des stationären Aufenthaltes.

Ein Patient, der bei massiver Lungenembolie lokal lysiert wurde, verstarb im kardiogenen Schock infolge der Lungenembolie.

Unter den Patienten, die eine systemische Lyse erhielten, waren sechs Patienten hämodynamisch instabil mit einem systolischen Blutdruck <100 mm Hg und einem positiven Schockindex, wodurch die Kriterien einer massiven Lungenembolie erfüllt waren. Von den sechs Patienten mit massiver Lungenembolie verstarben fünf. In diesen fünf Fällen wurde die systemische Thrombolyse notfallmäßig durchgeführt.

Zwei der systemisch lysierten Patienten präsentierten sich mit submassiver

Lungenembolie, beide überlebten den stationären Aufenthalt.

Tabelle 11 zeigt eine Aufschlüsselung der Mortalität anhand der Ausprägung der Lungenembolie und der Applikationsform der thrombolytischen Therapie.

Tabelle 11: Krankenhaus-Mortalität. Unterteilung nach Ausmaß der Lungenembolie (massiv/submassiv) und Applikationsform der Thrombolyse (lokal/systemisch). *LAE* Lungenarterienembolie

	Mortalität	
	Nur submassive LAE	Submassive + massive LAE
<b>Lyse gesamt</b>	0 / 48	6 / 55 (11%)
<b>Lokale Lyse</b>	0 / 46	1 / 47 (2%)
<b>Systemische Lyse</b>	0 / 2	5 / 8 (63%)

### 3.3.6 Dyspnoe

Die Ausprägung der Dyspnoe zum Zeitpunkt der Entlassung war bei 39 der 49 überlebenden Patienten nicht dokumentiert, so dass hier keine Auswertung erfolgte.

## 3.4 Langzeitverlauf

Wie in Kapitel 2.7 dargelegt lagen bei 43 von 46 Patienten die Informationen, die durch den Fragebogen erhoben wurden, vor (93,5%). Auf diese 43 Patienten beziehen sich die Angaben der Kapitel 3.4.1 bis 3.4.4 (Mortalität, neue Erkrankungen, Rezidive, Dyspnoe).

Von 44 noch lebenden Patienten erhielten wir bei 36 Patienten (82%) die Daten der Nachuntersuchung (s. Kapitel 2.7). Die Angaben der Kapitel 3.4.5-3.4.10 (Dauer der oralen Antikoagulation, Ruhe-EKG, Ergometrie, Echokardiographie, Dopplersonographie der Beinvenen, Postthrombotisches Syndrom) beziehen sich auf diese 36 Patienten.

Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum lag bei  $33,7 \pm 18,8$  Monaten (Intervall 4-64; Median 33). Bei 7 von 43 Patienten (16%) lag der Beobachtungszeitraum unter einem Jahr.

### 3.4.1 Mortalität

Während der Periode der Nachbeobachtung starben zwei von 43 Patienten (5%), die bei submassiver Lungenembolie lokal lysiert wurden.

Die Todesursachen während des Nachbeobachtungszeitraumes waren ein metastasiertes Mammakarzinom in einem Fall (Todeszeitpunkt 22 Monate nach Lungenembolie) und der V. a. auf ein malignes Geschehen bei rapider Verschlechterung des Allgemeinzustandes im anderen Fall (Todeszeitpunkt vier Monate nach Lungenembolie).

Die Mortalitätsrate gemessen an allen systemisch und lokal lysierten Patienten, und somit beim Krankheitsbild der massiven und submassiven Lungenembolie liegt bei acht von 52 (15%).

Tabelle 12 zeigt die Langzeitmortalität unterteilt nach Ausprägung der Lungenembolie (massiv/submassiv) und Applikationsform der Thrombolyse (lokal/systemisch).

Tabelle 12: Langzeitmortalität. Unterteilung nach Ausmaß der Lungenembolie (massiv/submassiv) und Applikationsform der Thrombolyse (lokal/systemisch). LAE Lungenarterienembolie

	Nur submassive LAE	Submassive + massive LAE
<b>Lyse gesamt</b>	2 / 45 (4%)	8 / 52 (15%)
<b>Lokale Lyse</b>	2 / 43 (5%)	3 / 44 (7%)
<b>Systemische Lyse</b>	0 / 2	5 / 8 (63%)

### 3.4.2 Neue Erkrankungen

Bei neun Patienten waren inzwischen neue Erkrankungen diagnostiziert worden, wobei in einem Fall ein Malignom (Prostatakarzinom) neu aufgetreten war, in einem Fall wurde ein Malignom-Verdacht erhoben, der aufgrund des Todes des Patienten nicht weiter aufgearbeitet werden konnte. In einem Fall wurde ein Diabetes mellitus neu diagnostiziert. Bei den anderen Neuerkrankungen kann kein Zusammenhang zu thromboembolischen Erkrankungen gesehen werden: Niereninsuffizienz (n=2), Bandscheibenvorfall, Duodenaladenom, M. Parkinson, Multisystematrophie.

### 3.4.3 Rezidiv

In der Zwischenzeit war bei einem Patienten ein Rezidiv einer Beinvenenthrombose

aufgetreten. Ein Rezidiv einer Lungenembolie wurde bei keinem Patienten diagnostiziert.

Die Rate der Rezidive einer Lungenembolie erhöhte sich somit im Langzeitverlauf nicht, die Rezidivrate für eine venöse Thromboembolie liegt bei zwei von 43 Patienten (5%).

#### 3.4.4 Dyspnoe

Bei keinem der Patienten bestand eine Ruhe-Dyspnoe (NYHA IV), >75% der Patienten befanden sich in NYHA-Klasse I oder II. Das Ausmaß der Dyspnoe-Symptomatik, aufgeschlüsselt in die NYHA-Stadien, gibt Abbildung 20 wieder. Die Daten beziehen sich auf die 41 noch lebenden Patienten.

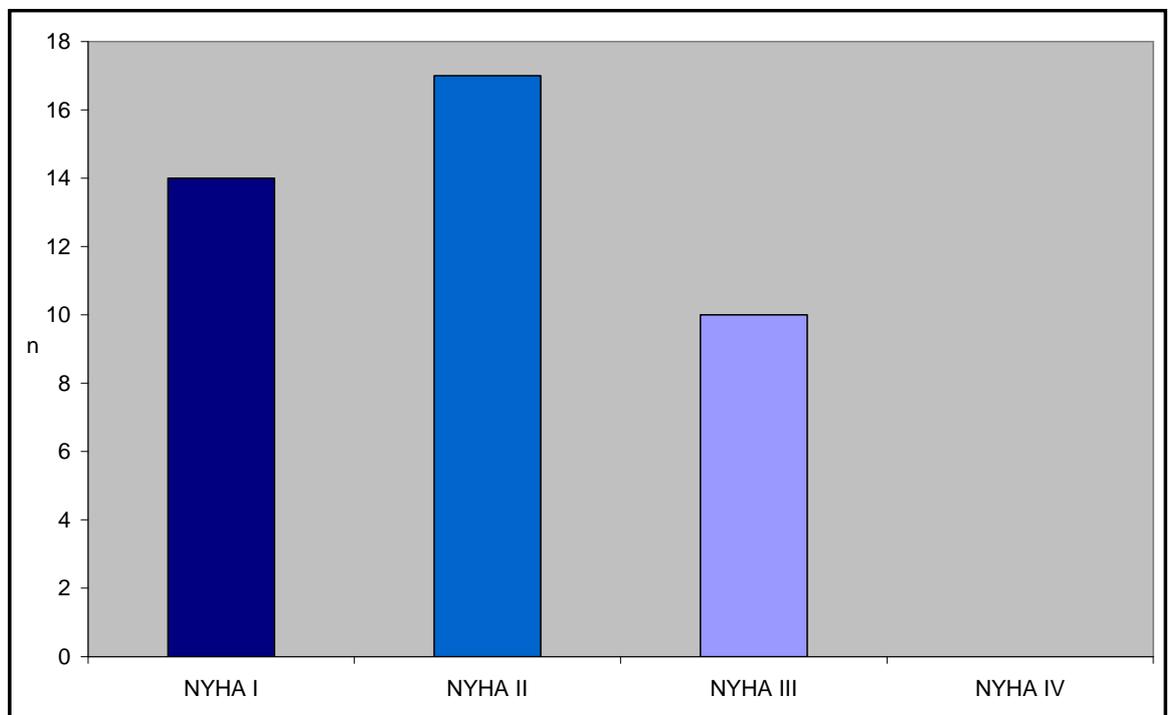


Abbildung 20: Dyspnoe im Nachbeobachtungszeitraum. *NYHA* New York Heart Association

Unterteilte man die Patienten in Fountain- und Nicht-Fountain-Gruppe, sowie Akutverlauf (Symptomatik  $\leq 7$  Tage) und Subakutverlauf (Symptomatik  $>7$  Tage), so ergaben sich jeweils höhere Anteile von Patienten im NYHA-Stadium I für die Fountain-Gruppe und die Akutverlauf-Gruppe (s. Abbildung 21).

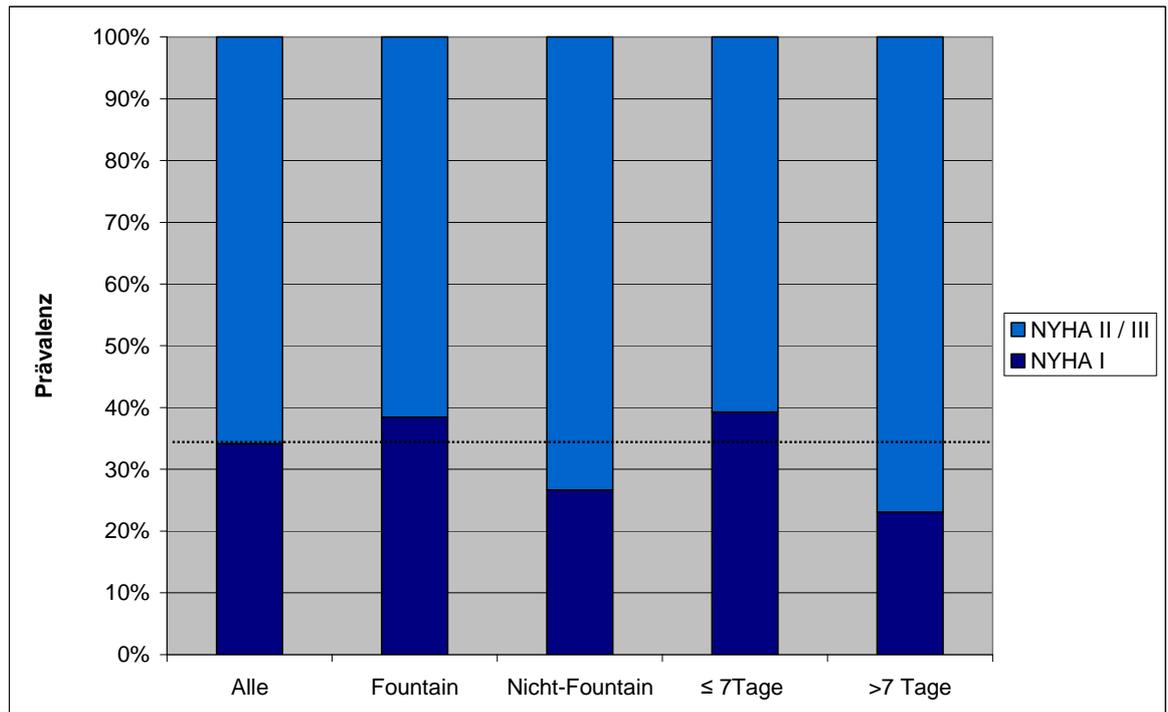


Abbildung 21: Dyspnoe bei Nachuntersuchung in verschiedenen Gruppen. *NYHA* New York Heart Association

In Abbildung 22 findet sich eine graphische Darstellung der Entwicklung der Dyspnoe (Zeitpunkt der Aufnahme / Nachbeobachtung).

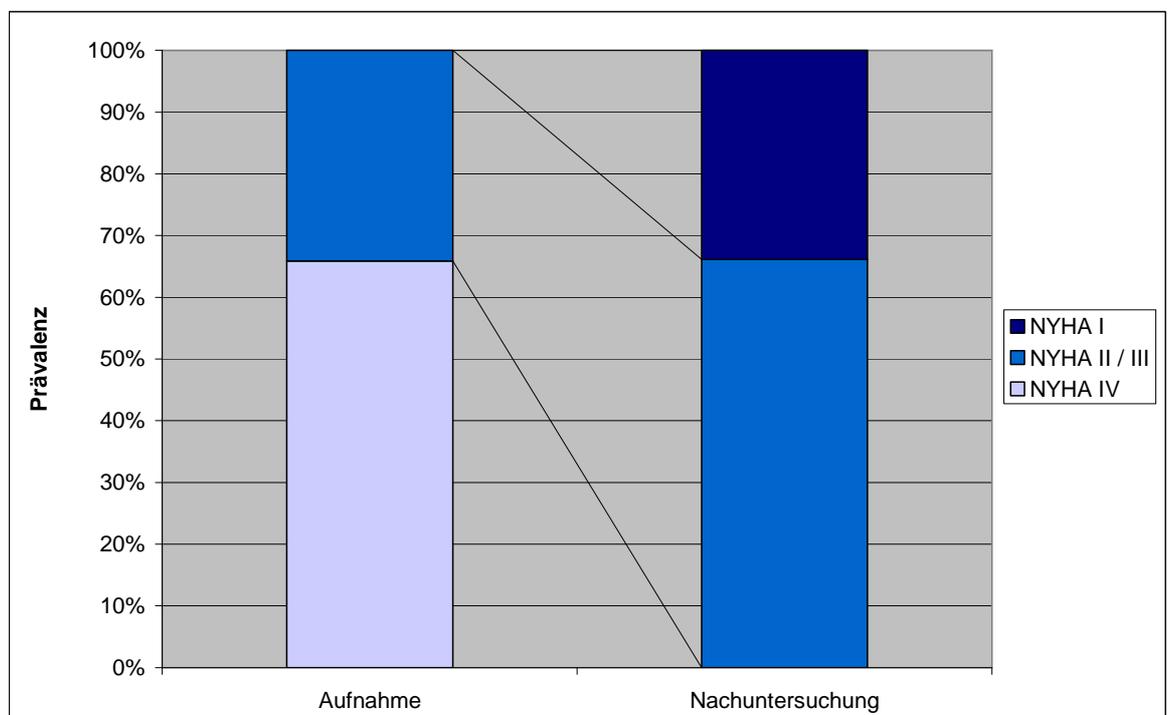


Abbildung 22: Dyspnoe bei Aufnahme und im Nachbeobachtungszeitraum I: alle Patienten (n=41). *NYHA* New York Heart Association

Unterteilte man den Verlauf der Dyspnoe wieder nach Fountain- / Nicht-Fountain-Gruppe und Akut- / Subakutverlauf, so zeigte sich, dass in der Fountain-Gruppe und bei den Patienten mit akutem Verlauf initial häufiger NYHA-Stadium IV vorlag, in der Nachuntersuchung häufiger NYHA-Stadium I (s. Abbildung 23 und Abbildung 24).

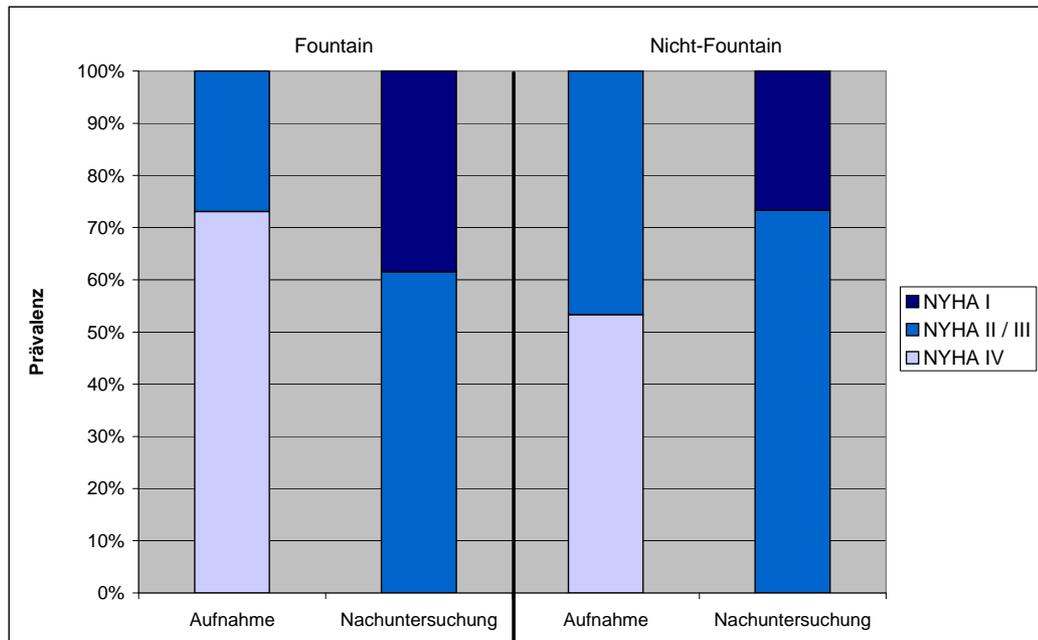


Abbildung 23: Dyspnoe bei Aufnahme und im Nachbeobachtungszeitraum II: Fountain versus Nicht-Fountain-Gruppe (Fountain n=26, Nicht-Fountain n= 15). NYHA New York Heart Association Klassifikation

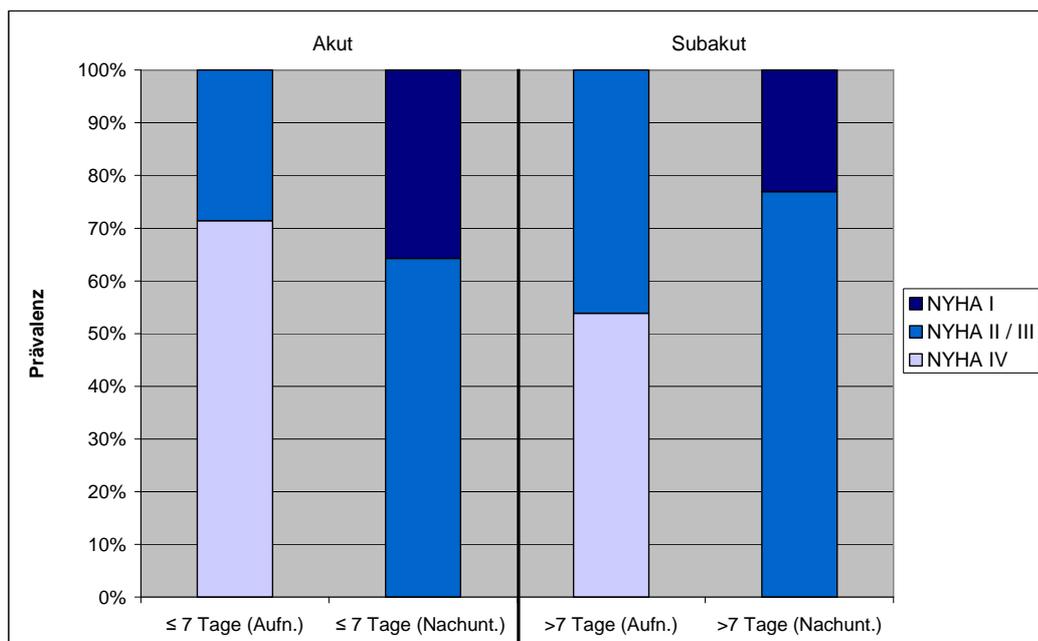


Abbildung 24: Dyspnoe bei Aufnahme und im Nachbeobachtungszeitraum III: Akut- versus Subakutverlauf (Akut n= 28, Subakut n=13). NYHA New York Heart Association

#### 3.4.5 Dauer der oralen Antikoagulation

Die mittlere Dauer der Therapie mit Phenprocoumon lag bei  $21,75 \pm 17,7$  Monaten (Intervall 4-61, Median 12).

In 18 Fällen (50%) wurde eine zeitlich unbegrenzte orale Antikoagulation durchgeführt.

Bei einer Patientin (3%) kam es unter laufender oraler Antikoagulation zum Auftreten einer größeren Blutung (Ovarialzysten-Einblutung), woraufhin die Antikoagulation beendet wurde.

#### 3.4.6 Ruhe-EKG

Die durchschnittliche Herzfrequenz betrug  $78,6 \pm 11,4$  Schläge / min (Intervall 49-104; Median 81,5), bei lediglich einem Patienten (3%) bestand eine Sinustachykardie (104 Schläge / min).

Ein  $S_IQ_{III}$ -Typ bestand bei drei Patienten (8%).

Ein kompletter Rechtsschenkelblock lag bei keinem Patienten vor, ein inkompletter Rechtsschenkelblock bei sechs Patienten (17%)

T-Negativierungen in den Ableitungen V1-V3 lagen bei zwei Patienten (6%) vor.

Im Vergleich zum Aufnahme-EKG zeigte sich ein relevanter Rückgang von Sinustachykardie und T-Negativierungen, der Rückgang von  $S_IQ_{III}$ -Typ und komplettem bzw. inkomplettem Rechtsschenkelblock fielen aufgrund der geringen Fallzahl weniger deutlich aus (s. Abbildung 25).

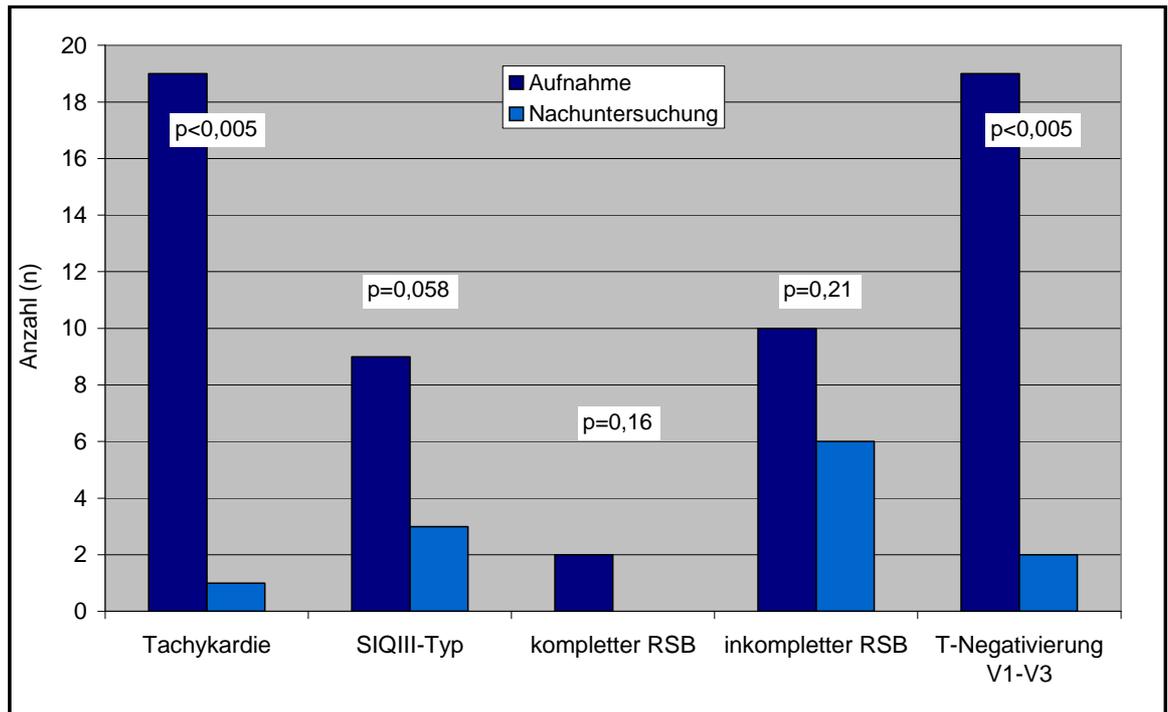


Abbildung 25: Veränderungen der EKG-Zeichen (EKG bei Aufnahme – EKG bei Nachuntersuchung). RSB Rechtsschenkelblock

### 3.4.7 Ergometrie

Die Durchführung der Ergometrie war bei 30 der einbestellten Patienten möglich (86%). Gründe für die Nichtdurchführbarkeit waren: Hüftgelenksarthrose, Bandscheibenvorfall, Spondylodiszitis, Gangstörung, reduzierter Allgemeinzustand mit funktioneller NYHA-Klasse III.

Im Durchschnitt waren die Patienten bis  $104 \pm 42,6$  W belastbar (Intervall 25-175; Median 100). Über 40% der Patienten waren bis mindestens 125 Watt belastbar. Die genaue Verteilung ist Abbildung 26 zu entnehmen.

Die Altersgruppen  $<65$  Jahre und  $\geq 65$  Jahre unterschieden sich deutlich in der erreichten Wattzahl ( $p=0,021$ ). Die Patienten  $<65$  Jahre erreichten im Durchschnitt 118 Watt (Median 125 Watt), die Patienten  $\geq 65$  Jahre lediglich 80 Watt (Median 75 Watt).

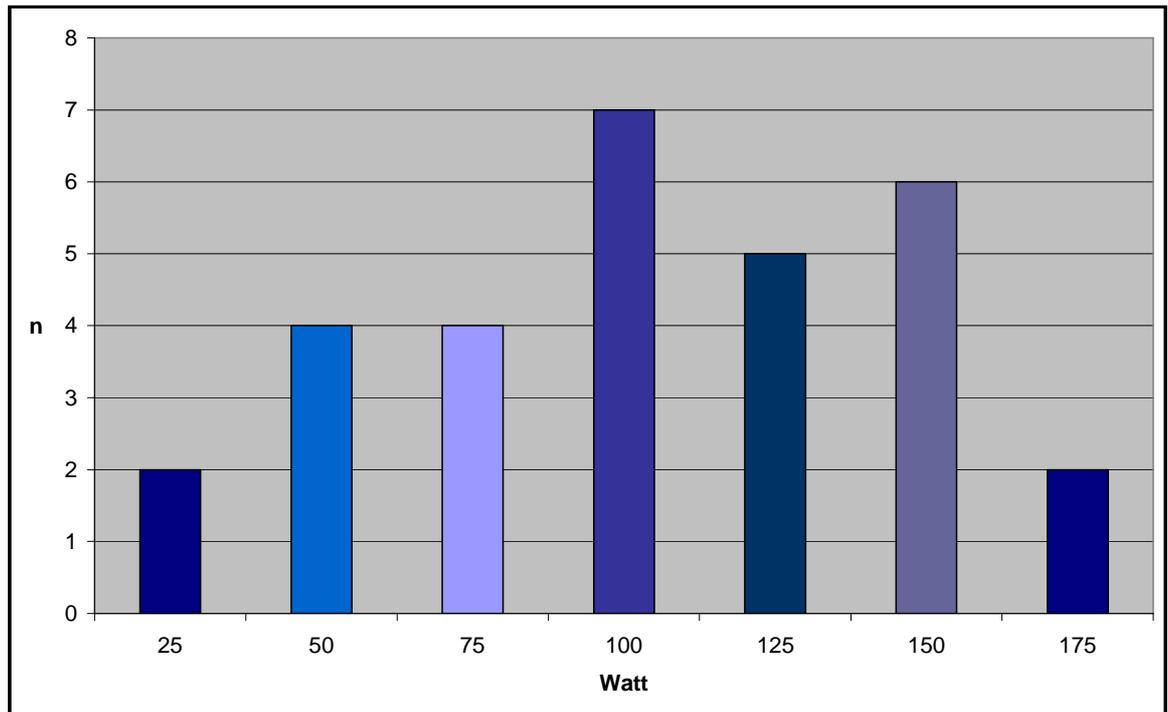


Abbildung 26: Erreichte Belastungsstufe (W) bei Ergometrie.

Die Gründe für den Abbruch waren: Dyspnoe (n=7; 23%), Kombination aus Dyspnoe und muskulärer Erschöpfung (n=7; 23%), muskulär/arthrotisch bedingt (n=12; 40%), Blutdruckentgleisung (n=1; 3%) und Erreichen der maximalen Herzfrequenz (n=3; 10%).

#### 3.4.8 Echokardiographie

Akute echokardiographische Zeichen einer Rechtsherzbelastung waren bei keinem Patienten nachweisbar.

Ein dilatierter rechter Ventrikel im apikalen 4-Kammerblick (>30 mm) war bei 14 Patienten (39%) zu sehen. Der durchschnittliche enddiastolische Durchmesser des rechten Ventrikel im apikalen 4-Kammerblick betrug  $33,5 \pm 8,6$  mm (Intervall 21-54; Median 30). Bei einem Patienten, bei dem die echokardiographische Untersuchung auswärts durchgeführt wurde, war lediglich dokumentiert, dass der rechte Ventrikel nicht vergrößert war, ohne Angabe von Messwerten.

Bei fünf dieser Patienten war zusätzlich ein Druckgradient über der Trikuspidalklappe von >30 mm Hg messbar.

Der enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels betrug durchschnittlich  $42,9 \pm 4,5$

mm (Intervall 31-50; Median 44).

Bei der Bildung des Quotienten von enddiastolischem Durchmesser des rechten Ventrikels zum linken Ventrikel ergab sich ein durchschnittlicher Wert von  $0,80 \pm 0,22$  (Intervall 0,44-1,42; Median 0,74). Bei fünf Patienten war der Quotient  $\geq 1$ . Alle fünf dieser Patienten gehörten gleichzeitig zu der Gruppe der Patienten, bei denen ein vergrößerter rechter Ventrikel nachweisbar war.

Eine Trikuspidalklappeninsuffizienz mit der Möglichkeit der Messung des transvalvulären Druckgradienten bestand bei 30 Patienten (83%). Es wurden lediglich physiologische bis moderate Schweregrade gefunden.

Die maximale Regurgitationsgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe betrug durchschnittlich  $2,5 \pm 0,6$  m/sek (Intervall 1,0 – 3,6; Median 2,6). Bei fünf Patienten lag dieser Wert bei  $>2,8$  m/sek. Alle fünf dieser Patienten zeigten gleichzeitig einen vergrößerten rechten Ventrikel.

Der durchschnittliche Druckgradient über der Trikuspidalklappe betrug durchschnittlich  $25,5 \pm 10,5$  mm Hg (Intervall 4-51; Median 27). Ein Druckgradient  $>30$  mm Hg lag bei acht Patienten vor. Fünf dieser Patienten hatten gleichzeitig einen vergrößerten rechten Ventrikel. Bei den restlichen drei ließen sich außer dem leicht erhöhten Druckgradienten (31 bzw. 32 bzw. 33 mm Hg) echokardiographisch keine weiteren Zeichen einer Rechtsherzbelastung nachweisen.

Eine paradoxe Septumbewegung wurde bei einem Patienten (3%) festgestellt. Dieser Patient zeigte gleichzeitig einen vergrößerten rechten Ventrikel und einen Druckgradienten über der Trikuspidalklappe von  $>30$  mm Hg bei einer Regurgitationsgeschwindigkeit von  $>2,8$  m/sek.

Die qualitative Beurteilung der freien Wand des rechten Ventrikels ergab bei allen Patienten Normalbefunde. Bei einem Patienten, der auswärts echokardiographiert wurde, war dieser Parameter nicht im Befund dokumentiert.

Eine zusammenfassende graphische Darstellung der oben aufgeführten Befunde gibt Abbildung 27.

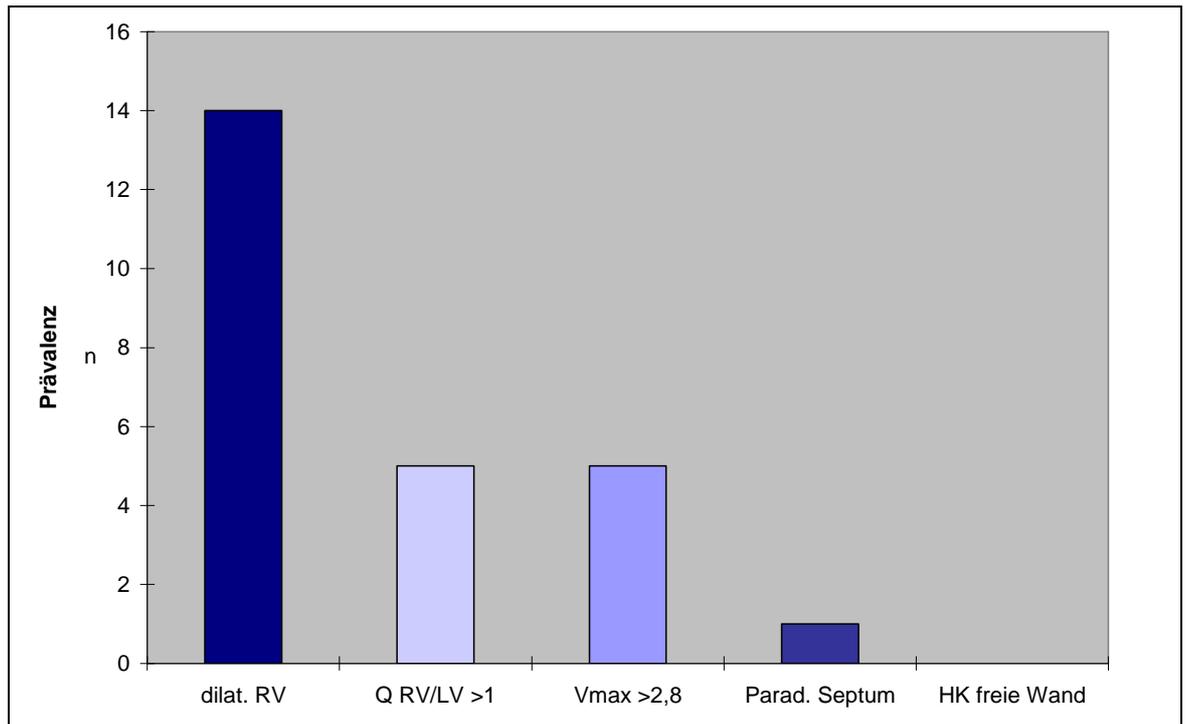


Abbildung 27: Echokardiographische Befunde bei der Nachuntersuchung. *RH* Rechtsherz, *dilat. RV* dilatierter rechter Ventrikel, *Q RV/LV* Quotient enddiastolischer Durchmesser rechter Ventrikel / linker Ventrikel, *DG TK >30* Druckgradient über Trikuspidalklappe > 30 mm Hg, *V<sub>max</sub> >2,8* maximale Geschwindigkeit des Regurgitationsjets über der Trikuspidalklappe >2,8 m/sek, *Parad. Septum* paradoxe Septumbeweglichkeit, *HK freie Wand* Hypokinesie der freien Wand des rechten Ventrikels

Eine nebenbefundliche Linksherzhypertrophie bestand bei drei Patienten (8%).

Bei fünf Patienten bestand eine Kombination aus vergrößertem rechtem Ventrikel und erhöhtem Druckgradienten über der Trikuspidalklappe, bei einem dieser Patienten lag zusätzlich eine paradoxe Septumbeweglichkeit vor. Bei diesen fünf Patienten (14%) bestand somit echokardiographisch eine chronische pulmonale Hypertonie mit Rechtsherzbelastung vor. In Tabelle 13 werden relevante Charakteristika dieser fünf Patienten erläutert.

Tabelle 13: Klinische, hämodynamische und echokardiographische Charakteristika der Patienten mit chronischer pulmonaler Hypertonie. Die jeweils angegebene NYHA-Klasse lag zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung vor. *PAS* systolischer pulmonalarterieller Druck, *NYHA* New York Heart Association, *DG TK* Druckgradient Trikuspidalklappe, *RV* Rechter Ventrikel

# 1	Subakuter Verlauf, keine Besserung des pulmonalarteriellen Druckes während der Thrombolyse (PAS vor und nach Lyse 80 mm Hg). NYHA III. RV 54 mm, DG TK 52 mm Hg, paradox bewegliches Septum.
# 2	Subakuter Verlauf, deutlicher Abfall des pulmonalarteriellen Druckes unter Thrombolyse, jedoch vor Katheterentfernung noch erhöhter PAS (vor Lyse 67 mm Hg, nach Lyse 47 mm Hg). NYHA II. RV 44 mm, DG TK 40 mm Hg.
# 3	Akuter Verlauf, deutlicher Abfall des pulmonalarteriellen Druckes unter Thrombolyse (PAS vor Lyse 62 mm Hg, nach Lyse 28 mm Hg) NYHA II. RV 37 mm, DG TK 39 mm Hg.

# 4	Akuter Verlauf, deutlicher Abfall des pulmonalarteriellen Druckes unter Thrombolyse (PAS vor Lyse 56 mm Hg, nach Lyse 26 mm Hg. NYHA 1 (Ergometrie bis 150 W). RV 47 mm, DG TK 38 mm Hg, mittelgradige Mitralinsuffizienz.
# 5	Akuter Verlauf, mäßiger Abfall des pulmonalarteriellen Druckes (PAS vor Lyse 56 mm Hg, nach Lyse 44 mm Hg). NYHA II. RV 34 mm, DG TK 39 mm Hg. Z. n. Lungenteilresektion bei Bronchialkarzinom.

Es wird deutlich, dass bei zwei Patienten relevante kardiopulmonale Begleiterkrankungen vorliegen (Mitralinsuffizienz bzw. Z. n. Lungenteilresektion bei Bronchialkarzinom), so dass nicht zu differenzieren ist, ob die chronische pulmonale Hypertonie auf die vorangegangene Lungenembolie zurückzuführen ist oder auf die genannten Begleiterkrankungen.

Bei neun weiteren Patienten besteht ein vergrößerter rechter Ventrikel ohne echokardiographisch nachweisbare pulmonalarterielle Druckerhöhung. Die wesentlichen Charakteristika dieser Patienten werden in Tabelle 14 dargelegt.

Tabelle 14: Charakteristika der Patienten mit vergrößertem rechtem Ventrikel ohne nachweisbare pulmonalarterielle Druckerhöhung. *PAP* Pulmonalarterieller Druck, *NYHA* New York Heart Association, *DG TK* Druckgradient Trikuspidalklappe, *TI* Trikuspidalklappeninsuffizienz, *RV* Rechter Ventrikel, *COPD* chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

# 6 # 7	Subakuter Verlauf, PAP nach Thrombolyse noch erhöht (36/16/2 bzw. 39/22/14 mm Hg). NYHA III. RV 51 bzw. 54 mm, DG TK 27 bzw. 29 mm Hg. Als Begleiterkrankung COPD.
# 8	Subakuter Verlauf, Rezidiv-Lungenembolie, geringer Abfall des PAS (70 mm Hg vor Lyse, 65 mm Hg nach Lyse). NYHA II. RV 46 mm, keine TI.
# 9	Akuter Verlauf, deutlicher Abfall des PAS, jedoch bei Ende der Lyse noch erhöht (vor Lyse 100 mm Hg, nach Lyse 55 mm Hg). NYHA II. RV 40 mm, keine TI. NYHA II.
# 10	Akuter Verlauf, geringer Abfall des pulmonalarteriellen Druckes (PAS vor Lyse 48 mm Hg, nach Lyse 42 mm Hg). NYHA II. RV 40 mm, DG TK 30 mm Hg.
# 11 # 12 # 13 # 14	Akuter oder subakuter Verlauf. Normalisierung des PAP unter Lyse. NYHA-Stadium I oder II, moderat vergrößerter RV (31 - 35 mm), kein erhöhte DG TK.

Es folgt eine getrennte Auswertung der echokardiographischen Ergebnisse nach verschiedenen Subgruppen, wie dies bereits in Kapitel 3.3.1 (Pulmonalarterielle Druckwerte) geschah. Eine zusätzliche Unterteilung wird nach pulmonalarteriellen Druckwerten (unmittelbar vor Katheterentfernung) vorgenommen (zwei Gruppen: PAS <30 bzw. ≥30 mm Hg).

Bei der Unterteilung nach Fountain- und Nicht-Fountain-Gruppe, sowie nach akutem und subakutem Verlauf ergaben sich bezüglich der echokardiographischen Ergebnisse nur marginale Unterschiede (s. Tabelle 15 und Tabelle 16). Die Befunde der Patienten, bei denen durch die Thrombolyse eine Normalisierung des systolischen pulmonalarteriellen Druckes erreicht wurde ( $\leq 30$  mm Hg), waren jedoch deutlich besser, als die der Patienten, bei denen der PAS nach Thrombolyse noch erhöht war ( $>30$  mm Hg; s. Tabelle 17)

Tabelle 15: Echokardiographische Befunde I: Fountain- versus Nicht-Fountain-Gruppe. *RV* Rechter Ventrikel, *Dilat.* Dilatiert, *DG TK* Druckgradient Trikuspidklappe

	<b>Fountain (n=26)</b>	<b>Nicht-Fountain (n=10)</b>
<b>RV (mm)</b>	Mittel $33,0 \pm 8,4$ (Intervall 21-54) Median 30	Mittel $34,7 \pm 9,2$ (Intervall 26-54) Median 30
<b>Dilat. RV</b>	10/26 (39%)	4/10 (40%)
<b>DG TK (mm Hg)</b>	Mittel $24,6 \pm 10,1$ (Intervall 4-40) Median 26	$28,4 \pm 12,3$ (Intervall 9-51) Median 28
<b>DG TK <math>&gt;30</math> mm Hg</b>	7/23 (30 %)	1/7 (14 %)

Tabelle 16: Echokardiographische Befunde II: akuter versus subakuter Verlauf. *RV* Rechter Ventrikel, *Dilat.* Dilatiert, *DG TK* Druckgradient Trikuspidalklappe.

	<b><math>\leq 7</math> Tage (n=25)</b>	<b><math>&gt;7</math> Tage (n=11)</b>
<b>RV (mm)</b>	Mittel $31,8 \pm 6$ (Intervall 23-47) Median 30	Mittel $37,2 \pm 12,0$ (Intervall 21-54) Median 35
<b>Dilat. RV</b>	8/25 (32%)	6/11 (55%)
<b>DG TK (mm Hg)</b>	$26,0 \pm 9,8$ mm Hg (Intervall 4-40) Median 26,5	$24,5 \pm 12,3$ (Intervall 8-51) Median 27
<b>DG TK <math>&gt;30</math> mm Hg</b>	7/25 (28%)	1/11 (9%)

Tabelle 17: Echokardiographische Befunde III: PAS-Wert nach thrombolytischer Therapie  $\leq 30$  mm Hg versus  $>30$  mm Hg. *PAS* systolischer pulmonalarterieller Druck, *RV* Rechter Ventrikel, *Dilat.* Dilatiert, *TG TK* Druckgradient Trikuspidalklappe

<b>PAS vor Katheterentfernung</b>	<b><math>\leq 30</math> mm Hg (n=12)</b>	<b><math>&gt;30</math> mm Hg (n=24)</b>
<b>RV (mm)</b>	Mittel $29,6 \pm 3,5$ (Intervall 25-37) Median 30	Mittel $35,3 \pm 9,6$ (Intervall 21-54) Median 32
<b>Dilat. RV</b>	2/12 (17%)	12/24 (50%)
<b>DG TK (mm Hg)</b>	Mittel $23,3 \pm 8,7$ (Intervall 14-39) Median 21	Mittel $26,6 \pm 11,4$ (Intervall 4-51) Median 27,5
<b>DG TK <math>&gt;30</math> mm Hg</b>	2/12 (17%)	6/24 (25%)

#### 3.4.9 Dopplersonographie der Beinvenen

Von den 36 Patienten, die zur Nachuntersuchung einbestellt wurden, war bei 20 zum Zeitpunkt des Auftretens der Lungenembolie eine tiefe Beinvenenthrombose diagnostiziert worden. Mit der Ausnahme eines Patienten, wurden alle diese Patienten dopplersonographisch nachuntersucht.

Bei sieben von 19 Patienten (37%) bestanden Zeichen einer alten, wandständigen Thrombose mit Teilrekanalisation. Zwei davon waren rechts lokalisiert, fünf links. In vier Fällen waren Oberschenkelvenen betroffen, in drei Fällen Unterschenkelvenen.

Bei neun von 19 Patienten (47%) bestand dopplersonographisch eine Insuffizienz der Venenklappen.

#### 3.4.10 Postthrombotisches Syndrom / Chronisch venöse Insuffizienz

23 Patienten hatten klinisch keine Zeichen einer chronisch venösen Insuffizienz. Bei neun von 36 Patienten bestanden klinische Zeichen einer chronisch venösen Insuffizienz im Stadium I nach Widmer, bei einem Patienten lag Stadium II vor, bei drei Patienten fehlten diesbezügliche Angaben.

## 4 Diskussion

Der Verlauf der Lungenembolie reicht von der Restitutio ad integrum bis zum Tod als Folge des Rechtsherzversagens [19].

Die Schwere der Lungenembolie hängt neben der Größe des embolischen Materials in der Lungenstrombahn auch vom zugrunde liegenden kardiopulmonalen Status des Patienten ab. Abbildung 28 stellt schematisch den Zusammenhang zwischen klinischer Präsentation der Lungenembolie und Mortalität dar.

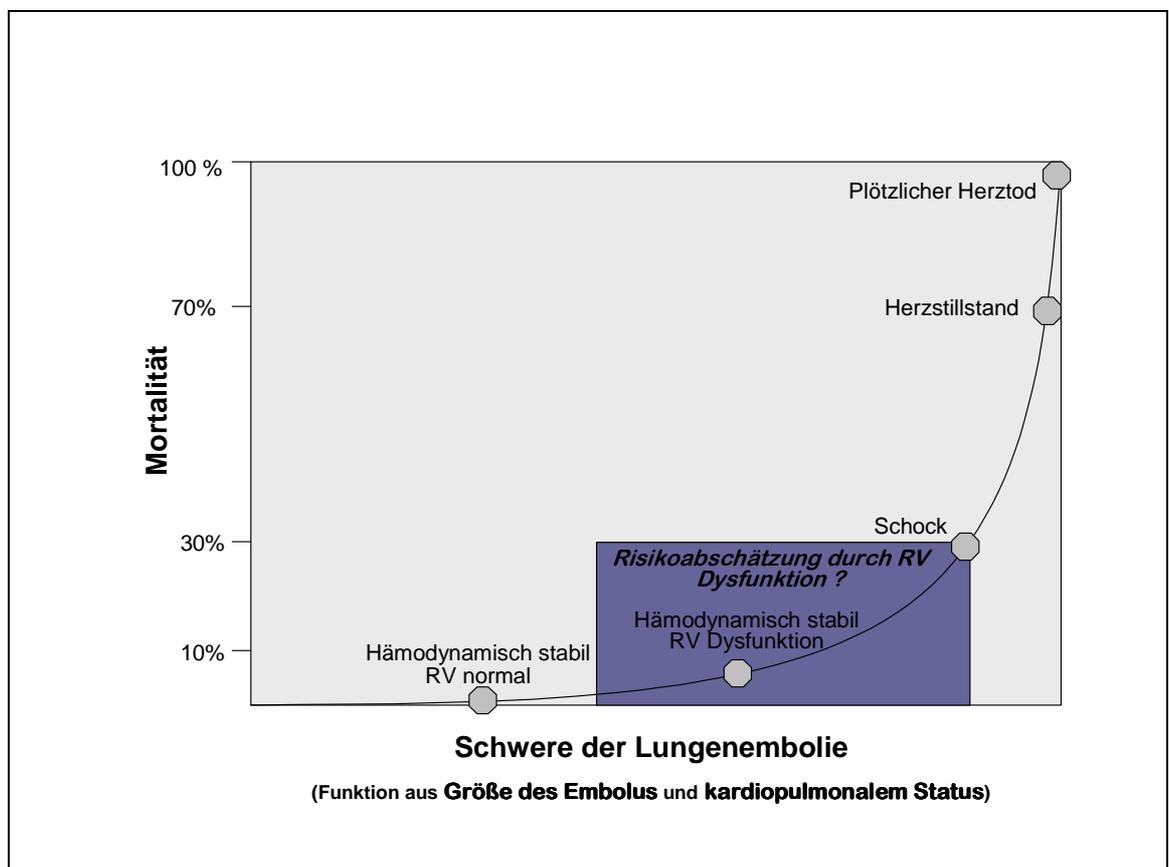


Abbildung 28: Beziehung zwischen klinischer Manifestation der Lungenembolie und Mortalität. Die Schwere ist eine Funktion aus Größe des Embolus und kardiopulmonalem Status des Patienten. RV Rechter Ventrikel. Nach Wood [202], ©Springer, mit freundlicher Genehmigung.

Angesichts der geringen Mortalität bei häodynamisch stabilen Patienten mit normaler rechtsventrikulärer Funktion ist seit den 60er-Jahren des letzten Jahrhunderts die Therapie mit Heparin (unfraktioniert i. v. oder fraktioniert s. c.) hier zweifelsohne als adäquate Standardtherapie zu betrachten [8]. Tritt in Folge der Lungenembolie ein kardiogener Schock und/oder ein Herzstillstand ein, so ist die Verabreichung eines thrombolytischen

Medikamentes die einzige kausale Therapieoption, die über die Reduktion der Nachlast des rechten Ventrikels Einfluss auf die Mortalität nehmen kann. Die potentiellen Nebenwirkungen dieses aggressiven Vorgehens – an erster Stelle intrakranielle und/oder fatale Blutungen – warfen in der Vergangenheit und werfen bis heute Bedenken auf, ob die Indikation auf nicht unmittelbar lebensbedrohlich erkrankte Patienten ausgedehnt werden kann [50]. Große randomisierte Studien, die belegen, dass durch eine thrombolytische Therapie die Mortalität von Patienten mit submassiver Lungenembolie reduziert wird, existieren nicht, die verfügbare Literatur ist diesbezüglich widersprüchlich [22, 89].

Im Folgenden wird die Effektivität und Sicherheit der lokal, d. h. intrapulmonal, applizierten Thrombolyse bei hämodynamisch stabilen Patienten mit rechtsventrikulärer Dysfunktion diskutiert.

#### **4.1 Ausgangslage**

Alters- und Geschlechtsverteilung des hier untersuchten Patientenkollektives stimmten überein mit Zahlen aus großen Kohortenstudien, die in den USA durchgeführt wurden. Bei Heit et al. [69] lag das Durchschnittsalter der Patienten bei  $61,7 \pm 20,4$  Jahren, bei Goldhaber et al. [57] bei 62,3 Jahren (Heidenheim:  $61,7 \pm 14,9$  Jahre). 56% [69] bzw. 55% [57] der Patienten waren weiblichen Geschlechtes (Heidenheim: 50%). Giuntini et al. beschreiben zunehmendes Alter und männliches Geschlecht als Risikofaktoren für das Auftreten einer Lungenembolie [46].

##### 4.1.1 Risikofaktoren

###### *4.1.1.1 Allgemein*

Die Bedeutung der exakten Erfassung der Risikofaktoren zeigen die Ergebnisse einer Untersuchung von Oger et al. [131], bei der folgende Faktoren mit einem erhöhten Thromboembolierisiko einhergingen: Alter über 65 Jahre (odds ratio 1,75), Thromboembolie in der Vorgeschichte (1,68), Operation oder Trauma der unteren Extremität in den letzten drei Monaten (1,69), Malignom (5,59) und Varizen (2,56).

Vergleicht man die Prävalenz von Risikofaktoren und Begleiterkrankungen, die in dem von uns erfassten Patientenkollektiv vorlagen, so fällt auf, dass sie deutlich niedriger war,

als in den großen Registern mit Lungenemboliepatienten (ICOPER [57], MAPPET [81]). Die einzelnen Daten sind in Tabelle 18 aufgeführt. Daraus wird ersichtlich, dass lediglich für die Prävalenz des Nikotinabusus vergleichbare Zahlen bestehen.

Tabelle 18: Vergleich der Risikofaktoren und Begleiterkrankungen mit den Ergebnissen des MAPPET-Registers [81] und des ICOPER-Registers [57]. Angaben in Prozent. *n. e.* nicht erfasst. *BMI* Body Mass Index, *COPD* chronisch obstruktive Lungenerkrankung

	<i>MAPPET</i>	<i>ICOPER</i>	<i>Heidenheim</i>
<i>Immobilisierung</i>	n. e.	28	17
<i>Operation</i>	27	29	7
<i>Trauma</i>	11	11	7
<i>BMI ≥ 29 kg/m<sup>2</sup></i>	n. e.	29	n. e.
<i>BMI ≥ 31 kg/m<sup>2</sup></i>	n. e.	n. e.	21
<i>Nikotin</i>	n. e.	18	17
<i>Malignom</i>	12	23	7
<i>Herzinsuffizienz</i>	32	11	2
<i>COPD</i>	11	12	7

Bei 67% unserer Patienten ergab die Anamnese keine Hinweise auf vorangegangene Operation, Trauma, Immobilisation oder Vorliegen eines Malignomes. In großen epidemiologischen Studien lag die Rate von idiopathischen venösen Thromboembolien zwischen 26% und 47% [46, 196]. Grund für das davon abweichende Risikoprofil der hier untersuchten Patienten mag vor allem die geringe Fallzahl sein, die keine epidemiologischen Rückschlüsse erlaubt.

Bezüglich der idiopathischen Lungenembolien ist von klinischer Bedeutung, dass das Risiko, in der Folgezeit ein Malignom zu entwickeln, deutlich höher ist (9,1%), als nach einer Lungenembolie in der Folge eines transienten Risikofaktors (Operation oder Trauma: ca. 1,4%; [46]). Sorensen et al. kamen in einer Kohortenstudie mit Daten von über 15.000 Patienten zu dem Ergebnis, dass das Risiko für die Diagnose eines Malignomes innerhalb der ersten sechs Monate nach einer idiopathischen venösen Thromboembolie dreifach erhöht ist, danach jedoch nur noch marginal [166].

Heit et al. konstatierten, dass über 50% aller thromboembolischen Ereignisse auf Hospitalisation (Krankenhaus oder Pflegeheim) zurückzuführen sind, circa 25% auf andere Risikofaktoren (Malignom, Trauma, Herzinsuffizienz, zentrale Venenkatheter,

Schrittmacherimplantation, neurologisch bedingte Parese der Extremitäten, Thrombophlebitis). Bei dieser Untersuchung lag bei 25% der Patienten eine idiopathische Thrombose bzw. Lungenembolie vor [65, 68].

Bezüglich weiterer Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse liegen teilweise widersprüchliche Ergebnisse vor. Von den anerkannten kardiovaskulären Risikofaktoren sind Diabetes mellitus und Adipositas mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien assoziiert [184]. In der Nurses´ Health Study waren zusätzlich auch die arterielle Hypertonie und der Nikotinabusus mit einem erhöhten Risiko vergesellschaftet [54].

#### *4.1.1.2 Familienanamnese für thromboembolische Erkrankungen*

Die Familienanamnese bezüglich thromboembolischer Erkrankungen war unzureichend dokumentiert. Im Hinblick auf diagnostische und therapeutische Konsequenzen, wie Thrombophilie-Screening oder dauerhafte orale Antikoagulation, ist zu fordern, dass dieser Parameter regelmäßig erfasst und dokumentiert wird. So können rezidivgefährdete Patienten identifiziert und entweder dauerhaft oral antikoaguliert werden oder bei vorhersehbaren Situationen mit erhöhtem Thromboembolierisiko adäquat prophylaktisch behandelt werden.

#### *4.1.1.3 Thrombophilie*

Die APC-Resistenz (Faktor V Leiden) wird als häufigste Ursache für familiäre Thrombophilien angesehen. In der kaukasischen Bevölkerung liegt die Prävalenz bei 3 % - 7%, bei Lungenembolie-Patienten bei nahezu 30%. Das Risiko für ein thromboembolisches Ereignis bei heterozygoten Personen ist ca. dreifach erhöht, bei homozygoten Anlageträgern 50-80-fach.

Eine Prothrombinmutation (P20210A), die zweithäufigste thrombophile Disposition, erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie ebenfalls auf das dreifache [18 ,77].

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass bei über 25% aller Patienten mit venöser Thromboembolie eine Hyperkoagulabilität vorliegt [23].

Ein Thrombophilie-Screening wurde nur bei sieben von vierzehn Patienten mit idiopathischer Lungenembolie unter 60 Jahren durchgeführt. Altersabhängig ist ein Basis-Screening auf APC-Resistenz und Prothrombinmutation für Patienten zwischen dem 45. und 60. Lebensjahr und ein erweitertes Screening, das zusätzlich Antithrombin, Protein C, Protein S, Faktor VIII, Lupusantikoagulanzen und Anticardiolipin-Antikörper umfasst, für Patienten vor dem 45. Lebensjahr zu fordern [157, 199].

Zu berücksichtigen ist jedoch in jedem Einzelfall die Frage der therapeutischen Konsequenz: liegt unabhängig vom Gerinnungsstatus eines Patienten eine Indikation oder Kontraindikation für eine dauerhafte Antikoagulation vor, so beschränkt sich der Nutzen eines Thrombophilie-Nachweises auf die Möglichkeit, Familienangehörige ebenfalls auf das Vorliegen der entsprechenden Thrombophilie zu testen. Es ist jedoch unklar, ob die prophylaktische Antikoagulation bei asymptomatischen Angehörigen von Nutzen ist [102]. Die Identifikation einer Thrombophilie hat ihre Bedeutung zusätzlich in der individuellen Risikoabwägung, da das Vorliegen einer Thrombophilie ein Multiplikator für andere Risikofaktoren wie Rauchen oder orale Kontrazeption darstellt, wodurch sich Implikationen für die Prophylaxe in Situationen mit erhöhtem Risiko für venöse Thromboembolien ergeben (z. Bsp. chirurgischer Eingriff, Trauma, Schwangerschaft [102]).

#### *4.1.1.4 Schwangerschaft, orale Kontrazeption, Hormonsubstitutionstherapie*

Angesichts des durchschnittlichen Alters von annähernd 62 Jahren erstaunt es nicht, dass keine der Patientinnen eine Schwangerschaft als Risikofaktor für die Lungenembolie aufwies. Die Zahl der Patientinnen mit hormoneller oraler Kontrazeption (5,3%) stimmt mit Zahlen von Heit et al. [70] überein, wohingegen weniger Patientinnen eine Hormonsubstitution erhielten (1 von 23, 4%), als bei Heit (7%). Bei Heit waren die postpartale Zeit und gynäkologische Operationen als Risikofaktoren identifiziert worden, nicht jedoch Hormonsubstitutionstherapie, orale Antikoagulation oder Schwangerschaft [70].

#### 4.1.2 Symptomatik

Da in der vorliegenden Arbeit ausschließlich Patienten untersucht wurden, die aufgrund

der Lungenembolie eine rechtsventrikuläre Dysfunktion zeigten, überrascht es nicht, dass sämtliche dieser Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme an Dyspnoe litten. Gut ein Drittel der Patienten berichteten zusätzlich über Thoraxschmerzen, bei knapp 30% kam es zum Auftreten einer Synkope. Abbildung 29 zeigt die Häufigkeit der genannten Beschwerden im Vergleich zum MAPPET-Register und ICOPER-Register. Anzumerken ist, dass das ICOPER-Register Patienten mit Lungenembolien aller Schweregrade beinhaltet, wohingegen MAPPET und das vorliegende Kollektiv nur Patienten umfasst, die eine nachgewiesene Rechtsherzbelastung zeigten.

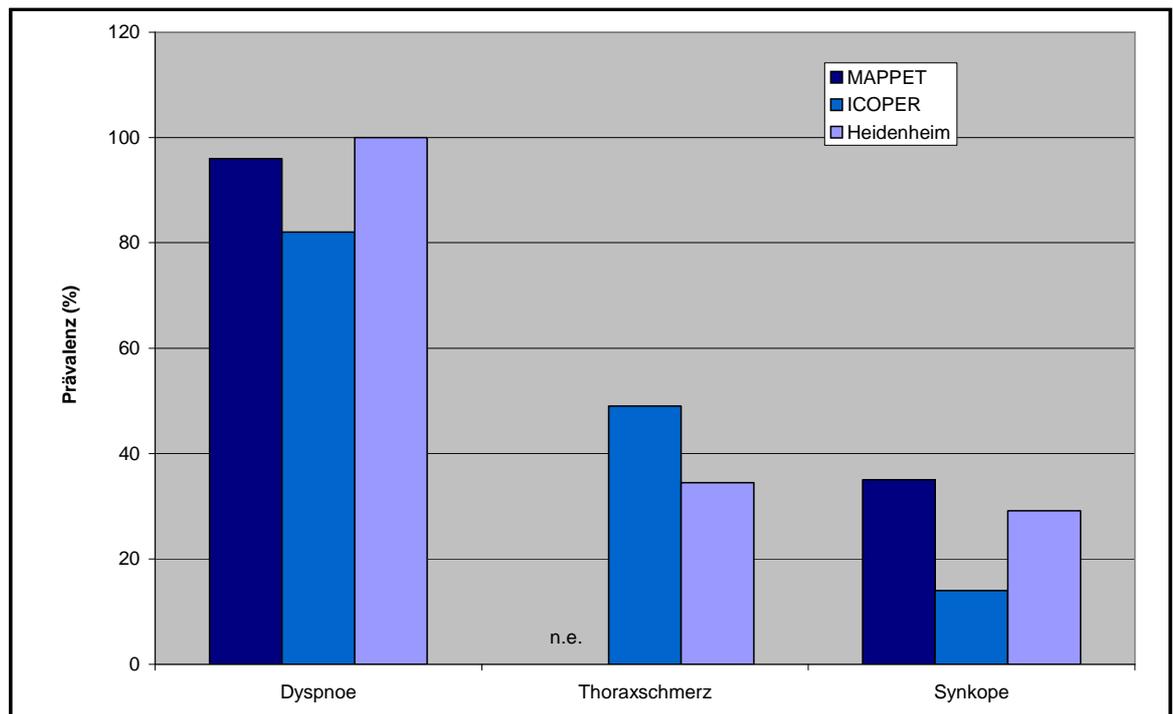


Abbildung 29: Symptomatik bei Patienten mit Lungenembolie im Vergleich zum MAPPET-Register [81] und ICOPER-Register [57] *n. e.* nicht erfasst

Synkopen treten bei Patienten mit Rechtsherzbelastung mehr als doppelt so häufig auf, als bei Patienten ohne Rechtsherzbelastung [60].

Im MAPPET-Register war die Mortalität unter den Patienten, die initial synkopierten, signifikant höher im Vergleich zu den Patienten ohne Synkope (30-Tages-Mortalität 14,4% versus 7,8%; [91]). In der vorliegenden Arbeit waren drei von sechs Patienten mit massiver Lungenembolie, die während des stationären Aufenthaltes verstarben, initial ebenfalls synkopierte.

Alle der hier behandelten Patienten waren initial hämodynamisch stabil. Die lokale Thrombolyse kann aufgrund des Zeitaufwandes und des notwendigen logistischen

Hintergrundes nur bedingt als Notfall-Lyse durchgeführt werden. Bei Patienten im Schock fehlt oftmals die Zeit für eine definitive apparative Diagnosesicherung, die Applikation des Thrombolytikums muss im Zeitraum von wenigen Minuten erfolgen. Bei hämodynamisch stabilen Patienten kann jedoch direkt im Anschluss an die Diagnose (Echokardiographie und/oder Thorax-CT) ohne Zeitverlust eine lokale Lyse erfolgen. Die Zeit von Diagnosestellung bis zur Applikation des Thrombolytikums konnte in der vorliegenden Arbeit nur orientierend erfasst werden. Angesichts der vorhandenen Infrastruktur (Herzkatheterlabor mit 24-h-Bereitschaft) und der vorgegebenen Abläufe ist es realistisch, dass diese Zeit bei dringendem Handlungsbedarf unter 30 Minuten liegen kann. Das bedeutet, dass auch Patienten mit beginnendem Blutdruckabfall für dieses Verfahren in Frage kommen.

Die prognostische Bedeutung der initialen arteriellen Hypotension zeigt sich im MAPPET-Register in der signifikant höheren Mortalität (14,9% bei Patienten mit arterieller Hypotension versus 4,4% bei Patienten ohne arterielle Hypotension; [91]). Berücksichtigt man die hier im Haus systemisch lysierten Patienten mit, so ergibt sich für alle Patienten, die initial hypoton waren eine Mortalitätsrate von 60% (6 von 10 Patienten).

## **4.2 Diagnostik**

Die Diagnose der Lungenembolie ist diffizil, da die Symptomatik unspezifisch oder atypisch sein kann. Die anamnestischen Hinweise für das Vorliegen einer Lungenembolie umfassen v. a. die Risikofaktoren, die in Kapitel 4.1.1 diskutiert werden. An der klinischen Wahrscheinlichkeit richtet sich das weitere diagnostische Vorgehen aus. Es wurden verschiedene klinische Scores entwickelt, so dass vor weiterer Diagnostik die Vortestwahrscheinlichkeit eruiert werden kann [4, 40, 197]. Mit dem „Geneva-Risk-Score“ gelingt es, anhand von Angaben über Malignom, Herzinsuffizienz, stattgehabte Beinvenenthrombose in der Vorgeschichte, Blutdruckabfall, arterieller Blutgasanalyse und sonographischem Nachweis einer Beinvenenthrombose einen Großteil der Patienten zu identifizieren, bei denen ein günstiger klinischer Verlauf zu erwarten ist und eventuell für eine ambulante Behandlung in Frage kommen [198]. Der klinische Score, der von Wells entwickelt wurde beinhaltet klinische Zeichen einer Beinvenenthrombose, erhöhte Herzfrequenz, Immobilisation oder Operation, Haemoptysen, Malignom und die

Wahrscheinlichkeit einer Alternativdiagnose [194, 195]. Er hat den Vorteil, dass er ohne apparative Diagnostik bettseitig durchgeführt werden kann und den Nachteil, dass die Wahrscheinlichkeit einer Alternativdiagnose hoch gewichtet ist, dieser Parameter jedoch nicht vollständig objektivierbar ist.

Die diagnostischen Schritte beinhalten EKG, Laboruntersuchungen (D-Dimere, Troponin, BNP, arterielle BGA) und bildgebende Verfahren (Thorax-Röntgen, Thorax-CT, Ventilations-Perfusions-Szintigraphie, Pulmonalis-Angiographie, Sonographie). Zur Risikostratifizierung wird die Echokardiographie eingesetzt, zur Aufdeckung eines eventuell zugrunde liegenden Auslösers der Lungenembolie dienen weitere bildgebende Verfahren (Frage Malignom) und die Thrombophiliediagnostik. Die hier erwähnten diagnostischen Mittel werden im Folgenden in den jeweiligen Kapiteln diskutiert.

#### 4.2.1 EKG

Bereits in den Dreißiger-Jahren des letzten Jahrhunderts wurden S<sub>I</sub>Q<sub>III</sub>T<sub>III</sub>-Zeichen und kompletter Rechtsschenkelblock als spezifische EKG-Veränderungen bei Lungenembolie beschrieben [35, 115]. Die weiterführende Forschung zeigte, dass keine einzelne EKG-Veränderung spezifisch für die Lungenembolie ist und dass auch unspezifische Veränderungen nicht zwingend auftreten und teilweise flüchtig sind.

In einer Studie von Stein et al. waren bei 70% aller Patienten mit akuter Lungenembolie auffällige EKGs nachzuweisen, wobei in 49% der Fälle unspezifische ST-Strecken- oder T-Wellen-Veränderungen zu sehen waren. Eine Unterscheidung von Patienten mit massiver Lungenembolie von Patienten mit submassiver und leichter Lungenembolie mittels EKG war in dieser Arbeit nicht möglich [173].

Diese Differenzierung gelang Daniel et al., die einen EKG-Score entwickelten, um schwere von leichten Lungenembolien abzugrenzen und bei einem bestimmten Cutoff-Wert eine Spezifität von 97,7% bei einer Sensitivität von 23,5% für das Vorliegen eines systolischen pulmonalarteriellen Druckes von >50 mm Hg erhielten [28]. Iles et al. konnten mit diesem Score einen Perfusionsausfall von >50% mit einer Sensitivität von 70% und einer Spezifität von 59% vorhersagen [74]. In den Score gingen ein: Tachykardie, inkompletter und kompletter Rechtsschenkelblock, T-Negativierung in V1-V4, S in I, Q in III, T-Negativierung in III.

Kucher et al. wiesen nach, dass Qr in V1 mit rechtsventrikulärer Belastung und ungünstigem klinischem Verlauf assoziiert ist [100].

In der Akutdiagnostik der Lungenembolie liegt die Wertigkeit des EKG auch im Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen, v. a. des akuten Myokardinfarktes.

Eine initial bestehende Sinustachykardie bei 55% der Patienten bildete sich während des stationären Aufenthaltes bei allen Patienten zurück. Die Sinustachykardie zeigte sich damit als häufigste EKG-Veränderung, die gleichzeitig zu 100% reversibel war. T-Negativierungen in den Ableitungen V1-V3 waren die zweithäufigste EKG-Veränderung, die in ihrem diagnostischen Wert jedoch aufgrund der mangelnden Spezifität nur in Zusammenhang mit anderen Zeichen der Rechtsherzbelastung für eine Lungenembolie sprechen. Kompletter und inkompletter Rechtsschenkelblock traten seltener auf und waren nur teilweise reversibel. Sämtliche erfasste EKG-Veränderungen traten in unserem Kollektiv häufiger auf, als in der bereits zitierten wegweisenden Arbeit von Stein et al. [173]. Verständlich wird dies angesichts der unterschiedlichen Schweregrade der Lungenembolie, da Stein auch kleinere Lungenembolien mit einschloss.

Bei Costantini et al., die 51 Patienten mit Lungenembolie und kritischem klinischem Status auf EKG-Veränderungen bei Aufnahme und im Verlauf untersuchten, zeigte sich zwischen initialem EKG und nach 48 Stunden eine Abnahme der S<sub>I</sub>Q<sub>III</sub>-Veränderungen (67% auf 20%) und eine Zunahme der T-Negativierungen (16% auf 59%) [21]. Unsere Ergebnisse (bei Aufnahme: S<sub>I</sub>Q<sub>III</sub> 33%, T-Negativierung 54%) liegen für den S<sub>I</sub>Q<sub>III</sub>-Typ niedriger, für die T-Negativierungen jedoch höher. Costantini et al. schließen aus den Ergebnissen ihrer Arbeit, dass serielle EKG-Aufzeichnungen durchgeführt werden sollten. Im Langzeit-EKG zeigten sich bei dieser Arbeit bei keinem Patienten höhergradige Herzrhythmusstörungen.

## 4.2.2 Labor

### 4.2.2.1 D-Dimere

Angesichts des hohen negativen prädiktiven Wertes bei geringer Spezifität liegt die Bedeutung der D-Dimer-Bestimmung im Ausschluss eines thromboembolischen Geschehens [34, 95, 195, 194], wobei zu beachten ist, dass die Lokalisation des Embolus einen Einfluss auf die Sensitivität hat, die von 93% bei mindestens segmentaler Lokalisation auf 50% bei subsegmentaler Lokalisation abfällt [31]. In die Beurteilung des

Ergebnisses des D-Dimer-Tests sollte immer die klinische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Thromboembolie mit eingehen [195].

Der negative prädiktive Wert liegt zwischen 88,5% bei Patienten mit hoher Vortest-Wahrscheinlichkeit und 99,5% bei Patienten mit niedriger Vortest-Wahrscheinlichkeit [42, 195].

Durch die Kombination von klinischer Wahrscheinlichkeit und D-Dimer-Bestimmung lässt sich die Häufigkeit von zusätzlicher Diagnostik vermindern. Bei Patienten mit niedriger Vortestwahrscheinlichkeit und negativen D-Dimeren kann eine Lungenembolie ohne weitere Diagnostik als ausgeschlossen gelten [87, 186].

Limitierend zu berücksichtigen ist, dass sich die hohe Sensitivität des D-Dimer-Tests überwiegend in Untersuchungen gezeigt hat, die nur ambulante Patienten in der Notaufnahme einschlossen, d. h. die Ergebnisse sind nicht ohne weiteres auf stationäre Bedingungen übertragbar.

Brotman et al. kamen zu dem Ergebnis, dass der D-Dimer-Test kaum oder gar nicht zwischen Patienten mit und ohne Thrombose unterscheiden hilft, wenn diese länger als drei Tage in stationärer Behandlung oder über 60 Jahre alt waren oder erhöhte CRP-Werte zeigten. Die Sensitivität des ELISA-Tests lag zwischen 89% (Patienten im Alter zwischen 45-60 Jahren) und 100% (Hospitalisierung <3 Tage), mit einem Abfall der Spezifität bis auf 12-13% bei Patienten, die länger als drei Tage hospitalisiert oder über 60 Jahre alt waren [14].

Erwartungsgemäß lagen sämtliche bestimmte D-Dimer-Werte unserer Patienten in einem Bereich, der für das Vorliegen einer thromboembolischen Erkrankung spricht. Somit liegt die Sensitivität des Tests für submassive Lungenembolien in unserem Kollektiv bei 100%.

#### 4.2.2.2 Troponin I

Im Gegensatz zu der D-Dimer-Bestimmung liegt in der Troponin-Bestimmung auch ein prognostischer Wert bei nachgewiesener Lungenembolie [44, 60, 92]. Ein positiver Wert hilft, Patienten mit erhöhtem Risiko für kardiogenen Schock, Reanimation und Tod zu identifizieren [44]. Auch der Ausschluß einer rechtsventrikulären Dysfunktion ist mittels negativem Troponin-Wert möglich [110].

Bei Giannitsis et al. zeigten jedoch nur 32% der Patienten mit massiver oder moderater Lungenembolie erhöhte Troponin-Werte [44].

Bei Yalamanchili et al. hatten 16% der Patienten mit Lungenembolie einen erhöhten Troponinwert, im Vergleich zu 3% ohne Lungenembolie. Die Mortalität bei den Lungenembolie-Patienten mit erhöhtem Troponin lag bei 33%, bei denen ohne Troponinanstieg bei 7% [204]. Zu beachten ist, dass bei dieser Arbeit ein Cutoff-Wert von 2,0 ng/mL verwendet wurde, für akute koronare Ereignisse liegt der Grenzwert des benutzten Test-Kits (Troponin I AxSYM) bei 0,84 ng/mL, so dass hier die Aussagekraft der Troponin-Bestimmung durch Erhöhung des Grenzwertes erhöht wurde.

Konstantinides et al. zeigten, dass auch das Ausmaß der Troponin-Erhöhung prognostischen Wert besitzt und negative Troponin-Werte einen hohen negativen prädiktiven Wert für „major adverse events“ (Tod, Notwendigkeit der Notfall-Thrombolyse, Katecholaminpflichtigkeit, Intubation, Reanimation) haben [92].

Zu beachten ist hierbei der teilweise verzögerte Anstieg der Troponin-Werte nach 6-12 Stunden [96].

Zusammenfassend ist die Studienlage derzeit derart, dass der negative prädiktive Wert der Troponin-Bestimmung von Bedeutung ist, wodurch Patienten ohne Troponin-Erhöhung als Niedrig-Risiko-Patienten identifiziert werden können. Dies ermöglicht sowohl für die Therapieplanung, als auch für den Grad der klinischen Überwachung (Intensivstation vs. Intermediate Care vs. Normalstation) eine Hilfestellung. Besonderer Vorteil der Risikostratifizierung mittels Troponin-Bestimmung ist die jederzeitige Verfügbarkeit und die Möglichkeit, eine echokardiographische Untersuchung zu unterlassen, wenn der Troponinwert nicht erhöht ist.

Bei schwieriger Indikationsstellung zur Thrombolyse kann ein erhöhter Troponin-Wert ein Baustein sein, der zugunsten der Thrombolyse spricht.

Die Notwendigkeit von wiederholten Troponin-Bestimmungen wird in einer Arbeit von Pruszczyk et al. deutlich, bei der alle Patienten, die während des stationären Aufenthaltes verstarben erhöhte Troponin-T-Werte hatten, diese Erhöhung bei einem Teil der Patienten jedoch erst durch wiederholte Messungen festgestellt wurde, nachdem der erst gemessene Wert nicht erhöht war [141]. Interessanterweise wurde bei dieser Arbeit ein Grenzwert von 0,01 ng/mL gewählt, im Gegensatz zu der oben zitierten Arbeit von Giannitis, in der Werte

ab 0,1 ng/mL als positiv gewertet wurden [44, 141].

Es verbleiben offenen Fragen: welche Grenzwerte sind zu wählen, welches ist der optimale Zeitpunkt für die Troponin-Bestimmung, sind wiederholte Bestimmungen sinnvoll, welche prognostischen Wert hat die Troponin-Bestimmung im Vergleich zur Echokardiographie [52]?

Beim vorliegenden Kollektiv wurde der Troponin-I-Wert bei 15 Patienten bestimmt, er war nur bei einem Patienten massiv erhöht (1,84 ng/mL), drei Patienten zeigten Werte  $>0,84$  ng/mL, vier Patienten Werte  $>0,5$  ng/mL, obwohl bei allen diesen Patienten echokardiographisch eine Rechtsherzbelastung nachgewiesen wurde. Zu berücksichtigen ist, dass keine sequentielle Troponin-Bestimmung erfolgte mit den oben angeführten limitierenden Folgen für die Wertigkeit eines negativen Testergebnisses.

#### 4.2.2.3 BNP

Die Bedeutung des Brain Natriuretic Peptides (BNP) und seines Prohormones in der Risikostratifizierung der Lungenembolie ist in der Literatur hinreichend belegt [98]. Da die Bestimmung dieses Wertes nicht zur Routine-Diagnostik des hiesigen Zentrallabors gehört, konnte in der vorliegenden Arbeit hierauf nicht eingegangen werden. Angesichts der Möglichkeit durch ein negatives Ergebnis bei der Bestimmung des BNP eine weitere Risikostratifizierung mittels Echokardiographie vermeiden zu können [11, 93, 96, 178], muss jedoch der Einsatz dieses Verfahrens für die Zukunft diskutiert werden.

#### 4.2.3 Echokardiographie

Die Echokardiographie hat im Management der Lungenembolie einen hohen Stellenwert im Hinblick auf

- (a) Risikoabschätzung in der Akutsituation
- (b) Verlaufskontrolle in der Akutsituation (Nachweis der Rückbildung oder Persistenz eines akuten Cor pulmonale) und
- (c) Verlaufskontrolle im Langzeitverlauf (Nachweis oder Ausschluss einer chronischen pulmonalen Hypertonie)

Auf die ersten beiden Punkte wird in diesem Kapitel eingegangen, der dritte Punkt wird an späterer Stelle diskutiert (Kapitel 4.5).

Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der Lungenembolie und der Rechtsherzbelastung. Prinzipiell ist von einer Kompromittierung des rechten Ventrikels ab einem Perfusionsausfall von 30% zu rechnen, allerdings besteht dabei eine große Variabilität [149, 201], so dass zur Beurteilung der rechtsventrikulären Dysfunktion die Echokardiographie unverzichtbar ist.

In einer Arbeit von Wolfe et al. konnte ein Perfusionsausfall von  $\geq 30\%$  eine rechtsventrikuläre Hypokinesie mit einer Sensitivität von 92% vorhersagen, das relative Risiko für eine rechtsventrikuläre Hypokinesie war 6,8 mal größer, als bei den Patienten mit einem Perfusionsausfall  $<30\%$ . Überdies kam es zum Auftreten von Lungenembolie-Rezidiven nur in der Gruppe der Patienten mit rechtsventrikulärer Hypokinesie, so dass deren Identifizierung Konsequenzen in Bezug auf Therapie und Überwachungsintensität haben kann [201].

40-70% der normotensiven Patienten mit Lungenembolie zeigen echokardiographisch Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion [177].

In einer Arbeit von Grifoni et al. hatten 31% der normotensiven Patienten mit akuter Lungenembolie echokardiographische Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion. Die Mortalität lag bei 5%, das Auftreten eines kardiogenen Schocks bei 10% während des stationären Aufenthaltes, wohingegen die Patienten ohne rechtsventrikuläre Belastung den stationären Aufenthalt alle ohne das Auftreten eines kardiogenen Schocks überlebten. Der negative prädiktive Wert der echokardiographisch nachgewiesenen normalen rechtsventrikulären Funktion bezüglich der Lungenembolie-assoziierten Mortalität lag bei 100% [60].

Im ICOPER-Register verdoppelte das Vorhandensein einer rechtsventrikulären Belastung die Mortalität bei den entsprechenden Patienten [57, 99].

Kasper et al. zeigten in einer prospektiven Arbeit, dass Patienten mit rechtsventrikulärer Belastung eine Krankenhausmortalität (Lungenembolie als Todesursache) von 13% aufweisen, im Vergleich zu 0,9% für Patienten ohne Rechtsherzbelastung. In dieser Studie war die rechtsventrikuläre Belastung neben dem kardiogenen Schock der einzige unabhängige Prädiktor für eine erhöhte Mortalität in der Akutphase der Lungenembolie.

Allerdings wurde bei 15% der Patienten in beiden Gruppen außer der Echokardiographie keine weitere Diagnostik zum Nachweis oder Ausschluss einer Lungenembolie durchgeführt und bei über 40% der Patienten mit Zeichen der rechtsventrikulären Dysfunktion war diese im Sinne einer chronischen Rechtsherzbelastung zu interpretieren. Die Krankenhausmortalität in der Gruppe der Patienten mit *akuter* Rechtsherzbelastung lag bei 23,5% (12 von 51), wobei hier keine Angaben über die Todesursache vorliegen und somit nicht klar ist, wie viele dieser Patienten an den Folgen der Lungenembolie verstorben sind [82].

In einer Arbeit von Ribeiro et al. ergab sich ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten mit verminderter rechtsventrikulärer Funktion: 14,3% der Patienten mit moderater bis schwerer rechtsventrikulärer Dysfunktion starben während des Klinikaufenthaltes, in der Gruppe ohne oder mit geringer rechtsventrikulärer Dysfunktion gab es in diesem Zeitraum keine Todesfälle [151].

In Abbildung 30 sind die Mortalitätsraten von Patienten mit oder ohne Rechtsherzbelastung aus vier großen Studien aufgezeigt.

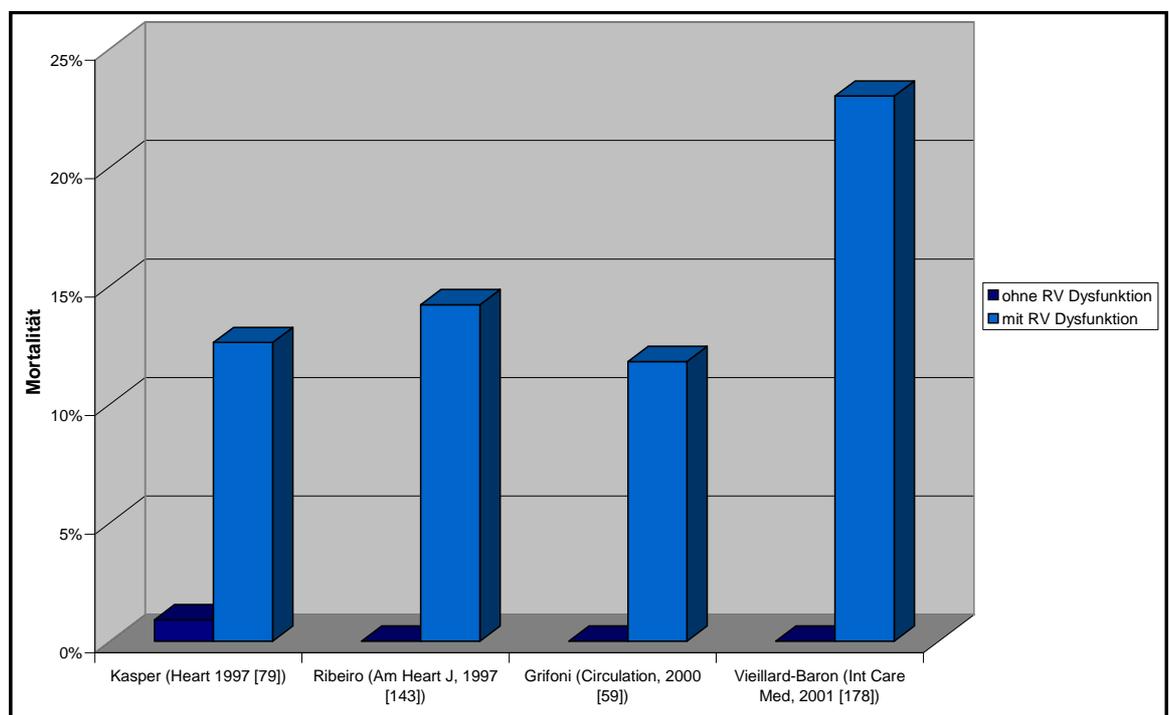


Abbildung 30: Rechtsventrikuläre Dysfunktion und Mortalität bei akuter Lungenembolie I: Dargestellt sind die Ergebnisse von 4 klinischen Studien mit insgesamt 811 eingeschlossenen Patienten. *RV* Rechter Ventrikel. Nach Konstantinides und Hasenfuß [93], ©Springer, mit freundlicher Genehmigung.

Aus Abbildung 31 wird ersichtlich, dass 91% der Patienten mit rechtsventrikulärer

Dysfunktion und initialer hämodynamischer Stabilität auch im Verlauf hämodynamisch stabil blieben. Von den sechs Patienten, die im Verlauf hämodynamisch instabil wurden, erhielten drei Patienten eine Notfall-Thrombolyse und überlebten, während die anderen drei Patienten keine Thrombolyse erhielten und verstarben [60].

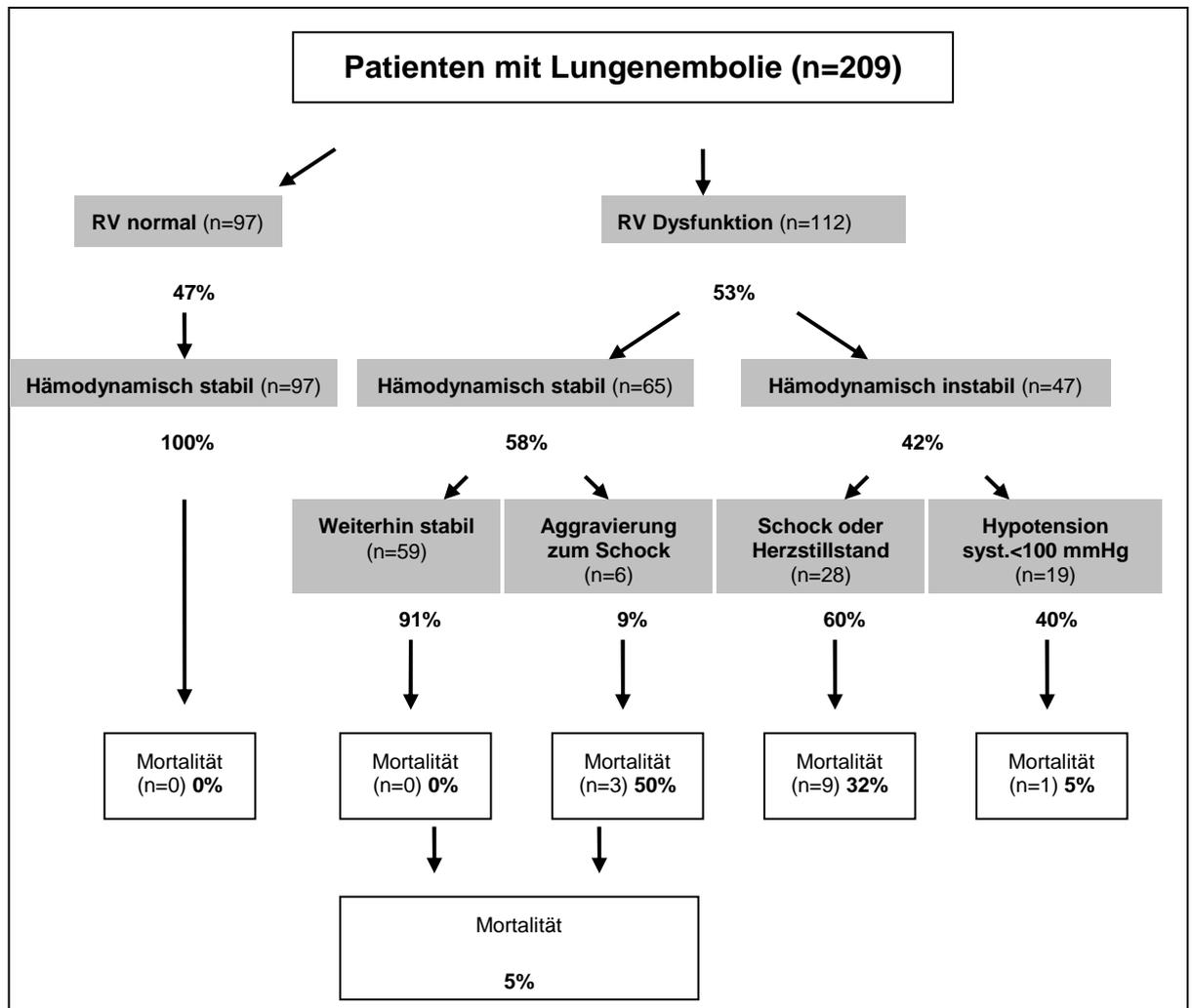


Abbildung 31: Rechtsventrikuläre Dysfunktion und Mortalität bei akuter Lungenembolie II: Studie von Grifoni et al. [60]. *RV* Rechter Ventrikel, *sys.* systolischer arterieller Blutdruck. Nach Wood [202], ©Springer, mit freundlicher Genehmigung.

Vieillard-Baron et al. führten eine retrospektive Studie durch, bei der die Inzidenz und der prognostische Wert eines akuten Cor pulmonale bei Patienten mit massiver Lungenembolie untersucht wurde. 61% der Patienten hatten echokardiographische Zeichen eines akuten Cor pulmonale, in dieser Gruppe lag die Mortalität bei 23%. Bei einer Analyse der Subgruppen ergab sich jedoch eine Mortalität von nur 3% bei Patienten mit akutem Cor pulmonale mit oder ohne hämodynamischer Instabilität, aber *ohne* metabolische Azidose. Demgegenüber lag die Mortalität bei den Patienten mit akutem Cor pulmonale und hämodynamischer Instabilität *mit* metabolischer Azidose bei 59%. In dieser Arbeit erwies

sich lediglich das Vorhandensein einer metabolischen Azidose als Prädiktor für eine erhöhte Mortalität, nicht jedoch die echokardiographischen Zeichen eines akuten Cor pulmonale. Limitierend ist die geringe Patientenzahl (<100) zu berücksichtigen [189].

In einer Arbeit von Pruszczyk et al. waren ein erhöhter Druckgradient über der Trikuspidalklappe, nicht jedoch ein erhöhter Quotient von rechtsventrikulärem zu linksventrikulärem Durchmesser mit einer erhöhten 15-Tages-Krankenhaus-Mortalität verbunden (Acht Patienten, die verstarben: Druckgradient  $57 \pm 4$  mm Hg, versus 56 Patienten, die überlebten: Druckgradient  $39,1 \pm 12$  mm Hg;  $p=0,019$  [141]).

Ten Wolde et al. [177] zeigten in einer Metaanalyse, dass die Akutmortalität der Patienten mit Rechtsherzbelastung im Vergleich zu Patienten ohne Rechtsherzbelastung ungefähr zweifach erhöht ist. In den sieben analysierten Studien und Registern mit insgesamt über 3000 Patienten lag bei 40-70% der Lungenembolie-Patienten eine rechtsventrikuläre Belastung vor. Allerdings machten die Autoren deutlich, dass die Rolle der Rechtsherzbelastung bei *normotensiven* Patienten anhand der vorliegenden Studien nicht eindeutig geklärt werden kann, da nur in zwei Studien explizit normotensive Patienten mit oder ohne Rechtsherzbelastung verglichen werden unter Ausschluss aller hämodynamisch instabilen Patienten [55, 60]. Bei diesen beiden Studien liegt die Spezifität des echokardiographischen Nachweises einer Rechtsherzbelastung für die Krankenhaus-Mortalität bei 56% bzw. 61%, der entsprechende positiver prädiktive Wert beträgt 4% bzw. 5%. Alle anderen Studien, die von ten Wolde et al. analysiert wurden, schlossen auch Patienten ein, die hämodynamisch instabil waren [57, 61, 82, 75, 151].

Aus den drei zuletzt zitierten Arbeiten wird deutlich, dass die Wertigkeit der Echokardiographie zur Risikostratifizierung und Verlaufsbeobachtung noch nicht eindeutig geklärt ist und dass nur die Zusammenschau verschiedener Symptome und Zeichen dem Kliniker erlauben, eine Risikoabschätzung zu unternehmen, an der sich weitere diagnostische und therapeutische Schritte orientieren.

Wacker et al. [190] beschrieben einen Score zur Quantifizierung der Rechtsherzbelastung bei Lungenembolie, in den vier Parameter (Größe rechter Ventrikel, Kinetik der freien Wand des rechten Ventrikels, Beweglichkeit des Septum interventrikulare, Größe des rechten Vorhofes) in drei Ausprägungen (Score 1-3) eingehen. Mit dem Gesamt-Score (Addition der vier Einzelscores dividiert durch vier, damit Werte von 1,0 bis 3,0 in Stufen von 0,25 möglich) ließen sich zuverlässig eine prognostisch relevante akute

Rechtsherzbelastung nachweisen und Patienten mit erhöhtem Überwachungs- und gegebenenfalls intensiviertem Therapiebedarf identifizieren. Ein Score  $\geq 2,5$  war hochsignifikant mit der Krankenhaussterblichkeit assoziiert (Mortalität 30%), wohingegen ein Score  $< 2,5$  eine gute Prognose erwarten ließ (Mortalität 0%). Da unsere Arbeit nicht prospektiv geplant wurde, konnte dieser Score nicht angewendet werden. Für die Zukunft ist jedoch die Etablierung dieses einfach zu erhebenden Scores (Zeitaufwand  $< 5$  Minuten, bettseitig durchführbar) sicher von Nutzen für die Erfassung von Hochrisikopatienten.

95% (33 von 35) unserer Patienten zeigten initial echokardiographische Zeichen der rechtsventrikulären Dysfunktion. Bei den restlichen Patienten zeigten sich später invasiv gemessen deutlich erhöhte pulmonalarterielle Druckwerte, so dass auch hier von einer Rechtsherzbelastung ausgegangen werden muss. Der Nachweis einer Rechtsherzbelastung war notwendige Voraussetzung zur Indikationsstellung der lokalen Thrombolyse. Damit verbunden war gleichzeitig eine intensivmedizinische Überwachung der Patienten für die ersten Tage. Eine klinische Verschlechterung mit der Notwendigkeit der Therapieeskalation (Katecholamine, Reanimation) trat bei keinem Patienten ein, keiner der Patienten verstarb an den Folgen der Lungenembolie. Insgesamt liegt in unserem Kollektiv die Rate an Komplikationen niedrig, obwohl es durch das Vorhandensein einer rechtsventrikulären Dysfunktion prinzipiell prädestiniert dafür ist. Unsere Ergebnisse sprechen dafür, dass ein Patient, bei dem die Lungenembolie bildgebend diagnostiziert wurde und der einer adäquaten Therapie zugeführt wird, ein geringes Risiko für einen ungünstigen klinischen Verlauf hat. Die fatalen Verläufe zeigten sich in unserer Klinik fast ausschließlich bei Patienten, die akut hämodynamisch instabil wurden, ohne dass zuvor die Diagnose einer Lungenembolie gestellt wurde.

Ein weiterer prognostisch relevanter Marker, der echokardiographisch erfasst werden kann, ist das Vorhandensein von intrakardialen Thromben. Im ICOPER-Register waren bei 3,7% der Patienten Rechtsherzthromben nachweisbar. Diese Patienten hatten eine signifikant höhere 14-Tages und 3-Monats-Mortalität, wobei in der Untergruppe der thrombolytisch behandelten Patienten diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede bestanden [183]. In unserem Kollektiv zeigte sich bei den lokal lysierten Patienten keine intrakardialen Thromben, unter den systemisch lysierten wurde bei zwei Patienten thrombotisches Material im rechten Vorhof nachgewiesen, beide verstarben.

Während des stationären Aufenthaltes erfolgte keine konsequente sequentielle echokardiographische Verlaufskontrolle, da zur Verlaufsbeurteilung die kontinuierliche

Messung des pulmonalarteriellen Druckes zur Verfügung stand. Allerdings erhielten 50% (23 von 46) der lokal lysierten Patienten vor Entlassung eine erneute echokardiographische Untersuchung, wobei lediglich drei Patienten noch Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion zeigten.

Meneveau et al. zeigten, dass die Reversibilität einer initialen Rechtsherzbelastung ein Marker für die Effektivität der Thrombolyse ist und mit einer Verminderung der Mortalität einhergeht [119].

Die Bedeutung der thrombolytischen Therapie für den Verlauf der rechtsventrikulären Belastung wurde von Goldhaber et al. bereits 1993 anhand einer randomisierten Studie dargelegt. Bei 39% der Patienten, die mit Alteplase behandelt wurden, besserte sich die rechtsventrikuläre Funktion innerhalb von 24 Stunden, im Vergleich zu 17% der Patienten, die ausschließlich mit Heparin behandelt wurden [55].

Konstantinides et al. zeigten, dass echokardiographische Zeichen der Rechtsherzbelastung unter thrombolytischer Therapie im Vergleich zu alleiniger Heparin-Therapie nach 12 Stunden signifikant deutlicher rückläufig waren, diese Unterschiede waren jedoch nach einer Woche nicht mehr nachweisbar [94].

Die Tatsache, dass nach thrombolytischer Therapie nur noch 3 von 23 echokardiographierten Patienten Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion zeigten, spricht - neben dem Verlauf des pulmonalarteriellen Druckes - indirekt für die Effektivität der thrombolytischen Behandlung.

#### 4.2.4 Thorax-CT

Das Spiral-CT hat sich als sicheres, effektives und kostengünstiges diagnostisches Mittel zum Nachweis und Ausschluss der Lungenembolie erwiesen [3, 72, 79, 135, 159, 187].

In der Arbeit von Pruszczyk et al. lag die Spezifität des Thorax-CT für die Diagnose einer zentralen Lungenembolie bei 100%, bei peripheren Lungenembolien reduzierte sich die Spezifität auf 90,1% [142].

Qanadli et al. erreichten für die Diagnose einer Lungenembolie mit Thorax-CT eine Sensitivität von 90%, eine Spezifität von 94%, einen positiven prädiktiven Wert von 90% und einen negativen prädiktiven Wert von 94% [143], bei einer systematischen

Literaturrecherche (1990-2004) von Quiroz et al. betrug der negative prädiktive Wert 99,1% [146].

Die subsegmentalen Gefäßabschnitte zeigen jedoch eine unzureichende Beurteilbarkeit im CT [155], wobei die klinische Signifikanz dieser Limitation noch nicht endgültig geklärt ist, auch wenn einzelne Studien belegen, dass es sicher ist, Patienten ohne Nachweis von Füllungsdefekten bis auf Segmentebene nicht antikoagulatorisch zu behandeln [59, 128, 175]. Bei diesen Arbeiten lag die Rate an thromboembolischen Ereignissen nach negativem Spiral-CT innerhalb von drei Monaten zwischen 0,5% und 1,8%.

Goodman et al. verglichen in ihrer Arbeit diese Zahlen mit Studien, die eine Lungenembolie über eine negative Angiographie ausschlossen und dabei in der Nachbeobachtungszeit (3-12 Monate) eine Thromboembolierate von 2,3% aufwiesen [59].

Eine Metaanalyse von Moores et al. [125] kam unter Berücksichtigung von 23 Studien mit insgesamt über 4600 Patienten zu dem Schluss, dass es sicher ist, Patienten mit negativem CT-Befund nicht zu antikoagulieren. In einem Drei-Monats-Zeitraum traten bei 1,4% dieser Patienten venöse thromboembolische Erkrankungen auf, bei 0,51% fatale Lungenembolien.

Zu beachten ist der Unterschied, den Musset et al. [128] im Vergleich von ambulanten und stationären Patienten nachwies: die 3-Monatsrate für Thromboembolien nach negativem Spiral-CT lag bei ambulanten Patienten bei 0,8%, bei stationären bei 4,8%. Patienten mit ausschließlich subsegmentalen Füllungsdefekten (n=12) machten nur 1,5% der Studienpopulation und 3,3% der Patienten mit nachgewiesener Lungenembolie aus. Diese zwölf Patienten erhielten keine Antikoagulation und entwickelten im Verlauf kein thromboembolisches Ereignis.

Eine Limitation des Thorax-CT sind die Raten an nicht beweiskräftigen Ergebnissen, die bei 9,1% liegen und eine weitere diagnostische Aufarbeitung (Angiographie, Beinvenen-Doppler) nach sich ziehen [128]. Die PIOPED II-Studie empfiehlt eine Kombination aus CT-Angiographie und CT-Venographie [174].

In einer Studie von Anderson et al. wurde bei nur 0,5% der Patienten, bei denen mittels CT-Thorax und Duplexsonographie der Beinvenen eine venöse Thromboembolie ausgeschlossen wurde im Verlauf (3 Monate) die Diagnose einer venösen Thromboembolie gestellt [3].

Durch die verbesserte Sensitivität der Mehrzeilen-CTs erübrigt sich die Kombination mehrerer bildgebender Verfahren [135]. In der Christopher Studie betrug das 3-Monats-Risiko für eine venöse Thromboembolie bei Personen, die aufgrund eines negativen Mehrzeilen-CT nicht antikoaguliert wurden 1,3 % [186].

Alter und Geschlecht des Patienten haben keinen entscheidenden Einfluss auf die Aussagekraft des Spiral-CT bei der Diagnose der Lungenembolie [169.].

Die genaue Erfassung des Perfusionsausfalles mittels eines Index, der von Qanadli et al. erstmals beschrieben wurde [144] erlaubt es, eine Risikostratifizierung anhand des CT vorzunehmen. Wu et al. zeigten, dass ein Cutoff-Wert von 60% in der Lage ist, 98% der Patienten zu identifizieren, die überlebten und 83% der Patienten, die während der Akutphase verstarben [203].

Ein weiterer Nutzen des Thorax-CT ist die Möglichkeit, eine alternative Diagnose zu stellen, wenn keine Lungenembolie nachweisbar ist. Dieser Vorteil ist insbesondere gegenüber der Szintigraphie von Bedeutung, bei der andere kardiopulmonale Erkrankungen zu Perfusions- und Ventilationsausfällen führen und damit zur falsch-positiven Interpretation führen [167].

Die Wertigkeit des CT zur Diagnose der Lungenembolie war nicht Gegenstand dieser Arbeit. Die Nachauswertung des CT erfolgte jedoch, um Zeichen der Rechtsherzbelastung zu quantifizieren (s. Kapitel 2.5.5.2). Bei der Ausmessung der Herzhöhlen wurde die Schicht herangezogen, in der das Herz in der größten Ausdehnung dargestellt war. Eine Standardisierung der Schnitte erfolgte nicht, es wurde keine Rekonstruktion zum Erhalt eines Vier-Kammer-Blickes durchgeführt, in welcher eine Vergrößerung des rechten Ventrikels ein Prädiktor für einen ungünstigen klinischen Verlauf ist [145, 160]. Wintersperger et al. zeigten jedoch, dass auch bei nicht-rekonstruierten Schnitten der Quotient der Fläche und der Breite des rechten Ventrikels zum linken Ventrikel eine signifikante Korrelation mit dem Ausmaß der Lungenembolie zeigt, sie zogen jedoch keine echokardiographischen Parameter zum Vergleich heran [200].

Ein Vergleichskollektiv von Patienten ohne echokardiographischen Zeichen der Rechtsherzbelastung stand uns nicht zur Verfügung, so dass wir aus der vorliegenden Arbeit keine Aussagen über die Wertigkeit des Thorax-CT zur Erfassung der Rechtsherzbelastung machen können.

#### 4.2.5 Duplexsonographie der Beinvenen

Klinische Zeichen einer Beinvenenthrombose bestanden bei 27% der Patienten, eine duplexsonographisch nachgewiesene Beinvenenthrombose lag dagegen bei 54% der Patienten vor. Dies unterstreicht die unzureichende Sensitivität der klinischen Untersuchung. Die Wertigkeit der Ultraschalluntersuchung in der Diagnose einer Beinvenenthrombose war Gegenstand zahlreicher Studien in den vergangenen Jahren. Die Ergebnisse dieser Studien führten dazu, dass der Kompressions-Ultraschall die ascendierende Phlebographie als Standarddiagnostikum abgelöst hat [206]. Ein Problem der Methode ist die untersucherabhängige Sensitivität v. a. im Bereich der Unterschenkelvenen. Isolierte Unterschenkelvenenthrombosen sind für ca. 20% aller symptomatischen Thrombosen verantwortlich, ungefähr 25% davon ascendieren im Verlauf von 2 Wochen in die proximalen Gefäßabschnitte [83]. Angesichts der großen Zahl an Ultraschalluntersuchungen der Venen und des kleinen Anteils positiver Ergebnisse, geraten diagnostische Strategien mit kombinierten Ansätzen (klinischer Score, D-Dimere, Ultraschall) zunehmend in den Blickpunkt [206].

Der Ausschluss einer tiefen Beinvenenthrombose spielt auch in der Diagnostik der Lungenembolie eine Rolle. Bei Patienten mit niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit für eine Lungenembolie und negativem Thorax-CT-Befund kann bei duplexsonographischem Nachweis einer Beinvenenthrombose die Diagnose einer Lungenembolie angenommen werden, bei negativem Dopplersonographie-Befund gilt sie als ausgeschlossen [40].

Die Inzidenz von asymptomatischen Lungenembolien bei Patienten mit Beinvenenthrombose liegt zwischen 30% und 50% [118, 129].

Lusiani et al. konnten keine Korrelation zwischen sonographisch erfasster Ausdehnung und Beschaffenheit der Thrombose und dem Embolierisiko nachweisen [112].

Der Nachweis einer Beinvenenthrombose in seiner Bedeutung als Risikofaktor für einen rezidivierenden Verlauf ist in der Literatur nicht geklärt.

Der Anteil der gleichzeitig bestehenden Beinvenenthrombosen in unserem Patientenkollektiv ist nahezu identisch mit Zahlen aus dem ICOPER-Register [57].

### **4.3 Therapie**

#### 4.3.1 Thrombolyse

Bis zum Jahr 2001 wurden insgesamt 9 randomisierte Studien durchgeführt, die Thrombolyse versus Heparin testeten, insgesamt lag die Patientenzahl unter 500, nur zwei dieser Studien schlossen mehr als 100 Patienten ein [47]. Mit der Studie von Konstantinides et al. (MAPPET-3, [90]) liegt die derzeit größte randomisierte Studie mit 256 eingeschlossenen Patienten vor.

In MAPPET-3 wurde der kombinierte Endpunkt aus Mortalität oder klinischer Verschlechterung mit der Notwendigkeit der Therapieeskalation (Katecholamingabe, sekundäre Thrombolyse, Intubation, Reanimation, Embolektomie, Katheterfragmentierung) in der Heparin-Gruppe signifikant häufiger erreicht, als in der Thrombolyse-Gruppe, eine Reduktion der Mortalität durch die Thrombolyse konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Die Krankenhaus-Mortalität war in beiden Gruppen auffallend gering (3,4% in Alteplase-Gruppe, 2,2 % in Heparin-Gruppe), die Rate der Rezidive und der Blutungen unterschied sich nicht signifikant [90]. Bei den nicht-lysierten Patienten trat jedoch signifikant häufiger eine klinische Verschlechterung mit der Notwendigkeit der Therapieeskalation auf (s. Abbildung 32).

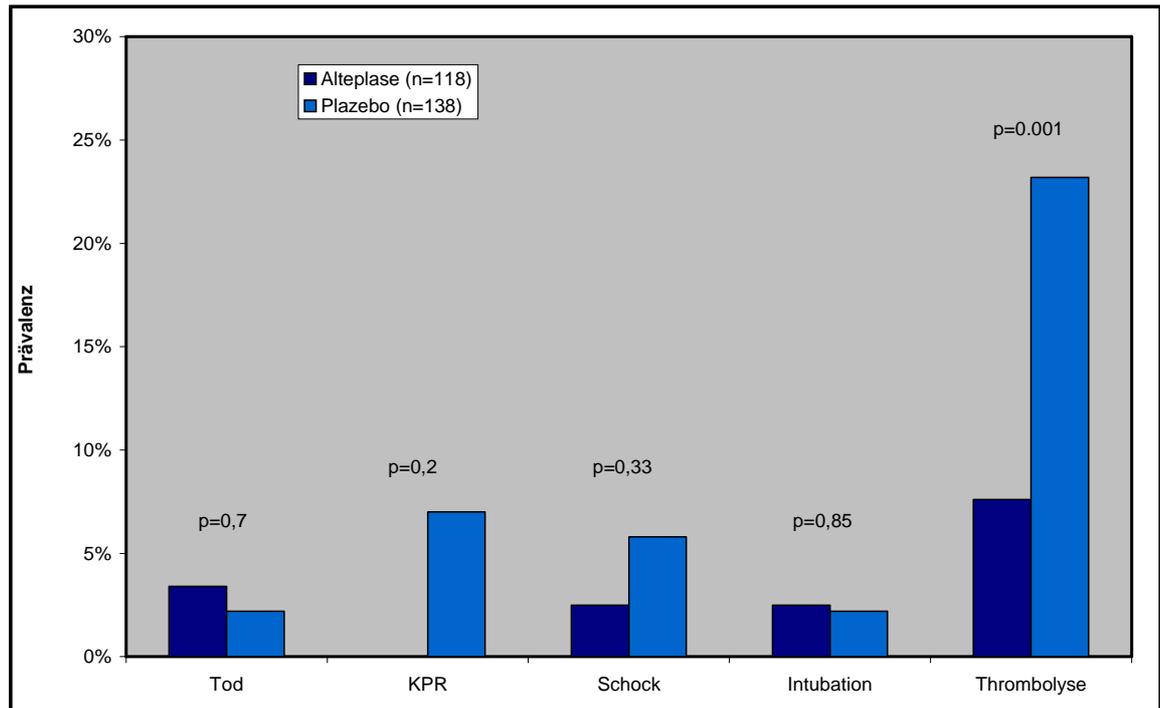


Abbildung 32: Rechtsventrikuläre Dysfunktion und Mortalität III: Klinischer Verlauf hämodynamisch stabiler Patienten mit Lungenembolie und Rechtsherzbelastung in MAPPET-3. KPR Kardiopulmonale Reanimation. Nach Konstantinides und Hasenfuß [93], ©Springer, mit freundlicher Genehmigung.

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2002, die neun randomisierte Studien mit insgesamt 461 Patienten berücksichtigt, kommen Agnelli et al. zu dem Schluss, dass durch thrombolytische Therapie eine signifikante Reduktion von Mortalität und Rezidivrate erreicht wird, allerdings nur wenn Mortalität und Rezidivrate gemeinsam analysiert wurden. Hier zeigte sich außerdem, dass Studien, die Urokinase oder Streptokinase als Thrombolytikum verwendeten, im Vergleich zu Studien, bei denen Alteplase verwendet wurde, eine signifikant höhere Mortalität und Zahl von Blutungskomplikationen mit sich brachten [1].

Thabut et al. führten im gleichen Jahr eine Metaanalyse durch, die exakt dieselben Studien heranzieht, jedoch keine signifikante Reduktion von Mortalität und Rezidivrate für die thrombolytisch behandelten Patienten ergab. Eine gemeinsame Analyse beider Parameter wurde nicht durchgeführt [179].

Wan et al. kommen in einer anderen Metaanalyse aus dem Jahr 2004 über elf Studien mit insgesamt 748 Patienten zu dem Ergebnis einer nicht-signifikanten Reduktion von Mortalität oder Rezidivrate, sowie einer nicht-signifikanten Steigerung von größeren Blutungen und einer signifikanten Steigerung von kleineren Blutungen (s. Tabelle 19). Eine signifikante Senkung der Mortalität oder Rezidivrate zeigte sich lediglich in den

Studien, die hämodynamisch instabile Patienten einschlossen (9,4% bei thrombolytischer Therapie versus 19% bei Heparin-Therapie). Bezüglich der hämodynamisch stabilen Patienten mit Rechtsherzbelastung konnte anhand der vorliegenden Daten keine Aussage gemacht werden, da die Mehrzahl der Studien keine Angabe über die Anzahl dieser Patienten machte [191].

Tabelle 19: Ergebnisse der Metaanalyse von Wan et al. [191]. LAE Lungenarterienembolie, OR Odds ratio

<i>Outcome</i>	<i>Thrombolyse n/N (%)</i>	<i>Heparin n/N (%)</i>	<i>OR (95% KI)</i>
<i>LAE-Rezidiv oder Tod</i>	25/374 (6,7)	36/374 (9,6)	0,67 (0,40-1,12)
<i>LAE-Rezidiv</i>	10/374 (2,7)	16/374 (4,3)	0,67 (0,33-1,37)
<i>Tod</i>	16/374 (4,3)	22/374 (5,9)	0,70 (0,37-1,30)
<i>Größere Blutungen</i>	34/374 (9,1)	23/374 (6,1)	1,42 (0,81-2,46)
<i>Kleinere Blutungen</i>	53/233 (22,7)	22/221 (10,0)	2,63 (1,53-4,54)
<i>Intrakranielle Blutungen</i>	2/374 (0,5)	1/374 (0,3)	1,04-3,04)

Die drei genannten Metaanalysen berücksichtigen die gleichen Arbeiten [27, 55, 76, 94, 106, 113, 114, 180, 182], wobei bei Wan et al. zwei zusätzliche Arbeiten aufgenommen wurden [32, 90].

Allen drei Analysen gemeinsam ist die geringe Patientenzahl. Bei der Etablierung der Thrombolyse bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt zeigte sich erst nach Einschluss von mehreren Tausend Patienten der Nutzen dieser Therapie [103]. Des Weiteren gelten die grundlegenden Limitationen einer Metaanalyse, in den genannten Arbeiten u. a. auch die fehlende Möglichkeit, Patientencharakteristika zu identifizieren, die einen gesteigerten Nutzen oder ein erhöhtes Risiko vorhersagen könnten.

Eine Reduktion der Alteplase-Dosis auf einen Bolus von 0,6mg/kg/15min (maximal 50 mg) zeigt keine Unterschiede zur 2-h-Administration von 100 mg Alteplase [53].

Eine zweimalige Bolusgabe von 10 IE Reteplase im Abstand von 30 Minuten zeigte sich als gleichwertig mit dem üblichen Alteplase-Regime [176].

In einem Vergleich von Urokinase mit Alteplase zeigte sich, dass sich die hämodynamischen Parameter (pulmonalarterieller Druck, Herzindex und totaler pulmonaler Widerstand) in der Alteplase-Gruppe schneller verbesserten, nach 12 Stunden jedoch diese Unterschiede nicht mehr signifikant waren [121].

Daniels et al. konnten eine inverse Beziehung zwischen Dauer der Symptomatik und Änderungen der szintigraphisch bestimmten Reperfusion und der angiographisch nachgewiesenen Gerinnselauflösung nach Thrombolyse feststellen [29].

Zuletzt ergaben sich Hinweise, dass Männer in Bezug auf Überleben und Rezidivhäufigkeit möglicherweise stärker von einer thrombolytischen Therapie profitieren und seltener Blutungskomplikationen erleiden [43].

Die spezifische Frage, ob eine lokal, d. h. intrapulmonal, verabreichte Thrombolyse verglichen mit einer systemischen Thrombolyse in Bezug auf Effektivität und Sicherheit äquivalent oder sogar überlegen ist, ist anhand der Studienlage im gleichen Maße unbeantwortet, wie die Frage nach der prinzipiellen Indikation einer Thrombolyse bei submassiver Lungenembolie. Verstraete et al. [188] zeigten, dass die intrapulmonale Lyse keinen signifikanten Unterschied bezüglich Effektivität und Sicherheit ergab. Molina et al. [124] und González-Juanatey et al. [58] kamen zu übereinstimmenden Ergebnissen. In den drei genannten Studien wurden insgesamt nur 63 Patienten behandelt, so dass unsere Arbeit mit insgesamt 46 lokal lysierten Patienten eine vergleichsweise große Patientenzahl aufweist.

Die Kombination von mechanischer Fragmentierung und begleitender intrapulmonaler medikamentöser Lyse gehört ebenfalls zu den Therapieoptionen, die einer weiteren Evaluation bedürfen [127, 185, 205]. De Gregorio et al. veröffentlichten 2002 eine Arbeit zur kombinierten mechanischen und enzymatischen Thrombolyse. Dabei wurde intrapulmonal Alteplase oder Urokinase als Bolus verabreicht und anschließend eine mechanische Fragmentierung mit dem liegenden Katheter durchgeführt, gefolgt von einer Dauerinfusion mit Alteplase oder Urokinase. Die bei dieser Studie durchgeführten Thrombolyse-Regime ähneln dem unsrigen, allerdings unterscheidet sich das Patientenkollektiv deutlich, da bei De Gregorio nahezu 40% der Patienten hämodynamisch instabil waren. Von 59 Patienten verstarben drei, der mittlere pulmonalarterielle Druck sank von 42,1 mm Hg auf 21,8 mm Hg. Kein Patient erlitt eine größere Blutung, 13,5% der Patienten entwickelten ein Hämatom an der Punktionsstelle ohne Notwendigkeit einer spezifischen Behandlung, interventionsbedingte Komplikationen traten nicht auf [30].

Da die Diagnose der Lungenembolie zunehmend computertomographisch gestellt wird und der angiographische Nachweis immer mehr in den Hintergrund rückt, ist die intrapulmonale Thrombolyse mit einer einzig durch die Therapie begründeten Invasivität

verbunden. Dies mag ein Grund dafür sein, dass seit der Studie von Verstraete et al. das Interesse an kathetergestützten intrapulmonalen Lyseverfahren rückläufig war. Beachtenswert ist jedoch auch der Vorteil des hämodynamischen Monitoring, das während der Durchführung einer intrapulmonalen Thrombolyse möglich ist, wodurch Dosis und Dauer der Lyse individuell angepasst werden können.

Schmitz-Rode et al. zeigten in einer experimentellen Arbeit, dass sich proximal eines okkludierenden Embolus ein Vortex bildet, der dazu führt, dass die injizierte Flüssigkeit (in diesem Fall Kontrastmittel, bei therapeutischem Vorgehen das Thrombolytikum) nur einen geringen Kontakt zum Embolus hat und frühzeitig in nicht-okkludierte ipsi- und kontralaterale Anteile des pulmonalarteriellen Stromgebietes abgespült wird [158]. Durch die Platzierung des Fountain-Katheters direkt in den Embolus kann der Mechanismus der Vortexbildung umgangen werden. So entstehen effektive Konzentrationen des Thrombolytikums an der Stelle des Embolus.

Bezüglich der Wahl des Thrombolytikums und des Dosisregimes weicht unser Vorgehen insofern von in der Literatur dargestellten Regimes ab, als wir eine Kombination von Alteplase-Bolus und Urokinase-Dauerinfusion verwandten. Für die Akutlyse wurde mit dem Medikament Alteplase ein Fibrinolytikum gewählt, das eine hohe Fibrinspezifität aufweist und somit eine rasche Thrombolyse vor Ort gewährleistet. Die anschließende Dauerinfusion mit Urokinase gründete sich auf die bestehende Datenlage, die für dieses Medikament bezüglich der lokalen Lyse fundierter ist.

In unserer Arbeit zeigte sich bei den lokal lysierten Patienten keine Akut-Mortalität (0 von 46), eine geringe Zahl an Blutungen (größere Blutungen 1 von 46, keine intrakraniellen Blutungen) und keine interventionsbedingten Komplikationen. Dies unterstreicht die Effektivität und Sicherheit der lokal verabreichten Thrombolyse bei einem sorgfältig selektionierten Patientenkollektiv unter Beachtung der Kontraindikationen für eine Thrombolyse.

In unserer Arbeit zeigten die Patienten mit akuterem Verlauf (Dauer der Symptomatik  $\leq 7$  Tage) ein besseres Ansprechen auf die Therapie, als die Patienten mit einem subakuten oder chronischen Verlauf (Dauer der Symptomatik  $>7$  Tage). Bei der individuellen Entscheidung für oder gegen eine thrombolytische Behandlung sollte dies in die Überlegungen einbezogen werden.

Durch die Dauer der Thrombolyse erhöhte sich die Zahl der Blutungskomplikationen, die

einzig größere Blutung trat bei einem Patienten auf, der für >15 Stunden eine Dauerinfusion mit Urokinase erhielt. Zudem zeigte sich, dass der Effekt der Thrombolyse, gemessen am Verlauf der pulmonalarteriellen Druckwerte, in den ersten fünf Stunden am größten ist und danach abnimmt. Die Patienten, die nach erfolgter 5-stündiger Dauerinfusion mit Urokinase aufgrund von persistierend erhöhten pulmonalarteriellen Druckwerten weitere Urokinase-Zyklen erhielten, reagierten darauf mit einem relativ geringen Druckabfall. In Anbetracht dieser Ergebnisse muss eine Entscheidung zur Ausdehnung der Lyse-Therapie auf mehr als 5 Stunden kritisch hinterfragt werden. Beachtenswert ist in diesem Zusammenhang die kürzere Dauerinfusion mit Urokinase bei den Patienten, die mit einem Fountain-Katheter behandelt wurden.

#### 4.3.2 Heparin / Phenprocoumon

Die alleinige oder der Thrombolyse nachfolgende Antikoagulation mit Heparin und Phenprocoumon ist unbestrittener Therapiestandard bei der Behandlung der venösen Thromboembolie. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv wurde durchgängig im Anschluss an die Thrombolyse unfractioniertes intravenös verabreichtes Heparin gegeben. Das Erreichen und die Kontrolle des Zielwertes (PTT 1,5-2-fach vom Ausgangswert) wurde bei dieser Arbeit nicht untersucht, da die Ziel-PTT jedoch auch unter Studienbedingungen nicht bei allen Patienten erreicht wird, ist der Vorteil bzw. zumindest die Gleichwertigkeit der Gabe von niedermolekularem Heparin zu berücksichtigen [9, 17, 147, 164, 165]. Niedermolekulare Heparine haben auch den Vorteil, dass bei Patienten mit niedrigem Risiko eine ambulante Durchführung möglich ist, die die Verweildauer im Krankenhaus und damit Kosten mindert [17].

Die überlappende Behandlung zeigt sich der alleinigen Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten überlegen, was das Auftreten von symptomatischen und asymptomatischen Rezidiven angeht [13].

## 4.4 Akutverlauf

### 4.4.1 Häodynamische Parameter

Die Effektivität der lokalen thrombolytischen Therapie ist anhand des Verlaufs des pulmonalarteriellen Druckes vor, während und nach Applikation der thrombolytischen Medikamente ersichtlich.

Bei Konstantinides et al. war der Abfall der pulmonalarteriellen Druckwerte in der Gruppe der Patienten, die mit Alteplase behandelt wurden signifikant höher, als bei den mit Heparin behandelten Patienten [94]. Der systolische pulmonalarterielle Druck sank zwölf Stunden nach Beginn der Therapie von  $56 \pm 20$  auf  $37 \pm 21$  mm Hg und damit in einem fast identischen Ausmaß, wie dies im vorliegenden Kollektiv der Fall war.

In der PAIMS-2-Studie zeigte sich ein Abfall des mittleren pulmonalarteriellen Druckes von  $30,2 \pm 7,8$  mm Hg auf  $21,4 \pm 6,7$  mm Hg [27]. In unserer Arbeit fiel der mittlere pulmonalarterielle Druck von  $33 \pm 11$  mm Hg auf  $22 \pm 7$  mm Hg ab.

Bei González-Juanatey et al. [58] kam es 48 Stunden nach Therapiebeginn zu einer Reduktion des durchschnittlichen PAS von 50,5 mm Hg auf 33,8 mm Hg, des PAD von 27 mm Hg auf 18,1 mm Hg und des PAM von 35,8 mm Hg auf 24,8 mm Hg. Bezüglich des prozentualen Abfalls sind diese Daten für PAS (33% vs. 38% bei uns) und PAM (31% vs. 35% bei uns) mit den unsrigen vergleichbar, Abweichungen bestehen bezüglich des PAD (33% vs. 21% bei uns).

Verstraete et al. behandelten 19 Patienten intrapulmonal und 15 Patienten intravenös mit Alteplase [188]. Bei dieser Arbeit konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des häodynamischen Verlaufes zwischen intrapulmonaler und intravenöser Thrombolyse nachgewiesen werden. In der Gruppe der lokal lysierten Patienten fiel der mittlere pulmonalarterielle Druck von  $31 \pm 7$  mm Hg auf  $22 \pm 6$  mm Hg nach 50 mg Alteplase (10 mg Bolus gefolgt von 20 mg/h über 2 h) und auf  $18 \pm 7$  mm Hg nach weiteren 50 mg Alteplase. Die pulmonalarteriellen Druckwerte vor Lyse bei unseren Patienten sind vergleichbar mit denen der hier zitierten Arbeit. Die Ergebnisse von Verstraete nach einem Zyklus Alteplase entsprechen den Werten bei uns am Ende der Lyse. Nach dem zweiten Zyklus Alteplase liegen die Werte bei Verstraete niedriger, als in unserer Arbeit.

Der Verlauf der pulmonalarteriellen Druckwerte bei unseren lokal lysierten Patienten ist somit mit dem von lokal und systemisch lysierten Patienten der Literatur vergleichbar.

Betrachtet man die Patienten, die mit dem Fountain-Katheter-System behandelt wurden, so zeigte sich, dass der Abfall des pulmonalarteriellen Druckes direkt nach Bolusgabe des Thrombolytikums zu Beginn der Lyse einen mittleren Abfall um  $9,7 \pm 10,6$  mm Hg /  $1,3 \pm 5,4$  mm Hg /  $4,1 \pm 5,7$  mm Hg (PAS / PAD / PAM) ergab. Im Vergleich dazu betrug der entsprechende Abfall in der Nicht-Fountain-Gruppe  $2,7 \pm 8,2$  mm Hg /  $2,4 \pm 7,7$  mm Hg /  $1,2 \pm 3,7$  mm Hg ( $p=0,05$ ). Diese Unterschiede näherten sich bereits nach dem ersten Zyklus der Urokinase-Infusion (5-6 Stunden) an, zum Zeitpunkt des Schleusenzuges hatten sich die beiden Gruppen aneinander angeglichen. Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass das Fountain-Katheter-System durch direkte Infiltration des Embolus zu einer schnelleren Drucksenkung in der Pulmonalis-Strombahn führt, was angesichts der pathophysiologischen Vorgänge mit drohendem akuten Rechtsherzversagen von Bedeutung für den klinischen Verlauf des Patienten sein kann. Da jedoch beide Gruppen einen außerordentlich positiven klinischen Verlauf zeigen, kann die Hypothese, dass Patienten mit hohem Risiko für einen ungünstigen Verlauf durch schnellere Senkung des pulmonalarteriellen Druckes besonders profitieren, durch die vorliegende Arbeit nicht bewiesen werden.

Bei den Patienten mit akutem Verlauf zeigte sich unter thrombolytischer Therapie ein stärkerer Abfall der pulmonalarteriellen Druckwerte, als bei Patienten mit subakutem und chronischem Verlauf. Diese Tatsache sollte in die Therapieplanung eingehen.

#### 4.4.2 Komplikationen

##### *4.4.2.1 Interventionsbedingte Komplikationen*

Ein möglicher Nachteil einer intrapulmonal applizierten Thrombolyse ist die Invasivität, die naturgemäß komplikationsträchtiger ist, als ein nicht-invasives Vorgehen. Das Fehlen von interventionsbedingten Komplikationen in unserem Patientenkollektiv liefert einen klaren Hinweis, dass dieser mögliche Nachteil bei sorgfältiger Vorgehensweise nicht eintreten muss. Eine der wenigen Studien der letzten 20 Jahre zur lokalen Lyse bei Lungenembolie von Verstraete et al. [188] zeigte ebenfalls keine Komplikationen, die auf die Intervention zurückzuführen waren. Bei dieser Studie wurden nur 19 Patienten der intrapulmonalen Lyse zugeführt. Die mehr als doppelt so große Zahl in der vorliegenden Arbeit bestätigt und bestärkt diese Ergebnisse.

Insbesondere ist hervorzuheben, dass es zu keinem Abbruch der Urokinase-Dauerinfusion aufgrund von Blutungen an der Punktionsstelle gekommen ist. Bei Goldhaber et al. war dies bei bis zu 22% der Patienten, die mit Urokinase lysiert wurden der Fall [56]. Mikkola et al. zeigten in einem Review über fünf Thrombolyse-Studien von Goldhaber, dass ca. 50% der Blutungen an der Punktionsstelle des Angiographiekatheters auftraten und dass Patienten, die angiographiert wurden, ein fünffach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Blutungskomplikation haben [122]. Bei Meneveau et al. waren elf von 24 größeren Blutungen im Zusammenhang mit der Durchführung einer Angiographie aufgetreten [119]. Bei Hamel et al. ereigneten sich drei von zehn Blutungen im Bereich der Punktionsstelle [64].

Bei unserem Vorgehen verbleibt der Katheter während der Applikation der Thrombolyse in situ und wird erst in sicherem Abstand nach Beendigung derselben entfernt. Dies führt offensichtlich zu einer klaren Reduktion des Blutungsrisikos. Theoretisch erhöhen sich durch den Verbleib des Katheters in situ über die gesamte Dauer der Thrombolyse andere Komplikationsmöglichkeiten, wie Thrombophlebitis / Thrombose und lokale oder systemische Infektionen. Auch diese Komplikationen sind in unserem Patientenkollektiv nicht aufgetreten.

#### *4.4.2.2 Allergische Reaktionen*

Bei keinem Patienten wurde eine allergische Reaktion nach Gabe des Thrombolytikums dokumentiert. Diese Komplikation wäre bevorzugt unter Streptokinase und Urokinase zu erwarten, für Alteplase gibt es keine Hinweise auf gehäufte allergische Reaktionen. In einer Studie von Goldhaber et al. traten bei sechs von 23 Patienten allergische Reaktionen auf Urokinase und bei einem von 22 Patienten auf Alteplase auf [56].

#### *4.4.2.3 Blutungen*

Blutungen in Folge der Gabe eines Thrombolytikums sind die häufigste Komplikation dieser Therapie. Intrakranielle Blutungen sind potentiell lebensbedrohlich und drohen, den betroffenen Patienten dauerhaft in seiner intellektuellen und körperlichen Leistungsfähigkeit zu beeinträchtigen.

Bei Konstantinides et al. (MAPPET-3) zeigte sich bei insgesamt niedriger Blutungsrate kein signifikanter Unterschied im Auftreten von größeren Blutungen bei Patienten mit oder ohne thrombolytischer Therapie mit Alteplase [90].

Bei Verstraete et al. traten bei vier von 34 Patienten, die mit Alteplase intravenös oder intrapulmonal lysiert wurden, größere Blutungen auf, jedoch keine intrakraniellen Blutungen [188].

In einer retrospektiven Kohortenstudie von Hamel et al. lag die Blutungsrate bei den mit Alteplase lysierten Patienten bei 15,6% (nicht-lysierte Patienten: 0%), wobei 9,4% eine größere Blutung und 4,7% eine intrakranielle Blutung erlitten und 3,1% an der Blutung verstarben. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag hier bei  $72 \pm 12$  Jahren, die drei Patienten mit intrakranieller Blutung waren 91, 85 und 58 Jahre alt [64].

In einer Metaanalyse werteten Kanter et al. Daten von fünf Thrombolyse-Studien mit Alteplase aus, die unter Leitung von Goldhaber durchgeführt wurden. Die Häufigkeit für intrakranielle Blutungen lag bei 1,9% (6 von 312 Patienten), wobei 2 dieser Blutungen letal waren. Die Patienten, die eine intrakranielle Blutung erlitten, hatten signifikant höhere diastolische Blutdruckwerte ( $90,3 \pm 15,1$  mm Hg versus  $77,6 \pm 10,9$  mm Hg), außerdem waren sie älter - kein Patient unter 55 Jahren erlitt eine intrakranielle Blutung - wobei hier keine statistische Signifikanz erreicht wurde. Zwei der Patienten, die eine intrakranielle Blutung erlitten, wurden unter Verletzung des Studienprotokolls in die Thrombolyse-Gruppe aufgenommen, obwohl bei ihnen vorbestehende cerebrale Erkrankungen bekannt waren [80].

In einem Review über die gleichen im Absatz zuvor genannten Studien, kamen Mikkola et al. zu dem Ergebnis, dass Patienten älter als 70 Jahre ein vierfach erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen haben, im Vergleich zu Patienten unter 50 Jahren. Mit jedem Lebensjahr steigt das Blutungsrisiko um 4% [122].

Dalen errechnete anhand von 14 Studien, die Alteplase als Thrombolytikum verwendeten, eine Inzidenz von 2,1% an intrakraniellen Blutungen (12 von 559 Patienten), wobei 75% dieser Blutungen fatal waren [26].

Jerjes-Sanchez et al. berichteten über eine Blutungsrate nach kurzer hochdosierter Streptokinase-Lyse von 2% ohne Auftreten von intrakraniellen Blutungen [75]. Bei diesem Patientenkollektiv lag das durchschnittliche Alter bei  $47,3 \pm 15,3$  Jahren, so dass die

günstige Altersstruktur mit zu der niedrigen Blutungsrate beigetragen haben kann.

In der Metaanalyse von Thabaut et al. [179] lag das Auftreten von größeren Blutungen bei 13,7% unter den lysierten Patienten und bei 7,7% unter den nicht-lysierten Patienten.

Im ICOPER, einem internationalen Register mit 2454 Patienten, zeigte sich, dass bei Patienten, die thrombolytisch behandelt wurden in 22% größere Blutungen auftraten und in 3% intrakranielle Blutungen. Die nicht-lysierten Patienten erlitten in 8,8% größere Blutungen, in 0,3% intrakranielle Blutungen [57].

Im MAPPET-Register [91] lag die Blutungsrate bei den lysierten Patienten bei 21,9%, intrakranielle Blutungen traten bei 1,2% der Patienten auf.

Zu den Blutungsraten in den genannten Registern (ICOPER, MAPPET) ist hinzuzufügen, dass hier die Art der Thrombolyse nicht miterfasst wurde und davon auszugehen ist, dass angesichts des Zeitraumes, in dem diese Register erstellt wurden (1993 bis 1996), ein nicht zu vernachlässigender Teil der Patienten die zuerst von der FDA zugelassenen Lyse-Regime mit Streptokinase und Urokinase erhielten, die über viele Stunden durchgeführt wurden (Streptokinase 24 Stunden, Urokinase 12-24 Stunden) und damit potentiell komplikationsreicher waren, als das aktuelle Alteplase-Regime, das über lediglich zwei Stunden erfolgt.

In Tabelle 20 sind die Daten der oben erwähnten Studien zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 20: Inzidenz von Blutungskomplikationen in Prozent, in Klammer absolute Patientenzahlen.  
Medikament/Dosis: \* Alteplase 40-100 mg, # Streptokinase 1,5 Mio IE in 1 h, % verschiedene, + nicht bezeichnet § Originalarbeit, \$ Metaanalyse n. e. nicht erwähnt

<i>Quelle</i>	<i>Blutung jeglicher Art</i>	<i>Größere Blutung</i>	<i>Intrakranielle Blutung</i>	<i>intrakranielle Blutung, letal</i>	<i>letale Blutung</i>
<b>MAPPET-3</b> [90]* §	n. e.	0,8 (1/118)	0	0	0
<b>Verstraete</b> [188]* §	47,1 (16/34)	11,8 (4/34)	0	0	0
<b>Hamel</b> [64]* §	15,6 (10/64)	9,4 (6/64)	4,7 (3/64)	3,1 (2/64)	3,1 (2/64)
<b>Kanter / Mikkola</b> [80, 122]* §	29,6 (61/312)	n.e	1,9 (6/312)	0,6 (2/312)	1 (3/312)
<b>Dalen</b> [26]* §	n. e.	n. e.	2,1 (12/559)	1,6 (9/559)	n. e.
<b>Jerjes-Sanchez</b> [75]# §	2,5 (1/40)	2,5 (1/40)	0	0	0
<b>Thabaut</b> [179] % §	n. e.	13,7 (33/241)	n. e.	n. e.	n. e.
<b>ICOPER</b> [57]+ §	n. e.	21,7 (66/304)	3 (9/304)	n. e.	n. e.
<b>MAPPET</b> [91]+ §	n. e.	21,9 (37/169)	1,2 (2/169)	n. e.	0,6 (1/169)

Die Zahlen für intrakranielle Blutungen bei thrombolytischer Behandlung eines Myokardinfarktes mit Alteplase liegen zwischen 0,5% und 1,5% [26, 63] und damit niedriger, als bei thrombolytischer Therapie der Lungenembolie. Außerdem zeigte sich, dass eine kurz durchgeführte Streptokinase-Lyse (1,5 Mio IE über 1 h) mit weniger Komplikationen behaftet ist, woraus Goldhaber schließt, dass eine noch ausstehende große Studie zur Thrombolyse bei Lungenembolie Streptokinase als Thrombolytikum verwenden sollte [47].

Im vorliegenden Kollektiv traten keine intrakranielle Blutungen auf.

Ein Patient (2,2%) erlitt eine größere Blutung, die gastrointestinal lokalisiert war. Diese Blutung trat bei einem Patienten auf, der einen chronisch-rezidivierenden Verlauf der Lungenembolie zeigte und bei dem aufgrund von anhaltend hohen pulmonalarteriellen Druckwerten die Thrombolyse länger als 15 Stunden durchgeführt wurde. Die Thrombolyse musste wegen der Blutung abgebrochen werden, der Patient erhielt ein Erythrozytenkonzentrat, die weitere Behandlung erfolgte mit Heparin und Phenprocoumon. Die Länge der Dauerinfusion mit Urokinase sollte vor diesem Hintergrund kritisch betrachtet werden, eine Abwägung zwischen erwünschtem Therapieerfolg und drohender Blutungskomplikation ist notwendig.

Es zeigte sich eine im Vergleich zur systemischen Thrombolyse deutlich geringere Rate an Blutungskomplikationen, dies spricht für die Sicherheit des Verfahrens. Insbesondere wird die Vermutung, durch die Invasivität der lokal applizierten Thrombolyse das Risiko für Blutungen zu erhöhen, durch unsere Arbeit nicht bestätigt. Die oben erwähnten vermehrten Blutungen durch die Gabe des Thrombolytikums über viele Stunden sind – bei lokaler Applikation – in der vorliegenden Arbeit nicht aufgetreten.

#### *4.4.2.4 Rezidive*

Das Risiko für ein Rezidiv ist in den ersten 6 bis 12 Monaten am größten; unabhängige Prädiktoren für ein Rezidiv sind steigendes Alter und Body Mass Index, Malignom, neurologische Erkrankung mit Parese, neurochirurgische Eingriffe [67, 139].

War das Erstereignis eine Lungenembolie, ist in zwei Drittel der Fälle das auftretende Rezidiv ebenfalls eine Lungenembolie, bei einer Beinvenenthrombose als Erstereignis liegt als Rezidiv in 86% der Fälle ebenfalls eine Beinvenenthrombose vor [126].

In der Arbeit von Kyrle et al. [101] erlitten Männer dreimal häufiger ein Rezidiv, als Frauen (20% versus 6 %,  $p < 0,001$ , Beobachtungszeitraum 36 Monate).

Die Rezidivrate für venöse Thromboembolien liegt nach sechs Monaten zwischen 5,8% und 10,1%, nach einem Jahr zwischen 7% und 12,9% und nach 5 Jahren bei ca. 22%. Eine Auflistung der Ergebnisse von Heit et al. [67] zeigt Abbildung 33, Ergebnisse weiterer Arbeiten sind in Tabelle 21 aufgelistet.

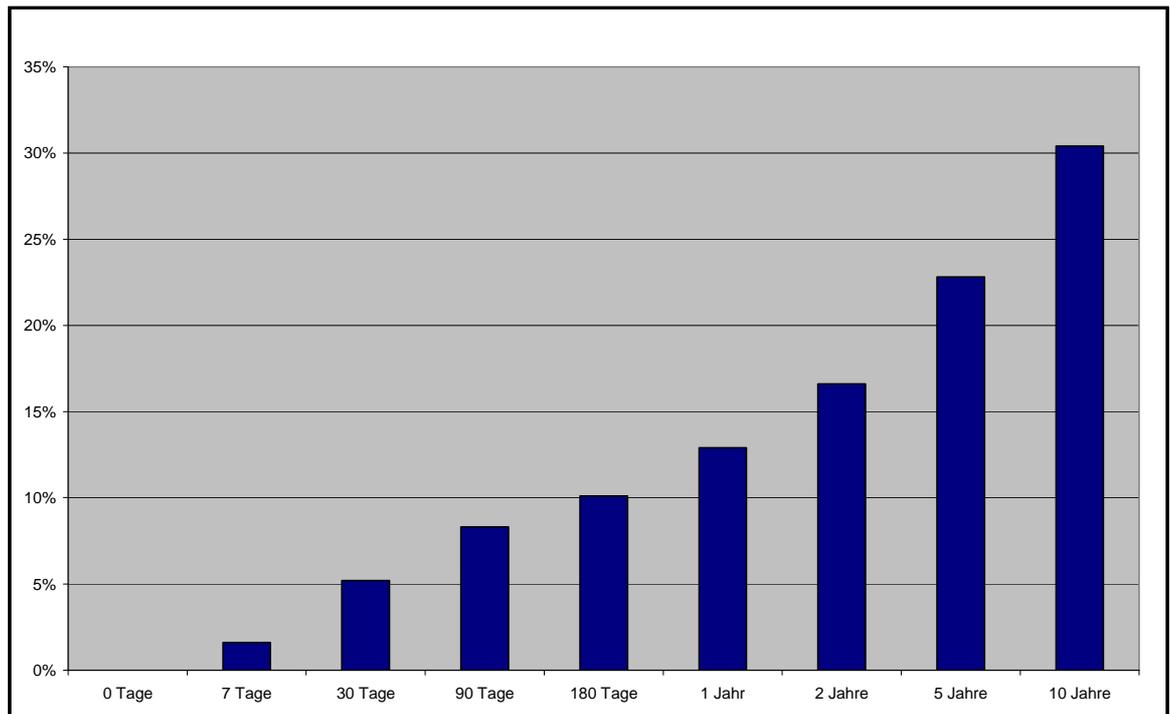


Abbildung 33: Kumulative Rezidivrate für thromboembolische Ereignisse nach Heit et al. [67]

Tabelle 21: Rezidive venöser thromboembolischer Ereignisse

Autor [Referenz]	Rezidivrate (%)	Beobachtungszeitraum / Erläuterung
Pengo [134]	4,9	3 Monate
	8	1 Jahr
	29,1	10 Jahre
Prandoni [139]	17,5	2 Jahre
	24,6	5 Jahre
	30,3	8 Jahre
ICOPER [57]	7,9	3 Monate
MAPPET [81]	17	während stationären Aufenthaltes; klinischer Verdacht auf Rezidiv, keine apparative Bestätigung notwendig
Meneveau [119]	7,6	während stationären Aufenthaltes
Hamel [64]	4,7	während stationären Aufenthaltes; lysierte und nicht-lysierte Patienten
Thabaut [179]	4,9	Metaanalyse, Beobachtungszeitraum 3-14 Tage

Bei Goldhaber et al. [55] erlitten 9% Patienten mit Lungenembolie, die mit Heparin behandelt wurden, ein Rezidiv innerhalb von 14 Tagen, wohingegen in der Gruppe, die eine Thrombolyse mit Alteplase erhielt keine Rezidive auftraten, diese Ergebnisse näherten sich der statistischen Signifikanz an ( $p=0,06$ ). Sämtliche Rezidive traten bei Patienten auf, die echokardiographische Zeichen der Rechtsherzbelastung zeigten, wohingegen in der Gruppe der Patienten ohne Rechtsherzbelastung keine Rezidive auftraten ( $p=0,01$ ).

Insbesondere die rechtsventrikuläre Dysfunktion, die zum Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Behandlung persistiert, ist ein unabhängiger Prädiktor für ein Rezidiv [62].

Dalen et al. untersuchten fünf randomisierte Studien zur Thrombolyse bei Lungenembolie auf das Auftreten von Rezidiven [26, 27, 55, 106, 180, 181]. Dabei wurde nach klinischem Verdacht auf Rezidiv und nachgewiesenem Rezidiv (Szintigraphie, Angiographie, Obduktion) unterschieden. Für die thrombolytisch behandelten Patienten lag die Rezidivrate bei 6,8% (klinischer Verdacht) bzw. 3,7% (nachgewiesen), in der Heparin-Gruppe lagen die Werte bei 13% bzw. 3,9%. Der Beobachtungszeitraum betrug zwischen 24 Stunden und 30 Tagen.

Im vorliegenden Kollektiv lag die Rezidivrate während des stationären Aufenthaltes (mittlere Dauer  $14,9 \pm 6,4$  Tage) bei 1,8%, bei einer mittleren Beobachtungszeit von  $33,7 \pm 18,8$  Monaten erhöhte sie sich auf 5%, wobei dieser Anstieg auf das Rezidiv einer Beinvenenthrombose bei einem Patienten zurückzuführen ist, wohingegen ein Rezidiv einer Lungenembolie bei keinem Patienten auftrat.

Die Rezidivrate lag damit deutlich niedriger, als bei den oben genannten Studien und Registern und kann als weiterer positiver Aspekt gesehen werden, der zugunsten der Durchführung einer lokalen thrombolytischen Therapie bei Patienten mit submassiver Lungenembolie spricht. Es fand sich kein Hinweis, dass die lokale Applikation durch verminderte Wirkung auf die Beinvenenthrombose keinen Einfluss auf die Rezidivrate nehmen kann.

Limitierend ist hier zu berücksichtigen, dass eine diagnostische Aufarbeitung eines Rezidivs während des stationären Aufenthaltes nur bei klinischem Verdacht erfolgte, so dass klinisch stumme Rezidive nicht erfasst wurden.

Da es sich um eine retrospektive Auswertung handelt, wurden die Patienten im Nachbeobachtungszeitraum nicht in regelmäßigen Abständen gezielt auf Zeichen eines

Rezidives hin befragt oder untersucht, dies erfolgte nur einmalig zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. Die oben erwähnten Arbeiten beruhen allerdings bezüglich des Langzeitverlaufes ebenfalls vorwiegend auf der nachträglichen Auswertung von Krankenakten.

#### 4.4.2.5 Mortalität

Die Ein-Jahres-Mortalität von Patienten, bei denen die Lungenembolie szintigraphisch oder angiographisch gesichert wird, lag in der PIOPED-Studie bei 23,8%, wobei die häufigsten Todesursachen Begleiterkrankungen wie Krebs, Infektionen und Herzerkrankungen waren, wohingegen nur 2,5% der Patienten an der Lungenembolie starben, die meisten davon an einem Rezidiv [19].

Aus einer PIOPED-Folgestudie ist bekannt, dass bei einem Großteil der Patienten, die an einer Lungenembolie versterben, die Diagnose erst durch Obduktion gestellt wird. Bei über 60% der durch Obduktion gesicherten Lungenembolien, war diese Diagnose zu Lebzeiten der Patienten weder gestellt, noch vermutet worden und selbst bei Patienten, deren Tod ursächlich mit der Lungenembolie in Zusammenhang stand, hatte zuvor bei 70% kein klinischer Verdacht auf eine Lungenembolie bestanden [171].

Im ICOPER-Register lag die 3-Monats-Mortalität bei 17,4% (58,3% für hämodynamisch instabile Patienten; 15,1% für hämodynamisch stabile Patienten), das Vorhandensein einer rechtsventrikulären Dysfunktion verdoppelte die Mortalitätsrate im Vergleich zu Patienten ohne rechtsventrikuläre Dysfunktion.

Als Todesursache innerhalb von drei Monaten waren im ICOPER-Register in 45,1% die Lungenembolie verantwortlich, die anderen Todesursachen schlüsselten sich wie folgt auf: 17,6% Malignome, 11,8% plötzlicher Herztod, 11,8% Ateminsuffizienz, 2,5% Blutungen, 2,5% Schlaganfälle, 1,3% Myokardinfarkt und 7,3% sonstige Ursachen. Weitere unabhängige Risikofaktoren, die die Mortalität auf das 1,6- bis 2,9-fache erhöhten waren Alter >70 Jahre, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, systolischer Blutdruck <90 mm Hg, Atemfrequenz >20/min und rechtsventrikuläre Dysfunktion [57].

Die divergierenden Angaben über die Lungenembolie als Todesursache in der PIOPED-Studie (10,5%) und im ICOPER-Register (45,1%) sind bemerkenswert, in der Wertung dieser Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass im ICOPER nicht angegeben wurde, nach

welchen diagnostischen Kriterien ein Rezidiv, das gegebenenfalls die Todesursache darstellte, definiert wurde.

Die Mortalität bei Patienten mit Lungenembolie bei Heit et al. [71] zeigt Abbildung 34, wobei hier eine Kohortenstudie zugrunde liegt, die Lungenembolien jeglichen Ausmaßes erfasste und nicht zwingend eine apparative Sicherung der Diagnose verlangte, bei der Berechnung der Mortalität wurden auch autoptische Nachweise verwendet.

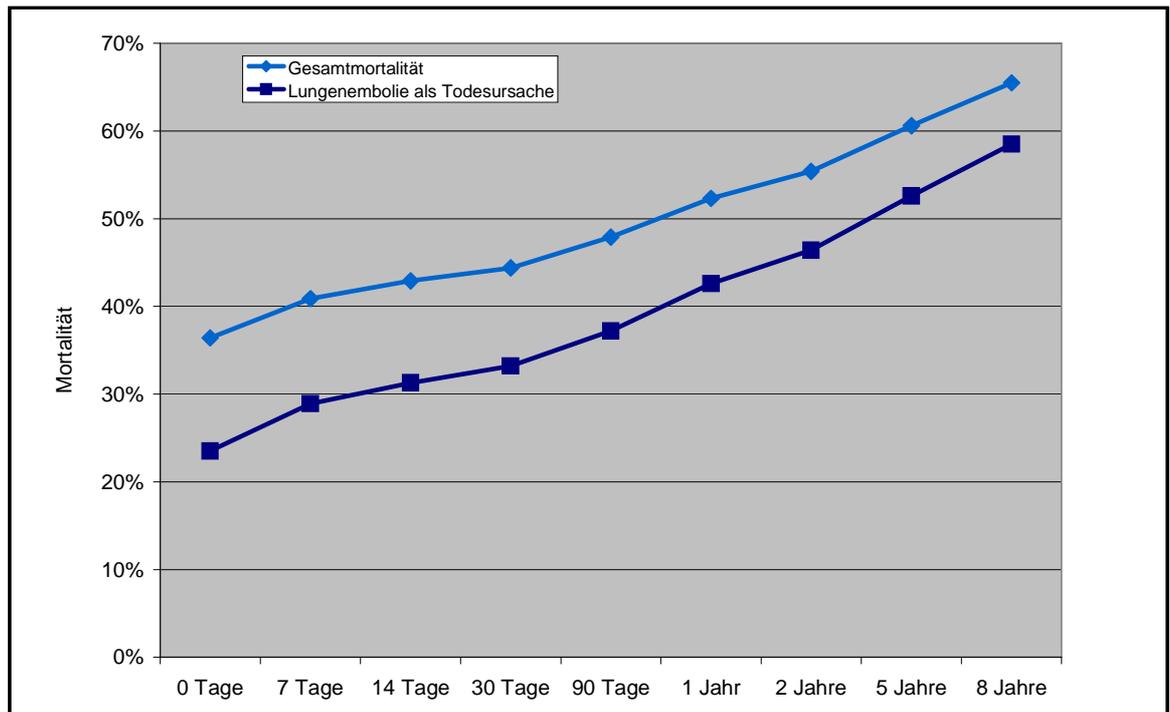


Abbildung 34: Mortalitätsraten bei Lungenembolie [71]

Im MAPPET-Register [81, 91], das nur Patienten mit Lungenembolie und Rechtsherzbelastung und/oder pulmonaler Hypertonie einschloss, lag die Mortalität während des stationären Aufenthaltes bei 22%. In der Gruppe der Patienten mit normalem arteriellen Blutdruck bei gleichzeitiger Rechtsherzbelastung zeigte sich eine Mortalität von 9,6% mit dem bereits erwähnten Überlebensvorteil für die thrombolytisch behandelten Patienten (30-Tages-Mortalität 4,7% bei Thrombolyse versus 11,1% bei alleiniger Antikoagulation [91]). Das Vorliegen einer Herzinsuffizienz und einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung waren mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Die Abhängigkeit der Prognose quoad vitam von der initialen klinischen Präsentation zeigt Abbildung 35. Zu beachten ist, dass im MAPPET-Register die Diagnose der Lungenembolie nicht zwangsläufig über bildgebende Verfahren erfolgte. Insgesamt hatten 32% aller Patienten keinen definitiven Nachweis einer Lungenembolie, unter den

hämodynamisch stabilen Patienten belief sich diese Zahl auf 27%. Bei Patienten, die einem bildgebenden Verfahren zugeführt wurden, war die Mortalität geringer, als bei Patienten, deren Diagnose lediglich auf klinischen, elektrokardiographischen und echokardiographischen Befunden basierte [88].

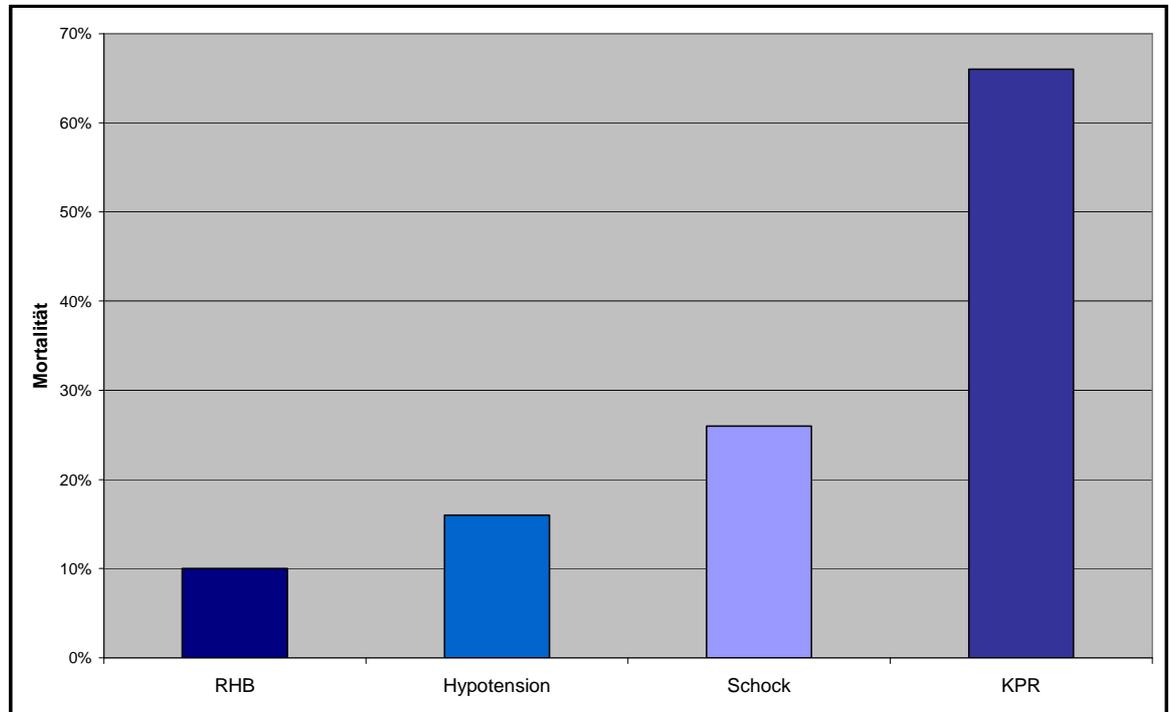


Abbildung 35: Abhängigkeit der Mortalität in der Akutphase (Hospitalmortalität) vom Schweregrad der klinischen Instabilität zum Zeitpunkt der Diagnose der Lungenembolie. Ergebnisse des MAPPET-Registers [81]. *KPR* Kardiopulmonale Reanimation, *RHB* Rechtsherzbelastung. Nach Konstantinides und Hasenfuß [93], ©Springer, mit freundlicher Genehmigung.

Bei Meneveau et al. [119] lag bei Patienten mit massiver und submassiver Lungenembolie die Mortalität während des stationären Aufenthaltes bei 8,8%. Von 227 Patienten, die den klinischen Aufenthalt überlebten, starben 70 (31%) während der Nachbeobachtungszeit ( $5,3 \pm 2,6$  Jahre), davon 31% an Malignomen, 18% an Herzinsuffizienz, 18% an Rezidiv-Lungenembolien, 7% an Schlaganfällen, 7% an postoperativen Komplikationen, 4% an Myokardinfarkten, 2% an Pneumonien, 7% an sonstigen Ursachen.

Eine Studie von Jerjes-Sanchez et al. zeigte eine Akutmortalität (innerhalb von 72 Stunden) von 12% bei Patienten mit massiver oder großer Lungenembolie entsprechend einem Ausfall von >7 Segmenten in der Ventilations-Perfusions-Szintigraphie. Assoziiert mit erhöhter Mortalität zeigte sich eine Dauer zwischen Auftreten der Symptome und Lyse-Therapie von über sechs Stunden, rechtsventrikuläre Dysfunktion (initial und persistierend nach Thrombolyse), arterielle Hypotonie, Hypoxämie und rechtsventrikulärer

Myokardinfarkt [75].

In der Arbeit von Hamel et al., die hämodynamisch stabile Patienten mit rechtsventrikulärer Dysfunktion untersuchten, lag die Krankenhaus-Mortalität in der Gruppe der thrombolytisch behandelten Patienten bei 6,25%, wohingegen in der Heparin-Gruppe keine Todesfälle auftraten, so dass diese Ergebnisse gegen die Indikation zur Thrombolyse in einem solchen Patientenkollektiv sprechen. Limitierend ist hier zu beachten, dass es sich um eine retrospektive Kohortenstudie mit je 64 Patienten in jeder Behandlungsgruppe handelt. Die Todesursache waren Schock aufgrund der Lungenembolie bei zwei Patienten und intrakranielle Blutung nach Thrombolyse bei weiteren zwei Patienten [64].

Eine Metaanalyse von Thabut et al. [144] über 9 randomisierte Studien, die Thrombolyse mit Heparin verglichen, zeigte eine Mortalität von 4,6% unter den lysierten Patienten, während in der Heparin-Gruppe die Mortalität bei 7,7% lag.

Der ätiologische Hintergrund der Lungenembolie und Begleiterkrankungen haben einen Einfluss auf die Mortalität. So zeigte sich bei Giuntini et al., dass die Langzeit-Überlebensrate bei Lungenembolie mit begleitender Herzerkrankung 44,9% beträgt, bei idiopathischer Lungenembolie 59,9% und bei sekundärer Lungenembolie (nach Operation oder Trauma) 83,3% [46]. Dies spiegelt die Tatsache wieder, dass der idiopathischen Lungenembolie häufig ein noch nicht diagnostiziertes Tumorleiden zugrunde liegt, das im weiteren Verlauf die Prognose beeinträchtigt, wohingegen postoperativ oder posttraumatisch auftretende Lungenembolien mit einer ansonsten geringeren Morbidität der Patienten verbunden sind.

Angesichts der hohen Zahl der erst autoptisch nachgewiesenen Lungenembolien, die ohne Möglichkeit der Therapie unmittelbar zum Tode führen, wird deutlich, dass eine signifikante Senkung der Mortalität dieser Erkrankung nur durch Identifizierung und adäquate prophylaktische Behandlung von Risikopersonen möglich ist. Die Inzidenz thromboembolischer Erkrankungen ist jedoch seit den 80er Jahren konstant geblieben [69], was die Frage nach Risikostratifizierung und Optimierung der Prophylaxe noch verschärft. Die Patienten, die die erste Stunde nach Auftreten der Lungenembolie überleben, werden in 70% nicht richtig diagnostiziert und behandelt, 30% dieser Patienten versterben. Insgesamt erhalten knapp 94% der Patienten, die an der Lungenembolie versterben keine Therapie, weil die Diagnose nicht gestellt wurde ([23, 25], s. Abbildung 36).

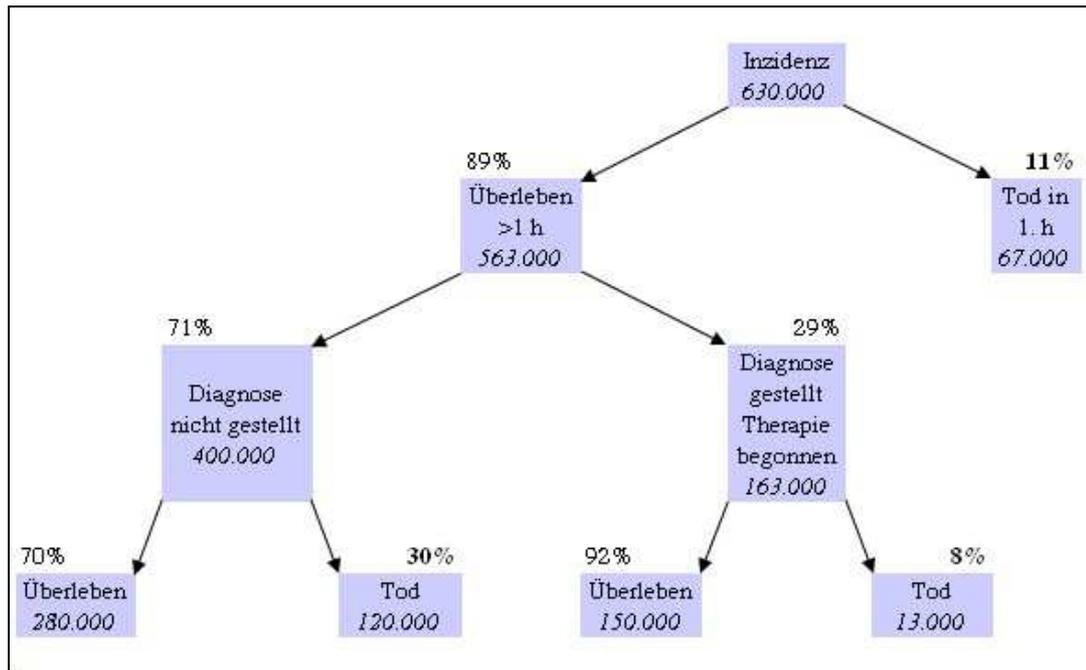


Abbildung 36: Inzidenz und Mortalität der Lungenembolie, aus Dalen et al. [23], ©Chest / ACCP, mit freundlicher Genehmigung.

Hier wird deutlich, dass neben der Verbesserung der Prophylaxe, die Verbesserung der Diagnostik wesentlich für die Reduktion der Mortalität ist. Da nur weniger als 10% der Todesfälle bei Patienten auftreten, bei denen eine Therapie eingeleitet wurde, wird eine Verbesserung der Therapie nur geringe Auswirkung auf die Gesamtmortalität haben können.

Die Krankenhaus-Mortalität des vorliegenden Patientenkollektives (submassive und massive Lungenembolie) liegt mit 11% (sechs von 55 Patienten) unter den Zahlen, die im ICOPER- und MAPPET-Register angegeben werden [57, 81, 91] und etwas über denen bei Meneveau et al. [119], wobei in unserer Arbeit die Lungenembolie in allen Fällen die Todesursache darstellte.

Die Differenz zu den entsprechenden Zahlen in Abbildung 34, wo die Akutmortalität mit Lungenembolie als Todesursache bei 31% (14-Tage) bzw. 33% (30 Tage) liegt, ist durch die Selektion zu erklären, die dadurch entsteht, dass in unserem Kollektiv nur Patienten erfasst wurden, die die Lungenembolie bis zur stationären Einweisung überlebten, während Heit et al. [71] auch Patienten berücksichtigte, bei denen die Lungenembolie erst durch Obduktion diagnostiziert wurde.

Für das Kollektiv der Patienten mit submassiver Lungenembolie liegt die Mortalität mit 0% (0 von 49 Patienten) ebenfalls unter den im ICOPER- und MAPPET-Register

angegebenen Werten für hämodynamisch stabile Patienten von 15% bzw. 9,6% [57, 91]. Auch bei Hamel et al. [64] liegt bei vergleichbarem Kollektiv die Akutmortalität mit 6,25% höher, als in der vorliegenden Arbeit.

In der Nachbeobachtungszeit erhöhte sich die Gesamtmortalität im Kollektiv der Patienten mit submassiver Lungenembolie auf 5% (zwei von 43 Patienten), wobei die beiden Todesfälle jeweils auf dem Boden einer malignen Erkrankung zustanden gekommen waren. Bei einem Beobachtungszeitraum von  $33,7 \pm 18,8$  Monaten liegen diese Zahlen ebenso vergleichsweise niedrig.

Insgesamt ist zu berücksichtigen, dass ein Vergleich der Mortalitätsraten mit der Literatur nur eingeschränkt möglich ist, da sowohl Ausgangswerte (Ausprägung der Lungenembolie, Ein- und Ausschlusskriterien), als auch Therapie (Art der Thrombolyse) in jeder Arbeit geringere oder größere Abweichungen zeigen. Die niedrigen Mortalitätsraten in der vorliegenden Arbeit sind bezogen auf Patienten, die die Lungenembolie bis zum Eintreffen im Krankenhaus überleben, die dadurch erfolgte Selektion ist zu berücksichtigen.

## **4.5 Langzeitverlauf**

### 4.5.1 Allgemeines

Die Informationen, die über den Fragebogen bezogen wurden, sind mit 93,5% nahezu vollständig, die Nachuntersuchung angesichts der retrospektiven Auslegung und des mittleren Beobachtungszeitraumes von  $33,7 \pm 18,8$  Monaten mit 82% befriedigend. Die Unvollständigkeit der Daten des Langzeitverlaufes spiegelt wider, dass es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Auswertung handelt, bei der die ersten Patienten vor über fünf Jahren stationär behandelt wurden. Bei prospektiver Planung ist methoden-immanent das „drop-out“ von Patienten geringer.

Daten über den Langzeitverlauf bei Patienten mit Lungenembolie sind deutlich spärlicher, als über den Akutverlauf [38]. Auch hier fehlen Studien mit großen Patientenkollektiven.

Die Langzeit-Rezidivrate und -Mortalität wurden bereits in Kapitel 4.4.2.4 und 4.4.2.5 diskutiert. Im Folgenden wird der Schwerpunkt der Diskussion bei der chronischen

thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTPH) liegen.

#### 4.5.2 Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTPH)

Die Diagnose der CTPH wird aufgrund der unspezifischen Symptomatik oft verzögert gestellt, insbesondere bei Patienten ohne bekannte venöse thromboembolische Ereignisse in der Vorgeschichte. Mögliche Fehldiagnosen umfassen das Asthma bronchiale, interstitielle Lungenerkrankungen, altersbedingte Leistungsabnahme, die KHK und die psychogene Dyspnoe [38].

Die klinische Präsentation eines Patienten mit CTPH besteht in Belastungsdyspnoe, prä-synkopalen Zuständen und nicht-produktivem Husten. Bei weiterer Progression kommt es zu Synkopen und pektanginösen Beschwerden bei Belastung. Bei der Untersuchung kann initial eine Akzentuierung des pulmonalen Anteiles des zweiten Herztones auffallen, später eine fixierte Spaltung des zweiten Herztones. Außerdem kommt es zur oberen Einflusstauung, Beinödemen, Hepatomegalie, Aszites und Zyanose als Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz.

Diagnostisch hilft bei Verdacht auf eine CTPH die Echokardiographie dabei, eine pulmonalarterielle Druckerhöhung festzustellen und primäre linksventrikuläre oder valvuläre Ursachen auszuschließen.

Ist eine pulmonale Hypertonie nachgewiesen, dient die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie der Differenzierung zwischen CTPH und idiopathischer pulmonaler Hypertonie mit einer Sensitivität zwischen 90 und 100% und einer Spezifität zwischen 94 und 100% [117].

Die Lungenfunktionsprüfung ergibt meist Normalbefunde, nur ca. 20 % der Patienten zeigen eine milde bis moderate restriktive Ventilationsstörung.

Die Rolle des Thorax-CT in der Diagnostik des Schweregrades der CTPH ist noch ungeklärt, die Frage, ob ein Patient für eine Thrombektomie in Betracht kommt, sollte durch Rechtsherzkatheter und Angiographie beantwortet werden [38].

Noch vor 30 Jahren ging man davon aus, dass die CTPH eine äußerst seltene Komplikation einer Lungenembolie sei, die vorwiegend bei Patienten auftritt, die unerkannt rezidivierende Lungenembolien erleiden [25].

In einer aktuellen Arbeit von Pengo et al. [134] jedoch betrug die kumulative Inzidenz der symptomatischen CTPH nach zwei Jahren annähernd 4%. Von den Patienten, die nach zwei Jahren keine CTPH entwickelt hatten und für insgesamt zehn Jahre nachbeobachtet wurden, entwickelte im weiteren Verlauf keiner eine CTPH, so dass die ersten zwei Jahre als entscheidend für den Langzeitverlauf betrachtet werden können. Unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer CTPH waren in dieser Arbeit folgende: frühere Lungenembolie (odds ratio 19), jüngeres Alter (odds ratio 1,79 pro Dekade), Größe des Perfusionsausfalles (odds ratio 2,22 pro Decile Perfusionsausfall), Vorliegen einer idiopathischen Lungenembolie (odds ratio 5,7).

Auch Ribeiro et al. fanden eine Inzidenz der CTPH von ca. 5 % (4 von 78 Patienten mit PAS >40 mm Hg) innerhalb eines Jahres [150]. Hier war ein initialer PAS >50 mm Hg mit einem dreifach erhöhten Risiko für die Entwicklung einer CTPH assoziiert. Die echokardiographisch abgeschätzte systolische pulmonalarterielle Hypertonie bildete sich innerhalb von sechs Wochen exponentiell zurück, gefolgt von einer langjährigen stabilen Phase, in der keine weitere wesentliche Rückbildung der pulmonalen Hypertonie stattfindet [150].

Nach einer Arbeit von Liu et al. [109] ist die Inzidenz der CTPH deutlich höher: es entwickelten 46 von 227 Patienten (20%) in einem mittleren Beobachtungszeitraum von 5,7 Jahren eine CTPH. Dabei wurden als unabhängige Risikofaktoren folgende Parameter identifiziert: post-thrombolytischer doppler-echokardiographischer PAS >50 mm Hg, echokardiographische rechtsventrikuläre Dysfunktion oder Dilatation und szintigraphisch post-thrombolytische vaskuläre Obstruktion >30%.

In einer Arbeit von Riedel et al. [153] zeigte sich eine rasche Progredienz der CTPH bei Patienten, bei denen zwei Monate nach dem Akutereignis ein mittlerer pulmonalarterieller Druck >30 mm Hg gemessen wurde, wohingegen sich die Werte bei Patienten mit sog. „Borderline CTPH“ (mittlerer pulmonalarterieller Druck 21-30 mm Hg) im Verlauf normalisierten. In dieser Arbeit entwickelte sich die CTPH bei Patienten mit subakutem, rezidivierendem oder okkultem Verlauf der Lungenembolie, nicht jedoch bei Patienten mit einmaligem akutem Ereignis.

Ein mittlerer pulmonalarterieller Druck >30 mm Hg ist mit einer signifikant erhöhten Mortalität verbunden, ebenso eine begleitende chronisch obstruktive Lungenerkrankung [108].

Sharma et al. [162] zeigten, dass Patienten, die thrombolytisch behandelt wurden bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 7,4 Jahren sowohl in Ruhe, als auch bei Belastung signifikant niedrigere Werte für den pulmonalarteriellen Mitteldruck und den pulmonalvaskulären Widerstand aufwiesen als Patienten, die nur mit Heparin und nicht thrombolytisch behandelt wurden.

0,1-0,5% aller Patienten, die den Akutverlauf einer Lungenembolie überleben, werden im Verlauf wegen einer schweren pulmonale Hypertonie thrombendariektomiert [39].

Das Ausmaß der vaskulären Obstruktion ist ein entscheidender Faktor der CTPH, bei den meisten Patienten findet sich eine Obstruktion von über 40%, allerdings korreliert das Ausmaß der Obstruktion nicht mit der Ausprägung der pulmonalen Hypertonie [10]. Im weiteren Verlauf kommt es über ein endotheliales Remodelling zur Ausbildung einer hypertensiven pulmonalen Arteriopathie [39]. Durch Verlust der Adaptionsmechanismen steigt ein in Ruhe nur moderat erhöhter pulmonalarterieller Druck unter Belastung weiter an.

Die pathophysiologischen Vorgänge, die mit einer chronischen pulmonalen Hypertonie auf dem Boden einer Lungenembolie einhergehen, werden immer noch kontrovers diskutiert [136]. Egermayer und Peacock führten an, dass die Veränderungen der pulmonalarteriellen Gefäßstruktur, die bei CTPH beobachtet werden, auch bei anderen Formen der pulmonalen Hypertonie auftreten und dass die In-Situ-Thrombose, die kaum von thromboembolischen Gerinnseln unterschieden werden kann, eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der CTPH spielt [36].

Bei Wartski et al. [192] war bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen die Auflösung des embolischen Materials geringer, als bei Patienten ohne Begleiterkrankung. Bei Patienten mit thromboembolischen Ereignissen in der Eigenanamnese verlief die Auflösung im gleichen Ausmaß, wie bei Patienten mit erstmaliger Präsentation einer Lungenembolie - ein gewisser Widerspruch zu den oben erwähnten Ergebnissen von Pengo et al. [134]. 66% der Patienten zeigten nach drei Monaten noch Residuen in der Perfusionsszintigraphie, bei 8% der Patienten betrug dieser Ausfall  $\geq 50\%$ , bei 20% der Patienten  $\geq 40\%$ , wobei hier zu berücksichtigen ist, dass die Perfusionsszintigraphie das Ausmaß der tatsächlichen Obstruktion bei CTPH eher unterschätzt [156].

Computertomographische Verlaufskontrollen bei Patienten mit akuter Lungenembolie

zeigten, dass bei ca. 50% nach elf Monaten eine vollständige Auflösung der Emboli erfolgte [148].

Als Basis der Therapie der CTPH stehen orale Antikoagulantien, Diuretika und Sauerstoffgabe zur Verfügung

Die weitere medikamentöse Therapie der CTPH beinhaltet die Gabe von Calciumantagonisten, Prostanoiden, Bosentan und Sildenafil. Die Differentialtherapie muss individuell und als Stufentherapie erfolgen. Vor Therapiebeginn wird eine invasive Messung der Vasoreaktivität auf kurzwirksame Vasodilatoren gefordert. Bei Abfall des PAM um mindestens 10 mm Hg kann ein Therapieversuch mit einem Kalziumantagonisten (vorzugsweise Nifedipin, Amlodipin oder Diltiazem) unternommen werden. Patienten ab NYHA-Klasse III, die nicht für eine Therapie mit Kalziumantagonisten infrage kommen, können mit dem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Bosentan behandelt werden. Alternativ stehen Epoprostenol (i.v.) und Iloprost (inhalativ) zur Verfügung. Bei Versagen dieser Ansätze sollte ein Therapieversuch mit Sildenafil bedacht werden [7, 73].

Die Indikation für eine Thrombendarteriektomie kann bei Patienten ab NYHA-Klasse III gestellt werden, wenn chirurgisch zugängliche relevante Obstruktionen bestehen, der PAM  $\geq 40$  mm Hg beträgt und keine schwere Komorbidität besteht [33]. Durch die in den letzten Jahren deutlich optimierte Vorgehensweise, profitiert ein Großteil der betroffenen Patienten, wobei der Eingriff an einem Zentrum mit hoher Expertise durchgeführt werden sollte, da es sich nach wie vor um eine Hochrisikoooperation handelt [6, 38, 39].

Die Dauer der Nachbeobachtung in der vorliegenden Arbeit ist für die Detektion der chronischen pulmonalen Hypertonie als Komplikation einer akuten Lungenembolie ausreichend. In der bereits erwähnten Arbeit von Pengo et al. [134] entwickelten 18 von 305 Patienten mit Lungenembolie eine CTPH, bei 15 dieser 18 Patienten wurde die Diagnose im ersten halben Jahr nach dem Akutereignis gestellt, bei je einem Patienten nach zehn bzw. elf bzw. 21 Monaten. In unserem Kollektiv wurden lediglich vier von 43 Patienten für einen Zeitraum unter einem halben Jahr nachbeobachtet, von den 36 Patienten, bei denen die Nachuntersuchungsergebnisse vorliegen, waren es nur drei Patienten, so dass davon ausgegangen werden kann, dass beim überwiegenden Großteil der Patienten der kritische Zeitraum für die Entstehung einer CTPH erfasst wurde.

Die Echokardiographie ist ein geeignetes diagnostisches Instrument zur Beurteilung des Langzeitverlaufes bei Patienten mit Lungenembolie [117, 150]. Die Abschätzung des

pulmonalarteriellen Druckes ist ebenso möglich wie die Erfassung der rechtsventrikulären Funktion.

Durch Kombination der echokardiographischen Ergebnisse mit der klinischen Präsentation wird die Spezifität der Echokardiographie erhöht, da einzelne pathologische Befunde allein keine Aussage über die zugrunde liegende Erkrankung erlauben. So ist insbesondere eine isolierte Vergrößerung des rechten Ventrikels ( $>30$  mm enddiastolisch im 4-Kammerblick) nicht aussagekräftig in Hinsicht auf das Vorliegen einer chronischen Rechtsherzbelastung.

Fünf von 36 Patienten (14%) zeigten eine Kombination aus vergrößertem rechten Ventrikel und erhöhtem Druckgradienten über der Trikuspidalklappe und damit echokardiographische Zeichen einer chronischen Rechtsherzbelastung (s. Tabelle 13, Kapitel 3.4.8).

Bei einem dieser Patienten bestand jedoch mit dem Vorliegen einer Lungenteilresektion bei Bronchialkarzinom eine relevante Begleiterkrankung, so dass nicht entschieden werden kann, ob die pulmonale Hypertonie allein auf die Lungenembolie zurückzuführen ist.

Ein einem weiteren dieser Patienten bestand zusätzlich eine mittelgradige Mitralinsuffizienz, deren Wertigkeit bei der Entstehung der pulmonalarteriellen Hypertonie ebenfalls nicht von den Folgen der Lungenembolie abgegrenzt werden kann.

Bei zwei weiteren dieser Patienten bewirkte die thrombolytische Behandlung in der Akutphase keinen bzw. nur einen marginalen Abfall des erhöhten pulmonalarteriellen Druckes, so dass bei diesen Patienten neben einem Versagen der thrombolytischen Therapie ein rezidivierendes thromboembolisches Geschehen angenommen werden muss. Dies wird unterstützt durch das Vorliegen einer Rezidiv-Beinvenenthrombose bei einem der beiden Patienten.

Bei zwei der fünf Patienten mit chronischer Rechtsherzbelastung bestand als Begleiterkrankung eine arterielle Hypertonie.

Der Langzeitverlauf, ermittelt anhand von echokardiographischen Befunden, ist für die Patienten besonders gut, die auch einen vorteilhaften Akutverlauf mit Normalisierung der pulmonalarteriellen Druckwerte durch die Thrombolyse zeigen. So hatte einer von zwölf Patienten mit normalem post-thrombolytischem PAS ( $\geq 30$  mm Hg) Zeichen einer CTPH (8%), wohingegen vier von 24 Patienten (17%) mit post-thrombolytisch erhöhtem PAS ( $>30$  mm Hg) Zeichen einer CTPH aufwiesen.

Bezüglich der Art des Katheters (Fountain / Nicht-Fountain) und der Dauer der Symptomatik ( $\leq 7$  Tage /  $>7$  Tage) ergaben sich keine relevanten Unterschiede, obwohl der Akutverlauf bezüglich der pulmonalarteriellen Druckwerte für die Fountain-Gruppe und die Patienten mit akutem Verlauf günstiger war. Da sich die bereits initial geringe Fallzahl für die Nachuntersuchung noch weiter verringerte, könnten tatsächliche Unterschiede aufgrund der kleinen Zahl nicht ersichtlich geworden sein.

#### 4.5.3 Körperliche Leistungsfähigkeit (Dyspnoe / Ergometrie)

Bezüglich der klinischen Präsentation anhand der Dyspnoe-Symptomatik zeigte sich ein guter Langzeitverlauf. Kein Patient war ruhedyspnoeisch, die Rate der Patienten mit Dyspnoe bei geringer körperlicher Belastung (NYHA III) lag bei knapp 25%, wohingegen über 75% der Patienten funktionell in der NYHA-Klasse I oder II waren. Ein Vergleich mit Ergebnissen anderer Studien ist schwer, da äußerst wenige Daten über den klinischen Verlauf bei CTPH vorhanden sind, die meisten Arbeiten konzentrieren sich auf apparative Diagnostik.

Die anamnestisch erhobene körperliche Belastbarkeit konnte bei 30 von 36 Patienten mittels Ergometrie objektiviert werden. Im Durchschnitt waren die Patienten bis 100 Watt belastbar.

Insgesamt muss bei der Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit das durchschnittliche Alter der Patienten ( $57,4 \pm 16,1$  Jahre) berücksichtigt werden.

#### 4.5.4 Ruhe-EKG

Auch bei chronischer pulmonaler Hypertonie auf dem Boden einer Lungenembolie sind EKG-Veränderungen sichtbar und können zur Diagnose beitragen. Die häufigsten EKG-Zeichen sind T-Negativierung über den Brustwandableitungen und in II, III, aVF, ein P pulmonale und eine Rechtsabweichung der Herzachse, wobei auch diese Veränderungen nur bei circa 40% der Patienten mit CTPH gefunden wurden. Sensitivität und Spezifität dieser Zeichen hängen auch davon ab, ob bei dem betroffenen Patienten zusätzliche kardiopulmonale Erkrankungen vorliegen oder nicht. Für Patienten mit CTPH als einzige Erkrankung liegt der positive prädiktive Wert für T-Negativierungen in V1-V5 bei 92%, der negative prädiktive Wert bei 44,1% [107].

Eine T-Negativierung über V1-V3 fand sich bei zwei Patienten, einer davon mit klinischen und echokardiographischen Zeichen einer chronischen Rechtsherzbelastung.

Bei sechs Patienten war ein inkompletter Rechtsschenkelblock nachweisbar, zwei dieser Patienten zeigten auch klinisch und echokardiographisch Zeichen einer chronischen Rechtsherzbelastung.

Der einzige Patient, der bei der Nachuntersuchung eine Sinustachykardie zeigte, hatte klinisch und echokardiographisch keine Zeichen einer CTPH.

Zusammenfassend sind Spezifität und Sensitivität des Ruhe-EKGs bezüglich des Vorliegens einer CTPH gering und wenig wegweisend.

#### 4.5.5 Postthrombotisches Syndrom (PTS)

Bei über 90% der Lungenembolien entstammt der Embolus einer Beinvenenthrombose, weshalb die Lungenembolie und die Beinvenenthrombose unter der Entität der venösen Thromboembolie zusammengefasst werden.

Die Häufigkeit und der Zeitpunkt des Auftretens eines PTS nach tiefer Beinvenenthrombose sind ungewiss, es bestehen wenige prospektive Studien, die Diagnosekriterien sind uneinheitlich und die Spezifität von objektiven Tests gering [78].

In verschiedenen Studien variiert die Häufigkeit des PTS von 27 – 88% bei Beobachtungszeiträumen zwischen einem und 8 Jahren [78].

Das Risiko für die Entstehung einer chronisch venösen Insuffizienz nach stattgehabter Beinvenenthrombose liegt laut Heit et al. [69] bei 9% nach einem Jahr, bei 16% nach fünf Jahren, bei 20% nach zehn Jahren und bei 24% nach 20 Jahren.

Bei Prandoni et al. [139] liegen die Zahlen höher: die kumulative Inzidenz betrug 23% nach zwei Jahren, 28% nach fünf Jahren und 29% nach acht Jahren. Die Inzidenz eines schweren PTS lag bei 3% nach einem Jahr und 9% nach fünf Jahren.

Das Risiko für ein postthrombotisches Syndrom steigt erheblich mit dem Auftreten eines ipsilateralen Rezidivs einer Beinvenenthrombose (Hazard ratio 6,4) [139].

Nach Mohr et al. [123] ist die Inzidenz des PTS nach initialer Lungenembolie geringer, als nach initialer Beinvenenthrombose. In dieser Arbeit lag die kumulative Inzidenz des PTS nach einem Jahr, 5 Jahren, 10 Jahren und 20 Jahren bei 7,3%, bzw. 14,3%, 19,7% und 26,8%. Die kumulative Inzidenz für ein venöses Ulcus lag nach 20 Jahren bei 3,7%. Beachtenswert ist der anhaltende Anstieg der Inzidenz des PTS über einen Zeitraum von 20 Jahren. Patienten mit initialer TVT mit oder ohne Lungenembolie hatten ein 2,4-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines PTS im Vergleich zu Patienten mit initial alleiniger Lungenembolie.

In unserem Kollektiv zeigten sich bei einer mittleren Beobachtungsdauer von  $33,7 \pm 18,8$  Monaten bei zehn von 36 nachbeobachteten Patienten (28 %) klinische Zeichen der chronisch venösen Insuffizienz. Die Ausprägung war in allen Fällen milde.

Bei Patienten mit alleiniger Beinvenenthrombose waren die Daten bezüglich der Thrombolyse über lange Zeit widersprüchlich, gegenwärtig besteht jedoch bis auf Ausnahmen (Phlegmasia coerulea dolens) keine Indikation für eine Thrombolyse [15]. Daten über die Effektivität der thrombolytischen Behandlung bei Patienten mit Lungenembolie in Bezug auf die Verhinderung eines PTS durch frühzeitige Rekanalisation liegen nicht vor. Ein möglicher Nachteil der lokal applizierten Thrombolyse bei Lungenembolie ist der möglicherweise verminderte Effekt auf den Thrombus im Bereich der unteren Extremität. Ohne direktes Vergleichskollektiv und bei uneinheitlicher Literatur können wir hierzu keine eindeutigen Angaben machen, die niedrige Lungenembolie-Rezidivrate kann jedoch dahingehend gedeutet werden, dass sich die thrombolytische Wirkung des intrapulmonal verabreichten Thrombolytikums durchaus auch auf eine Thrombose im Bereich der unteren Extremität erstreckt.

#### 4.5.6 Neue Begleiterkrankungen

Die Häufigkeit der Diagnose einer malignen Erkrankung nach idiopathischer venöser Thromboembolie liegt zwischen 2,7% und 25,7%, nach sekundärer venöser Thromboembolie zwischen 0% bis 7,1% [104].

In unserem Kollektiv traten im Langzeitverlauf zwei neue maligne Erkrankungen auf (5%), was innerhalb des in der Literatur genannten Bereiches liegt. Ein Patient verstarb an den Folgen der Tumorerkrankung ohne weitere thromboembolische Ereignisse

durchzumachen, der andere Patient ist bei Wohlbefinden, ebenfalls ohne erneutes thromboembolisches Ereignis.

#### 4.5.7 Rezidivprophylaxe

Die Dauer der Antikoagulation muss sich am individuellen Risiko für erneute thromboembolische Ereignisse und Blutungskomplikationen orientieren. Patienten mit einem transienten Risikofaktor (z. Bsp. Operation, Trauma) für thromboembolische Erkrankungen haben nach drei bis sechs Monaten oraler Antikoagulation ein geringes Risiko (ca. 3%) im ersten Jahr, ein Rezidiv zu erleiden, wohingegen Patienten ohne Risikofaktor (idiopathisch) oder mit anhaltendem Risikofaktor (z. Bsp. Malignom) ein erhöhtes Risiko (ca. 10%) für ein Rezidiv im ersten Jahr haben. Andererseits liegt das Risiko für eine fatale Blutung unter dauerhafter oraler Antikoagulation liegt bei ca. 0,2% pro Jahr.

[84]. Die Dauer der oralen Antikoagulation nach venösen Thromboembolien bei Vorliegen eines transienten Risikofaktors wird deshalb mit drei bis sechs Monaten angestrebt, bei idiopathischen Ereignissen zeigte sich, dass die Patienten von einer längeren, d. h. dauerhaften, oralen Antikoagulation profitieren [85].

Eine drei- bis sechsmonatige Monotherapie mit niedermolekularem Heparin ohne orale Antikoagulation zur Behandlung von Beinvenenthrombosen bei Patienten mit Malignomen erwies sich der oralen Antikoagulation als ebenbürtig bzw. überlegen [104, 105, 120].

Über die Intensität der Langzeit-Antikoagulation (Ziel-INR 1,5-2 versus 2-3) bestehen in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse. Ridker et al. kamen zu dem Ergebnis einer Risikoreduktion von 64% bei Patienten, die im Anschluss an eine 6-monatige konventionelle Antikoagulation (Ziel-INR 2-3) „low-dose“-antikoaguliert wurden (Ziel-INR 1,5-2) im Vergleich zu Patienten ohne Antikoagulation bei nicht-signifikant erhöhtem Blutungsrisiko [49, 152]. Bei Kearon et al. hingegen zeigte sich eine Überlegenheit der konventionellen Langzeit-Antikoagulation (Ziel-INR 2-3) gegenüber der „low-intensitiv“ Antikoagulation (Ziel-INR 1,5-1,9) in Bezug auf Rezidive venöser Thromboembolien ohne Zunahme der Blutungskomplikationen [86].

Ein negatives Testergebnis des D-Dimer-Testes ein bis drei Monate nach Beendigung der oralen Antikoagulation hat einen hohen negativen prädiktiven Wert für das Auftreten eines

Rezidives, so dass dieser Parameter bei der Entscheidung über die Dauer der Antikoagulation mitherangezogen werden kann [132].

Das Tragen von Unterschenkelkompressionsstrümpfen vermindert das Auftreten eines postthrombotischen Syndroms, hat jedoch keinen Einfluss auf die Rezidivrate [12].

In unserem Patientenkollektiv wurden 50% der Patienten zeitlich unbegrenzt mit einem Vitamin-K-Antagonisten behandelt, durchschnittlich lag die Dauer der oralen Antikoagulation bei fast 2 Jahren. Diese im Vergleich zu den oben aufgeführten Empfehlungen lange Zeit der Gerinnungshemmung mag ihren Teil dazu beigetragen haben, dass außerordentlich wenig Rezidive aufgetreten sind.

#### **4.6 Ausblick**

Angesichts der günstigen Prognose *quoad vitam* von Patienten mit diagnostizierter und behandelter Lungenembolie besteht die zukünftige Herausforderung vorwiegend in der Optimierung der prophylaktischen und diagnostischen Möglichkeiten, nichtsdestotrotz stehen auch Verbesserungen der Therapie bevor.

Risikopatienten müssen erkannt und entsprechend prophylaktisch therapiert werden. Computergestützte Warnsysteme, die den behandelnden Arzt auf gefährdete Patienten hinweisen, sind bereits entwickelt und in klinischer Erprobung [97].

Der orale direkte Thrombininhibitor Ximelagatran, der aufgrund einer vorhersehbaren Dosis-Wirkung-Beziehung in fester Dosis und ohne ständige Kontrolle der Gerinnungsparameter verabreicht werden konnte, zeigte bei Primär- und Sekundärprophylaxe und Therapie der venösen Thromboembolie viel versprechende Ergebnisse [37, 41, 161]. Er war bereits zur Primär- und Sekundärprophylaxe zugelassen, musste jedoch aufgrund von hepatotoxischen Nebenwirkungen vom Markt genommen werden.

Die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern zur Prävention von venösen Thromboembolien ist bisher keine etablierte Methode, obwohl in einem Kollektiv von chirurgischen und orthopädischen Patienten eine relative Risikoreduktion von 43% für das Auftreten einer Lungenembolie durch die Gabe von 160 mg Acetylsalicylsäure erreicht

wurde, unabhängig ob zusätzlich eine Thromboseprophylaxe mit Heparin verabreicht wurde oder nicht [154].

Die bereits entwickelten klinischen Scores zur Diagnose müssen konsequent angewandt und weiter evaluiert und ergänzt werden.

Die zunehmende Verbreitung von multislice CT-Geräten wird zu deutlichen Verbesserungen in der bildgebenden Diagnostik führen und die Frage nach der klinisch-therapeutischen Relevanz von subsegmentalen Embolien klären [140].

Fondaparinux, ein synthetischer Gerinnungshemmer mit spezifischer Anti-Faktor-Xa Eigenschaften, zeigte sich in der Initialtherapie der Lungenembolie unfraktioniertem Heparin gleichwertig und ist hierfür in Deutschland zugelassen. Mögliche Vorteile von Fondaparinux bestehen in einer geringeren Schwankung der antikoagulatorischen Wirkung und der nur einmal täglichen subkutanen Gabe. Darüber hinaus ist aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften das Auftreten einer Heparin-induzierten-Thrombopenie unter Fondaparinux nicht möglich, eine Osteoporose als Nebenwirkung scheint im Vergleich zu Heparin ebenfalls seltener zu sein [16, 193].

Bezüglich der thrombolytischen Therapie spricht sich Goldhaber nach den Ergebnissen von MAPPET-III [90] dafür aus, die Indikation auf Patienten mit normalem systemischen Blutdruck und mäßiger bis schwerer rechtsventrikulärer Dysfunktion auszudehnen [50]. Die Debatte darüber wird angesichts fehlender großer randomisierter Studien anhalten.

Die Embolektomie bei akuter Lungenembolie ist in erfahrenen Händen und bei sorgfältiger Patientenselektion nicht mehr ultima ratio, auch hier wird die Indikation auf submassive Lungenembolien ausgedehnt [2, 168].

#### **4.7 Methodendiskussion**

Die hier vorgelegten Ergebnisse unterliegen methodenbedingt den Limitationen jeder retrospektiven Auswertung. Die nachträgliche Auswertung von Patientenakten weist Lücken auf, die bei prospektiver Planung nicht vorhanden sind. Insbesondere werden diagnose-spezifische anamnestische Angaben oft erst im Verlauf, d. h. nach Diagnosestellung, erfragt und häufig nicht an entsprechender Stelle dokumentiert. Die

untersuchte Behandlungsmethode wird unter Umständen variiert, ohne dass die Beweggründe im Nachhinein nachvollziehbar sind.

Da kein direktes Vergleichskollektiv vorlag, kann die Effizienz der hier untersuchten Therapie nur mit Daten der einschlägigen Literatur verglichen werden.

Die geringe Patientenzahl kann zur Unterschätzung von möglichen Komplikationen führen, die erst bei größeren Fallzahlen offenbar werden.

Die statistische Aussagekraft der Arbeit ist sowohl durch die retrospektive Auswertung, als auch durch die geringe Patientenzahl limitiert, so dass vorwiegend eine deskriptive Auswertung möglich war. Statistische Tests konnten nur unter explorativen Gesichtspunkten durchgeführt werden.

#### **4.8 Schlussfolgerung**

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich anhand einer retrospektiven Untersuchung an 46 Patienten mit submassiver Lungenembolie, dass die lokal, d. h. intrapulmonal, applizierte Thrombolyse eine sichere und effektive Therapieoption ist. Sowohl der Akut- als auch der Langzeitverlauf der Patienten waren in Bezug auf Normalisierung des pulmonalarteriellen Druckes, Rückgang der Rechtsherzbelastung, Besserung der klinischen Symptomatik und Auftreten von Nebenwirkungen positiv.

Die Frage, welche Patienten mit submassiver Lungenembolie thrombolytisch, d. h. aggressiv und potentiell nebenwirkungsreicher, behandelt werden sollten, kann anhand einer retrospektiven Arbeit ohne direktes Vergleichskollektiv und mit relativ geringer Patientenzahl nicht abschließend beantwortet werden.

Dennoch ist es möglich, Folgerungen aus den Ergebnissen dieser Arbeit zu ziehen.

Bei der Indikationsstellung der Thrombolyse ist als Hauptkriterium weiterhin das Vorliegen einer bildgebend gesicherten großen Lungenembolie mit - echokardiographisch oder computertomographisch - nachgewiesener Rechtsherzbelastung zu fordern. Der Echokardiographie sollte der Vorzug gegeben werden, da hiermit die rechtsventrikuläre Funktion dynamisch und in Echtzeit erfasst werden kann und Verlaufskontrollen leichter möglich sind. Zusätzliche Hilfe bei der Indikationsstellung können sequentielle Troponin-Bestimmungen liefern.

Es zeigte sich, dass insbesondere Patienten mit akutem Verlauf der Lungenembolie gut auf die thrombolytische Therapie ansprechen, wohingegen Patienten mit subakutem und chronischem Verlauf weniger profitierten. Auch diese Tatsache ist bei der Indikationsstellung zu beachten.

Die Verwendung eines Fountain-Katheters war mit einer kürzeren Lyse-Dauer verbunden und einer tendenziell größeren hämodynamischen Besserung, so dass nach Möglichkeit dieses Katheter-System zur Anwendung kommen sollte. Diese Empfehlung wird limitiert durch das Erfordernis eines zentral sitzenden, dem Katheter zugänglichen Embolus.

Die Dauer der Thrombolyse war stark mit dem Auftreten von Blutungskomplikationen assoziiert, so dass die Dauerinfusion mit Urokinase möglichst kurz durchgeführt werden sollte. Das Ansprechen auf die thrombolytische Therapie war in den ersten Stunden der Thrombolyse am größten, mit zunehmender Dauer verringerte sich die Wahrscheinlichkeit einer weiteren hämodynamischen Verbesserung. Sollte bei einem Patienten die Indikation zur Thrombolyse gestellt worden sein und die ersten Stunden bringen nicht die erhoffte Besserung, so ist ein erneutes Abwägen von Nutzen und Risiko notwendig. Bei Patienten mit höherem Blutungsrisiko (insbesondere höheres Alter und arterielle Hypertonie) ist ein eher restriktives Vorgehen empfehlenswert.

Die lokale Applikation mit der Notwendigkeit des invasiven Vorgehens war nicht mit interventionsbedingten Komplikationen behaftet. Der erhoffte Vorteil der geringeren Blutungskomplikationen bestätigt sich anhand der bisherigen Ergebnisse.

Die kontinuierliche Messung des pulmonalarteriellen Druckes ist ein geeignetes Mittel zur Beurteilung des Akutverlaufes und bietet die Möglichkeit der Steuerung der Thrombolyse. Ein erhöhtes Blutungsrisiko ergab sich durch die invasive Druckmessung nicht.

Vor Entlassung sollte der klinische Status des Patienten (NYHA-Klassifikation) erfasst und dokumentiert werden. Außerdem sollte zur Beurteilung des Therapieerfolges auch eine erneute Echokardiographie erfolgen.

Nach ca. sechs Wochen sollte eine echokardiographische Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion erfolgen. Patienten mit persistierender Rechtsherzbelastung sollten engmaschig auf die Entwicklung einer chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie hin untersucht werden und gegebenenfalls einer medikamentösen oder chirurgischen Therapie zugeführt werden.

## 5 Zusammenfassung

Ob Patienten mit submassiver Lungenembolie (rechtsventrikuläre Dysfunktion bei erhaltenem systemischem Blutdruck) von einer thrombolytischen Therapie profitieren ist kontroverser Gegenstand der medizinischen Forschung.

In einer retrospektiven Untersuchung wurden 46 Patienten mit submassiver Lungenembolie über Pulmonalkatheter lokal thrombolytisch behandelt. Bei allen Patienten wurde die Lungenembolie im Thorax-Computertomogramm oder angiographisch diagnostiziert, alle Patienten wiesen als Zeichen der rechtsventrikulären Dysfunktion mindestens einen vergrößerten rechten Ventrikel auf.

30 Patienten wurden über einen Fountain-Katheter lysiert. Durch zahlreiche seitliche Löcher im Bereich der Katheterspitze lässt sich das Thrombolytikum (Alteplase 10 mg Bolus und anschließende Urokinase-Dauerinfusion 80-150.000 Internationale Einheiten/Stunde) direkt in den Embolus instillieren. 16 Patienten wurden über konventionelle Katheter behandelt.

Während der invasiven Überwachung fiel der pulmonalarterielle Druck systolisch (PAS), im Mittel (PAM) und diastolisch (PAD) klinisch relevant ab (durchschnittlich um 21/11/4 mm Hg).

Patienten mit akutem Verlauf (Beginn der Symptomatik  $\leq 7$  Tage) zeigten nach Thrombolyse einen medianen Abfall des PAS um 22 mm Hg, wohingegen Patienten mit subakutem/chronischem Verlauf (Beginn der Symptomatik  $>7$  Tage) einen medianen PAS-Abfall um 10 mm Hg zeigten.

Bei den Patienten, die mit dem Fountain-Katheter behandelt wurden, fiel der PAS unmittelbar nach der Akutlyse median um 9,5 mm Hg, bei den anderen Patienten um 2 mm Hg.

Interventionsbedingte Komplikationen traten bei keinem Patienten auf.

Bei zwei Patienten (4,3%) traten kleinere Blutungen ohne therapeutische Konsequenzen (periorbital/nasopharyngeal und urogenital), sowie eine größere Blutung bei einem Patienten (2,2%; gastrointestinal), woraufhin die thrombolytische Therapie beendet wurde und ein Erythrozytenkonzentrat verabreicht wurde. Intrakranielle oder letale Blutungen

traten nicht auf.

Einer von 46 Patienten erlitt während des stationären Aufenthaltes ein Lungenembolie-Rezidiv, kein Patient verstarb.

Im Nachbeobachtungszeitraum ( $33,7 \pm 18,8$  Monate) starben zwei von 43 Patienten, ein Malignom, bzw. der Verdacht auf ein solches, waren die Todesursache.

Ein Patient erlitt eine Rezidiv-Beinvenenthrombose. Ein Lungenembolie-Rezidiv trat bei keinem Patienten auf. Die Rate der Rezidive einer Lungenembolie erhöhte sich somit im Langzeitverlauf nicht, die Rezidivrate für eine venöse Thromboembolie liegt bei zwei von 43 Patienten.

Keiner der Patienten litt an Ruhe-Dyspnoe entsprechend der New York Heart Association (NYHA)-Klasse IV, >75% der Patienten befanden sich in NYHA-Klasse I oder II. In der Gruppe der Patienten, die mit dem Fountain-Katheter behandelt wurden und bei den Patienten, die einen akuten Verlauf der Lungenembolie hatten ( $\leq 7$  Tage), war ein größerer Anteil im NYHA-Stadium I (38% Fountain versus 27% Nicht-Fountain bzw. 39% Akutverlauf versus 23% Subakutverlauf).

Fünf Patienten hatten echokardiographische Zeichen einer chronischen pulmonalen Hypertonie, wobei zwei dieser Patienten relevante kardiopulmonale Begleiterkrankungen hatten. Patienten, deren systolischer pulmonalarterieller Druck nach Durchführung der Thrombolyse  $\leq 30$  mm Hg betrug, hatten klinisch und echokardiographisch günstigere Langzeitverläufe.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die lokal applizierte Thrombolyse bei Patienten mit submassiver Lungenembolie ein effektives und sicheres Verfahren darstellt, das sich positiv auf den Akut- und den Langzeitverlauf auswirkt. Die intrapulmonale Lyse mittels Fountain-Katheter erlaubt eine direkte Infiltration des Embolus mit rascher Drucksenkung im Pulmonalisstromgebiet, sie vermeidet hohe systemische Spiegel des Thrombolytikums, die Dauer der Lyse kann durch invasives Monitoring des pulmonalarteriellen Druckes überwacht werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T: *Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism*. Arch Intern Med 162: 2537-2541 (2002)
2. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ: *Acute pulmonary embolectomy. A contemporary approach*. Circulation 105: 1416-1419 (2002)
3. Anderson DR, Kovacs MJ, Dennie C, Kovacs G, Stiell I, Dreyer J, McCarron B, Pleasance S, Burton E, Cartier Y, Wells PS: *Use of spiral computed tomography contrast angiography and ultrasonography to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department*. J Emerg Med 29: 399-404 (2005)
4. Anderson DR, Kovacs MJ, Kovacs G, Stiell I, Mitchell M, Khoury V, Dryer J, Ward J, Wells PS: *Combined use of clinical assessment and d-dimer to improve the management of patients presenting to the emergency department with suspected deep vein thrombosis (the EDITED study)*. J Thromb Haemost 1: 645-651 (2003)
5. Araoz PA, Gotway MB, Trowbridge RL, Bailey RA, Auerbach AD, Reddy GP, Dawn SK, Webb WR, Higgins CB: *Helical CT pulmonary angiography predictors of in-hospital morbidity and mortality in patients with acute pulmonary embolism*. J Thorac Imaging 43: 207-216 (2003)
6. Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, Channick RN, Kerr KM, Jamieson SW, Kapelanski DP, Watt CN, Moser KM: *Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy*. Am J Respir Crit Care Med 160: 523-528 (1999)
7. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, McLaughlin VV: *Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 126 (Suppl.): 35S-62S (2004)
8. Barritt DW, Jordan SC: *Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial*. Lancet 1: 1309-1312 (1960)
9. Beckman JA, Dunn K, Sasahara AA, Goldhaber SZ: *Enoxaparin monotherapy without oral anticoagulation to treat acute symptomatic pulmonary embolism*. Thromb Haemost 89: 953-958 (2003)

10. Benotti JR, Ockene IS, Alpert JS, Dalen JE: *The clinical profile of unresolved pulmonary embolism*. Chest 84: 669-678 (1983)
11. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, Konstantinides S: *N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism*. Circulation 112: 1573-1579 (2005)
12. Brandjes DPM, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, Wouter ten Cate J: *Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis*. Lancet 349: 759-762 (1997)
13. Brandjes DPM, Heijboer H, Büller HR, De Rijk M, Jagt H, Wouter ten Cate J: *Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal vein thrombosis*. N Engl J Med 327: 1485-1489 (1992)
14. Brotman DJ, Segal JB, Jani JT, Petty BG, Kickler TS: *Limitations of D-dimer testing in unselected inpatients with suspected venous thromboembolism*. Am J Med 114: 276-282 (2003)
15. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE: *Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease*. Chest 126 (Suppl.): 401S-428S (2004)
16. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, van den Berg-Segers AEM, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AWA, for the MATISSE Study: *Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism*. N Engl J Med 349: 1695-1702 (2003)
17. Büller HR, Gent M, Gallus AS, Ginsberg J, Prins MH, Baildon R, for the Columbus investigators: *Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism*. N Engl J Med 337: 657-662 (1997)
18. Caprini JA, Glase CJ, Anderson CB, Hathaway BS: *Laboratory markers in the diagnosis of venous thromboembolism*. Circulation 109 (Suppl. 1): I4-I8 (2004)
19. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, Schwartz JS, Thompson BT, Popovich J, Hobbins TE, Spera MA, Alavi A, Terrin ML: *The clinical course of pulmonary embolism*. N Engl J Med 326: 1240-1245 (1992)

20. Contractor S, Maldjian PD, Sharma VK, Gor DM: *Role of helical CT in detecting right ventricular dysfunction secondary to acute pulmonary embolism*. J Comput Assist Tomogr 26: 587-591 (2002)
21. Costantini M, Bossone E, Renna R, Sticchi G, Licci E, De Fabrizio G, Li Bergolis ML, Codega S, Tarantino F, Mazza A, Distante A: *Electrocardiographic features in critical pulmonary embolism. Results from baseline and continuous electrocardiographic monitoring*. Ital Heart J 5: 214-216 (2004)
22. Dalen JE: *Thrombolysis in submassive pulmonary embolism? No*. J Thromb Haemost 1: 1130-1132 (2003)
23. Dalen JE: *Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis*. Chest 122: 1440-1456 (2002)
24. Dalen JE: *Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Treatment and prevention*. Chest 122: 1801-1817 (2002)
25. Dalen JE, Alpert JS: *Natural history of pulmonary embolism*. Prog Cardiovasc Dis 17: 259-270 (1975)
26. Dalen JE, Alpert JS, Hirsch J: *Thrombolytic therapy for pulmonary embolism: Is it effective? Is it safe? When is it indicated?* Arch Intern Med 157: 2550-2556 (1997)
27. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, Zonin P, Zanuttini D, Barbaresi F, Agnelli G: *PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2*. J Am Coll Cardiol 20: 520-526 (1992)
28. Daniel KR, Courtney DM, Kline JA: *Assessment of cardiac stress from massive pulmonary embolism with 12-lead ECG*. Chest 120: 474-481 (2001)
29. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ: *Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism*. Am J Cardiol 80: 184-188 (1997)
30. De Gregorio MA, Gimeno MJ, Mainar A, Herrera M, Tobio R, Alfonso R, Medrano J, Fava M: *Mechanical and enzymatic thrombolysis for massive pulmonary embolism*. J Vasc Interv Radiol 13: 163-169 (2002)

31. de Monyé W, Sanson B-J, MacGillavry MR, Pattynama PMT, Büller HR, van den Berg-Huysmans AA, Huisman MV, for the ANTELOPE-Study Group: *Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative d-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism*. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 345-348 (2002)
32. Dotter CT, Seamon AJ, Rosch J: *Streptokinase and heparin in the treatment of pulmonary embolism: a randomized comparison*. *Vasc Surg* 13: 42-52 1979
33. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, Simonneau G, Conte J: *Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension*. *Chest* 126 (Suppl.): 63S-71S (2004)
34. Dunn KL, Wolf JP, Dorfman DM, Fitzpatrick P, Baker JL, Goldhaber SZ: *Normal D-Dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism*. *J Am Coll Cardiol* 40: 1475-1478 (2002)
35. Durant TM, Ginsburg IW, Roesler H: *Transient bundle branch block and other electrocardiographic changes in pulmonary embolism*. *Am Heart J* 17: 423-430 (1993)
36. Egermayer P, Peacock AJ: *Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis*. *Eur Respir J* 15: 440-448 (2000)
37. Eriksson H, Wahlander K, Gustafsson D, Welin L, Frison L, Schulman S, for the THRIVE investigators: *A randomized, controlled, dose-guiding study of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with standard therapy for the treatment of acute deep vein thrombosis: THRIVE I*. *J Thromb Haemost* 1: 41-47 (2003)
38. Fedullo PF, Auger WR, Channick RN, Kerr KM, Rubin LJ: *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. *Clin Chest Med* 22: 561-581 (2001)
39. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ: *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. *N Engl J Med* 345: 1465-1472 (2001)
40. Fedullo PF, Tapson VF: *The evaluation of suspected pulmonary embolism*. *N Engl J Med* 349: 1247-1256 (2003)
41. Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, Lieberman JR, Ginsberg JS, Paiement G,

- Peters GR, Roth AW, McElhattan J, Colwell CW, for the EXULT A Study Group: *Comparison of ximelagatran with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement*. *N Engl J Med* 349: 1703-1712 (2003)
42. Froehling DA, Daniels PR, Swensen SJ, Heit JA, Mandrekar JN, Rvu JH, Elkin PL: *Evaluation of a quantitative D-dimer latex immunoassay for acute pulmonary embolism diagnosed by computed tomographic angiography*. *Mayo Clin Proc* 82: 556-560 (2007)
43. Geibel A, Olschewski M, Zehender M, Wilsch M, Odening K, Heinrich F, Kasper W, Konstantinides S: *Possible gender-related differences in the risk-to-benefit ratio of thrombolysis for acute submassive pulmonary embolism*. *Am J Cardiol* (99): 103-107 (2007)
44. Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, Katus HA: *Independent prognostic value of cardiac Troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism*. *Circulation* 102: 211-217 (2000)
45. Gillum RF: *Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970-1985*. *Am H J* 114: 1262-1264 (1987)
46. Giuntini C, Di Ricco G, Marini C, Melillo E, Palla A: *Pulmonary embolism: Epidemiology*. *Chest* 107 (Suppl.): 3S-9S (1995)
47. Goldhaber SZ: *Thrombolysis in pulmonary embolism: a large-scale clinical trial is overdue*. *Circulation* 104: 2876-2878 (2001)
48. Goldhaber SZ: *Contemporary pulmonary embolism thrombolysis*. *Chest* 107: 45S-51S (1995)
49. Goldhaber SZ: *Low intensity warfarin anticoagulation is safe and effective as a long-term venous thromboembolism prevention strategy*. *J Thromb Thrombolysis* 21: 51-52 (2006)
50. Goldhaber SZ: *Thrombolytic therapy for patients with pulmonary embolism who are hemodynamically stable but have right ventricular dysfunction*. *Arch Int Med* 165: 2197-2199 (2005)
51. Goldhaber SZ: *Pulmonary embolism thrombolysis: A clarion call for international*

- collaboration. J Am Coll Cardiol 19: 246-247 (1992)*
52. Goldhaber SZ: *Cardiac biomarkers in pulmonary embolism. Chest 123: 1782-1784 (2003)*
53. Goldhaber SZ, Agnelli G, Levine MN: *Reduced dose bolus alteplase vs conventional alteplase infusion for pulmonary embolism thrombolysis. An international multicenter randomized trial. The Bolus Alteplase Pulmonary Embolism Group. Chest 106: 725-726 (1994)*
54. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hennekens CH: *A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. JAMA 277: 642-645 (1997)*
55. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith J, Taveira da Silva AM, Come PC, Lee RT, Parker JA, Mogtader A, McDonough TJ, Braunwald E: *Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. Lancet 341: 507-511 (1993)*
56. Goldhaber SZ, Heit J, Sharma GVRK, Nagel JS, Kim D, Parker JA, Drum D, Reagan K, Anderson J, Kessler CM, Markis J, Dawley D, Meyerovitz M, Vaughan DE, Tumeh SS, Loscalzo J, Selwyn AP, Braunwald E: *Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. Lancet 2: 293-298 (1988)*
57. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M, for ICOPER: *Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). Lancet 353: 1386-1390 (1999)*
58. González-Juanatey JR, Valdés L, Amaro A, Iglesias C, Alvarez D, Acuna JMG, Gil de la Pena M: *Treatment of massive pulmonary thromboembolism with low intrapulmonary dosages of urokinase. Short term angiographic and hemodynamic evolution. Chest 102: 341-346 (1992)*
59. Goodman LR, Lipchik RJ, Kuzo RS, Liu Y, McAuliffe TL, O'Brien DJ: *Subsequent pulmonary embolism: risk after a negative helical CT pulmonary angiogram - prospective comparison with szintigraphy. Radiology 215: 535-542 (2000)*

60. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G: *Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction.* *Circulation* 101: 2817-2822 (2000)
61. Grifoni S, Olivotto I, Pieralli F: *Long-term clinical outcome of patients with pulmonary embolism with or without right ventricular dysfunction.* *Thromb Haemost* 86 (Suppl.): Abstract P2 231 (2001)
62. Grifoni S, Vanni S, Magazzini S, Olivotto I, Conti A, Zanobetti M, Polidori G, Pieralli F, Peiman N, Becattini C, Agnelli G: *Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events.* *Arch Intern Med* 166: 2151-2156 (2006)
63. Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, Barron HV, Breen T, Rundle AC, Sloan MA, French W, Togers WJ: *Risk for intracranial hemorrhage after tissue plasminogen activator treatment for acute myocardial infarction.* *Ann Int Med* 129: 597-604 (1998)
64. Hamel E, Pacouret G, Vincentelli D, Forissier JF, Peycher P, Pottier JM, Charbonnier B: *Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilatation.* *Chest* 120: 120-125 (2001)
65. Heit JA: *The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management.* *J Thromb Thrombolysis* 21: 23-29 (2006)
66. Heit JA, Melton LJ, Lohse CM, Petterson TM, Silverstein MD, Mohr DN, O'Fallon WM: *Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients versus community residents.* *Mayo Clin Proc* 76: 1102-1110 (2001)
67. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ: *Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism.* *Arch Intern Med* 160: 761-768 (2000)
68. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, Melton LJ: *Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A population-based study.* *Arch Intern Med* 162: 1245-1248 (2002)

69. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WM, Melton LJ: *The epidemiology of venous thromboembolism in the community*. *Thromb Haemost* 86: 452-463 (2001)
70. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ: *Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism*. *Arch Intern Med* 160: 809-815 (2000)
71. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ: *Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism*. *Arch Intern Med* 159: 445-453 (1999)
72. Herold CJ: *Spiral computed tomography of pulmonary embolism*. *Eur Respir J* 19 (Suppl. 35): 13s-21s (2002)
73. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G: *Treatment of pulmonary arterial hypertension*. *N Engl J Med* 351: 1425-1436 (2004)
74. Iles S, Le Heron CJ, Davies G, Turner JG, Beckert LEL: *ECG score predicts those with the greatest percentage of perfusion defects due to acute pulmonary thromboembolic disease*. *Chest* 125: 1651-1656 (2004)
75. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Arriaga-Nava R, Iglesias-Gonzalez S, Gutierrez P, Ibarra-Perez C, Martinez A, Valencia S, Rosado-Buzzo-A, Pierzo JA, Rosas E: *High dose and short-term streptokinase infusion in patients with pulmonary embolism: prospective with seven-year follow-up trial*. *J Thromb Thrombolysis* 12: 237-247 (2001)
76. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A, Pierzo JA, Rosas E: *Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial*. *J Thromb Thrombolysis* 2: 227-229 (1995)
77. Joffe HV, Goldhaber SZ: *Laboratory thrombophilias and venous thromboembolism*. *Vasc Med* 7: 93-102 (2002)
78. Kahn SR: *Frequency and determinants of the postthrombotic syndrome after venous thromboembolism*. *Curr Opin Pulm Med* 12: 299-303 (2006)
79. Kanne JP, Lalani TA: *Role of computed tomography and magnetic resonance imaging*

- for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Circulation 109 (Suppl I): I15-I21 (2004)*
80. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ: *Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. Chest 111: 1241-1245 (1997)*
81. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, Rauber K, Iversen S, Redecker M, Kienast J: *Management strategies and determinants of outcome in acute pulmonary embolism: results of a multicenter registry. J Am Coll Cardiol 30: 1165-71 (1997)*
82. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H: *Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. Heart 77: 346-349 (1997)*
83. Kearon C: *Natural history of venous thromboembolism. Circulation 107 (Suppl I): I22-I30 (2003)*
84. Kearon C: *Long-term management of patients after venous thromboembolism. Circulation 110 (Suppl. I): I10-I18 (2004)*
85. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, Turpie AG, Green D, Ginsberg JS, Wells P, MacKinnon B, Julian JA: *A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med 340: 901-907 (1999)*
86. Kearon C, Ginsberg J, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, MacKinnon B, Weitz JI, Crowther MA, Dolan S, Turpie AG, Geerts W, Solymoss S, van Nguyen P, Demers C, Kahn SR, Kassis J, Rodger M, Hableton J, Gent M, for the ELATE investigators: *Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 349: 631-639 (2003)*
87. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY, Crowther MA, Weitz JI, Brill-Edward P, Wells P, Anderson DR, Kovacs MJ, Linkins LA, Julian JA, Bonilla LR, Gent M for the Canadian Pulmonary Embolism Diagnosis Study (CANPEDS) Group: *An evaluation of D-Dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. Ann Intern Med 144: 812-821 (2006)*

88. Konstantinides S: *The case for thrombolysis in acute major pulmonary embolism: hemodynamic benefits and beyond.* Int Care Med 28: 1547-1551 (2002)
89. Konstantinides S: *Thrombolysis in submassive pulmonary embolism? Yes.* J Thromb Haemost 1: 1127-1129 (2003)
90. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W: *Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism.* N Engl J Med 347: 1143-1150 (2002)
91. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, Rauber K, Iversen S, Redecker M, Kienast j, Just H, Kasper W: *Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry.* Circulation 96: 882-888 (1997)
92. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jäckle S, Binder L: *Importance of cardiac Troponin I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism.* Circulation 106: 1263-1268 (2002)
93. Konstantinides S, Hasenfuß G: *Akutes Cor pulmonale bei Lungenembolie. Entscheidender prognostischer Faktor und kritischer Parameter für die Auswahl der therapeutischen Strategie.* Internist 45: 1155-1162 (2004)
94. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, Olschewski M, Just H, Kasper W: *Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism.* Am J Cardiol 82: 966-970 (1998)
95. Kruij M, Leclercq M, van der Heul C, Prins MH, Büller HR: *Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies.* Ann Intern Med 138: 941-951 (2003)
96. Kucher N, Goldhaber SZ: *Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism.* Circulation 108: 2191-2194 (2003)
97. Kucher N, Koo S, Quiroz R, Cooper JM, Paterno MD, Soukonnikov B, Goldhaber SZ: *Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients.* N Engl J Med 352: 969-977 (2005)
98. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ: *Prognostic role of brain natriuretic peptide in*

- acute pulmonary embolism. Circulation 107: 2545-2547 (2003)*
99. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ: *Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. Arch Intern Med 165: 17777-17781 (2005)*
100. Kucher N, Walpoth N, Wustmann K, Noveanu M, Gertsch M: *Qr in VI - an ECG sign associated with right ventricular strain and adverse clinical outcome in pulmonary embolism. Eur Heart J 24: 1113-1119 (2003)*
101. Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S: *The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. N Engl J Med 350: 2558-2563 (2004)*
102. Langlois NJ, Wells PS: *Risk of venous thromboembolism in relatives of symptomatic probands with thrombophilia: a systematic review. Thromb Haemost 90: 17-26 (2003)*
103. Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC: *Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. N Engl J Med 327: 248-254 (1992)*
104. Lee AYY, Levine MN: *Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. Circulation 107: I-17 - I-21 (2003)*
105. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs M, Gent M, for the CLOT Investigators: *Low-molecular weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 349: 146-153 (2003)*
106. Levine M, Hirsh J, Weitz J, Cruickshank M, Neemeh J, Turpie AG, Gent M: *A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. Chest 98: 1473-1479 (1990)*
107. Lewczuk J, Ajlan AW, Piszko P, Jagas J, Mikulewicz M, Wrabec K: *Electrocardiographic signs of right ventricular overload in patients who underwent pulmonary embolism event(s). Are they useful in diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension? J Electrocardiol 37: 219-225 (2004)*

108. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J: *Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism*. Chest 119: 818-823 (2001)
109. Liu P, Meneveau N, Schiele F, Bassand J-P: *Predictors of long-term clinical outcome of patients with acute massive pulmonary embolism after thrombolytic therapy*. Chin Med J 116: 503-509 (2003)
110. Logeart D, Lecuyer L, Thabut G, Tabet JY, Tartière JM, Chavelas C, Bonnin F, Stievenart JL, Solal AC: *Biomarker-based strategy for screening right ventricular dysfunction in patients with non-massive pulmonary embolism*. Intensive Care Med 33: 286-292 (2007)
111. Lualdi JC, Goldhaber SZ: *Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications*. Am Heart J 130: 1276-1282 (1995)
112. Lusiani L, Visona A, Bonanome A, Resavento R, Zanco P: *The characteristics of the thrombi of the lower limbs, as detected by ultrasonic scanning, do not predict pulmonary embolism*. Chest 110: 996-1000 (1996)
113. Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R: *A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism*. Acta Med Scand 203: 465-470 (1978)
114. Marini C, Di Ricco G, Rossi G, Rindi M, Palla R, Giuntini C: *Fibrinolytic effects of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial*. Respiration 54: 162-173 (1988)
115. McGinn S, White PD: *Acute cor pulmonale resulting from pulmonary embolism*. JAMA 104: 1473-1480 (1935)
116. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, Loyd JE: *Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 126: 14S-34S (2004)
117. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, Loyd JE: *Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension*. Chest 126 (Suppl.): 14S-34S (2004)
118. Meignan M, Rosso J, Gauthier H, Brunengo F, Claudel S, Sagnard L, D'Azemar P,

- Simonneau G, Charbonnier B: *Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis*. Arch Intern Med 160: 159-164 (2000)
119. Meneveau N, Ming LP, Séronde MF, Mersin N, Schiele F, Caulfield F, Bernard Y, Bassand JP: *In-hospital and long-term outcome after sub-massive and massive pulmonary embolism submitted to thrombolytic therapy*. European Heart Journal 24: 1447-1454 (2003)
120. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, Le Maignan C, Extra JM, Cottu P, Farge D: *Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study*. Arch Intern Med 162: 1729-1735 (2002)
121. Meyer G, Sors H, Charbonnier B, Kasper W, Bassand JP, Kerr IG, Lesaffre E, Vanhove P, Verstraete M: *Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial*. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism. J Am Coll Cardiol 19: 239-245 (1992)
122. Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ: *Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis*. Am H J 134: 69-72 (1997)
123. Mohr DN, Silverstein MD, Heit JA, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ: *The venous stasis syndrome after deep venous thrombosis or pulmonary embolism: a population-based study*. Mayo Clinic Proc 75: 1249-1256 (2000)
124. Molina JE, Hunter DW, Yedlicka JW, Cerra FB: *Thrombolytic therapy for postoperative pulmonary embolism*. Am J Surg 163: 375-381 (1992)
125. Moores LK, Jackson WL Jr., Shorr AF, Jackson JL: *Meta-Analysis: Outcomes in patients with suspected pulmonary embolism managed with computed tomographic pulmonary angiography*. Ann Intern Med 141: 866-874 (2004)
126. Murin S, Romano PS, White R: *Comparison of outcome after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism*. Thromb Haemost 88: 407-414 (2002)

127. Murphy JM, Mulvihill N, Mulcahy D, Foley B, Smiddy P, Molloy MP: *Percutaneous catheter and guidewire fragmentation with local administration of recombinant tissue plasminogen activator as a treatment for massive pulmonary embolism*. Eur Radiol 9: 959-964 (1999)
128. Musset D, Parent F, Meyer G, Maitre S, Girard P, Leroyer C, Revel M-P, Carette MF, Laurent M, Charbonnier B, Laurent F, Mal H, Nonent M, Lancar R, Grenier P, Simonneau G, for the Evaluation du Scanner Spirale dans l'Embolie Pulmonaire study group: *Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study*. Lancet 360: 1914-1920 (2002)
129. Nielsen HK, Husted SE, Krusell LR, Fasting H, Charles P, Hansen HH: *Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. Incidence and fate in a randomized, controlled trial of anticoagulation versus no anticoagulation*. J Intern Med 235: 457-461 (1994)
130. Oger E for the EPI-GETBO Study Group: *Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in western France*. Thromb Haemost 83: 657-660 (2000)
131. Oger E, Leroyer C, Le Moigne E, Pomey M-P, Bressollette L, Clavier J, Mottier D: *The value of risk factor analysis in clinically suspected deep venous thrombosis*. Respiration 64: 326-330 (1997)
132. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tositto A, Brusi C, Iorio A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Pattacini C, Testa S, Lensing AW, Tripodi A; PROLONG Investigators: *D-Dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy*. N Engl J Med 26: 1780-9 (2006)
133. Peetz D, Hafner G, Lachner KJ: *Analytical characteristics of the AxSYM cardiac troponin I and creatine kinase MB assays*. Clin Chem 48: 1110-1111 (2002)
134. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P, for the Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group: *Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism*. N Engl J Med 350: 2257-2264 (2004)
135. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, Furber A, Revel MP, Howarth N, Davido A, Bounameaux H: *Multidetector-row computed*

- tomography in suspected pulmonary embolism. N Engl J Med* 352: 1760-1768 (2005)
136. Peterson KL: *Acute pulmonary thromboembolism. Has its evolution been redefined?* *Circulation* 99: 1280-1283 (1999)
137. Piazza G, Goldhaber SZ: *Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. Circulation* 114: e28-32 (2006)
138. Piazza G, Goldhaber SZ: *Acute pulmonary embolism: part II: Treatment and prophylaxis. Circulation* 114: e42-47 (2006)
139. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, Cattelan AM, Polistena P, Bernardi E, Prins MH: *The long-term clinical course of acute deep vein thrombosis. Ann Intern Med* 125: 1-7 (1996)
140. Prologo JD, Gilkeson RC, Diaz M, Cummings M: *The effect of single-detector CT versus MDCT on clinical outcomes in patients with suspected acute pulmonary embolism and negative results on CT pulmonary angiography. Am J Roentgenol* 184: 1231-1234 (2005)
141. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijalkowska A, Kuch-Wocial A: *Cardiac Troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. Chest* 123: 1947-1952 (2003)
142. Pruszczyk P, Torbicki A, Pacho R, Chlebus M, Kuch-Wocial A, Pruszynski B, Gurba H: *Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism. Transesophageal echocardiography vs spiral CT. Chest* 112: 722-728 (1997)
143. Qanadli S, El Hajjam M, Mesurolle B, Barré O, Bruckert F, Joseph T, Mignon F, Vieillard-Baron A, Dubourg O, Lacombe P: *Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. Radiology* 217: 447-455 (2000)
144. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurolle B, Oliva VL, Barré O, Bruckert F, Dubourg O, Lacombe P: *New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. Am J Roentgenol* 176: 1415-1420 (2001)

145. Quiroz R, Kucher N, Schoepf UJ, Kipfmueeller F, Solomon SD, Costello P, Goldhaber SZ: *Right ventricular enlargement on chest computed tomography. Prognostic role in acute pulmonary embolism.* Circulation 109: 2401-2404 (2004)
146. Quiroz R, Kucher N, Zou KH, Kipfmueeller F, Costello P, Goldhaber SZ, Schoepf UJ: *Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review.* JAMA 293: 2012-2017 (2005)
147. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S: *The weight-based heparin dosing normogram compared with a "standard care" normogram.* Ann Intern Med 119: 874-881 (1993)
148. Remy-Jardin M, Louveigny S, Remy J, Artaud D, Deschildre F, Bauchart JJ, They C, Duhamel A: *Acute central thromboembolic disease: posttherapeutic follow-up with spiral CT angiography.* Radiology 203: 173-180 (1997)
149. Ribeiro A, Juhlin-Dannfelt A, Brodin LA, Holmgren A, Jorfeldt L: *Pulmonary embolism: relation between the degree of right ventricle overload and the extend of perfusion defects.* Am Heart J 135: 868-874 (1998)
150. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L: *Pulmonary embolism. One-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis.* Circulation 99: 1325-1330 (1999)
151. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L: *Echocardiography doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate.* Am Heart J 134: 479-487 (1997)
152. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, Cushman M, Moll S, Kessler CM, Elliott CG, Paulson R, Wong T, Bauer KA, Schwartz BA, Miletich JP, Bounameaux H, Glynn RJ, for the PREVENT Investigators: *Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism.* N Engl J Med 348: 1425-1434 (2003)
153. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I: *Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data.* Chest 81: 151-158 (1982)

154. Rodgers A, MacMahon S, Collins R, Prentice C, for the Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial collaborative group: *Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial*. Lancet 355: 1295-1302 (2000)
155. Ruiz Y, Caballero P, Caniego JL, Frieria A, Oivera MJ, Tagarro D, Alvarez-Sala R: *Prospective comparison of helical CT with angiography in pulmonary embolism: global and selective vascular territory analysis. Interobserver agreement*. Eur Radiol 13: 823-829 (2003)
156. Ryan KL, Fedullo PF, Davis GB, Vasquez TE, Moser KM: *Perfusion scan findings understate the severity of angiographic and hemodynamic compromise in chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Chest 93: 1180-1185 (1988)
157. Salomon O, Steinberg DM, Zivelin A, Gitel S, Dardik R, Rosenberg N, Berliner S, Inbal A, Many A, Lubetsky A, Varon D, Martinowitz U, Seligsohn U: *Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 19: (1999)
158. Schmitz-Rode T, Kilbinger M, Günther RW: *Simulated flow pattern in massive pulmonary embolism: significance for selective intrapulmonary thrombolysis*. Cardiovasc Intervent Radiol 21: 199-204 (1998)
159. Schoepf UJ, Goldhaber SZ, Costello P: *Spiral computed tomography for acute pulmonary embolism*. Circulation 109: 2160-2167 (2004)
160. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, Quiroz R, Costello P, Goldhaber SZ: *Right ventricular enlargement on chest computed tomography. A predictor of early death in acute pulmonary embolism*. Circulation 110: 3276-3280 (2004)
161. Schulman S, Wahlander K, Lundström T, Billing-Clason S, Eriksson H, for the THRIVE III investigators: *Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor Ximelagatran*. N Engl J Med 349: 1713-1721 (2003)
162. Sharma GVRK, Folland ED, McIntyre KM, Sasahara AA: *Long-term benefit of thrombolytic therapy in patients with pulmonary embolism*. Vascular Medicine 5: 91-95 (2000)

163. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ: *Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism*. Arch Intern Med 158: 585-593 (1998)
164. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban J-P, Azarian R, Laurent M, Hirsch J-L, Ferrari E, Bosson J-L, Mottier D, Beau B, for the THÉSÉE Study Group: *A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism*. N Engl J Med 337: 663-669 (1997)
165. Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, Hirsh J, Ginsberg JS: *Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis*. Am J Med 100: 269-277 (1996)
166. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL: *The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism*. N Engl J Med 338: 1169-1173 (1998)
167. Srivastava SD, Eagleton MJ, Greenfield LJ: *Diagnosis of pulmonary embolism with various imaging modalities*. Semin Vasc Surg 17: 173-180 (2004)
168. Stein PD, Alnas M, Meemath A, Patel NR: *Outcome of pulmonary emblectomy*. Am J Cardiol 99: 421-423 (2007)
169. Stein PD, Beemath A, Quinn DA, Olson RE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KV Jr, Sostman HD, Weg JG, Woodard PK: *Usefulness of multidetector spiral computed tomography according to age and gender for diagnosis of acute pulmonary embolism*. Am J Cardiol 99: 1303-1305 (2007)
170. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC: *Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism*. Chest 109: 78-81 (1996)
171. Stein PD, Henry JW: *Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy*. Chest 108: 978-981 (1995)
172. Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE: *Venous thromboembolism according to age*. Arch Intern Med 164: 2260-2265 (2004)
173. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, Weg JG: *Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary*

- disease*. Chest 100: 598-603 1991
174. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KV Jr., Popovich J Jr., Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK for the PIOPED II investigators: *Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism*. N Engl J Med 354: 2317-2327 (2006)
175. Swensen SJ, Sheedy PF, Ryu JH, Pickett DD, Schleck CD, Ilstrup DM, Heit JA: *Outcomes after withholding anticoagulation from patients with suspected acute pulmonary embolism and negative computed tomographic findings: a cohort study*. Mayo Clin Proc 77: 130-138 (2002)
176. Tebbe U, Graf A, Kamke W, Zahn R, Forycki F, Kratzsch G, Berg G: *Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism*. Am Heart J 138: 39-44 (1999)
177. ten Wolde M, Söhne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Büller HR: *Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism*. Arch Intern Med 164: 1685-1689 (2004)
178. ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JWM, Söhne M, Boomsma F, Mulder BJM, Büller HR: *Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism*. Circulation 107: 2082-2084 (2003)
179. Thabut G, Thabut D, Myers RP, Bernard-Chabert B, Marrash-Chahla R, Mal H, Fournier M: *Thrombolytic therapy of pulmonary embolism. A meta-analysis*. J Am Coll Cardiol 40: 1660-1667 (2002)
180. The PIOPED Investigators: *Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism*. Chest 97: 528-533 (1990)
181. The UPET Investigators: *Urokinase pulmonary embolism trial. Phase 1 results: a cooperative study*. JAMA 214: 2163-2172 1970
182. Tibbitt DA, Davies JA, Anderson JA, Fletcher EW, Hamill J, Holt JM, Thomas ML, Lee G, Miller GA, Sharp AA, Sutton GC: *Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism*. Br Med J 1: 343-347 (1974)
183. Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ, on behalf of

- the ICOPER Study Group: *Right heart thrombi in pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry*. *J Am Coll Cardiol* 41: 2245-2251 (2003)
184. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR: *Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence*. *Arch Intern Med* 162: 1182-1189 (2002)
185. Uflacker R: *Interventional therapy for pulmonary embolism*. *J Vasc Interv Radiol* 12: 147-164 (2001)
186. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH, Kruip MJ, Kwakkel-van Erp JM, Leebeek FW, Nijkeuter M, Prins MH, Sohne M, Tick LW for the Writing group for the Christopher Study investigators: *Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-Dimer testing, and computed tomography*. *JAMA* 11: 172-179 (2006)
187. van Strijen MJL, de Monyé W, Schiereck J, Kieft GJ, Prins MH, Huisman MV, Pattynama PMT, for the Advances in New Technologies Evaluating the Localisation of Pulmonary Emolism (ANTELOPE) Study Group: *Single-detector helical computed tomography as the primary diagnostic test in suspected pulmonary embolism: a multicenter clinical management study of 510 patients*. *Ann Intern Med* 138: 307-314 (2003)
188. Verstraete M, Miller GAH, Bounameaux H, Charbonnier B, Colle JP, Lecorf G, Marbet GA, Mombaerts P, Olsson CT: *Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism*. *Circulation* 77: 353-360 (1988)
189. Vieillard-Baron A, Page B, Augarde R, Prin S, Qanadli S, Beauchet A, Dubourg O, Jardin F: *Acute cor pulmonale in massive pulmonary embolism: incidence, echocardiographic pattern, clinical implications and recovery rate*. *Int Care Med* 27: 1481-1486 (2001)
190. Wacker P, Wacker R, Golnik R, Kreft HU: *Akute Lungenembolie: Ein neuer Score zur Quantifizierung der akuten Rechtsherzbelastung*. *Intensivmed* 40: 130-137 (2003)

191. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW: *Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism. A meta-analysis of the randomised controlled trials.* Circulation 110: 744-749 (2004)
192. Wartski M, Collignon MA, for the THÉSÉE Study Group: *Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents.* J Nucl Med 41: 1043-1048 (2000)
193. Weitz JI: *New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism.* Circulation 110 (Suppl. 1): S19-S26 (2004)
194. Wells PS: *Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism.* J Thromb Haemost 5, Suppl 1: 41-50 (2007)
195. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ: *Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer.* Ann Intern Med 135: 98-107 (2001)
196. White RH: *The epidemiology of venous thromboembolism.* Circulation 107 (Suppl.): I4-I8 (2003)
197. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A: *Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: A simple score.* Arch Intern Med 161: 92-97 (2001)
198. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF: *Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score.* Thromb Haemost 84: 548-552 (2000)
199. Willeke A, Gerdson F, Bauersachs RM, Lindhoff-Last E: *Rationelle Thrombophilediagnostik.* Dtsch Arztebl 99: 2111-2118 (2002)
200. Wintersperger BJ, Stäbler A, Seemann M, Holzknacht N, Helmberger T, Fink U, Reiser MF: *Beurteilung der Rechtsherzbelastung in der Spiral-CT bei Patienten mit akuter Lungenembolie.* RöFo 170: 542-549 (1999)
201. Wolfe MW, Lee RT, Feldstein ML, Parker JA, Come PC, Goldhaber SZ: *Prognostic significance of right ventricular hypokinesis and perfusion lung scan defects in*

- pulmonary embolism. Am Heart J 127: 1371-1375 (1994)*
202. Wood KE: *The presence of shock defines the threshold to initiate thrombolytic therapy in patients with pulmonary embolism. Int Care Med 28: 1537-1546 (2002)*
203. Wu AD, Pezzullo JA, Cronan JJ, Hou DD, Mayo-Smith WW: *CT pulmonary angiography: Quantification of pulmonary embolus as a predictor of patient outcome - initial experience. Radiology 230: 831-835 (2004)*
204. Yalamanchili K, Sukhija R, Aronow WS, Sinha N, Fleisher AG, Lehrman SG: *Prevalence of increased cardiac troponin I levels in patients with and without acute pulmonary embolism and relation of increased cardiac troponin I levels with in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. Am J Cardiol 93: 263-264 (2004)*
205. Zeni PT, Blank BG, Peeler DW: *Use of rheolytic thrombectomy in treatment of acute massive pulmonary embolism. J Vasc Interv Radiol 14: 1511-1515 (2003)*
206. Zierler BK: *Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. Circulation 109 (Suppl I): I9-I14 (2004)*

## 7 Anhang

### 7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Funktionelle Klassifikation der pulmonalarteriellen Hypertonie.....	15
Tabelle 2: Stadieneinteilung der chronisch venösen Insuffizienz nach Widmer .....	16
Tabelle 3: Verhältnis von rechtem zu linkem Ventrikel in der Thorax-CT.....	27
Tabelle 4: Dauer der lokalen Thrombolyse.....	31
Tabelle 5: Pulmonalarterieller Druck aller 46 lokal lysierten Patienten .....	32
Tabelle 6: Systolischer pulmonalarterieller Druck prä-interventionell.....	33
Tabelle 7: Diastolischer pulmonalarterieller Druck prä-interventionell .....	33
Tabelle 8: Mittlerer pulmonalarterieller Druck prä-interventionell .....	33
Tabelle 9: PAS- Differenz (vor Lyse – vor Katheterentfernung) .....	35
Tabelle 10: PAS-Differenz (vor Lyse - nach Akutlyse).....	36
Tabelle 11: Krankenhaus-Mortalität. ....	41
Tabelle 12: Langzeitmortalität. ....	42
Tabelle 13: Charakteristika der Patienten mit chronischer pulmonaler Hypertonie .....	50
Tabelle 14: Charakteristika der Patienten mit vergrößertem rechtem Ventrikel .....	51
Tabelle 15: Echokardiographische Befunde I.....	52
Tabelle 16: Echokardiographische Befunde II.....	52
Tabelle 17: Echokardiographische Befunde III .....	53
Tabelle 18: Vergleich der Risikofaktoren und Begleiterkrankungen .....	56
Tabelle 19: Ergebnisse der Metaanalyse von Wan et al. ....	77
Tabelle 20: Inzidenz von Blutungskomplikationen .....	85
Tabelle 21: Rezidive venöser thromboembolischer Ereignisse .....	87

## 7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologie der akuten Lungenembolie.....	2
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Spitze des Fountain-Katheters.....	11
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Fountain-Infusions-Systems .....	12
Abbildung 4: Risikoprofil des Patientenkollektives .....	19
Abbildung 5: Positive Eigenanamnese und Familienanamnese, Nikotinabusus .....	20
Abbildung 6: Body Mass Index .....	20
Abbildung 7: Dauer der Symptomatik zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme .....	22
Abbildung 8: EKG-Veränderungen .....	23
Abbildung 9: Troponin-I-Werte.....	24
Abbildung 10: Ergebnisse der initialen Echokardiographie .....	25
Abbildung 11: Betroffene pulmonalarterielle Gefäßabschnitte im Thorax-CT.....	26
Abbildung 12: Dauer Aufnahme bis Lysebeginn.....	28
Abbildung 13: Therapieregime der lokalen Lyse in der Fountain-Gruppe.....	29
Abbildung 14: Therapieregime der lokalen Lyse in der Nicht-Fountain-Gruppe.....	30
Abbildung 15: Dauer der lokalen Thrombolyse. ....	31
Abbildung 16: Verlauf des pulmonalarteriellen Druckes aller Patienten .....	35
Abbildung 17: PAS-Verlauf in verschiedenen Untergruppen.....	37
Abbildung 18: PAD-Verlauf in verschiedenen Untergruppen.....	38
Abbildung 19: PAM-Verlauf in verschiedenen Untergruppen .....	38
Abbildung 20: Dyspnoe im Nachbeobachtungszeitraum.....	43
Abbildung 21: Dyspnoe bei Nachuntersuchung in verschiedenen Gruppen .....	44
Abbildung 22: Dyspnoe bei Aufnahme und im Nachbeobachtungszeitraum I.....	44
Abbildung 23: Dyspnoe bei Aufnahme und im Nachbeobachtungszeitraum II .....	45

---

Abbildung 24: Dyspnoe bei Aufnahme und im Nachbeobachtungszeitraum III.....	45
Abbildung 25: Veränderungen der EKG-Zeichen .....	47
Abbildung 26: Erreichte Belastungsstufe bei Ergometrie.....	48
Abbildung 27: Echokardiographische Befunde bei der Nachuntersuchung .....	50
Abbildung 28: Beziehung zw. klinischer Manifestation der LAE und Mortalität.....	54
Abbildung 29: Symptomatik bei Patienten mit Lungenembolie im Vergleich.....	59
Abbildung 30: Rechtsventrikuläre Dysfunktion und Mortalität I.....	67
Abbildung 31: Rechtsventrikuläre Dysfunktion und Mortalität II.....	68
Abbildung 32: Rechtsventrikuläre Dysfunktion und Mortalität III. ....	76
Abbildung 33: Kummulative Rezidivrate für thromboembolische Ereignisse.....	87
Abbildung 34: Mortalitätsraten bei Lungenembolie .....	90
Abbildung 35: Abhängigkeit der Mortalität vom Schweregrad der klinischen Instabilität ..	91
Abbildung 36: Inzidenz und Mortalität der Lungenembolie.....	93

**7.3 Fragebogen Hausärzte:****Fragebogen für behandelnde Hausärzte zur Nachuntersuchung von Patienten  
nach lokaler Lyse-Therapie bei Lungenarterienembolie**

Name / Geburtsdatum des Patienten:

1) Ist der/die PatientIn noch bei Ihnen in Behandlung? Ja Nein

a) Wann war er/sie zuletzt in Ihrer Praxis: \_\_\_\_\_

2) Ist der/die PatientIn in der Zwischenzeit verstorben? Ja Nein

a) wenn ja, Todesursache: \_\_\_\_\_

b) Todesursache in Zusammenhang mit  
Lungenembolie stehend? Ja Nein

3) Ist in der Zwischenzeit eine neue Erkrankung diagnostiziert?

a) Tumorleiden Ja Nein

i) Wenn ja, welches: \_\_\_\_\_

b) Postthrombotisches Syndrom Ja Nein

c) Rezidiv Lungenarterienembolie Ja Nein

d) Rezidiv tiefe Beinvenenthrombose Ja Nein

f) sonstige Erkrankungen: \_\_\_\_\_

4) Wie schätzen Sie die aktuelle Leistungsfähigkeit des Patienten / der Patientin ein?

Keine Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit	0
Einschränkung bei stärkerer körperlicher Belastung (z. B. Treppensteigen)	0
Einschränkung bei leichter körperlicher Belastung (z. B. Haushaltsführung)	0
Ruhe-Dyspnoe	0

## **Danksagung**

Herrn PD Dr. med. A. Schmidt danke ich für die freundliche Gewährung des Themas und die inhaltlich und persönlich exzellente Zusammenarbeit.

Den Pflegenden und Ärzten der Medizinischen Kliniken gilt mein Dank für die gute kollegiale Zusammenarbeit.

Frau Dr. med. Bauer danke ich für die nachträgliche Auswertung der Thorax-CT-Bilder.

Den Mitarbeitern des Herzkatheterlabors und des Archivs danke ich für die unproblematische Kooperation bei der Beschaffung der Akten.

Dem Pflegepersonal der Endoskopie der Medizinischen Kliniken danke ich für die Unterstützung bei der Untersuchung der Patienten.

Meinen Eltern danke ich von Herzen für die andauernde Unterstützung und Anteilnahme an meinem beruflichen und persönlichen Werdegang.

Meiner Frau Constanze danke ich für die Begleitung und Beratung.