

Aus dem Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH)
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Erforschung neuer Optionen in der Prävention von Spätfolgen venöser
Thromboembolien

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Marius Christian Jankowski
aus Merzig

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 18. März 2024

Danke für eure Unterstützung und euer Vertrauen
Laura, Ruth, Hans-Jürgen und Mechthild

Inhaltsverzeichnis

Gendererklärung	I
Abkürzungsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
1 Einleitung und aktueller Stand der Forschung	1
1.1 Venöse Thromboembolie	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Inzidenz, Letalität und Mortalität.....	2
1.2 Lebensqualität von Patienten nach venöser Thromboembolie	4
1.2.1 Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität	5
1.3 Langzeitverlauf und Spätkomplikationen venöser Thromboembolien.....	6
1.3.1 Postthrombotisches Syndrom (PTS)	6
1.3.2 Post-Lungenembolie Syndrom und chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie	7
1.4 Beeinflussung der körpereigenen Thrombusauflösung	9
1.4.1 Einfluss von T-Lymphozyten auf die Thrombusauflösung	9
1.4.2 Einfluss von Interleukin-2 auf T-Lymphozyten und die Thrombusauflösung	10
2 Ziele der vorliegenden Dissertation	13
2.1 Notwendigkeit und Ziele einer prospektiven multizentrischen Kohortenstudie zur Verlaufsbeobachtung der Lebensqualität von Patienten nach akuter Lungenembolie... 13	13
2.2 Notwendigkeit und Ziele einer Metaanalyse zur Sicherheit von niedrig dosiertem Interleukin-2 im Vorfeld einer Pilotstudie zu seiner therapeutischen Anwendung in der Prävention von Spätfolgen venöser Thromboembolien	14
2.3 Notwendigkeit und Ziele einer Pilotstudie zur Testung von niedrig dosiertem Interleukin-2 zusätzlich zur Standardtherapie bei Patienten mit isolierter tiefer Beinvenenthrombose	15
3 Methoden	16
3.1 Prospektive multizentrische Kohortenstudie zur Verlaufsbeobachtung der Lebensqualität von Patienten nach akuter Lungenembolie	16
3.1.1 Studienaufbau und Patientenkollektiv	16
3.1.2 Definition der Ausgangsparameter und möglicher prädiktiver Faktoren.....	16
3.1.3 Bewertung der Lebensqualität	18
3.1.4 Statistische Auswertung.....	19
3.2 Metaanalyse der Studien zur Sicherheit von Interleukin-2.....	20
3.2.1 Studiensuche und Studienauswahl.....	20
3.2.2 Qualitative Bewertung der ausgewählten Studien.....	23
3.2.3 Statistische Auswertung.....	24

Inhaltsverzeichnis

3.3	Planung und Vorbereitung einer Pilotstudie zur Testung von niedrig dosiertem Interleukin-2 zusätzlich zur Standardtherapie bei Patienten mit venöser Thromboembolie (isolierter tiefer Beinvenenthrombose).....	25
3.3.1	Studienziele, Endpunkte.....	25
3.3.2	Studienteilnehmer.....	26
3.3.3	Interventions- und Kontrollarm.....	28
3.3.4	Studienablauf	29
3.3.5	Statistischer Analyseplan.....	30
3.3.6	Sicherheitsaspekte	31
4	Ergebnisse.....	32
4.1	Prospektive multizentrische Kohortenstudie: Verlauf der Lebensqualität drei und zwölf Monate nach akuter Lungenembolie	32
4.1.1	Auswahl der Studienteilnehmer und Darstellung ihrer Charakteristika (Baseline-Parameter) bei Aufnahme	32
4.1.2	Einschätzung der Lebensqualität drei und zwölf Monate nach akuter Lungenembolie	35
4.1.3	Klinisch relevante prädiktive Faktoren und Verlauf der Lebensqualität im ersten Jahr nach akuter Lungenembolie	40
4.1.4	Ergebnisse aus dem allgemeinen, nicht krankheitsspezifischen EQ-5D-5L Fragebogen zur Lebensqualität	44
4.2	Metaanalyse zur Sicherheit von Interleukin-2.....	46
4.2.1	Auswahl geeigneter Studien.....	46
4.2.2	Eigenschaften der ausgewählten Studien	47
4.2.3	Beurteilung der Qualität ausgewählter Studien	51
4.2.4	Sicherheit von niedrig dosiertem subkutan appliziertem Interleukin-2.....	58
5	Diskussion.....	66
5.1	Prospektive multizentrische Kohortenstudie zur Verlaufsbeobachtung der Lebensqualität von Patienten nach akuter Lungenembolie	66
5.2	Metaanalyse zur Sicherheit von Interleukin-2.....	71
5.3	Pilotstudie zur Testung von niedrig dosiertem Interleukin-2 zusätzlich zur Standardtherapie bei Patienten mit venöser Thromboembolie (isolierter tiefer Beinvenenthrombose).....	75
6	Zusammenfassung	78
7	Literaturverzeichnis	80
8	Anhang.....	89
9	Danksagung	95

Gendererklärung

Gendererklärung

In der vorliegenden Dissertation wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Abkürzungsverzeichnis

ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens (engl. <i>activities of daily living</i>)
BMI	Body-Mass-Index
BP	Blutdruck (engl. <i>blood pressure</i>)
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (engl. <i>chronic obstructive pulmonary disease</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CTPA	Pulmonaliscomputerangiographie (engl. <i>computed tomography pulmonary angiography</i>)
E _{max}	Maximaler Effekt
engl.	Englisch
EQ-5D-5L	<i>European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level</i> Fragebogen
ESC	Europäische Fachgesellschaft für Kardiologie (engl. <i>European Society of Cardiology</i>)
FOCUS	<i>Follow-Up after Acute Pulmonary Embolism</i>
g	Gramm
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus (engl. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
IFN- γ	Interferon-Gamma
IL-2	Interleukin-2
IQA	Interquartilsabstand
IU	Internationale Einheit (engl. <i>international Unit</i>)
IVC	Vena cava inferior
Kg	Kilogramm
KOF	Körperoberfläche
L	Liter
LE	Lungenembolie
M ²	Quadratmeter
Mg	Milligramm
MIU	Millionen Internationale Einheiten (engl. <i>million international units</i>)
mm ³	Kubikmillimeter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mmol	Millimol
N	Anzahl

Abkürzungsverzeichnis

NYHA	<i>New York Heart Association</i>
p.o.	Peroral
PAP	Pulmonalarterieller Druck (engl. <i>pulmonary artery pressure</i>)
PAWP	Lungenkapillarenverschlussdruck (engl. <i>Pulmonary Arterial Wedge Pressure</i>)
PEmb-QoL	<i>Pulmonary Embolism Quality of Life</i> Fragebogen
PESI	<i>Pulmonary Embolism Severity Index</i>
PTS	Postthrombotisches Syndrom
QoL	Lebensqualität (engl. <i>quality of life</i>)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. <i>randomised controlled trial</i>)
rIL-2	Rekombinant hergestelltes Interleukin-2, Aldesleukin
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung
sPESI	<i>Simplified Pulmonary Embolism Severity Index</i>
Tem	Effektor-Gedächtnis-T-Lymphozyten
Treg	regulatorische T-Lymphozyten
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TVT	tiefe Venenthrombose
V/Q Scan	Ventilations/Perfusions Lungenszintigraphie (engl. <i>Ventilation/Perfusion Scan</i>)
VO ₂ Peak	Maximale Sauerstoffaufnahme
VTE	venöse Thromboembolie

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Einwanderung von T-Lymphozyten
- Abbildung 2: IL-2 Sensitivität von T-Lymphozyten
- Abbildung 3: Risikoklassifikation der akuten Lungenembolie
- Abbildung 4: Studiendesign medikamentöse Therapie
- Abbildung 5: Flussdiagramm Patientenauswahl
- Abbildung 6: Darstellung der Gesamt-Lebensqualität sowie der sechs Kategorien des PEmb-QoL Fragebogens nach drei und nach zwölf Monaten
- Abbildung 7: Intraindividuelle Veränderungen der Lebensqualität im PEmb-QoL Fragebogen zwischen drei und zwölf Monaten nach akuter Lungenembolie
- Abbildung 8: Empfundene Veränderung der kardiopulmonalen Funktion nach drei und zwölf Monaten
- Abbildung 9: Intraindividuelle Veränderungen der Lebensqualität im PEmb-QoL Fragebogen zwischen drei und zwölf Monaten nach akuter Lungenembolie, in Abhängigkeit der klinischen Eigenschaften zum Zeitpunkt der Diagnosestellung
- Abbildung 10: Verteilung der Lebensqualität, gemessen durch den EQ-5D-5L Fragebogen nach drei und zwölf Monaten
- Abbildung 11: Flussdiagramm Auswahlprozess der geeigneten Studien
- Abbildung 12: Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen Studien
- Abbildung 13: Risikoreduktion der thromboembolischen Ereignisse
- Abbildung 14: Ergebnisse der PEmb-QoL Werte von Patienten mit Lungenembolie
- Abbildung 15: EQ-5D-5L Werte im Ländervergleich

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Einschlusskriterien zur Auswahl von Studien im Rahmen der Metaanalyse
- Tabelle 2: Studienverlauf während des gesamten Nachbeobachtungszeitraumes
- Tabelle 3: Eigenschaften der eingeschlossenen Patienten, im Vergleich zu den Patienten, die nicht in die Analyse eingeschlossen wurden
- Tabelle 4: Multivariable Regression zur Analyse der Assoziation zwischen klinischen Eigenschaften zum Zeitpunkt der Lungenembolie Diagnosestellung und der Gesamt-Lebensqualität nach drei und zwölf Monaten
- Tabelle 5: Allgemeine Eigenschaften der eingeschlossenen Studien
- Tabelle 6: Risiko der Verzerrung bei der Erfassung unerwünschter Ereignisse
- Tabelle 7: Berichtete schwere unerwünschte Ereignisse
- Tabelle 8: Unerwünschte Ereignisse (Grad 1 bis 4) von klinischen Studien, die ultra gering dosiertes IL-2 (kleiner als 1 MIU/Tag) untersuchten

1 Einleitung und aktueller Stand der Forschung

1.1 Venöse Thromboembolie

1.1.1 Definition

Die venöse Thromboembolie (VTE) kann sich als tiefe Venenthrombose (TVT) und bei Verschluss des arteriellen Lungenkreislaufs als Lungenembolie (LE) manifestieren. Hierbei kommt es zu einem vollständigen oder partiellen Verschluss von Gefäßen. Dies geschieht in den meisten Fällen durch intravasale Gerinnung von Blutbestandteilen (Thrombus). In seltenen Fällen können VTEs durch Luft-, Gas-, Fett- oder Fremdmaterialverschlüsse bedingt sein. VTEs treten am häufigsten in den tiefen Bein- und Beckenvenen auf und können auch die obere Extremität als auch alle anderen Organsysteme betreffen (1, 2).

Bei der Verschleppung von Teilen des thrombotischen Materials innerhalb der Blutbahn spricht man von einer Thromboembolie. Typischerweise kommt es hierbei zur Verschleppung des thrombotischen Materials von tiefen Venen durch die rechte Herzhälfte bis zur arteriellen Lungenstrombahn. Verschließt der Embolus die Lungenarterien kann es zu einer Unterbrechung der Blutzirkulation im betroffenen Lungengebiet kommen. Hierbei spricht man von einer Lungenembolie.

Die Lungenembolie ist die gravierendste Manifestation der VTE, welche potenziell lebensgefährlich ist. Der ansteigende Blutdruck im arteriellen Lungenkreislauf kann zu einer Abwärtsspirale in der Hämodynamik führen. Der steigende Druck im rechten Herzen führt zu einer Dilatation des rechten Ventrikels und dadurch zu einer Minderperfusion des Myokards (3). Gleichzeitig kommt es durch die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren zu einem Anstieg des Sauerstoffbedarfs des rechten Ventrikels (3). Das Ungleichgewicht von Sauerstoffbedarf und -angebot sowie die Abnahme der Kontraktilität des rechten Ventrikels durch die hohe Vordehnung des Myokards führen zu einem verminderten Auswurf des rechten Ventrikels (3). Dies wiederum führt zu einer geringeren Vorlast des linken Ventrikels. Das resultierende erniedrigte Herzzeitvolumen führt zur Minderversorgung der Organsysteme, eingeschlossen die herzeigene Versorgung. Hieraus ergibt sich ein steigendes Ungleichgewicht von Sauerstoffbedarf und -angebot des rechten Ventrikels. In der Folge kann es zu Herzrhythmusstörungen und/oder zum obstruktiven Kreislaufschock bis hin zum Kreislaufstillstand kommen (3). Zusätzlich kommt es trotz erhaltener Ventilation, auf Grund der verminderten Perfusion des betroffenen Lungengebietes, zur Einschränkung des pulmonalen Gasaustausches (3).

Neben den oben beschriebenen akuten Pathophysiologien besteht die Gefahr im Verlauf einer VTE chronische Erkrankungen zu entwickeln. Zu diesen Erkrankungen zählen das postthrombotische Syndrom (PTS), das Post-Lungenembolie-Syndrom, die chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) und rezidivierende venöse Thromboembolien (4, 5). Auf diese Erkrankungen wird im weiteren Verlauf dieses Kapitels eingegangen.

Einleitung

1.1.2 Inzidenz, Letalität und Mortalität

VTEs gehören zu den führenden vaskulären Erkrankungen weltweit. Nach Schlaganfällen und Herzinfarkten stellen sie die dritthäufigste vaskuläre Erkrankung dar (6, 7). Die durch VTE jährlich entstehenden Kosten (inklusive Hospitalisierung, Prävention und indirekter Kosten) wurden in der europäischen Union auf bis zu 8.5 Milliarden Euro geschätzt (8).

Die jährliche Inzidenz der VTE liegt weltweit je nach Studie zwischen 0,53-1,62 und 0,75-2,69 pro 1000 Einwohnern und nimmt ab einem Alter von 40 Jahren deutlich zu (7, 9). Schätzungsweise steigt die Inzidenz bei einem Alter ab 70 Jahren auf 2-7 pro 1000 Einwohnern pro Jahr an (7).

Die jährliche Inzidenz der LE liegt zwischen 0,39-1,15 pro 1000 Einwohner (9). Auf Deutschland bezogen, ergab sich eine jährliche Inzidenz der LE von 0,85 pro 1000 Einwohnern im Jahr 2005 und 1,09 pro 1000 Einwohner im Jahr 2015 (10).

Die potenzielle Lebensgefahr einer LE zeigt sich durch die Mortalität von 6,8 pro 100000 Einwohner in der Europäischen Region der Weltgesundheitsorganisation (11). Eine weitere Studie schätzte, bei der Population von insgesamt 454,4 Millionen in sechs europäischen Ländern in 2004, 370012 Todesfälle im Rahmen einer VTE, davon 34% durch eine akute LE und 59% durch eine unerkannte LE verursacht (12).

Es ist zu beobachten, dass die Inzidenz der LE über die Zeit ansteigt, während gleichzeitig die Sterblichkeitsraten im Krankenhaus sowie insgesamt die Mortalität sinken (10, 11, 13-16). Beispielsweise ergab sich in der RIETE Register Studie eine Abnahme der Mortalität von 3,3% im Jahr 2001 auf 1,8% im Jahr 2013 (17). Dies zeigt zum einen die Wirksamkeit der bestehenden Therapien und Interventionen und wird durch den flächendeckenden Einsatz leitliniengerechter Verfahren bei Diagnosestellung und Behandlung ermöglicht (3). Zum anderen ist zu postulieren, dass die Zahl der Patienten, die über chronische Verläufe und lang andauernde Symptome klagen, welche die Lebensqualität stark beeinträchtigen können, ansteigen wird (13).

Betrachtet man das Risiko, an chronischen Verläufen nach einer VTE zu leiden, zeigt sich, dass ein großer Teil, der von VTE betroffenen Patienten, Langzeitfolgen entwickelt. Etwa 17% bis 31% der Patienten entwickeln Rezidive nach VTE (18-21). Das Risiko erhöht sich bei Patienten mit Risikofaktoren wie Krebs, Immobilisation, Blutgerinnungsstörungen oder häufig auftretenden VTEs (18).

Postthrombotische Veränderungen bilden sich in 20% bis 80% aller symptomatischen TVTs, bei 5% bis 10% kommt es zu schweren Veränderungen mit venösen Ulzerationen (22, 23). Die große Spanne in der Häufigkeit ergibt sich durch die verschiedenen Studienkonzepte mit unterschiedlichen Diagnosekriterien und Diagnosezeitpunkten (22). Studien, welche etablierte Diagnosekriterien nutzen, beschreiben eine Häufigkeit postthrombotischer Veränderungen von 49% bis 56,3% innerhalb des ersten Jahres nach Auftreten der initialen Thrombose (22, 24, 25). Die Zahl der schweren postthrombotischen Veränderungen steigt von 20% nach zwei Jahren auf 33% nach sechs Jahren, folglich sind ein Drittel aller Patienten von ausgeprägten Symptomen wie Ulzerationen betroffen (25).

Betrachtet man Patienten mit diagnostizierter Lungenembolie leiden 20% bis 75% der Patienten an anhaltenden Symptomen wie Atemproblemen, verminderter Belastbarkeit und neu aufgetretenen körperlichen Einschränkungen (4, 26-28). Dies

Einleitung

konnte sowohl in Studien bestätigt werden, die sich mit der Lebensqualität bei Patienten nach akuter Lungenembolie befassten (29, 30), als auch in Studien, die sich mit der Beeinträchtigung der Herzfunktion im Verlauf von LE beschäftigten. Eine Studie von Stevinson et al. zeigte, dass 41% der Patienten sechs Monate nach akuter LE von Einschränkungen in der Herzfunktion betroffen waren (31).

Die schwerwiegendste Langzeitfolge einer LE ist die chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie. Die Wahrscheinlichkeit an einer CTEPH zu leiden, variiert zwischen den sich stark unterscheidenden Studien. Die berichteten Inzidenzen unterscheiden sich unter anderem auf Grund der unterschiedlichen Studienkollektive, der oft geringen Teilnehmerzahl, der fehlenden spezifischen Symptome und der damit erschwerten Diagnosestellung. Während Poli et al. eine Inzidenz für CTEPH von 0,4% berichteten, lag die Inzidenz in einer Studie von Marti et al. bei 9,1% (32-34). Die Metaanalyse von Ende-Verhaar et al. schloss 16 Studien mit insgesamt 4047 Patienten ein (35). Hierbei ergab sich eine Inzidenz von 0,65% für nicht vorselektierte Studienteilnehmer mit symptomatischer LE (1186 *all-comers*) sowie eine Inzidenz von 3,2% für Studienteilnehmer mit einer symptomatischen LE, die nach einer 6-monatigen Therapiedauer noch lebten (999 *survivors*) (35). Für Studienteilnehmer mit einer symptomatischen LE, die nach einer 6-monatigen Therapiedauer noch lebten und keine kardiopulmonalen, onkologischen oder rheumatologischen Begleiterkrankungen hatten (1775 *survivors without major comorbidity*), lag die Inzidenz bei 2,8% (35). In der kürzlich veröffentlichten FOCUS Studie, bei der 1017 Patienten mit akuter LE nachbeobachtet wurden, ergab sich eine kumulative zwei Jahres Inzidenz von 2,3% (1,2%-4,4%) (36). Die Prävalenz von CTEPH nach einer LE liegt bei 2-3% und steigt auf 5-8% an, wenn im Verlauf der LE weiterhin Atemnot besteht (37).

Die drei Jahres Überlebensrate bei Patienten mit CTEPH beträgt 89%, wenn die Therapie der Wahl, die pulmonalen Endarteriektomie durchgeführt wurde und verringert sich auf 70% bei Patienten, die nicht operiert wurden (38).

1.2 Lebensqualität von Patienten nach venöser Thromboembolie

Während der Fokus der Therapie von VTEs in den letzten Jahren vor allem auf der Behandlung in der potenziell lebensgefährlichen akuten Phase lag, sollte man die Zeit nach der akuten Phase, in der sich mögliche Langzeitfolgen zeigen, nicht außer Acht lassen. Patienten leiden auch noch Jahre nach der akuten Phase unter Einschränkungen der Lebensqualität und unter Langzeitfolgen wie Dyspnoe, Herzinsuffizienz, wiederkehrende LE, Post-LE-Syndrom, chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie und dem postthrombotischen Syndrom (39-41). Des Weiteren erhöht die Therapie mittels Antikoagulation das Risiko für Blutungen und damit verbundene Einschränkungen noch lange Zeit nach der akuten Phase (42).

Über die Hälfte der Patienten leiden noch Monate nach Diagnosestellung einer akuten LE an Dyspnoe oder anderen Einschränkungen (4, 26-28). 20% bis 75% der Patienten schätzen ihren Gesundheitsstatus nach dieser Zeit schlechter als vor dem Auftreten der LE ein (4, 43).

In der ELOPE Kohortenstudie wurden 100 Patienten über ein Jahr nach LE in fünf kanadischen Krankenhäusern nachuntersucht. Hier zeigte sich, dass sich funktionelle Limitationen (5 Minuten Gehstrecke und Atemnot) und die Lebensqualität innerhalb des ersten Jahres nach LE wieder verbessern (44). Ebenfalls zeigte die Studie, dass 46,5% der Patienten nach einem Jahr eine eingeschränkte Lungenfunktion (VO_2 peak < 80%) hatten, was mit einer schlechteren Lebensqualität assoziiert war (45). Zusammengefasst zeigte die Metaanalyse von Sista et al., die 26 Studien mit insgesamt 3671 Patienten einschloss, dass 23,2% der Patienten leichte Einschränkungen der Herzfunktion (NYHA I-II), 11,3% schwere Einschränkungen der Herzfunktion (NYHA III-IV) und 18,1% eine Funktionsstörung der rechten Herzkammer erlitten (46).

Analog mit den oben genannten Studien zu funktionellen Beschwerden, zeigen bereits mehrere Studien, dass Patienten nach akuter LE auch eine herabgesetzte Lebensqualität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben. Zudem bleibt die Lebensqualität der betroffenen Patienten über einen langen Zeitraum herabgesetzt.

In einer Studie von Klok et al. mit 392 Patienten, die eine LE erlitten, konnte gezeigt werden, dass die Lebensqualität in allen getesteten Lebensbereichen schlechter war, als die Lebensqualität der Normalbevölkerung (29). Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Studie, die 109 Patienten einschloss, und die Lebensqualität nach LE mit der Lebensqualität der niederländischen Allgemeinbevölkerung verglich (30). Eine Studie von Tavoly et al., welche 213 Patienten mit LE untersuchte, zeigte ebenfalls eine geringere Lebensqualität bei Patienten mit LE im Vergleich zur Normalbevölkerung (47).

Die Relevanz solcher Studien bestätigt sich auch dadurch, dass eine geringere Lebensqualität von prognostischer Bedeutung ist. Eine verminderte Lebensqualität ist mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert (48).

Betrachtet man Studien, die den Verlauf der Lebensqualität nach akuter LE zeigen, dauert es einige Zeit, bis die Lebensqualität wieder ansteigt. Die Symptome der akuten Phase können persistieren. Zudem ist zu beachten, dass es einzelne Patientengruppen gibt, deren Lebensqualität weiterhin erniedrigt bleibt. Die oben

Einleitung

genannte Studie von Kahn et al., die 100 Patienten nach LE einschloss, zeigte, dass sich die Lebensqualität über das erste Jahr besserte (44). Jedoch zeigte sie auch, dass unter anderem das weibliche Geschlecht, ein höherer BMI und Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit zu einer geringeren Verbesserung der Lebensqualität im Zeitraum des ersten Jahres nach LE führten (44).

Zusätzlich ist festgestellt worden, dass die Inzidenz der LE über die Zeit ansteigt, während die Mortalität gleichzeitig sinkt (10, 11, 13-16). Folglich steigt die Zahl der Patienten, die über lang andauernde Symptome klagen, welche die Lebensqualität stark beeinträchtigen können, ebenfalls an.

Auch bei leitliniengerechter Therapie können komplizierte Verläufe und Folgeerkrankungen die Lebensqualität der Patienten deutlich einschränken.

1.2.1 Instrumente zur Erfassung der Lebensqualität

Die Einschätzung der Lebensqualität unterliegt hoher interindividueller Variabilität. Sie variiert zwischen den einzelnen Lebensbereichen wie zum Beispiel Alltag, Arbeit und sozialen Beziehungen.

Zur Erfassung der Lebensqualität können Fragebogen genutzt werden, die versuchen die wichtigsten Bereiche des Lebens abzudecken und hier eine eigene Einschätzung des Patienten bezüglich seiner aktuellen Lebensqualität abzubilden. Speziell die Lebensqualität nach LE kann durch zwei validierte Fragebogen erfasst und objektiviert werden: zum einen der krankheitsspezifische Pulmonary Embolism Quality of Life Fragebogen (PEmb-QoL) und zum anderen der allgemeine nicht krankheitsspezifische EuroQoL Group 5-Dimension 5-Level Fragebogen (EQ-5D-5L) (49-51).

Beide Fragebogen wurden bereits in klinischen Studien zur Lebensqualität nach LE verwendet und erwiesen sich als praktikabel und aussagekräftig (44, 52). Sie werden im Folgenden zur Erfassung der Lebensqualität genutzt.

Einleitung

1.3 Langzeitverlauf und Spätkomplikationen venöser Thromboembolien

1.3.1 Postthrombotisches Syndrom (PTS)

Der Verlauf der Lebensqualität nach VTE wird unter anderem durch Folgeerkrankungen der VTE beeinflusst. Das Postthrombotische Syndrom (PTS) ist die häufigste Langzeitfolge einer TVT. Mögliche Symptome sind Schmerzen, Schweregefühl, Schwellung, Krämpfe, Juckreiz sowie Kribbeln in der betroffenen Extremität (23). Die Symptome können intermittierend oder dauerhaft auftreten und verstärken sich im Stehen oder beim Gehen (23).

In der klinischen Untersuchung der Extremität können Ödeme, perimalleoläre Teleangiektasien, braune Pigmentierung und venöse Ekzeme auffallen (23). Weitere Erscheinungen sind sekundäre Krampfader und Ulzerationen, die schon bei kleinsten Verletzungen entstehen können und schlecht abheilen (23). Die Diagnose des PTS wird auf Grundlage der beschriebenen Symptome und Erscheinungen im Verlauf, nach der akuten Phase der TVT, gestellt.

Die Entstehung des PTS wird durch ein Versagen der körpereigenen Auflösung des Thrombus im Rahmen einer TVT, das zu einer Vergrößerung des Thrombus sowie zum Verbleib von Thrombusresten im Gefäß führen kann, erklärt (53). Dies führt zu einer bleibenden venösen Obstruktion, welche mit rezidivierenden VTEs assoziiert ist (54). Zusammengefasst führen die Immunreaktion, der verbliebene Thrombusrest und die Gefäßobstruktion zur Endothel- und Venenklappenschädigung. Diese Schädigungen können in venösem Reflux resultieren, was wiederum zur Gefäßmikroangiopathie führen kann. Die durch erhöhte Kapillarpermeabilität entstehenden Ödeme erklären die typischen klinischen Symptome des PTS (4).

Als Risikofaktoren für das Auftreten eines PTS konnten die inkomplette Thrombusauflösung sowie wiederkehrende Thrombosen, ein hoher BMI, ein hohes Alter, eine nicht adäquate Antikoagulation und die Lokalisation des Thrombus in proximal gelegenen Beinvenen identifiziert werden (55, 56).

Die aktuellen Therapieoptionen des PTS sind begrenzt. Sie liegen vor allem im Bereich physikalischer Maßnahmen. Hierzu zählen die Kompressionstherapie mittels Kompressionsstrümpfen oder die intermittierenden pneumatischen Kompressionstherapien und das Hochlagern der betroffenen Extremität (23). Des Weiteren können zur kurzzeitigen Symptomlinderung vasoaktive Substanzen wie beispielsweise Roskastanienextrakt eingesetzt werden (23). Bei ausgeprägten Ulzerationen kann außerdem eine chirurgische Therapie notwendig werden.

Die aktuelle Therapie mittels Kompression und Antikoagulation erzielt keinen großen Einfluss auf die körpereigene Thrombusauflösung. Das PTS kann auch bei leitliniengerechter Therapie auftreten (57). Die aktuellen Behandlungsoptionen sind limitiert und weitere Forschung zur Verbesserung der Prävention sowie der Therapie bleibt erforderlich.

Einleitung

1.3.2 Post-Lungenembolie Syndrom und chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie

Während die Lungenarterien bei dem Großteil der Patienten einige Monate nach akuter LE wieder einen physiologischen Blutfluss aufweisen, kommt es bei 25-50% der Patienten zu persistierenden Thromben mit Gefäßwandveränderungen (37, 58).

Analog zum PTS können mögliche Langzeitfolgen einer LE als Post-LE-Syndrom bezeichnet werden. Hierbei fasst man unter anderem Veränderungen des pulmonalarteriellen Blutflusses, der Lungenventilation sowie der Herzfunktion zusammen (4). Das Post-LE-Syndrom wird durch mögliche Symptome, wie neue oder fortschreitende Atemnot, mangelnde körperliche Belastbarkeit oder beeinträchtigter funktionaler oder mentaler Zustand definiert, der mindestens drei Monate nach einer LE, die mittels adäquater Antikoagulation behandelt wurde, auftritt und nicht durch andere Erkrankungen erklärt werden kann (4, 37).

CTEPH wird häufig als Maximalvariante des Post-LE-Syndroms angesehen. CTEPH ist definiert als: (i) pulmonale Hypertonie mit einem mittleren Pulmonalarteriendruck (PAP) größer oder gleich 25 mmHg sowie einem Lungenkapillarenverschlussdruck (PAWP) kleiner oder gleich 15 mmHg, (ii) mindestens ein segmentaler oder mehrere proximale Perfusionsdefekte sichtbar im Ventilation/Perfusion Scan (V/Q Scan) und (iii) festgestellt nach mindestens drei monatiger Antikoagulation (59).

Auch im Rahmen einer LE findet nach Gefäßwandadherenz eine Thrombusauflösung statt. Dabei gibt es jedoch Unterschiede zur TVT, die sich auf Grund der verschiedenen Lokalisationen der Thromben ergeben (60). Zum einen wird dem Endothel der Pulmonalarterien eine stärkere thrombolytische Aktivität zugeschrieben, zum anderen führt der höhere Blutfluss in den Pulmonalarterien zu einer im Vergleich zu peripheren Gefäßen gesteigerten Anzahl von fibrinolytischen Enzymen, wie Plasminogen, die bei der Auflösung des Thrombus mitwirken können (4, 60, 61). Bei der Entstehung einer CTEPH kommt es zu einer Veränderung des Gefäßendothels der Lungengefäße, welche sich negativ auf die Gefäßelastizität der peripheren Lungengefäße auswirkt (62). Dadurch entsteht eine weitreichende und fortschreitende pulmonale Mikrovaskulopathie (62). Der dadurch erhöhte pulmonalarterielle Druck und die damit verbundene Rechtsherzbelastung können unbehandelt zu Rechtsherzversagen bis hin zum Tod führen (63, 64). Als Ursache für die fibrotische Umstrukturierung des thrombotischen Materials vermutet man das Zusammenkommen mehrerer Faktoren. Es handelt sich um folgende Faktoren: Inflammation, Infektion, Inhibition der Gefäßregeneration, zirkulierende Mikropartikel, pathologisches Fibrinogen und abnormale Phospholipide mit verringerter Thrombusauflösung (43, 63, 65). Hierbei ist es jedoch weiterhin nicht geklärt, ob sich die CTEPH durch eine akute LE entwickelt oder ob sich die CTEPH erst als akute LE manifestiert. Mit höherem Risiko für das Auftreten von CTEPH sind eine große Thrombuslast, ein großer Perfusionsdefekt der Lunge und ein erhöhter Pulmonalarteriendruck assoziiert (66).

Mögliche Symptome wie Husten, Kurzatmigkeit und Müdigkeit sind vor allem zu Beginn der Erkrankung unspezifisch und erschweren im Zusammenhang mit der geringen Inzidenz die Diagnosestellung. Im weiteren Verlauf der Erkrankung stehen

Einleitung

die Symptome der Rechtsherzbelastung bis hin zum Rechtsherzversagen im Vordergrund. Die Diagnose wird im Median erst 14 Monate nach Symptombeginn gestellt (59).

Die Therapieoptionen sind limitiert und lassen sich in drei Kategorien einteilen: medikamentös, interventionell und chirurgisch. Die Therapie der Wahl ist die chirurgische Therapie mittels pulmonaler Endarteriektomie (PEA) (59). Die medikamentöse Therapie beinhaltet eine dauerhafte Antikoagulation, Diuretika, Sauerstofftherapie sowie in einigen Fällen, zum Beispiel bei Inoperabilität, zielgerichtete medikamentöse Ansätze (59). In seltenen Fällen kann ein interventioneller Eingriff mittels Ballon-Angioplastie sinnvoll sein.

Einleitung

1.4 Beeinflussung der körpereigenen Thrombusauflösung

1.4.1 Einfluss von T-Lymphozyten auf die Thrombusauflösung

Die Pathogenese der Entstehung eines Thrombus kann als Virchow'sche Trias zusammengefasst werden. Eine Verletzung oder Veränderung der innersten Zellschicht der Blutgefäßwand (Endothel), eine Veränderung der Strömungsgeschwindigkeit oder der Zellzahl des Blutes innerhalb der Blutgefäße sowie eine Veränderung der Zusammensetzung der Blutbestandteile können zur Entstehung eines Blutgerinnsels führen (67).

Sobald der Thrombus adhärent ist, d.h. sich an die Blutgefäßwand anlagert, beginnt neben der Fibrinolyse eine inflammatorische Reaktion, die zur körpereigenen Auflösung des Thrombus beiträgt. Es konnte gezeigt werden, dass T-Lymphozyten nach kurzer Zeit in die betroffene Gefäßwand einwandern und dort bis zur Auflösung des Thrombus verbleiben (68). In einer Studie von Luther et al. wurden in Blutgefäßen von Mäusen durch eine Flussverminderung in der unteren Hohlvene (Vena cava inferior) Thrombosen verursacht (68). Bei der Untersuchung der Thrombosen konnte gezeigt werden, dass es schnell zu einer Einwanderung von T-Lymphozyten (CD-4 und CD-8 positiv) in die thrombotische Venenwand kam und diese während der Zeit der Thrombusauflösung dort verblieben (68). In der folgenden Abbildung 1 sieht man die Darstellung der eingewanderten T-Lymphozyten im zeitlichen Verlauf in der Durchflusszytometrie.

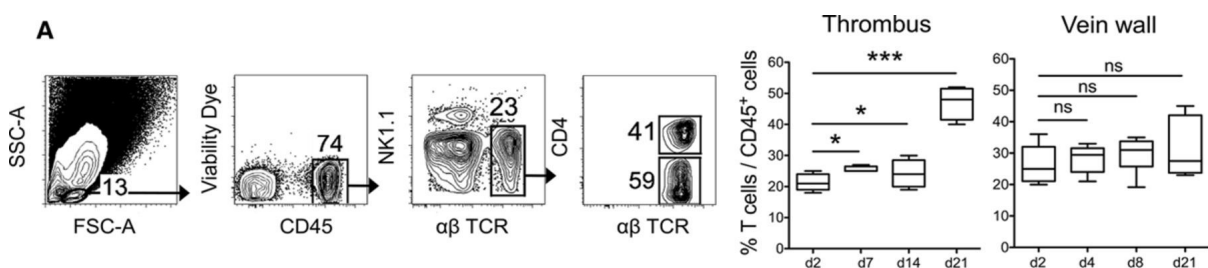


Abbildung 1. Einwanderung von T-Lymphozyten. Natascha Luther et al. Circulation Research. Innate Effector-Memory T-Cell Activation Regulates Post-Thrombotic Vein Wall Inflammation and Thrombus Resolution (68). Deep vein thrombosis (DVT) recruits T cells into the vein wall and thrombus. **A**, Flow cytometric identification of T cells in single-cell suspensions from inferior vena cava (IVC) and thrombus at indicated days after ligation (each time point: n=10). Numbers indicate percentages of gated cells.

Eine wichtige Rolle spielen dabei vor allem bestimmte Untergruppen der T-Lymphozyten, die Effektor-„Gedächtnis“ (*memory*)-T-Zellen (Tem) und die regulatorischen T-Zellen (Treg). Tem führen durch Ausschüttung von Interferon-gamma (IFN- γ) zur Rekrutierung weiterer Abwehrzellen wie Neutrophile Granulozyten und Monozyten und somit zur Umorganisation des thrombotischen Materials sowie zur Neovaskularisation des Thrombus (68). Dies resultiert in der Verkleinerung bis hin zur Auflösung des Thrombus und infolgedessen zur Rekanalisation des betroffenen Blutgefäßes.

Die Funktionen von Treg sind unter anderem die Gewebsregeneration und die Hemmung von Immunreaktionen (69, 70). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Anzahl von Treg im sich auflösenden Thrombus besonders hoch ist (69). Dort

Einleitung

unterstützen sie die körpereigene Auflösung des Thrombus durch Monozytenrekretierung und -differenzierung sowie durch Regulation der Matrix-Metalloproteinase-Aktivität durch SPARC (*secreted protein acidic and rich in cysteine*). Diese Beobachtung deckt sich mit dem Wissen, dass die körpereigene Thrombusauflösung vornehmlich durch Fibrinolyse und den Abbau der extrazellulären Matrix stattfindet.

1.4.2 Einfluss von Interleukin-2 auf T-Lymphozyten und die Thrombusauflösung

Die Treg-Differenzierung wird hauptsächlich durch das Zytokin Interleukin-2 (IL-2) beeinflusst (71).

Interleukin-2 (IL-2) ist ein körpereigenes Zytokin mit zahlreichen immunmodulatorischen Funktionen. In hohen Konzentrationen beeinflusst IL-2 die Differenzierung von nativen T-Lymphozyten zu T-Effektor-Zellen. In niedriger Konzentration trägt IL-2 zur Bildung von regulatorischen T-Zellen (Treg) bei und fördert das Überleben von Treg in der Peripherie (72-74). Die Aktivierungsschwelle von Treg durch IL-2 ist circa zehn- bis zwanzigfach niedriger als die von anderen T-Lymphozyten (71).

In den 80er und 90er Jahren des letzten Jahrhunderts wurden IL-2 Gaben in ersten Studien genutzt, um die T-Effektor Lymphozyten Zellzahlen zu erhöhen. Aufgrund fehlender klinischer Wirkung und der kurzen Halbwertszeit von IL-2 wurden hohe Dosen verwendet (71). In mehreren Studien zur Therapie des malignem Melanoms und des Nierenzellkarzinoms wurden hohe Dosen von 42 bis 120 Millionen Internationale Einheiten (MIU) IL-2 verabreicht (71). Hierbei zeigten sich ausgeprägte Therapienebenwirkungen wie das Vascular-Leak-Syndrom mit Multiorganversagen, Einschränkungen der Leber- und Nierenfunktion mit Erhöhung des Serum-Kreatinins und des Bilirubins, Übelkeit und Schwindel sowie grippeähnliche Symptome (75-78).

Auf Grund von niedrigen Erfolgsraten und starken Nebenwirkungen von Hochdosis-IL-2 Therapien wurden erste Studien mit niedrig dosiertem IL-2 begonnen (79, 80). Hier zeigte sich ein deutlich besseres Nebenwirkungsprofil. Bei niedrig dosierten IL-2 Gaben (bis maximal 3 MIU pro Tag) treten deutlich weniger und deutlich schwächere Nebenwirkungen wie lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, Fieber oder Arthralgien auf (71, 80, 81). Gleichzeitig zeigte sich bei niedrigen IL-2 Dosen eine deutliche Erhöhung der Treg-Zellzahl ohne starke Erhöhung weiterer Lymphozytengruppen (71).

Abbildung 2 zeigt die Erhöhung der Treg und T-Effektor Zellzahlen durch niedrig dosierte IL-2 Gaben bei Patienten, die an Diabetes-Typ 1 erkrankten (71). Hierbei zeigt sich sowohl in vitro als auch in vivo eine deutlich geringere Affinität von T-Effektor-Zellen zu IL-2 im Vergleich zu Treg-Zellen. Die Treg-Zellzahl zeigt einen deutlichen Anstieg nach fünftägiger Therapie mit niedrig dosiertem IL-2.

Einleitung

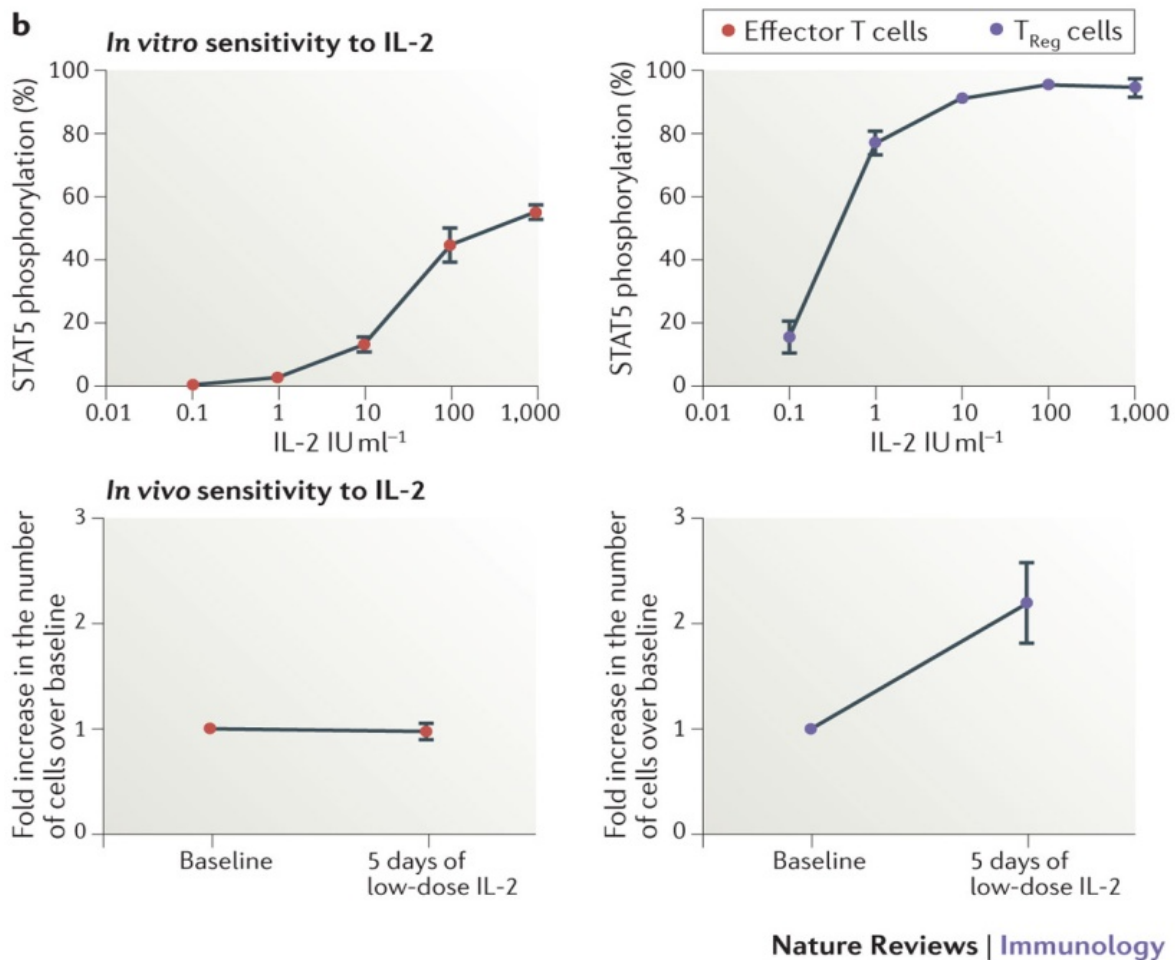


Abbildung 2. IL-2 Sensitivität von T-Lymphozyten. Klatzmann, D., Abbas, A. The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol* **15**, 283–294 (2015)(71). Effektor T-Zellen reagieren schlecht auf eine in vitro Stimulation durch Interleukin-2, wie hier an der nachgeschalteten STAT5 Phosphorylierung gemessen wurde und vermehren sich nach einer in vivo Behandlung mit Interleukin-2 nicht. Im Gegensatz dazu reagieren Treg-Zellen hoch sensitiv auf eine in vitro Stimulation durch Interleukin-2 und proliferieren nach einer in vivo Behandlung mit Interleukin-2. Diese Ergebnisse wurden aus Zellen von an Diabetes Typ 1 erkrankten Patienten, die mit Interleukin-2 behandelt wurden, erhoben.

Folglich erhält man die beste Wirkung auf die Treg-Zellzahl durch Gaben von sehr geringen IL-2 Dosen. Hierbei ist zu beachten, dass Tem, Monozyten und andere Lymphozyten eine zehnfach bis zwanzigfach geringere Affinität für IL-2 aufweisen als Treg. Dies ermöglicht eine Erhöhung des Treg/Tem Quotienten durch geringe IL-2 Gaben. Gleichzeitig zeigt sich hier ein geringes Nebenwirkungspotential bei guter Verträglichkeit.

In einer durchgeführten Studie von Luther et al. wurde die Rekrutierung, Aktivierung und Entzündungsaktivität von T-Zellen in einem Mausmodell für die akute VTE (im Vena Cava Ligations-Modell) untersucht (68). Es konnte gezeigt werden, dass T-Lymphozyten einen Einfluss auf die Entzündungsreaktion bei akuter VTE haben, indem sie die Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten und Monozyten beeinflussen und so letztlich auch die Auflösung des Thrombus beeinflussen (68, 69).

Einleitung

Zusätzlich konnte eine weitere Studie von Shahneh et al. zeigen, dass die Erhöhung der Treg-Zellzahl zu einer schnelleren Thrombusauflösung führt (69). Die Treg-Differenzierung weist im Gegensatz zu anderen T-Lymphozyten eine sehr hohe Affinität gegenüber schon niedrigen IL-2 Konzentrationen auf (71).

Somit ergibt sich das Konzept, dass die Expansion und Aktivierung von Treg-Populationen durch niedrig dosierte IL-2 Gaben die Thrombusauflösung verbessern kann.

2 Ziele der vorliegenden Dissertation

2.1 Notwendigkeit und Ziele einer prospektiven multizentrischen Kohortenstudie zur Verlaufsbeobachtung der Lebensqualität von Patienten nach akuter Lungenembolie

Bei VTEs handelt es sich um akute Erkrankungen, die in der Regel zeitnah nach dem ersten Auftreten von Symptomen, diagnostiziert werden. Die Forschung zu diesem Thema war in den letzten Jahrzehnten vor allem auf die akute Diagnostik und Therapie gerichtet. Jedoch gibt es (wie in der Einleitung, unter Kapitel 1.2 beschrieben) Hinweise, dass viele Patienten auch noch Monate bis Jahre nach Erkrankungsbeginn an Folgeerkrankungen und Einschränkungen leiden.

Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit auch die Zeit nach der akuten Phase zu untersuchen, um den Patienten ein Leben ohne Langzeitfolgen zu ermöglichen oder diese zu verringern. So sollte die Lebensqualität nach VTE erhalten bleiben und verbessert werden.

Um dies zu ermöglichen, gilt es die Lebensqualität von Patienten mit TVT zu objektivieren. In einem weiteren Schritt sollte die Lebensqualität und der zeitliche Verlauf der Lebensqualität untersucht werden. Zusätzlich sollte der Einfluss von Patientendaten und Folgeerkrankungen auf die Lebensqualität nach VTE erforscht werden. Die Erkenntnisse aus kleinen Studienpopulationen sollten durch große multizentrische Studien verifiziert werden.

Daraus ergeben sich die folgenden Ziele für den ersten Teil der vorliegenden Arbeit (Kohortenstudie):

- die persistierenden oder neu auftretenden Beschwerden sowie die Lebensqualität der Patienten nach einem VTE-Ereignis in einer großen multizentrischen Kohortenstudie zu erfassen und zu objektivieren, um anschließend prospektive Interventionsstudien planen zu können
- zu untersuchen, welche Patientencharakteristika (Baseline-Parameter) mit einer persistierend reduzierten Lebensqualität oder einer nur langsamen Erholung assoziiert sind.

Ziele

2.2 Notwendigkeit und Ziele einer Metaanalyse zur Sicherheit von niedrig dosiertem Interleukin-2 im Vorfeld einer Pilotstudie zu seiner therapeutischen Anwendung in der Prävention von Spätfolgen venöser Thromboembolien

Interleukin-2 (IL-2) ist ein körpereigenes Zytokin mit einer großen Anzahl von immunmodulatorischen Funktionen. Die therapeutische Wirkung von IL-2 wurde in zahlreichen Studien untersucht (siehe Einleitung, Kapitel 1.4). Im Rahmen der Pilotstudie soll die therapeutische Anwendung von IL-2 bei Patienten mit VTE untersucht werden.

Da es sich hierbei um die erste Anwendung von Interleukin-2 bei Patienten mit VTE handelt, sollte ein besonderes Augenmerk auf die Sicherheit der Pilotstudie gelegt werden. Um die Sicherheit zu gewährleisten, sollte im Vorfeld der Studie eine systematische Einordnung der Sicherheit von IL-2 bei der Therapie von VTEs erfolgen. Zur Einschätzung der Risiken sowie möglicher Interaktionen mit Antikoagulanzen ist es notwendig, systematische Metaanalysen der bereits durchgeführten Studien zu erstellen. Es sollten Rückschlüsse auf mögliche Risiken der Therapie gezogen werden, um diese bei Durchführung einer Pilotstudie nutzen zu können.

Daraus ergeben sich die folgenden Ziele für den zweiten Teil der vorliegenden Arbeit (Meta-Analyse):

- die Sicherheit der Behandlung mit niedrig dosiertem IL-2 im Hinblick auf mögliche unerwünschte Ereignisse, Nebenwirkungen und Verträglichkeit zu erforschen
- die Sicherheit explizit in Bezug auf thromboembolische Komplikationen und Blutungskomplikationen zu untersuchen.

Ziele

2.3 Notwendigkeit und Ziele einer Pilotstudie zur Testung von niedrig dosiertem Interleukin-2 zusätzlich zur Standardtherapie bei Patienten mit isolierter tiefer Beinvenenthrombose

Bei der Thrombusauflösung spielt neben der aktuell empfohlenen Therapie mittels Antikoaganzien auch die körpereigene Immunregulation eine bedeutende Rolle. Wichtige Immunzellen für die körpereigene Thrombusauflösung sind T- Lymphozyten, die unter anderem durch das Zytokin IL-2 moduliert werden (siehe Einleitung, Kapitel 1.4).

Zur Verbesserung der körpereigenen Thrombusauflösung und das dadurch erwartete verringerte Auftreten von Folgeerkrankungen und Einschränkungen nach VTE soll die therapeutische Wirkung von IL-2 bei Patienten mit VTE getestet werden. Erste Studien im Tiermodell (siehe Einleitung, Kapitel 1.4) zeigen eine verbesserte Thrombusauflösung durch Immunmodulation. So ist es in einem nächsten Schritt notwendig eine erste Pilotstudie, die sich mit der Gabe von IL-2 bei Patienten mit VTE befasst, zu erstellen. Hierbei sollte die Durchführbarkeit und die Sicherheit der Therapie im Vordergrund stehen, um weitere große Studien mit klinischen Endpunkten zu ermöglichen.

Daraus ergeben sich die folgenden Ziele für den dritten Teil der vorliegenden Arbeit (Pilotstudie):

- eine erste Pilotstudie zur Testung von niedrig dosiertem IL-2 bei Patienten mit VTE zu planen
- die Machbarkeit einer therapeutischen Intervention zur Änderung der Treg-Zellzahl zu prüfen
- sekundäre klinische Endpunkte betreffend die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Intervention zu entwickeln.

3 Methoden

3.1 Prospektive multizentrische Kohortenstudie zur Verlaufsbeobachtung der Lebensqualität von Patienten nach akuter Lungenembolie

Zur Untersuchung der Lebensqualität von Patienten drei und zwölf Monate nach akuter Lungenembolie, wurden die Daten von 620 Patienten der Follow-up after Acute Pulmonary Embolism (FOCUS) Studie analysiert (82). Die Lebensqualität wurde mittels zweier etablierter Fragebogen, einem allgemeinen Fragebogen (EQ-5D-5L) und einem krankheitsspezifischen Fragebogen (PEmb-QoL) erfasst (51, 83).

Von Interesse waren die Veränderung der Lebensqualität zwischen den Zeitpunkten drei und zwölf Monate nach LE sowie Patientencharakteristika, die mit einer reduzierten Lebensqualität oder einer verzögerten Verbesserung der Lebensqualität einhergehen (13).

3.1.1 Studienaufbau und Patientenkollektiv

Die Follow-up after Acute Pulmonary Embolism (FOCUS) Studie, eine große multizentrische Studie an 17 Standorten in Deutschland, schließt 1098 Patienten nach akuter objektiv diagnostizierter symptomatischer Lungenembolie ein (Deutsches Register Klinischer Studien DRKS00005939) (36, 82). Eingeschlossen wurden alle Patienten unabhängig des Schweregrades der LE, des Alters und der Vorerkrankungen (mit Ausschluss von Patienten mit bekannter pulmonaler Hypertonie). Die Patienten wurden dazu in drei Untersuchungen nach drei, zwölf und vierundzwanzig Monaten nachbeobachtet. Die Nachuntersuchungen beinhalteten klinische Untersuchungen, Labortests, Echokardiographien sowie die Feststellung der Lebensqualität durch zwei verschiedene Fragebogen, EQ-5D-5L (für allgemeine Lebensqualität) und PEmb-QoL (für krankheitsspezifische Lebensqualität). Das Studienprotokoll sieht keine Interventionen vor, sodass die Patienten gemäß den aktuellen Leitlinien behandelt wurden (3, 82).

In der aktuellen Analyse wurden die Daten von Patienten ausgewertet, die mindestens eine Frage pro Kategorie des PEmb-QoL Fragebogen an beiden Nachuntersuchungstagen, drei und zwölf Monate nach akuter LE, beantwortet haben (13). Patienten, die im letzten Jahr aufgenommen wurden und das erste Nachbeobachtungsjahr noch nicht erreicht haben und Patienten, deren Informationen zur Lebensqualität die zuvor genannten Anforderungen nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen.

3.1.2 Definition der Ausgangsparameter und möglicher prädiktiver Faktoren

In früheren Studien wurden mehrere Faktoren untersucht, die mit Veränderungen der Lebensqualität bei Patienten mit VTE und insbesondere bei Patienten mit akuter LE assoziiert sind (29, 44, 52, 84, 85). Mit Hilfe dieser Studien wurden Patientencharakteristika für die vorliegende Studie zusammengestellt, die mit einer Veränderung der Lebensqualität im Langzeitverlauf nach akuter LE assoziiert sind.

Methoden

Diese beinhalten Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index (BMI), chronische Herz- oder Lungenerkrankung (chronische Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, COPD, Lungenfibrose, Lungenemphysem), Krebs (Diagnosestellung in den letzten zwei Jahren oder fortlaufende Radio, Chemo- oder Strahlentherapie oder vorhandene Metastasen), VTE in der Vorgeschichte (TVT der oberen oder unteren Extremität, LE), Rauchgewohnheiten, gesicherte Risikofaktoren für eine akute LE (Operation, Trauma, Immobilisation in den letzten 30 Tagen vor der Diagnose) sowie die Risikoeinteilung der akuten LE als niedrig Risiko LE (13).

Bei der Risikoeinteilung der akuten LE wurde die Risikoklassifikation aus der aktuellen Leitlinie *ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism* übernommen (3). Dabei wird die Schwere der LE und das Risiko, innerhalb der ersten 30 Tage nach Diagnosestellung zu versterben, bewertet. Es wird zwischen hohem, mittlerem und niedrigem Risiko unterschieden. Entscheidend sind dabei der hämodynamische Kreislaufzustand, klinische Parameter und Vorerkrankungen, die Funktion der rechten Herzkammer und Troponinwerte (3). In Abbildung 3 wird die Risikoklassifikation dargestellt.

		Indicators of risk			
		Haemo-dynamic instability	Clinical parameters of PE severity/ comorbidity: PESI III–V or sPESI \geq 1	RV dysfunction on TTE or CTPA	Elevated cardiac troponin levels
Early mortality risk					
High		+	(+)	+	(+)
Interme-diate	Intermediate–high	-	+	+	+
	Intermediate–low	-	+	One (or none) positive	
Low		-	-	-	Assessment optional; if assessed, negative

Abbildung 3. Risikoklassifikation der akuten Lungenembolie. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;41(4):543-603. Klassifikation des klinischen Schweregrades und des Risikos eines frühen Todes (während des Klinikaufenthaltes oder in den ersten 30 Tagen) nach Lungenembolie. BP = blood pressure; CTPA = computed tomography pulmonary angiography; H-FABP = heart-type fatty acid-binding protein; NT-proBNP = N-terminal pro B-type natriuretic peptide; PE = pulmonary embolism; PESI = Pulmonary Embolism Severity Index; RV = right ventricular; sPESI = simplified Pulmonary Embolism Severity Index; TTE = transthoracic echocardiogram.

Methoden

3.1.3 Bewertung der Lebensqualität

Die Erfassung der Lebensqualität drei und zwölf Monate nach einer LE Diagnose wurde anhand validierter Fragebogen vorgenommen. Es wurde ein spezifischer Fragebogen, der speziell für die Erfassung der Lebensqualität nach LE konzipiert wurde (PEmb-QoL) und ein allgemeiner Fragebogen zur Lebensqualität (EQ-5D-5L) verwendet.

Der *Pulmonary Embolism Quality of Life* Fragebogen (PEmb-QoL) wurde 2009 entwickelt, um die Lebensqualität nach einer LE zu erfassen (49, 83). Die Fragen beziehen sich dabei auf mögliche Einschränkungen, Symptome und Behinderungen, die nach einer LE auftreten können und einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben. Der PEmb-QoL ist ein anerkanntes, valides und getestetes Instrument, das in mehrere Sprachen übersetzt wurde (48, 50, 86, 87). Die deutsche Version wurde in der FOCUS Studie verwendet. Der PEmb-QoL Fragebogen besteht aus neun Fragen, wovon sieben Fragen zu den sechs unten genannten Kategorien gestellt werden. Zusätzlich wurden zwei weitere Fragen gestellt, die nicht an der Gesamtpunktzahl des Fragebogens beteiligt sind und zusätzliche Informationen bieten (Frage 2 und 3) (13).

Im Folgenden sind die sechs Kategorien mit den dazugehörigen Fragen und der Anzahl an dazugehörigen Elementen (Unterpunkte der Fragen) aufgezählt:

1. Häufigkeit der Beschwerden (Frage 1, 8 Elemente)
2. Limitationen bei Aktivitäten im Alltag (Frage 4, 13 Elemente)
3. Probleme, die mit der Arbeit zusammenhängen (Frage 5, 4 Elemente)
4. Limitationen in sozialen Beziehungen (Frage 6, 1 Element)
5. Stärke der Beschwerden (Frage 7 und 8, 2 Elemente)
6. Emotionale Beschwerden (Frage 9, 10 Elemente) (86).

Je höher die Gesamtpunktzahl pro Kategorie ist, desto schlechter wird die Lebensqualität von den Patienten in der entsprechenden Kategorie empfunden. Um die Gesamt-Lebensqualität zu ermitteln, wird die Punktzahl der einzelnen Kategorien gemittelt und als Prozentwert angegeben (13).

Der allgemeine nicht krankheitsspezifische Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität EQ-5D-5L umfasst fünf verschiedene Dimensionen, die im Folgenden aufgeführt werden:

1. Mobilität
2. Selbstversorgung
3. Alltägliche Aktivitäten
4. Schmerz und Unwohlsein
5. Angst und Depression (51).

Im Gegensatz zum PEmb-QoL Fragebogen steht eine höhere Punktzahl für eine bessere Lebensqualität. Die möglichen Punktzahlen reichen von 0 bis 1.

Methoden

3.1.4 Statistische Auswertung

Zur Datenanalyse wurde R, Version 3.6.1 (R Foundation for Statistical Computing), verwendet (88). Die kategorischen Variablen werden als Häufigkeiten oder Prozentwerte, kontinuierliche Variablen als Median mit Interquartilsabstand oder als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben (13).

Intraindividuelle Veränderungen in der Gesamt-Lebensqualität oder in den einzelnen Kategorien wurden durch den Paardifferenztest, bestimmt und als Mittelwertdifferenz mit 95% Konfidenzintervall angegeben (13). Dabei wurde eine Normalverteilung der Mittelwertdifferenzen angenommen. Nach dem gleichen statistischen Verfahren wurden die eindimensionalen (univariaten) Zusammenhänge zwischen den klinisch relevanten prädiktiven Faktoren und der Veränderung der Gesamt-Lebensqualität zwischen dem dritten und zwölften Monat nach LE ermittelt (13).

Zur Berechnung der Zusammenhänge zwischen den klinisch relevanten prädiktiven Faktoren und der Gesamt-Lebensqualität, punktuell erfasst während des dritten und zwölften Monats (nicht die Veränderung der Gesamt-Lebensqualität über die Zeit), wurde eine Analyse mittels linearem gemischtem Modell (mixed model with random intercepts) durchgeführt (13). Um zu untersuchen, ob sich die Zusammenhänge mit der Zeit verändern, beinhaltete das Modell Wechselwirkungs-Beziehungen (interaction terms) zwischen jedem klinisch relevanten prädiktiven Faktor und der Zeit (zwei Zeitpunkte, drei Monate als Referenzwert und zwölf Monate) (13).

Das Signifikanzniveau wurde auf $p=0.05$ festgelegt. Zum Vergleich der klinischen Relevanz wurde der geringste Unterschied in der Gesamt-Lebensqualität des PEmb-QoL, der eine klinische Relevanz widerspiegelt, auf 15 festgelegt. Dieser Wert wurde von Studienteilnehmern mit einem vergleichbar guten Gesundheitsstatus ermittelt (89).

3.2 Metaanalyse der Studien zur Sicherheit von Interleukin-2

Die Metaanalyse zur Sicherheit von niedrig dosiertem subkutan verabreichtem rekombinantem IL-2 untersucht Daten von 1321 Patienten aus 24 randomisierten kontrollierten Studien (RCT) (90). Im Folgenden werden die Methoden, die zur Erstellung der Metaanalyse genutzt wurden, erläutert.

3.2.1 Studiensuche und Studienauswahl

Die Metaanalyse wurde entsprechend des Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statements (PRISMA) entwickelt (91). Zur systematischen Suche zutreffender Studien wurden etablierte Datenbanken, nach vorher festgelegten Suchschemata, durchsucht. Die folgenden Datenbanken wurden dabei benutzt:

- PubMed
- Cochrane Collaboration Repository
- Clinicaltrials.gov
- Google Scholar (90).

Die genannten Datenbanken wurden mit Hilfe folgender Suchstrategien durchsucht:

- ("aldesleukin"[title] OR "aldesleukin"[title] OR "proleukin"[title] OR "interleukin 2"[title]) AND ("clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "trial"[tiab] OR "clinical trial"[Publication Type]) (23.03.2018) - PubMed
- "Interleukin 2" (11.04.2018) - Cochrane repository
- "Interleukin 2" (18.04.2018) – clinicaltrials.gov
- "low- dose Interleukin-2" (24.04.2018) - Google scholar (90).

Methoden

Vor der Studiensuche wurden folgende Einschlusskriterien nach einem modifizierten PICO Schema festgelegt (92).

P - Population	Studienteilnehmer	<p>Erwachsene mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Viraler oder bakterieller Entzündung • Soliden Tumoren • Aktiver Autoimmunerkrankung <p>Die Auswirkungen der Therapie sollen mittels klinischen- und/oder Laborparametern beobachtet werden.</p>
I - Intervention	Behandlung	<p>Subkutane Verabreichung von IL-2 (Proleukin) im niedrig-Dosis Bereich, zusätzlich zur Standardtherapie.(71)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tageshöchstdosis: 6 MIU • Maximale Kumulativdosis: 60 MIU <p>Bei Verabreichung mehrerer Zyklen wird der erste Zyklus fokussiert.</p>
C - Control	Kontrollgruppe	Standardtherapie oder Placebo
O - Outcome	Studienziele	<p>Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen, Einteilung nach CTCAE (93).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thromboembolische Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> ○ Akute VTE (TVT, LE) ○ Weitere akute Thrombosen wie: Hirnvenenthrombosen, Thrombosen im Splanchnikusgebiet, Thrombosen durch zentrale Venenkatheter • Starke Blutungen, definiert nach ISTH SSC (94) <ul style="list-style-type: none"> ○ Tödliche Blutungen ○ Symptomatische Blutungen in kritischen Bereichen wie intrakranial, intraspinal, intraokulär, retroperitoneal, intraartikulär, intramuskulär mit Kompartmentsyndrom, Blutung ins Perikard ○ Blutungen, die einen Abfall des Hämoglobinwertes von 20g/L (1,24mmol/L) oder mehr verursachen ○ Blutungen, die eine Bluttransfusion von zwei oder mehr Einheiten Vollblut oder Erythrozytenkonzentrat notwendig machen

Methoden

S - Study	Studiendesign	RCT, randomisierte kontrollierte Phase II-III Studien
L - Language	Sprache	Keine Einschränkungen

Tabelle 1. Einschlusskriterien zur Auswahl von Studien im Rahmen der Metaanalyse. VTE: venöse Thromboembolie, TVT: tiefe Venenthrombose, LE: Lungenembolie, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (93).

Die Suchergebnisse wurden auf Duplikate überprüft. Mehrfach gelistete Studien wurden entfernt. Auf Grundlage der Einschlusskriterien wurden Titel und Kurzfassungen (Abstracts) der Artikel von zwei Autoren unabhängig voneinander gelesen und die Auswahl passender Studien getroffen. Bei widersprüchlichen Ergebnissen wurde ein weiterer Autor zu Rate gezogen (90). Danach erfolgte die Prüfung der Literaturverzeichnisse der ausgewählten Studien auf weitere passende Studien (90).

Nach Auswahl der Studien wurden die Publikationen entweder mit Hilfe der Bibliothek der Johannes Gutenberg-Universität Mainz oder durch Kontakt zu den Autoren gesammelt (90).

Folgende Daten wurden den Publikationen entnommen:

- Autoren, Kontaktdaten des verantwortlichen Autors
- Publikationsjahr
- Studienprotokoll
- Teilnehmerzahl
- Studienteilnehmer (Alter, Geschlecht, Erkrankung, Beobachtungszeitraum)
- Behandlung, IL-2 Dosis
- Kontrollbehandlung
- Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen (90).

Konnten die gewünschten Daten nicht erhoben werden, wurden die verantwortlichen Autoren der Studie kontaktiert.

Methoden

3.2.2 Qualitative Bewertung der ausgewählten Studien

Um die ausgewählten Studien auf Qualität und Verzerrungen (Bias) zu untersuchen, wurden die Studien von zwei Autoren unabhängig voneinander beurteilt. Durch die Bewertung der einzelnen Biasformen jeder Studie, vor allem im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen, ist es möglich, eine Bewertung der Aussagekraft der ausgewählten Studien vorzunehmen. Ein besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die Auswertung von unerwünschten Ereignissen sowie auf das Berichten dieser Ereignisse gelegt (Evaluation und Reporting Bias) (90).

Bei der Beurteilung wurde standardisiert nach dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews and Interventions Version 5.1.0 sowie den Vorgaben der Cochrane Adverse Effects Methods Group vorgegangen (90, 95, 96).

Dabei wurden bei jeder Studie folgende Punkte bewertet:

- Generierung der Randomisierungssequenz, Selection Bias
- Geheimhaltung der Gruppenzuteilung, Selection Bias
- Verblindung von Studienpersonal und Studienteilnehmern, Performance Bias
- Verblindung bei der Endpunkterhebung, Detection Bias
- Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung, Attrition Bias
- Selektives Berichten von Endpunkten, Reporting Bias
- Andere Ursachen (90, 97).

Jeder Punkt konnte dabei mit drei verschiedenen Kategorien bewertet werden:

- Niedriges Risiko für Bias, wenn alle vorgegebenen Kriterien erfüllt waren, Kategorie grün
- Unklares Risiko für Bias, wenn ein oder mehrere Kriterien nicht sicher erfüllt waren, Kategorie gelb
- Hohes Risiko für Bias, wenn ein oder mehrere Kriterien nicht erfüllt waren, Kategorie rot (90, 95).

Methoden

3.2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde wie folgt durchgeführt. Bei fehlenden oder un schlüssigen Daten zu unerwünschten Ereignissen und Nebenwirkungen, wurden die Autoren der Studien kontaktiert, um fehlende Daten zu ergänzen beziehungsweise zur Bestätigung, dass keine unerwünschten Ereignisse oder Nebenwirkungen aufgetreten sind. Wenn eine Antwort ausblieb, wurden lediglich die Daten der Publikationen verwendet (90).

Um die Daten auszuwerten, wurde Review Manager genutzt (RevMan; version 5.3 for Windows, Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) (90).

Für jede der eingeschlossenen Studien wurde das absolute Risiko, die absolute Risikoreduktion (Risikodifferenz) und das 95%-Konfidenzintervall, eine der untersuchten unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen zu erleiden, berechnet (90). Die Ergebnisse wurden mit Hilfe des Mantel-Haenszel Random Effects Model ausgewertet und dargestellt (98).

Zur Testung der klinischen, methodischen und statistischen Vielfalt bei den ausgewählten Studien, wurde die I^2 Statistik zur Quantifizierung der Heterogenität genutzt. Dabei zeigen Werte über 50% ein sehr hohes Maß an Heterogenität an (90).

Methoden

3.3 Planung und Vorbereitung einer Pilotstudie zur Testung von niedrig dosiertem Interleukin-2 zusätzlich zur Standardtherapie bei Patienten mit venöser Thromboembolie (isolierter tiefer Beinvenenthrombose)

Die Methodik zur Erstellung einer Pilotstudie zur Testung von gering dosierten IL-2 zusätzlich zur Standardtherapie bei Patienten mit isolierter tiefen Beinvenenthrombose wird im Folgenden erläutert. Die Studie wurden zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht durchgeführt.

3.3.1 Studienziele, Endpunkte

Die Ziele der Studie werden in primäre Ziele und zusätzliche sekundäre Ziele unterteilt.

3.3.1.1 Primäre Studienziele

Als primäres Ziel gilt, die relative Konzentration von Treg-Lymphozyten zu bestimmen und deren Veränderung nach IL-2 Gaben zu beobachten. Treg Lymphozyten werden mittels Durchflusszytometrie gemessen. Dabei wird die Veränderung des Anteils an CD4 positiven Zellen im peripheren Blut vom 1. Tag bis zum 21. Tag nach Behandlungsbeginn gemessen. Treg-Lymphozyten werden dabei als CD4+, CD25+, FOXP3+, CD127^{low} in der Durchflusszytometrie definiert (69, 81, 99, 100). Dazu wird am ersten Tag, vor der ersten Behandlung, der Basiswert der Treg Zellzahl jedes Patienten bestimmt. Anschließend wird der Verlaufswert am 5., 21. und 90. Tag gemessen.

Des Weiteren wird die Durchführbarkeit der Pilotstudie untersucht. Hierbei wird der Anteil von Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen, an allen untersuchten Patienten berechnet (100). Zusätzlich ist die Anzahl an Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllen und zugleich einwilligen, an der Studie teilzunehmen von Interesse. Außerdem wird die Anzahl der Patienten, die alle Nachkontrolltermine wahrnehmen, festgestellt.

3.3.1.2 Sekundäre Studienziele

Sekundäre Studienziele können bei der Interpretation der primären Ziele sowie bei der Entwicklung zukünftiger Studien helfen. Im Folgenden werden die sekundären Studienziele aufgezählt.

Es wird der Verlauf der relativen Konzentration anderer wichtiger Lymphozyten unter IL-2 Gaben im peripheren Blut untersucht. Durchgeführt werden die Messungen ebenfalls mit Hilfe der Durchflusszytometrie. Untersucht werden CD3+ T-Lymphozyten, CD4+ T-Lymphozyten, CD8+ T-Lymphozyten, CD19+ B-Lymphozyten und CD3- CD56+ natürliche Killerzellen (100).

Veränderungen der Entzündungsparameter im peripheren Blut der Patienten werden mit Hilfe von vorher definierten Olink Technology Panels gemessen (101). Hierbei

Methoden

werden neben den wichtigsten Entzündungswerten auch die Konzentrationen verschiedener Interleukine untersucht.

Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen werden über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum erfasst. Besonderes Interesse liegt dabei auf Blutungsereignissen oder weiteren VTE.

Das Auftreten von wiederkehrenden TVT und LE im gesamten Nachbeobachtungszeitraum wird dokumentiert. Erfasst werden hierbei objektiv diagnostizierte, symptomatische Thromboembolien.

Das Auftreten von PTS sowie Anzeichen und Symptome von PTS und der Schweregrad von PTS, gemessen mit der Villalta Skala, werden am Ende des Nachbeobachtungszeitraumes untersucht (102).

Die Auflösung des Thrombus soll durch Messungen der Thrombusgröße verfolgt werden. Dabei wird ein verblindeter Untersucher mit Hilfe der Kompressionsultraschall-Untersuchung den Durchmesser des Thrombus und der betroffenen Vene vor Beginn der Behandlung und während des Nachverfolgungszeitraumes messen. Gemessen wird dabei an folgenden vordefinierten Stellen: Vena iliaca communis, Vena iliaca externa, proximale Vena femoralis communis proximal des Abgangs der Vena femoralis profunda, distale Vena femoralis und Vena poplitea (100). Bei beidseitiger TVT wird die symptomatische Seite des Patienten untersucht.

3.3.2 Studienteilnehmer

3.3.2.1 Studiengröße

Die Kalkulation der Teststärke (Power) wird anhand einer durchgeführten Studie mit an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankten Patienten berechnet (81). Sechs Patienten pro Gruppe, bei insgesamt vier Gruppen, erbringen hier eine Teststärke von 80%, bei einem Signifikanzniveau von $p=0,05$, um eine minimale Änderung im primären Endziel von 36% zu detektieren (81).

Als primäres Endziel ist hierbei die maximale Veränderung der Treg Lymphozyten Konzentration zwischen dem 1. und 21. Tag vorgesehen (100). Zusätzlich wird jeweils ein Patient pro Gruppe bedacht, welcher die Studie abbricht oder bei dem sich nicht an das Studienprotokoll gehalten wird. Somit wird die Studienteilnehmeranzahl auf vierzehn Patienten, jeweils sieben pro Gruppe Intervention und Gruppe Placebo festgelegt.

3.3.2.2 Einschlusskriterien

Patienten mit dem Verdacht auf eine akute TVT der unteren Extremität werden bei ihrer Erstvorstellung in der Klinik auf das Erfüllen der Einschlusskriterien untersucht. Im Folgenden werden die Einschlusskriterien aufgezählt:

- Alter zwischen 18 und 75 Jahren
- Erstmaliges Auftreten einer proximalen TVT der unteren Extremität, an der mindestens eine der folgenden Venen beteiligt ist, Vena iliaca communis, Vena

Methoden

iliaca interna, Vena iliaca externa, Vena femoralis (mit oder ohne Beteiligung der Vena poplitea, Vena tibialis anterior, Vena tibialis posterior, Venae fibulares)

- Akuter Symptombeginn, maximal drei Tage vor Diagnose der TVT und die Diagnose darf seit maximal 14 Tagen bestehen
- Schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie (100).

3.3.2.3 Ausschlusskriterien

Es folgt die Aufzählung von Kriterien, die Patienten von der Teilnahme in der Studie ausschließen:

- Diagnose einer symptomatischen Lungenembolie
- Kontraindikationen für eine Antikoagulationstherapie, einschließlich aktiver Blutungen
- Schwangerschaft oder Fehlen einer anerkannten Empfängnisverhütung
- Anzeichen oder Befunde, die auf eine aktive Infektionskrankheit hindeuten, die als Kontraindikation für IL-2 gilt
- Aktiver Krebs, Vorgeschichte von Krebs in den letzten 12 Monaten (ausgenommen Nicht-Melanom-Hautkrebs) oder fortlaufende Behandlung (Chemotherapie, Hormontherapie, Strahlentherapie) bei vorangegangenen Krebs
- Lebererkrankungen (z. B. Alaninaminotransferase (ALT) \geq dreifacher Wert der Obergrenze des Normalbereichs)
- Nierenversagen (berechnete Kreatinin-Clearance $<$ 30 ml/min)
- Leukozyten $<$ 2.000 / mm³, Lymphozyten $<$ 600 / mm³ oder Thrombozyten $<$ 150.000 / mm³
- Bekannte Herzinsuffizienz (Grad III-IV NYHA)
- Bekannte Allergie oder Intoleranz gegenüber den verwendeten Arzneimitteln
- Gewicht $<$ 50 kg oder $>$ 120 kg
- Hypotonie (systolischer Blutdruck $<$ 100 mmHg oder diastolischer Blutdruck $<$ 60 mmHg)
- Mobilitätseinschränkungen, die es verhindern, im Rahmen der Nachuntersuchungen zum Studienzentrum zu gelangen
- Aktuelle Verwendung von Antikoagulanzen, systemischen Kortikosteroiden, immunmodulierenden Arzneimitteln oder zytotoxischen Arzneimitteln
- Verabreichung eines Lebendimpfstoffes in den drei Monaten vor Beginn der Studienteilnahme oder Planung einer Verabreichung während des geplanten Studienzeitraumes
- Kürzlich erfolgte Anlage eines zentralvenösen Zugangs
- Stattgefundene Operationen in den letzten zwei Monaten vor Beginn der Studienteilnahme oder Planung einer Operation während des geplanten Studienzeitraumes
- Bekannte pathologische Untersuchungsergebnisse bei Lungenfunktionstests
- Teilnahme an anderen interventionellen Studien in den letzten drei Monaten vor Beginn der Studienteilnahme oder Planung einer Teilnahme während des geplanten Studienzeitraumes
- Jeglicher Befund, der ein erhöhtes Risiko für Verletzungen, Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignissen darstellt (100).

Methoden

3.3.3 Interventions- und Kontrollarm

In der Pilotstudie werden 14 Patienten zufällig zu zwei Behandlungsgruppen zugeteilt. Beide Gruppen erhalten die aktuelle Standardtherapie der TVT, bestehend aus der Kompressionstherapie über mindestens drei Monate und der medikamentösen Antikoagulation. Diese beinhaltet eine therapeutische Initialdosis für mindestens fünf Tage und eine anschließende Erhaltungsdosis für mindestens drei Monate (103).

In dieser Studie ist eine Gabe von 2-mal täglich 15mg Rivaroxaban für 21 Tage und anschließend 1-mal täglich 20 mg Rivaroxaban als Erhaltungsdosis bis Tag 90 vorgesehen (100). Zusätzlich zur Standardtherapie wird der Interventionsgruppe niedrig dosiertes IL-2, 0,33 MIU Aldesleukin (Proleukin) subkutan 1-mal täglich für fünf Tage verabreicht (100). Die Kontrollgruppe bekommt zusätzlich zur Standardtherapie die Placebosubstanz, 0,6 ml Glucose 5%-Lösung subkutan 1-mal täglich für fünf Tage (100). In beiden Behandlungsgruppen werden identische Spritzen mit gleicher Lösungsmenge von 0,6 ml verwendet. Die Patienten beider Gruppen werden gebeten mindestens vier Stunden vor der Behandlung nüchtern zu bleiben. In der folgenden Abbildung 4 ist das Studiendesign in Bezug zur Therapie (Interventions- und Kontrollarm) dargestellt.

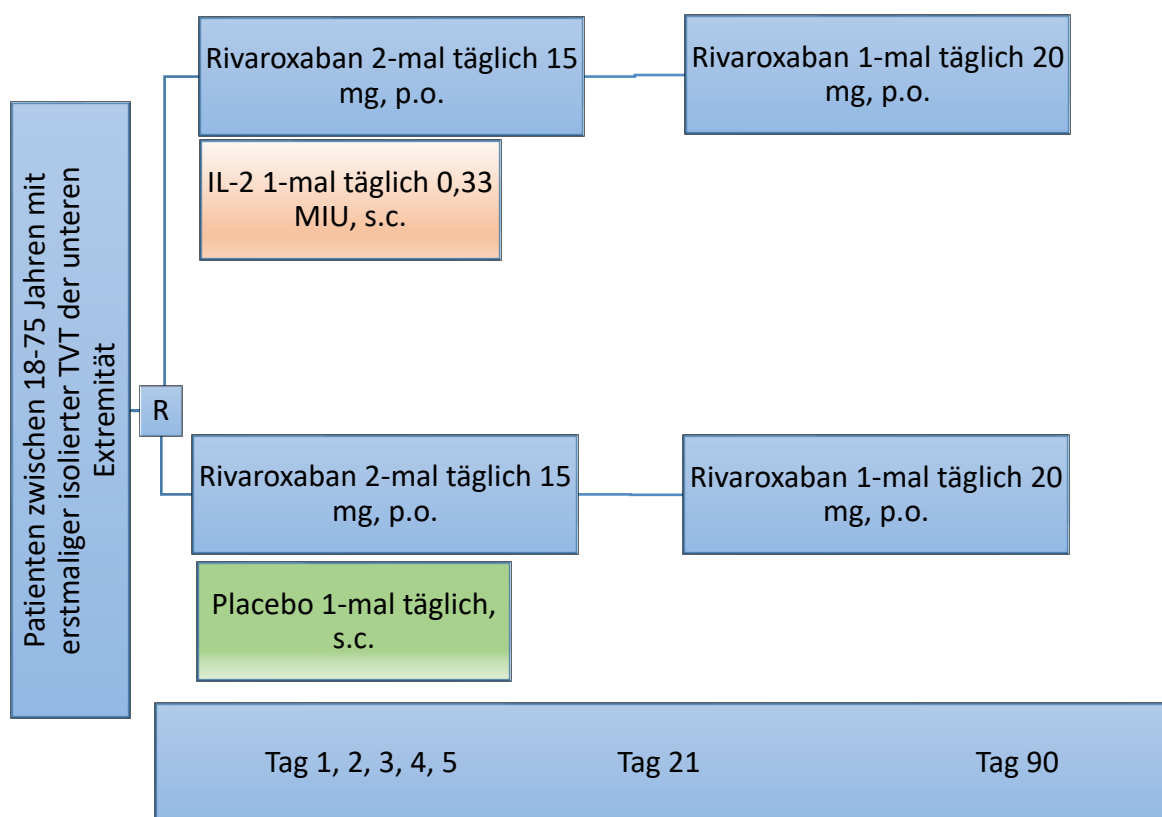


Abbildung 4. Studiendesign medikamentöse Therapie. Oben: Interventionsgruppe, unten: Kontrollgruppe, R: Randomisierung, zufällige Verteilung der Patienten in zwei Gruppen, s.c.: subkutane Injektion, p.o.: orale Verabreichung.

Methoden

3.3.4 Studienablauf

Die Patienten werden während der ersten Vorstellung in der Klinik bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien untersucht und über die Möglichkeit der Teilnahme an der Pilotstudie durch einen Studienarzt aufgeklärt. Nach schriftlichem Einverständnis werden die Patienten zufällig der Interventions- oder Kontrollgruppe zugelost.

Ab dem ersten Tag erfolgt die Standardtherapie für mindestens 3 Monate sowie die subkutanen Injektionen von IL-2 oder Placebo 1-mal täglich für fünf Tage. Diese Injektionen werden von nicht-verblindetem Studienpersonal in einer Ambulanz verabreicht. Die Patienten erfahren nicht, welchem Studienarm sie zugeteilt wurden.

Laboruntersuchungen werden am ersten, fünften, einundzwanzigsten und neunzigsten Tag durchgeführt. Dabei werden Kreatinin, Kreatinin-Clearance, Harnstoff, Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, Glutamatdehydrogenase, direktes und indirektes Bilirubin, γ -Glutamyltransferase, Laktat, C-reaktives Protein, Procalcitonin, D-Dimere, Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, MCH (mean corpuscular haemoglobin), MCHC (mean corpuscular haemoglobin concentration), MCV (mean corpuscular volume) sowie spezifische Entzündungsparameter inklusive Interleukinen (Olink Explore 384 Inflammation panel) bestimmt (100, 101). Serum- und Plasmaproben der Patienten werden für circa zwei Jahre aufgehoben, um Nachuntersuchungen zu ermöglichen.

Kompressionsultraschall-Untersuchungen finden am ersten, einundzwanzigsten und neunzigsten Tag statt. Körperliche Untersuchungen einschließlich der Dokumentation von Körpertemperatur, Körpergewicht, Blutdruck, Herzfrequenz und Befragungen zu Nebenwirkungen und unerwünschten Ereignissen finden täglich vom ersten bis zum fünften Tag, am einundzwanzigsten und am neunzigsten Tag statt (100). Besonderes Augenmerk wird hierbei auf zu erwartende Komplikationen wie grippeähnliche Symptome, Hautreaktionen, lokale allergische Reaktionen, Diarrhoe, Schwindel und Übelkeit gelegt sowie auf schwere Blutungen (Definition nach ISTH SSC) und VTE (94, 100). Telefonische Abfragen dieser Symptome finden am vierzehnten Tag und abschließend nach sechs Monaten statt. Am neunzigsten Tag werden außerdem die Villalta Skala zur Detektion von PTS und Symptomen, die auf wiederkehrende VTE hinweisen, erfasst (102, 104).

Methoden

Zur besseren Übersicht wird der Studienverlauf sowie der Nachbeobachtungszeitraum dargestellt:

Ereignis	Tag								
	1	2	3	4	5	14	21	90	180
Medizinische Vorgeschichte, Geburtsdatum, Geschlecht, Größe, Gewicht	✓								
Standardtherapie und Kompression und Antikoagulation	✓*	✓*	✓*	✓*	✓*	✓*	✓*	✓*	
Intervention IL-2 oder Placebo	✓	✓	✓	✓	✓				
Symptombefragung und Körperliche Untersuchung Telefonische Befragung	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	
Telefonische Symptombefragung						✓			✓
Laboruntersuchung	✓				✓		✓	✓	
Kompressionsultraschall-Untersuchung	✓						✓	✓	
PTS, Villalta-Skala Wiederkehrende VTE								✓	

Tabelle 2. Studienverlauf während des gesamten Nachbeobachtungszeitraumes. *Standardtherapie bestehend aus Antikoagulations- und Kompressionstherapie für mindestens drei Monate, IL-2: Interleukin-2

3.3.5 Statistischer Analyseplan

In Abhängigkeit von der Einhaltung des Studienprotokolls werden zwei verschiedene Analysegruppen gebildet. Als erstes wird zur statistischen Analyse der primären Studienziele, Durchführbarkeit und Treg Veränderung, nach dem Per-Protocol Prinzip vorgegangen (100). Es werden Studienteilnehmer, die sich nicht an das Studienprotokoll gehalten haben oder Fälle, bei denen die genaue Einhaltung des Studienprotokolls nicht möglich war, von der statischen Auswertung ausgeschlossen.

Als zweites wird zur statistischen Analyse der sekundären Studienziele das Intention-to-treat Prinzip angewendet. Hierbei verbleiben alle Patienten, die zumindest die erste

Methoden

medikamentöse Behandlung erhalten haben, in der zu Beginn zufällig zugeteilten Gruppe (Interventions- oder Placebogruppe).

Der maximale Effekt (E_{max}) wird definiert als maximaler Anstieg der Treg Zellzahl ausgehend von dem Basiswert im peripheren Blut zwischen Tag 1 und Tag 21 (100). Der Zeitpunkt des maximalen Effekts (TE_{max}) wird als Zeitpunkt, an dem E_{max} zwischen Tag 1 und Tag 21, auftritt definiert (100). Zudem wird die Fläche unterhalb des Graphs der Treg Konzentration zwischen Tag 1 und Tag 90 mittels Trapezmodell bestimmt (100). Nichtparametrische Tests werden genutzt, um den Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe festzustellen, da von einer nicht normalverteilten Treg Konzentration auszugehen ist.

Die Nullhypothese H_0 besagt, dass es keinen signifikanten Unterschied des maximalen Anstiegs der Treg Zellzahl im peripheren Blut (E_{max}) zwischen Tag 1 und Tag 21 zwischen den beiden Gruppen (Intervention und Placebo) gibt (100). Das Signifikanzniveau wird auf $p=0.05$ festgelegt.

3.3.6 Sicherheitsaspekte

Die Therapie einer akuten TVT mittels IL-2 wurde vorher noch nie an Menschen erforscht. Dies bedingt das besonders große Interesse an der Sicherheit der Pilotstudie. Dazu wurden vorab zwei Metaanalysen zur Sicherheit von niedrig dosiertem subkutan verabreichtem rekombinantem IL-2 erstellt.

Zum einen wurde die Sicherheit auf mögliche Nebenwirkungen wie Blutungen und VTE untersucht (90). Die Ergebnisse der Metaanalyse sind unter Kapitel 4.2 dargestellt.

Zum anderen wurde die Wechselwirkung von IL-2 und direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) untersucht. Bei der Untersuchung wurden zwölf Studien eingeschlossen, davon waren elf Tierversuchsstudien (105).

Um die Sicherheit der Studie zu gewährleisten, wurde zudem die sehr niedrige Interleukin-2 Dosis von 0,33 MIU gewählt. Bereits durchgeführte Studien zur Gabe von Interleukin-2 zeigen eine Dosisabhängigkeit der Nebenwirkungen von IL-2, die erst bei zehnfach höheren Dosen auftreten (106-108). Die hier gewählte Dosis von 0,33 MIU ist die niedrigste Dosis, bei der eine Änderung der Treg Zellzahl zu erwarten ist, ohne schwere Nebenwirkungen fürchten zu müssen (81).

Als Standardtherapie wird Rivaroxaban zur Antikoagulation verwendet. Hier ergibt sich auf Grund der Ergebnisse der Studie zu möglichen Wechselwirkungen für die zeitgleiche Gabe von Rivaroxaban und der niedrigen IL-2 Dosis ein geringes Potential für mögliche Interaktionen (105).

Zur Prüfung des Studienprotokolls durch eine Ethikkommission sollen die Daten der oben genannten Metaanalysen berücksichtigt werden (90, 105).

Zur weiteren Sicherheit wird zur Aufklärung der Patienten ein ausführlicher Aufklärungsbogen verfasst. Dieser soll im Rahmen eines Gespräches mit einem Studienarzt von den Patienten gelesen und im Falle der Zustimmung unterschrieben werden. Hierbei können sämtliche Fragen der Patienten beantwortet werden. Außerdem kann zu möglichen Ängsten der Patienten und Risiken der Studienteilnahme Stellung genommen werden.

4 Ergebnisse

4.1 Prospektive multizentrische Kohortenstudie: Verlauf der Lebensqualität drei und zwölf Monate nach akuter Lungenembolie

Die Ergebnisse der prospektiven multizentrischen Kohortenstudie zum Verlauf der Lebensqualität im ersten Jahr nach akuter Lungenembolie wurden in CHEST (chestjournal.org) publiziert (13).

4.1.1 Auswahl der Studienteilnehmer und Darstellung ihrer Charakteristika (Baseline-Parameter) bei Aufnahme

Insgesamt wurden 1101 Patienten mit akuter Lungenembolie deutschlandweit in insgesamt 17 Studienzentren in die FOCUS Studie eingeschlossen.

Davon wurden 303 Patienten bei der Analyse der Lebensqualität ausgeschlossen, da die Daten zu einer oder beiden Nachuntersuchungen fehlten. Weitere 178 Patienten wurden ausgeschlossen, weil nicht mindestens eine Frage pro PEmb-QoL Kategorie beantwortet wurde. Insgesamt konnten 620 Patienten eingeschlossen werden (13).

Abbildung 5 zeigt das Ausschlussverfahren in einem Flussdiagramm. Die Eigenschaften der eingeschlossenen Studienteilnehmer unterscheiden sich nicht relevant von den Eigenschaften der ausgeschlossenen Studienteilnehmer (13). Tabelle 3 zeigt die relevanten Eigenschaften beider Gruppen im Vergleich.

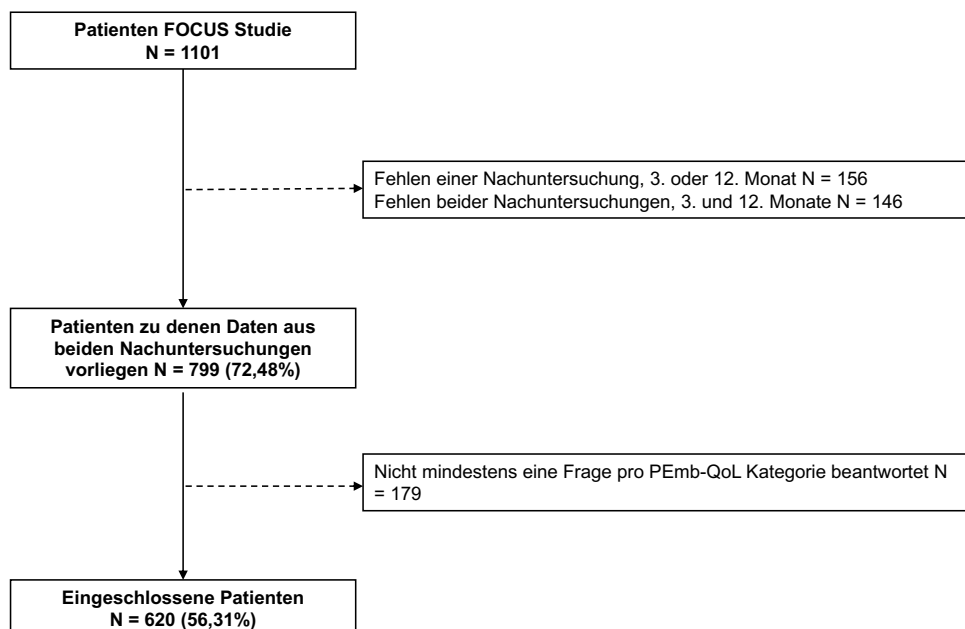


Abbildung 5. Flussdiagramm Patientenauswahl. PEmb-QoL: Pulmonary Embolism Quality of Life Fragebogen

Ergebnisse

	PEmb-QoL vollständig nach 3 und 12 Monaten (N=620)	PEmb-QoL nicht vollständig (N=179)
Demographische Daten		
Frauen, n/N (%)	272/620 (44%)	93/179 (52%)
Alter (Jahren), Median (IQA)	62 (49-73)	68 (57-76)
Vitalparameter und klinische Daten zum Diagnosezeitpunkt ^a		
Sys/Dia Blutdruck (mmHg), Mittelwert (SD)	137 (22)/ 82 (13)	139 (24)/ 82 (14)
Herzfrequenz (pro min), Median (IQA)	88 (74-100)	85 (74-98)
Sauerstoffsättigung (SaO ₂ , %), Median (IQA)	96.0 (93.0- 97.5)	96.0 (94.0- 97.0)
Atemfrequenz (pro min), Median (IQA)	17 (15-20)	17 (14-20)
Kreislaufkollaps, n/N	16/620 (2,6%)	6/179 (3,4%)
Body-Mass Index (kg/m ²), Median (IQA)	28,3 (25,0-32,3)	28,2 (25,5- 33,5)
Glomeruläre Filtrationsrate < 50 ml/min, n/N	94/613 (15%)	41/173 (24%)
Risikoeinteilung der akuten Lungenembolie, n/N (%) ^b		
Geringes Risiko	130/620 (21%)	21/179 (12%)
Mittleres Risiko	474/620 (76%)	152/179 (85%)
Hohes Risiko	16/620 (2,6%)	6/179 (3,4%)

Ergebnisse

Risikofaktoren für Thrombosen und Embolien, n/N (%)		
Krebs	49/620 (7,9%)	26/179 (15%)
Orale Kontrazeptiva	40/620 (6,5%)	6/179 (3,4%)
Hormonersatz Therapie	12/620 (1,9%)	2/179 (1,1%)
Schwangerschaft oder Stillzeit	2/620 (0,3%)	3/179 (1,7%)
Kürzlich Fernreise	58/620 (9,4%)	18/179 (10%)
Kürzlich Trauma oder Operation (letzte 30 Tag)	79/620 (13%)	24/179 (13%)
Immobilisation	105/620 (17%)	32/179 (18%)
Venöse Thromboembolien in der Vorgeschichte	133/620 (21%)	46/179 (26%)
Komorbiditäten und andere Risikofaktoren, n/N (%)		
Chronische Lungenerkrankung	78/620 (13%)	34/179 (19%)
Herzinsuffizienz	25/620 (4%)	11/179 (6,1%)
Koronare Herzkrankheit	47/620 (7,6%)	22/179 (12%)
Arterieller Bluthochdruck	324/620 (52%)	108/179 (60%)
Diabetes mellitus	64/620 (10%)	23/179 (13%)
Chronische Lebererkrankung	17/620 (2,7%)	5/179 (2,8%)
Chronisch entzündliche Erkrankungen	58/620 (9,4%)	21/179 (12%)
Raucher	101/620 (16%)	24/179 (13%)

Tabelle 3. Eigenschaften der eingeschlossenen Patienten, im Vergleich zu den Patienten, die nicht in die Analyse eingeschlossen wurden. Valerio L, Barco S, Jankowski M, et al. Quality of Life 3 and 12 Months Following Acute Pulmonary Embolism: Analysis From a Prospective Multicenter Cohort Study. CHEST. 2021;159(6):2428-38 (13). Table S2. Baseline characteristics of the patients who completed the Pulmonary Embolism Quality of Life questionnaire at both visits (month 3 and month 12) versus those who did not complete the questionnaire at either or both visits. Modifiziert von Marius Jankowski. IQA: Interquartilsabstand, SD: Standardabweichung, ^a: Systolischer (sys) Blutdruck wurde bei 593

Ergebnisse

von 620 Patienten gemessen, diastolischer (dia) Blutdruck bei 590 von 620 Patienten, Herzfrequenz bei 594 von 620 Patienten, Sauerstoffsättigung bei 517 von 620 Patienten, Atemfrequenz bei 399 von 620 Patienten, BMI bei 615 von 620 Patienten, glomeruläre Filtrationsrate bei 613 von 620 Patienten, ^b: Bei der Risikoeinteilung der akuten LE wurde die Risikoeinteilung der Leitlinie, 2019 *ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism* übernommen (3).

Das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten betrug 62 Jahre (Interquartilsabstand: 49;73 Jahre). Die Geschlechterverteilung war ausgewogen, denn 43,9% der Patienten waren weiblich (13).

Der Großteil, 99%, 613 der 620 Patienten waren von weißer Ethnie. Bei 22,7% der Patienten waren gesicherte Risikofaktoren für eine akute LE wie Operationen, Traumata oder Immobilisation in den letzten 30 Tagen vor der Diagnose bekannt (13).

Bei 76% der Patienten wurde das Risiko, innerhalb der ersten 30 Tage nach Diagnose einer akuten LE zu sterben, als mittelgradig eingeschätzt. Ein hohes Risiko wurde bei 2,6% der Patienten festgestellt.

4.1.2 Einschätzung der Lebensqualität drei und zwölf Monate nach akuter Lungenembolie

Die Gesamt-Lebensqualität verbesserte sich im Zeitraum vom dritten Monat bis zum zwölften Monat nach Diagnosestellung einer LE. Der Gesamtprozentwert lag im dritten Monat bei 19,4% (Interquartilsabstand: 7,1%;42,9%) und im zwölften Monat bei 13,0% (Interquartilsabstand 4,3%;37,4%) (13). Diese Beobachtung trifft nicht nur auf die Gesamt-Lebensqualität, sondern auch auf jede der sechs verschiedenen Kategorien des PEmb-QoL zu und ist in Abbildung 6 veranschaulicht. Die Verringerung des Gesamtprozentwertes zeigt eine Verbesserung der Lebensqualität an. Die Kastengrafik zeigt den statistisch signifikanten Anstieg der Gesamt-Lebensqualität (13).

Ergebnisse

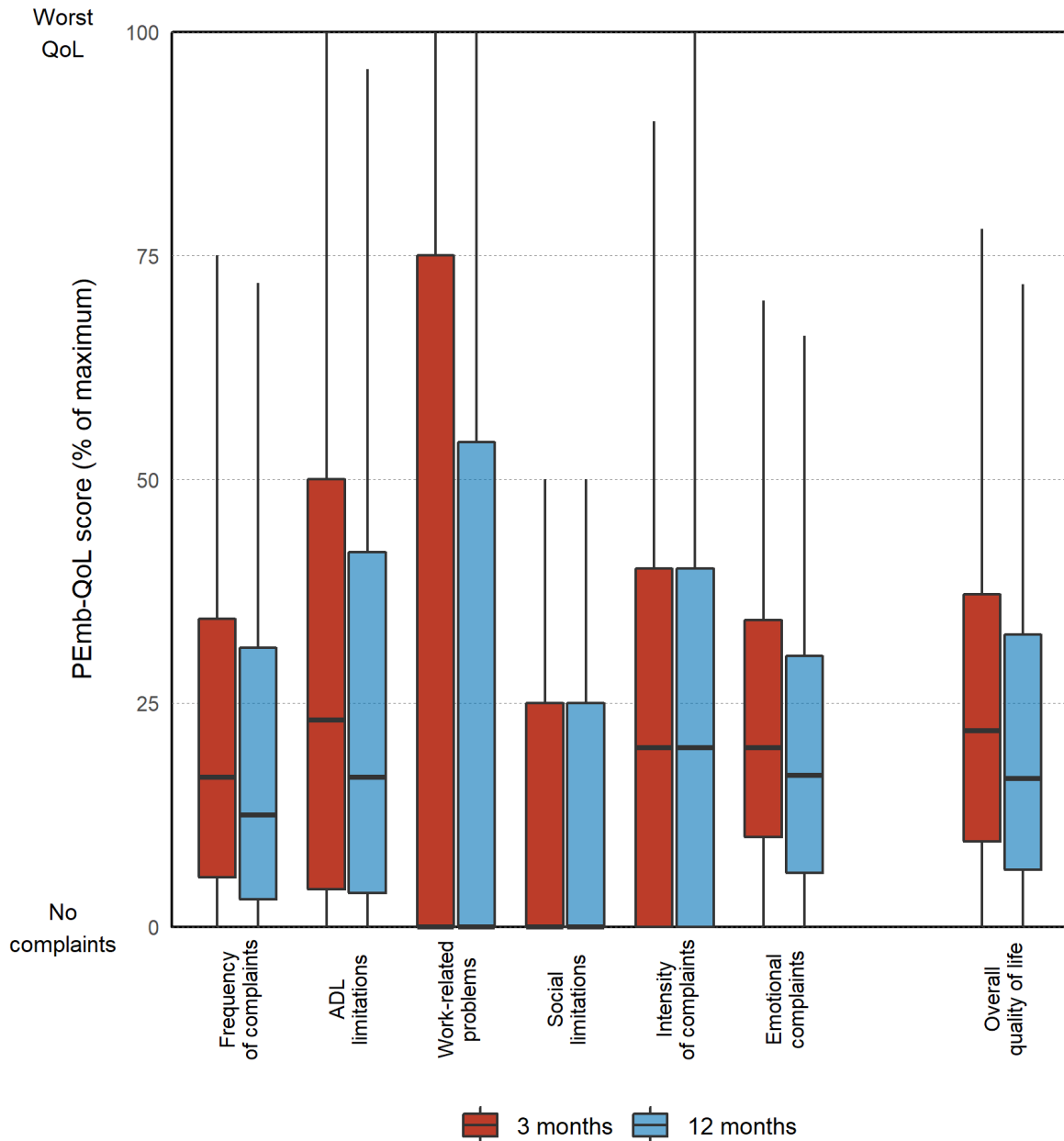


Abbildung 6. Darstellung der Gesamt-Lebensqualität sowie der sechs Kategorien des PEmb-QoL Fragebogens nach drei und nach zwölf Monaten. Valerio L, Barco S, Jankowski M, et al. Quality of Life 3 and 12 Months Following Acute Pulmonary Embolism: Analysis From a Prospective Multicenter Cohort Study. CHEST. 2021;159(6):2428-38 (13). Distribution of dimension-specific and overall quality of life as assessed by the Pulmonary Embolism Quality of Life score at 3 and 12 months. Die Kastengrafik (Boxplot) zeigt pro PEmb-QoL Kategorie und für die Gesamt-Lebensqualität den Median sowie den Interquartilsabstand als Prozentwert des Maximalwertes an. Rote Kästen: Werte drei Monate nach akuter LE, blaue Kästen: Werte zwölf Monate nach akuter LE. Höhere PEmb-QoL Werte und höhere Kästen zeigen eine geringere Lebensqualität an. Paarvergleiche wurde mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests ausgewertet. Das Signifikanzniveau wird auf $p=0,05$ festgelegt. No complaints: keine Beschwerden, Worst QoL: schlechteste Lebensqualität, Frequency of complaints: Häufigkeit der Beschwerden, ADL limitations (Activities of daily living): Limitationen bei Aktivitäten im Alltag, Work-related problems: Probleme, die mit der Arbeit zusammenhängen, Social limitations: Limitationen in sozialen Beziehungen, Intensity of complaints: Stärke der Beschwerden, Emotional complaints: Emotionale Beschwerden, Overall quality of live: Gesamt-Lebensqualität.

Ergebnisse

Für jeden Patienten einzeln betrachtet, betrug die durchschnittliche intraindividuelle Veränderung zwischen dem dritten und zwölften Monat nach akuter LE $-4,3\%$ (95%-Konfidenzintervall: $-3,2; -5,5$), was ebenfalls eine Verbesserung der Gesamt-Lebensqualität zeigt. Abbildung 7 zeigt den statistisch signifikanten Anstieg der Lebensqualität in allen sechs Kategorien.

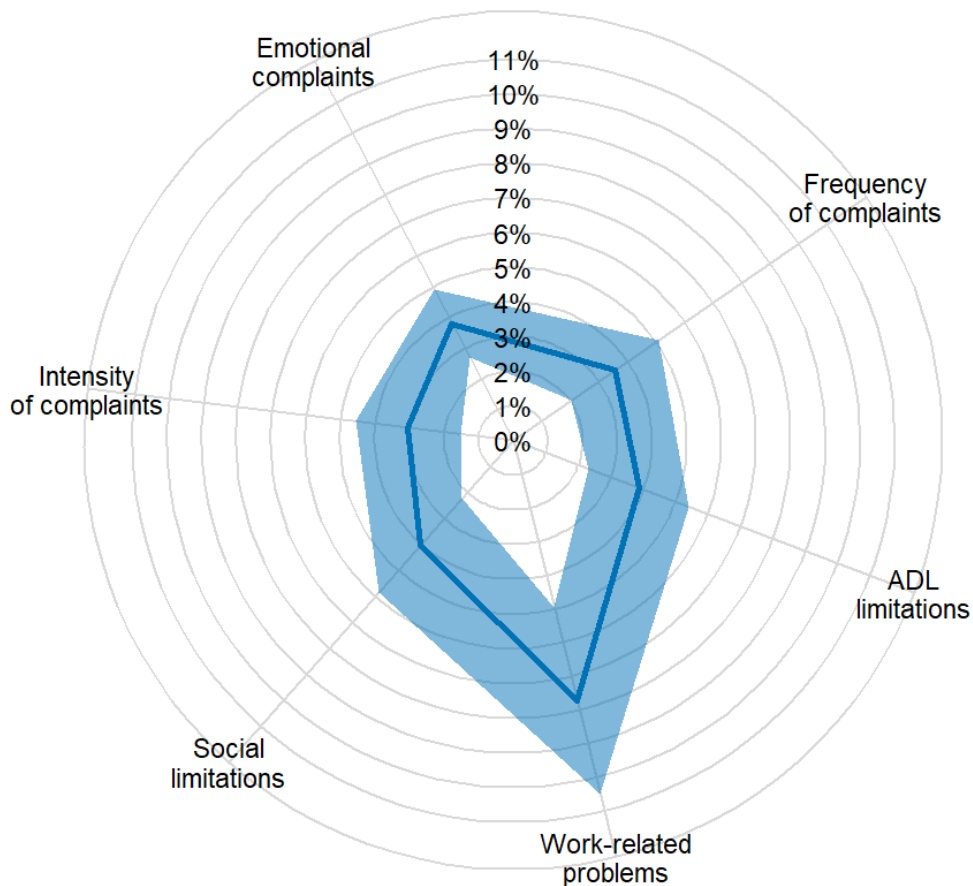


Abbildung 7. Intraindividuelle Veränderungen der Lebensqualität im PEemb-QoL Fragebogen zwischen drei und zwölf Monaten nach akuter Lungenembolie. Valerio L, Barco S, Jankowski M, et al. Quality of Life 3 and 12 Months Following Acute Pulmonary Embolism: Analysis From a Prospective Multicenter Cohort Study. CHEST. 2021;159(6):2428-38 (13). Intra-individual change in quality of life as assessed by the Pulmonary Embolism Quality of Life score between 3-month to 12-month follow-up. Modifiziert von Marius Jankowski. Die dunkle blaue Linie (Durchschnitt) und der hellblaue Rahmen (95% Konfidenzintervall) zeigen die intraindividuelle Veränderung an. Die Ecken des Hexagons stellen die sechs Dimensionen des PEemb-QoL Fragebogens dar. Durchschnitt und Konfidenzintervall wurden durch den Paardifferenztest, t-Test, bestimmt. Die Skala reicht von 0% bis 11% und zeigt die absolute Differenz des Scores zwischen drei und zwölf Monaten in Prozent an. Die Differenzen zeigen eine Verbesserung der Lebensqualität zwischen dem dritten und zwölften Monat an. Frequency of complaints: Häufigkeit der Beschwerden; ADL limitations (Activities of daily living): Limitationen bei Aktivitäten im Alltag; Work-related problems: Probleme, die mit der Arbeit zusammenhängen; Social limitations: Limitationen in sozialen Beziehungen; Intensity of complaints: Stärke der Beschwerden; Emotional complaints: Emotionale Beschwerden.

Ergebnisse

Beim Vergleich der Veränderungen der Gesamtpunktzahl, mit dem in Studien festgestellten geringsten Punktunterschied, der eine klinische Relevanz der Punktzahlveränderung darstellt, wurde eine klinisch relevante Verschlechterung vom dritten zum zwölften Monat nach akuter LE bei 7,7%, 48 von 620 Patienten beobachtet (13, 89). Hingegen verbesserte sich die Lebensqualität bei 19%, 118 von 620 Patienten, in einem Bereich oberhalb des klinisch relevanten Grenzwerts (13).

4.1.2.1 Auswertung der Zusatzfragen

Die beiden Zusatzfragen (Frage 2 und Frage 3 des PEmb-QoL) müssen gesondert betrachtet werden, da sie bei der Berechnung der Gesamtlebensqualität nicht eingeschlossen werden.

Frage 2 lautet in der verwendeten deutschen Version: Zu welcher Tageszeit sind Ihre Lungenbeschwerden am stärksten? Die Antwortmöglichkeiten lauten: Beim Aufwachen, Am Mittag, Am Tagesende, Während der Nacht, Zu jeder Tageszeit, Nie.

Die Frage wurde von 567 Patienten an beiden Nachuntersuchungen beantwortet (13). Die häufigsten Antworten waren: Nie (53,3% nach drei Monaten, 57,3% nach zwölf Monaten) und Zu jeder Tageszeit (16,4% nach drei Monaten und 16,8% nach zwölf Monaten) (13).

Frage 3 lautet in der verwendeten deutschen Version des PEmb-QoL Fragebogens: Verglichen mit vor einem Jahr, wie würden Sie den Zustand Ihrer Lunge heute einschätzen? Die Antwortmöglichkeiten lauten: Viel besser heute als vor einem Jahr, Etwas schlechter heute als vor einem Jahr, Etwas besser heute als vor einem Jahr, Viel schlechter heute als vor einem Jahr, Etwa gleich wie vor einem Jahr, Ich hatte damals keine Lungenprobleme (86).

Die Frage wurde von 585 Patienten an beiden Nachbeobachtungszeitpunkten beantwortet (13). Nach drei Monaten war die häufigste Antwort mit 34,4%: Viel schlechter oder Etwas schlechter heute als vor einem Jahr (13). Dies änderte sich bei der Nachuntersuchung nach zwölf Monaten. Die häufigsten Antworten war: Viel Besser oder Etwas besser (55,4%) und Ich hatte damals keine Lungenprobleme (20,3%) (13). Die Veränderung der Antworten zwischen dem dritten und zwölften Monat sind in Abbildung 8 dargestellt.

Ergebnisse

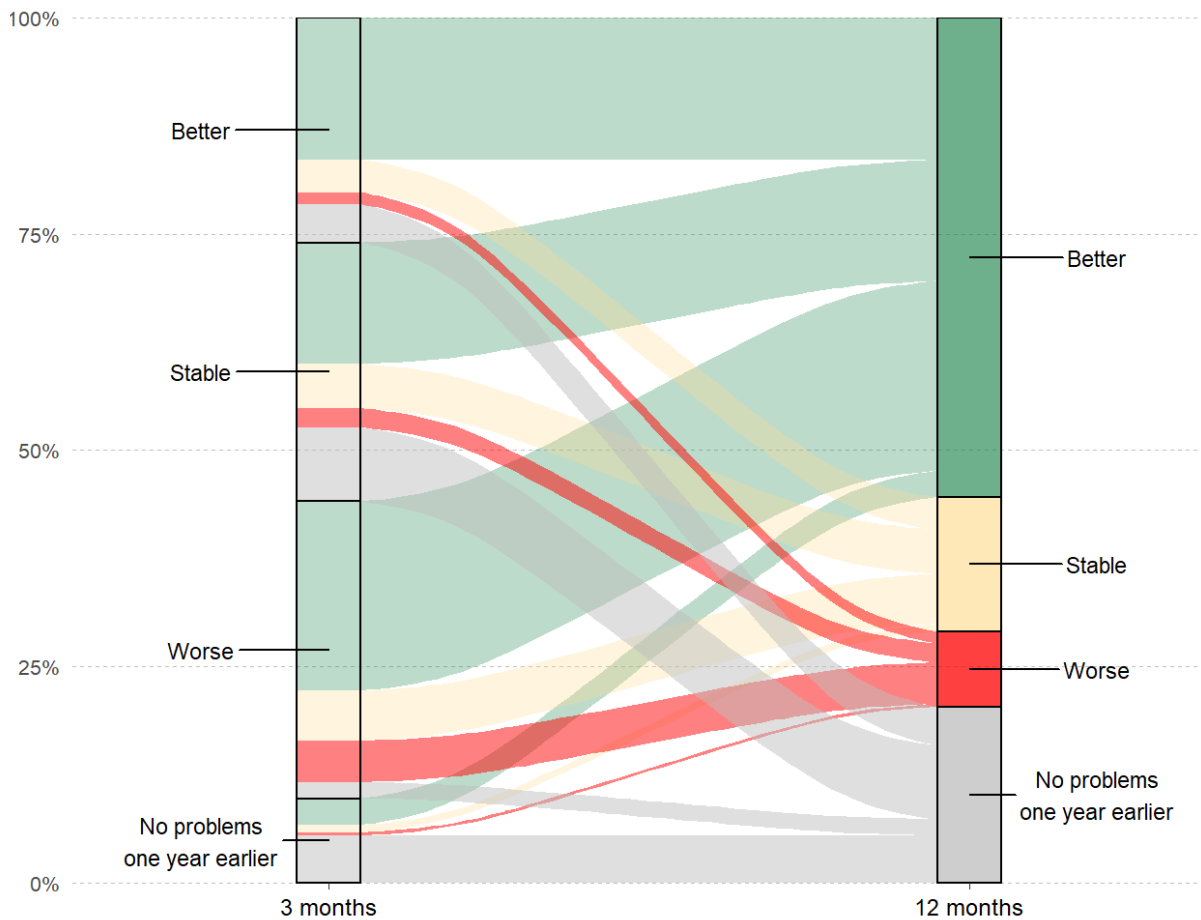


Abbildung 8. Empfundene Veränderung der kardiopulmonalen Funktion nach 3 und 12 Monaten. Valerio L, Barco S, Jankowski M, et al. Quality of Life 3 and 12 Months Following Acute Pulmonary Embolism: Analysis From a Prospective Multicenter Cohort Study. CHEST. 2021;159(6):2428-38 (13). Perceived change in the patients' cardiopulmonary function at 3 and 12 months. Modifiziert von Marius Jankowski. Die Grafik zeigt den prozentualen Anteil jeder Antwort der Frage 3 des PEmb-QoL Fragebogens. In der Nachuntersuchung nach drei Monaten bezog sich die Frage auf den Zustand neun Monate vor der Diagnosestellung (Verglichen mit vor einem Jahr, wie würden Sie den Zustand Ihrer Lunge heute einschätzen?). In der Nachuntersuchung nach zwölf Monaten bezog sich die Frage auf den Zustand unmittelbar vor der Diagnosestellung. Better: Besser; Stable: Unverändert; Worse: Schlechter; No Problems one year earlier: Vor einem Jahr gab es keine Probleme; „Worse“ fasst zur besseren Übersicht die Antwortmöglichkeiten viel und etwas schlechter als vor einem Jahr zusammen; „Better“ fasst die Antwortmöglichkeiten viel besser und etwas besser als vor einem Jahr zusammen.

Ergebnisse

4.1.3 Klinisch relevante prädiktive Faktoren und Verlauf der Lebensqualität im ersten Jahr nach akuter Lungenembolie

Zur Evaluation von Assoziationen zwischen Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der LE Diagnose und dem Verlauf der Gesamtlebensqualität im Nachuntersuchungszeitraum wurde eine multivariable Regression durchgeführt (13). In die Analyse wurden 615 Patienten eingeschlossen. In Bezug auf die Eigenschaft BMI konnten 610 Patienten eingeschlossen werden (13). Zu beiden Zeitpunkten, drei und zwölf Monate nach LE waren Frauen, Patienten mit höherem BMI und Patienten mit einer vorbekannten kardiopulmonalen Erkrankung von einer schlechteren Lebensqualität betroffen (13).

Über die Zeit betrachtet zeigte sich, dass sowohl ein höheres Patientenalter, als auch eine vorbekannte VTE mit einer Verschlechterung der Lebensqualität über den Zeitraum von drei auf zwölf Monate assoziiert war (13). Der Zusammenhang zwischen höherem BMI und Verschlechterung der Lebensqualität wurde über die Zeit schwächer (13). Diese Zusammenhänge sind in Tabelle 4 dargestellt.

Ergebnisse

Eigenschaften	β (95% KI)
Zeit (12 Monate gegen 3 Monate)	-7.4 (-15.2, 0.4)
Frauen (gegen Männer)	7.9 ^b (3.3, 12.6)
Alter (je 10 Jahres Anstieg)	-0.1 (-1.6, 1.5)
BMI (je kg/m ² Anstieg)	0.8 ^b (0.4, 1.2)
Vorbekannte kardiopulmonale Erkrankung	9.6 ^b (3.5, 15.6)
Krebs	3.3 (-5.4, 12.1)
Vorbekannte venöse Thromboembolie	-4.5 (-10.1, 1.2)
Raucher	0.3 (-6.2, 6.8)
Operation, Trauma, Immobilisation ^a	-0.8 (-6.4, 4.8)
Geringes Risiko (gegen mittleres oder Hochrisiko) PE	3.1 (-2.9, 9.0)
Frauen über Zeit	0.5 (-1.8, 2.9)
Alter (je 10 Jahres Anstieg) über Zeit	1.0 ^b (0.5, 2.0)
BMI über Zeit	-0.2 ^b (-0.4, -0.03)
Vorbekannte kardiopulmonale Erkrankung über Zeit	1.4 (-1.6, 4.5)
Krebs über Zeit	-2.0 (-6.4, 2.4)
Vorbekannte venöse Thromboembolie über Zeit	3.0 ^b (0.2, 5.9)
Raucher über Zeit	3.1 (-0.1, 6.4)
Operation, Trauma, Immobilisation ^a über Zeit	1.5 (-1.3, 4.3)
LE mit geringem Risiko über Zeit	0.5 (-2.5, 3.6)

Tabelle 4. Multivariable Regression zur Analyse der Assoziation zwischen klinischen Eigenschaften zum Zeitpunkt der Lungenembolie Diagnosestellung und der Gesamt-Lebensqualität nach drei und zwölf Monaten. Valerio L, Barco S, Jankowski M, et al. Quality of Life 3 and 12 Months Following Acute Pulmonary Embolism: Analysis From a Prospective Multicenter Cohort Study. CHEST. 2021;159(6):2428-38 (13). Multivariable Mixed Effects Regression Analysis of the association between clinical characteristics at the time of Index PE and Overall Disease-Specific Quality of Life at 3 and 12 months. Modifiziert von Marius Jankowski. 615 Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen. Positive Koeffizienten mit 95% Konfidenzintervall (KI) zeigen eine schlechtere Gesamt- Lebensqualität im Vergleich mit

Ergebnisse

dem Referenzwert jeder Eigenschaft an. In den Interaktionstermen setzt sich die Zeit aus den beiden Zeitpunkten 3 Monate (Referenzwert) und 12 Monate zusammen. Positive Koeffizienten bedeuten, dass die zugehörige Eigenschaft mit einer schlechter werdenden Gesamt-Lebensqualität über die Zeit assoziiert ist. ^a: Innerhalb der letzten 30 Tage vor LE Diagnose; ^b: p-Wert kleiner 0,05.

In der folgenden Abbildung 9 sind die Veränderungen der PEmb-QoL Dimensionen für die einzelnen Patientencharakteristika, analog zum Netzdiagramm in Abbildung 7, dargestellt.

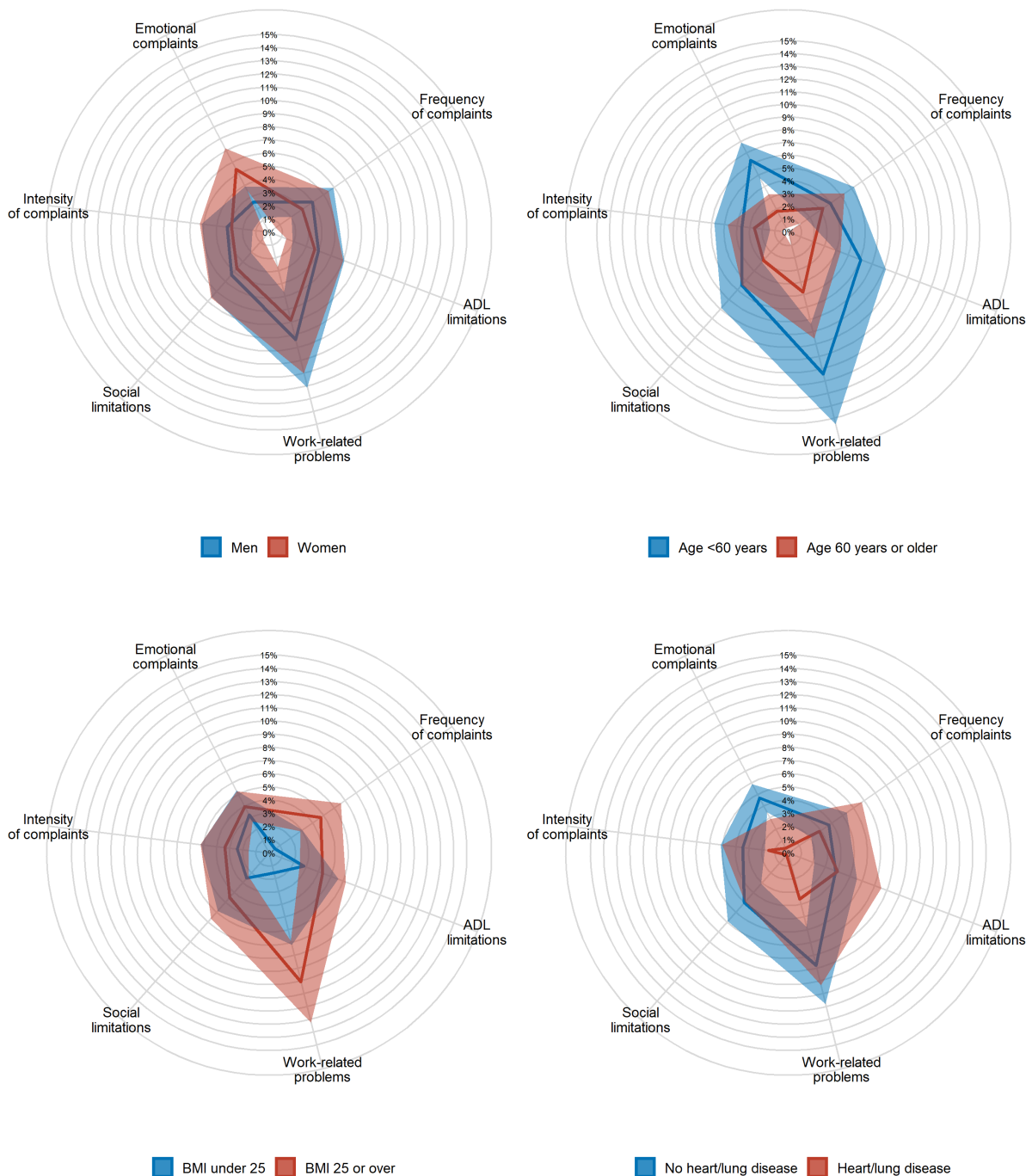


Abbildung 9. Intraindividuelle Veränderungen der Lebensqualität im PEmb-QoL Fragebogen zwischen drei und zwölf Monaten nach Diagnosestellung einer akuten Lungenembolie, in

Ergebnisse

Abhängigkeit der klinischen Eigenschaften zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Valerio L, Barco S, Jankowski M, et al. Quality of Life 3 and 12 Months Following Acute Pulmonary Embolism: Analysis From a Prospective Multicenter Cohort Study. CHEST. 2021;159(6):2428-38 (13). Intra-individual change in the quality of life dimensions of the the Pulmonary Embolism Quality of Life questionnaire between month 3 and month 12 of follow-up, depending on the patients' baseline characteristics. Die dunklen blauen und dunklen roten Linien (Durchschnitt), die hellblauen und hellroten Rahmen (95% Konfidenzintervall) zeigen die intraindividuellen Veränderungen der Lebensqualität, gemessen mittels PEmb-QoL Fragebogen, zwischen dem dritten und zwölften Monat nach Diagnosestellung einer LE. Die Ecken des Hexagons stellen die sechs Dimensionen des PEmb-QoL Fragebogens dar. Durchschnitt und Konfidenzintervall wurden durch den Paardifferenztest, t-Test, bestimmt. Die Skala reicht von 0% bis 15% und zeigt die absolute Differenz des Scores zwischen 3 und 12 Monaten in Prozent an. Die positiven Differenzen zeigen eine Verbesserung der Lebensqualität zwischen dem dritten und zwölften Monat an. Frequency of complaints: Häufigkeit der Beschwerden, ADL limitations (Activities of daily living): Limitationen bei Aktivitäten im Alltag, Work-related problems: Probleme, die mit der Arbeit zusammenhängen, Social limitations: Limitationen in sozialen Beziehungen, Intensity of complaints: Stärke der Beschwerden, Emotional complaints: Emotionale Beschwerden.

Ergebnisse

4.1.4 Ergebnisse aus dem allgemeinen, nicht krankheitsspezifischen EQ-5D-5L Fragebogen zur Lebensqualität

In die folgende Analyse wurden Daten von 579 Patienten, die den allgemeinen EQ-5D-5L Fragebogen an beiden Nachuntersuchungen beantworteten, eingeschlossen (13). Die Ergebnisse zeigen eine Verbesserung der Lebensqualität vom dritten zum zwölften Monat. Der durchschnittliche EQ-5D-5L Wert war drei Monate nach Diagnosestellung einer LE 0,85 (Standardabweichung: 0,22) und nach zwölf Monaten 0,87 (Standardabweichung: 0,20) (13). Hieraus ergibt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität mit einem p-Wert von 0,002.

Abbildung 10 zeigt die Verteilung der Punktwerte innerhalb der fünf Dimensionen des EQ-5D-5L Fragebogens.

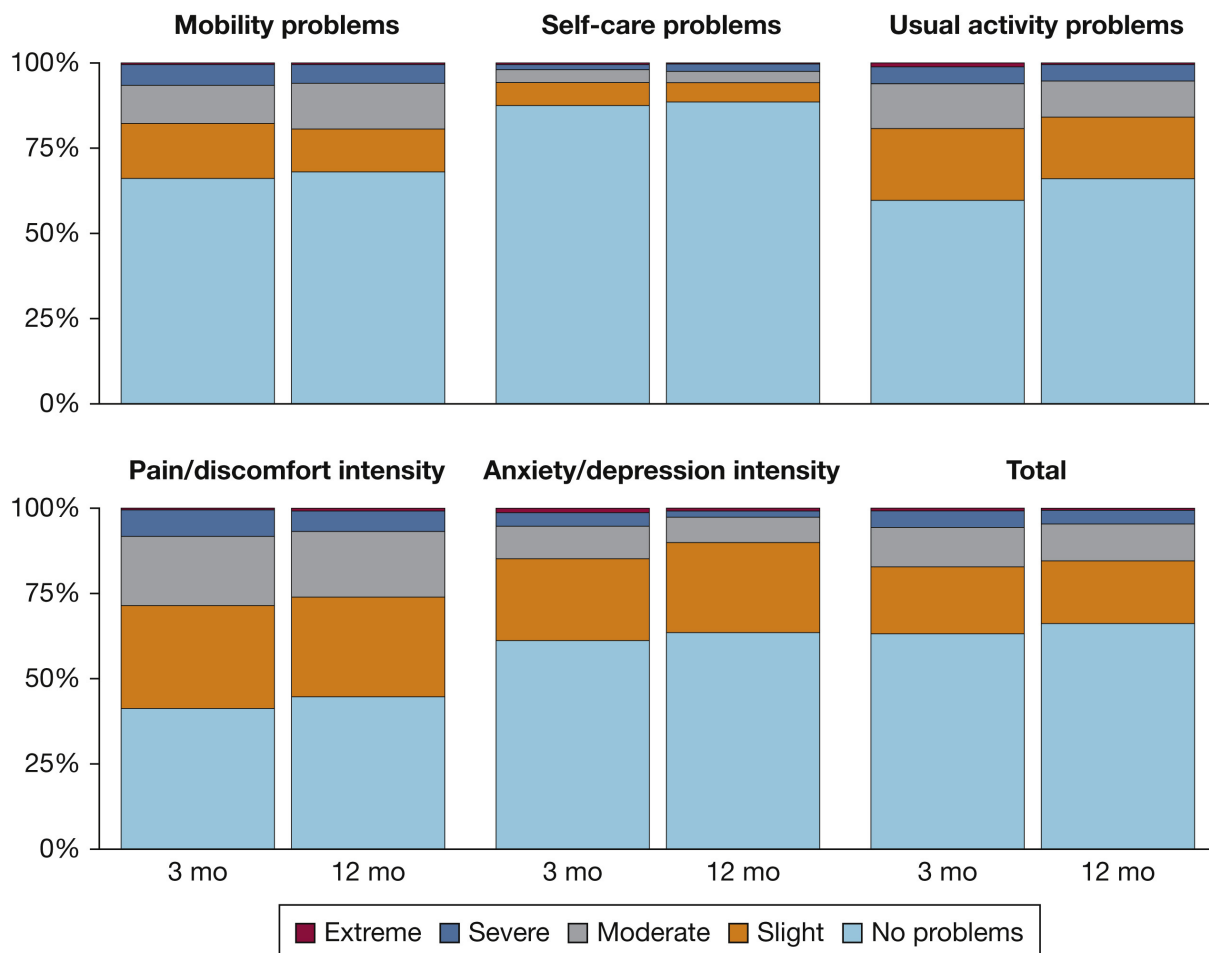


Abbildung 10. Verteilung der Lebensqualität, gemessen durch den EQ-5D-5L Fragebogen nach drei und zwölf Monaten. Valerio L, Barco S, Jankowski M, et al. Quality of Life 3 and 12 Months Following Acute Pulmonary Embolism: Analysis From a Prospective Multicenter Cohort Study. CHEST. 2021;159(6):2428-38 (13). Distribution of generic health-related quality of life as assessed by the EQ-5D-5L, dimension-specific and overall, at 3 and 12 months. Die Balkendiagramme zeigen die Prozentzahl der Patienten, welche keine Probleme, geringe Probleme, mäßige Probleme, starke Probleme oder extreme Probleme in der jeweiligen Dimension angaben. Extreme: Extrem, Severe: Stark, Moderate: Mäßig, Slight: Gering, No problems: keine Probleme, Mobility problems: Probleme bei der Mobilität, Self-care Problems: Probleme bei der Selbstversorgung, Usual activity problems: Probleme bei alltäglichen

Ergebnisse

Aktivitäten, Pain/discomfort intensitiy: Stärke der Schmerzen und des Unwohlseins, Anxiety/depression intensity: Stärke der Ängste und Depression, Total: Gesamt, 3 months: 3 Monate nach akuter LE; 12 months: 12 Monate nach akuter LE.

Der Anteil von Patienten, die keine Probleme in einer der fünf Dimensionen angaben, stieg von 63,2% nach drei Monaten, auf 66,2% nach zwölf Monaten. Gleichzeitig verringerte sich der Anteil der Patienten, die Probleme in einer Dimension angaben, vom dritten zum zwölften (13). Die Werte verringerten sich wie folgt: geringe Probleme 19,6% auf 18,4%, mäßige Probleme 11,6% auf 10,8%, starke Probleme 4,8% auf 4% und extreme Probleme 0,8% auf 0,6% (13).

Ergebnisse

4.2 Metaanalyse zur Sicherheit von Interleukin-2

Die Ergebnisse der systematischen Review und Metaanalyse zur Sicherheit von gering dosiertem Interleukin-2 wurden bereits in Scientific Reports (www.nature.com/scientificreports) publiziert (90).

4.2.1 Auswahl geeigneter Studien

Die Suche mit Hilfe der vordefinierten Suchstrategien, in den vier ausgewählten Datenbanken, ergab nach Entfernung der Duplikate (30 Duplikate) 1672 Treffer. Die Ergebnisse der Suche verteilten sich wie folgt auf die einzelnen Datenbanken:

- PubMed, 1543 Treffer
- Cochrane Collaboration Repository, 30 Treffer
- Clinicaltrials.gov, 79 Treffer
- Google Scholar, 50 Treffer (90).

Bei der Prüfung der Titel und Abstracts aller 1672 Treffer erfüllten 63 Studien in einem ersten Durchgang die festgelegten Suchkriterien (90). Mit Hilfe der Literaturangaben von systematischen Reviews und den ausgewählten Studien wurden zwei weitere Studien ausgewählt. Um zu selektieren, welche der Studien exakt den Suchkriterien entsprachen, wurden die vollständigen Publikationen ausgewertet. So wurden 24 Studien ausgewählt und in die Metaanalyse eingeschlossen (81, 90, 106-128).

Im Folgenden werden die einzelnen Schritte der Studienausswahl in einem Flussdiagramm dargestellt.

Ergebnisse

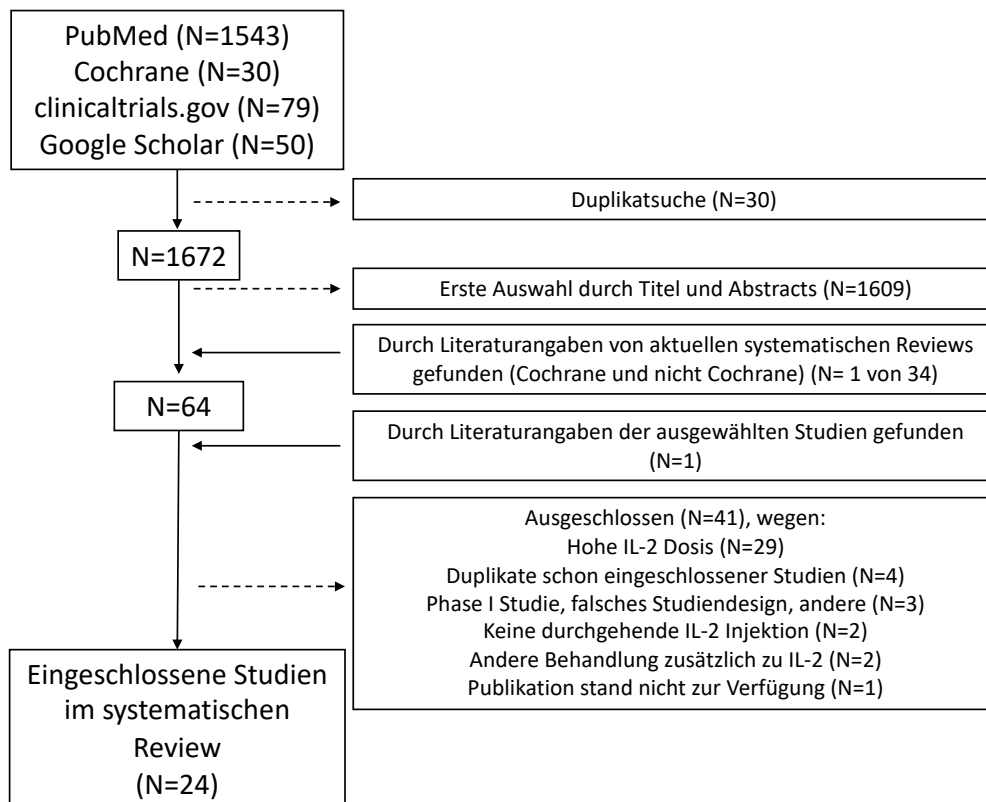


Abbildung 11. Flussdiagramm Auswahlprozess der geeigneten Studien. Supplementary Information - Mahmoudpour S.H. et al., Safety of low-dose subcutaneous recombinant Interleukin-2: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials, Supplementary Figure S1. Study selection (90). Modifiziert von Marius Jankowski.

4.2.2 Eigenschaften der ausgewählten Studien

Die Anzahl der Studienteilnehmer der 24 ausgewählten Studien variierte zwischen zehn und 241 Teilnehmern (90, 108, 128). Insgesamt beinhalten die 24 Studien zusammen 1321 Patienten. Von diesen wurden 661 Patienten dem Interventionsarm der Studien zugeteilt und erhielten niedrig dosiertes IL-2, während 660 Patienten dem Placeboarm der Studien zugeteilt wurden (81, 90, 106-128).

Das mittlere Patientenalter in den ausgewählten Studien reichte von 27 bis 72 Jahre, mit einer Spannweite von 19 bis 88 Jahren (81, 113, 119, 123).

Der Nachbeobachtungszeitraum der ausgewählten Studien beinhaltete Zeiträume zwischen sieben und 973 Tagen (90, 108, 115).

In fünf Studien wurde IL-2 in einer an die Körperoberfläche angepassten Dosis verabreicht (114, 119, 121, 125, 127). In den anderen 19 Studien wurden die Dosierungen unabhängig der Körperoberfläche (0,33 bis 6 MIU) verabreicht (81, 90, 106-113, 115-118, 120, 122-124, 126, 128).

Die maximale Dosis von 6 MIU wurde in vier Studien verabreicht. Dabei handelt es sich um drei Studien mit HIV-infizierten Patienten und um eine Studie mit Patienten,

Ergebnisse

welche an einem malignen Melanom erkrankten (90, 110, 112, 120, 128). Die Gabe einer sehr geringen IL-2 Dosis von ≤ 1 MIU/Tag wurde in sechs Studien untersucht (81, 90, 109, 113, 115, 124, 126). Die verabreichte IL-2 Dosis variierte innerhalb des Verlaufs von vier Studien (90, 106, 107, 110, 111).

Die meisten der ausgewählten Studien untersuchten mit HIV infizierte Patienten, insgesamt elf der 24 Studien (90, 106, 109, 110, 112, 114, 116, 118, 123, 125, 126, 128). Vier der 24 ausgewählten Studien schlossen Patienten mit anderen Infektionen ein. In zwei Studien wurden Patienten mit chronischer Hepatitis B Infektion und in zwei weiteren Studien wurden Patienten mit Tuberkulose Infektion untersucht (107, 111, 113, 124). In acht der 24 Studien wurden Patienten mit verschiedenen fortgeschrittenen malignen Tumorerkrankungen eingeschlossen (90, 108, 115, 117, 119-122, 127). In einer Studie wurden Patienten, die an Diabetes mellitus Typ 1 erkrankten, untersucht (81, 90).

Die Eigenschaften der ausgewählten Studien sind in der folgenden Tabelle 5 zusammengestellt.

Studie	N	Alter (Jahre)	Geschlecht, männlich %	Erkrankung (K/I/A)	Intervention	Kontrolle	Nachverfolgungszeitraum (Tage)	IL-2 Dosis
Amendola 2000 (109)	22	$\mu=36$	55	HIV (I)	rIL-2 + ART	ATR	196	1 MIU/Tag
Arnó 1999 (110)	25	$\mu=35$ (23-48)	80	HIV (I)	rIL-2 + ART	ART	252	6 MIU/Tag im ersten Zyklus, danach 3 MIU/Tag
Artillo 1998 (111)	30	$\mu=29$	Keine Angabe	chronische Hepatitis B Infektion (I)	rIL-2	Placebo	140	0,9-3,6 MIU/Tag
Bruch 1993 (107)	37	$\mu=45$ (23-60)	83	chronische Hepatitis B Infektion (I)	rIL-2 + IFN alpha-2b	IFN alpha-2b	243	0,3-1,5 MIU/Tag
Carr 1998 (106)	115	$\mu=38$	98	HIV (I)	PEG rIL-2 + ART	ART	280 (Median)	0,5-4,25 MIU/Tag
De Paoli 2001 (112)	22	$\mu=40$	77	HIV (I)	rIL-2 + RTIs + Indinavir	RTIs + Indinavir	672	6 MIU/Tag
Hartemann 2013 (81)	25	$\mu=31$ (19-51)	Keine Angabe	Diabetes mellitus Typ 1 (A)	rIL-2	Placebo	60	0,33-3 MIU/Tag

Ergebnisse

Johnson 2003 (113)	110	$\mu=27$	68	Tuber- kulose (I)	rIL-2 + stan- dard chemo- therapie	Stan- dard- chemo- therapie	365	450000 IU/Tag
Lalezari 2000 (114)	115	$\mu=41$	96	HIV (I)	rIL-2 + ART	ART	183	1,2 MIU /m ² /Tag
Li 2015 (115)	40	$\mu=47$ (20- 65)	Keine Angabe	Brustkrebs (K)	rIL-2 + postop- erative Stan- dard- behand- lung	Postop- erative Stan- dard- behand- lung	7	1 MIU/Tag
Losso 2000 (116)	71	$\mu=34$	79	HIV (I)	rIL-2 + ART	ART	168	3 MIU/Tag
Man- tovani 1998 (117)	33	$\mu=56$ (38- 72)	87	Platten- epithel- karzinom im Kopf- Hals- Bereich (K)	rIL-2 + klas- sische Al Sarraf Ther- apie	Klas- sische Al Sarraf Ther- apie	~487	4,5 MIU/Tag
Mar- chetti 2002 (118)	22	$\mu=36$ (28- 55)	72	HIV (I)	rIL-2 + HAART	HAART	336	3 MIU/Tag
Nichols 1993 (119)	25	$\mu=72$ (50- 88)	64	Kolo- rektales Karzinom, Dukes Stadium A- D (K)	rIL-2 + Standar- d chirurgis- che Therapi- e	Standar- d chirurgis- che Therapi- e	10	1,8 MIU/m ² / zweimal täglich
Nich- olson 2003 (120)	41	$\mu=47$	Keine Angabe	Malignes Melanom (K)	rIL-2 + SRL172	SRL172	183	6 MIU/Tag
Perillo 2002 (121)	32	$\mu=48$ (33- 63)	0	Brustkrebs/ Ovarial- krebs (K)	rIL-2 + G-CSF + EPO	G-CSF + EPO	100	200000 IU/m ² /Tag
Pro- copio 2011 (122)	128	M=63 (52- 69)	74	Nierenzell- karzinom (K)	rIL-2 + Sora- fenib oral	Sora- fenib oral	821	4,5 MIU/Tag
Ridolfi 2011 (108)	241	M=62 (32- 76)	76	Nicht- kleinzelliger Lungen- krebs (K)	rIL-2 + Gem- citabine + Cisplatin	Gem- citabine + Cisplatin	973	3 MIU/Tag
Ruxrung- tham	72	$\mu=31$ (19- 58)	32	HIV (I)	rIL-2 + ART	ART	168	3 MIU/Tag

Ergebnisse

2000 (123)								
Shen 2013 (124)	50	$\mu=45$	62	Tuber- kulose mit Resis- tenzen gegen Isoniazid und Rifampicin (I)	rIL-2 + Chemo- therapie	Chemo- therapie	730	500000 IU/Tag
Smith 2007 (125)	44	$\mu=41$ (22- 63)	93	HIV (I)	rIL-2 + Placebo Vakzin	Placebo Vakzin	25	1,2 MIU/m ² /Ta g
					rIL-2 + vCP- 1452 Vakzin	vCP- 1452 Vakzin		
Vogler 2004 (126)	115	M=38 (24- 70)	85	HIV (I)	rIL-2 + ART	ART	168	1 MIU/Tag
Woo- dson 2004 (127)	40	$\mu=55$ (25- 77)	62	Malignes Melanom (K)	rIL-2 + Sechs- septid Vakzin	Sechs- septid Vakzin	28	3 MIU/m ² /Ta g
Zanussi 1999 (128)	10	$\mu=30$ (23- 54)	70	HIV (I)	rIL-2 + HAART	HAART	168	6 MIU/Tag

Tabelle 5. Allgemeine Eigenschaften der eingeschlossenen Studien. Mahmoudpour S.H. et al., Safety of low-dose subcutaneous recombinant Interleukin-2: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials, Table 1. General characteristics of the included studies (90). Modifiziert von Marius Jankowski. Allgemeine Charakteristika der eingeschlossenen Studien. μ : Mittelwert (Spannweite); M: Median (Spannweite); (K/I/A): Krebs/Infektion/Autoimmunerkrankung; MIU: Millionen Internationale Einheit, IU: Internationale Einheit; MCU: Million Cetus Units (Cetus: Unternehmen in der rIL-2 Entwicklung); HAART: hochaktive antiretrovirale Therapie; RTI: Reverse Transkriptase Inhibitoren; PEG rIL-2: Polyethylenglycol-modifiziertes Interleukin-2; ART: Antiretrovirale Therapie; G-CSF: Granulocyte-colony stimulating factor; EPO: Erythropoetin; IFN: Interferon; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; rIL-2: rekombinantes Interleukin-2; klassische AI Sarraf Therapie: (100 mg/m² Cisplatin i.v. als 60 min Infusion am ersten Tag, mit Standard prä- und post Hydratationsprotokoll mit forcierter Diurese mit 250 ml 18% Mannitol, plus 1000 mg/m² Körperoberfläche pro Tag 5-Fluorouracil an Tag 1-5 (120 h) als kontinuierliche Infusion).

Ergebnisse

4.2.3 Beurteilung der Qualität ausgewählter Studien

Die Qualität der ausgewählten Studien sowie das Risiko für Bias wurden bei drei der 24 Studien als niedrig eingeschätzt (81, 90, 113, 122). Bei der Generierung der Randomisierungssequenz und der Geheimhaltung der Gruppenzuteilung (Selection Bias), gab es bei einer Studie Hinweise auf ein hohes Risiko für Bias (90, 125).

Bei mehreren Studien handelte es sich um open-label Studien, bei denen das Risiko für Bias bei der Verblindung der Patienten und des Studienpersonals als hoch oder unbestimmt anzusehen war (90). Im Gegensatz dazu wurde aber in mehr als der Hälfte der Studien das Risiko für Verzerrung bei der Verblindung der Endpunkterhebung und das Risiko für fehlende Daten bei der Endpunkterhebung als niedrig eingeschätzt (90). Das Risiko für selektives Berichten von Endpunkten lag bei nur acht der 24 Studien im niedrigen Bereich (81, 108, 114, 115, 122, 125-127). Eine genauere Einordnung des Risikos für selektives Berichten der jeweiligen Studien zeigt Tabelle 6.

Die Beurteilung der Qualität der ausgewählten Studien ist in Abbildung 12 zu sehen.

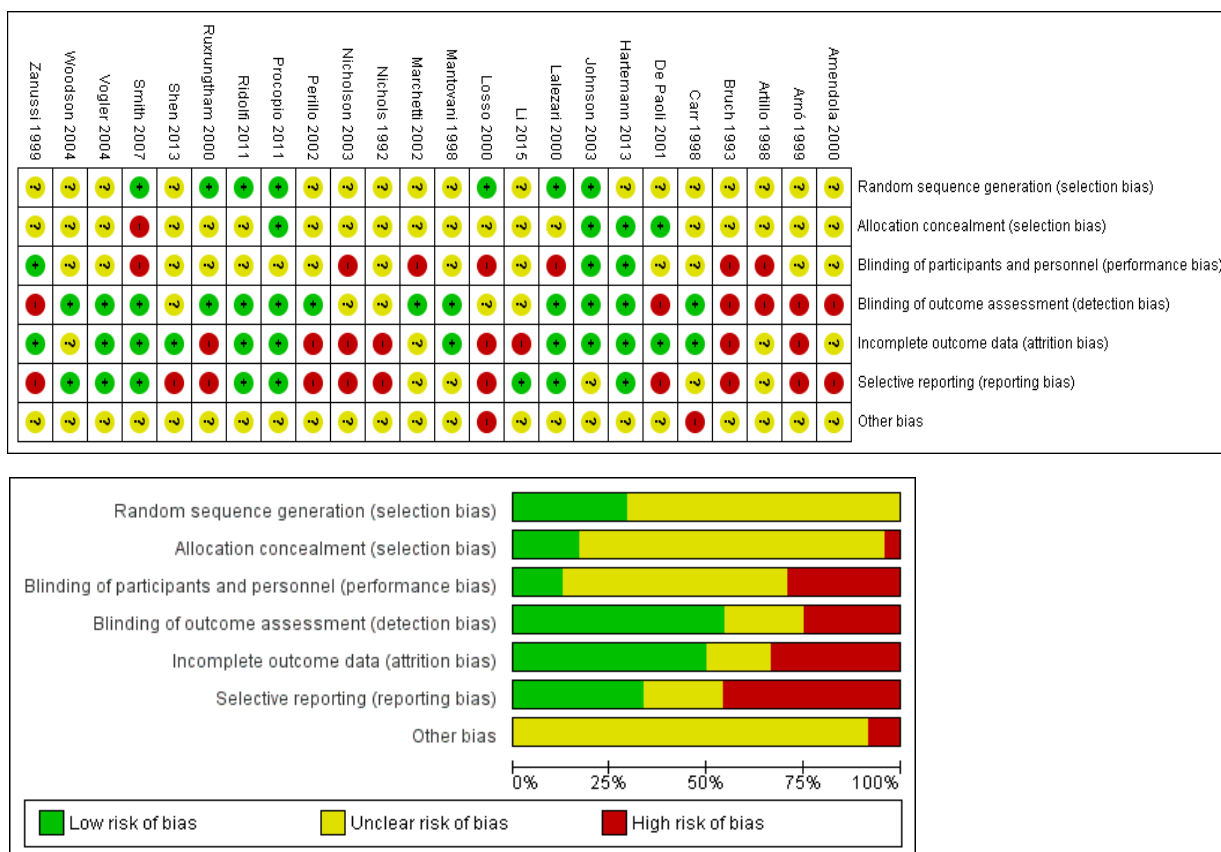


Abbildung 12. Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen Studien. Supplementary Information Mahmoudpour S.H. et al., Safety of low-dose subcutaneous recombinant Interleukin-2: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials, Supplementary Figure S2a and S2b. Quality assessment of the included studies (90). Random sequence generation: Generierung der Randomisierungssequenz. Allocation concealment: Geheimhaltung der Gruppenzuteilung. Blinding of participants and personnel: Verblindung von Studienpersonal und Studienteilnehmern. Blinding of outcome assessment: Verblindung bei der Endpunkterhebung. Incomplete outcome data: Fehlende Daten bei der Endpunkterhebung. Selective reporting: Selektives Berichten von Endpunkten. Other Bias:

Ergebnisse

Andere Ursachen für Bias. Low risk of bias: Niedriges Risiko für Bias, wenn alle vorgegebenen Kriterien erfüllt waren. Unclear risk of bias: Unbestimmtes Risiko für Bias, wenn ein oder mehrere Kriterien nicht sicher erfüllt waren. High risk of bias: Hohes Risiko für Bias, wenn ein oder mehrere Kriterien nicht erfüllt waren.

Studie	Daten- erfassung	Beschreibung	Aus- schluss von Patienten	Vorhandene Daten zur Interven- tionsgruppe
Amen- dola (109)	1 (Nicht spezifiziert)	Keine genaue Beschreibung der Erfassung von unerwünschten Ereignissen. Laborkontrollen wurden zu Beginn und am Ende der Studie veranlasst.	Nicht zutreffend	Nein
Arnó (110)	3 (prospektive Analyse)	Patienten wurden während der Studie auf unerwünschte Ereignisse untersucht. Regelmäßige Laborkontrollen wurden durchgeführt.	Nein	Ja
Artillo (111)	3 (prospektive Analyse)	Patienten wurden während der Therapie alle vier Wochen sowie nach der Therapie alle zwölf Wochen untersucht. Laborkontrollen und klinische Untersuchungen zu jedem Termin.	Nein	Nein
Bruch (107)	2 (retrospektive oder mutmaßlich prospektive Analyse)	Laborkontrollen wurden monatlich während der Therapie veranlasst. Nebenwirkungen wurden allgemein beschrieben.	Nein	Nein
Carr (106)	3 (prospektive Analyse)	Unerwünschte Ereignisse und Laborkontrollen wurden zusätzlich zu zwei Sicherheitsanalysen, während des Studienverlaufs, anhand eines Studienprotokolls erfasst.	Nein	Ja

Ergebnisse

De Paoli (112)	2 (retrospektive oder mutmaßlich prospektive Analyse)	Es werden keine vordefinierten Studienbesuche beschrieben. Unerwünschte Ereignisse von Grad 2 oder höher führten zu Dosisreduktionen. Dies weist auf eine prospektive Überwachung mit vordefinierter Einstufung hin.	Nein	Ja
Hartemann (81)	3 (prospektive Analyse)	Sicherheitsanalysen wurden im Rahmen von geplanten Untersuchungen und Anamnesen auf Grundlage standardisierter und vordefinierter Bewertungsskalen durchgeführt.	Nein	Ja
Johnson (113)	3 (prospektive Analyse)	Unerwünschte Ereignisse wurden dreimal wöchentlich, Injektionsstellen zweimal täglich, Laborkontrollen einmal wöchentlich untersucht.	Nein	Ja
Lalezari (114)	3 (prospektive Analyse)	Auf Grundlage von standardisierten und vordefinierten Bewertungsskalen wurden unerwünschte Ereignisse zu allen Studienbesuchen (10/10) und Laborkontrollen zu vordefinierten Besuchen (5/5) untersucht.	Nein	Ja
Li (115)	2 (retrospektive oder mutmaßlich prospektive Analyse)	Die Behandlungsdauer umfasste 5 Tage. Laborkontrollen wurden an vordefinierten Studientagen (Tag 0,1,3,7) untersucht. Es ist nicht bekannt, ob die Patienten während der gesamten Behandlungsdauer stationär behandelt wurden.	Nein	Ja

Ergebnisse

Losso (116)	2 (retrospektive oder mutmaßlich prospektive Analyse)	Es wurden keine vordefinierten Kontrollen durchgeführt. Untersuchungen zu unerwünschten Ereignissen wurden in der Interventionsgruppe häufiger durchgeführt. Unerwünschte Ereignisse Grad 4 oder höher wurden erfasst und Dosisanpassungen wurden vorgenommen. Eine Übersicht zu allen unerwünschten Ereignissen wurde retrospektiv anhand standardisierter und vordefinierter Bewertungsskalen angefertigt. Zusammengefasst wurde die Sicherheitsanalyse nur teilweise prospektiv durchgeführt.	Nein	Ja
Mantovani (117)	2 (retrospektive oder mutmaßlich prospektive Analyse)	Laborkontrollen und ausführliche körperliche Untersuchungen wurden nur zu Beginn und am Ende des Studienzeitraums durchgeführt. Jedoch wurden Toxizitätsüberwachungen auf Grundlage standardisierter und vordefinierter Bewertungsskalen, während den Chemotherapiezyklen, durchgeführt.	Nein	Ja
Marchetti (118)	3 (prospektive Analyse)	Auf Grundlage von standardisierten und vordefinierten Bewertungsskalen wurden unerwünschte Ereignisse und Laborkontrollen zu vordefinierten Zeitpunkten untersucht.	Nein	Ja

Ergebnisse

Nichols (119)	2 (retrospektive oder mutmaßlich prospektive Analyse)	Sicherheitsanalysen wurden nicht in den Methoden beschrieben. Da die Behandlung perioperativ erfolgte, lässt sich auf eine stationäre Überwachung schließen. In den Ergebnissen war ein eigener Absatz zur Toxizität enthalten.	Nein	Ja
Nicholson (120)	2 (retrospektive oder mutmaßlich prospektive Analyse)	Zu Beginn und am Ende der Behandlung wurden Laborkontrollen durchgeführt. Patienten, die eine fünfte IL-2 Dosis erhielten, wurden zusätzlicher Bildgebung und klinischen Untersuchungen unterzogen. Dass grippeähnliche Symptome während der Behandlung erwähnt wurden, lässt auf eine kontinuierliche Überwachung schließen.	Nein	Nein
Perillo (121)	2 (retrospektive oder mutmaßlich prospektive Analyse)	Sicherheitsanalysen wurden nicht berichtet. Jedoch waren die Patienten während der gesamten Zeit in stationärer Behandlung (Behandlungszeitraum: Tag 1 bis 12, Spanne des stationären Aufenthalts: 16 bis 21 Tage Kontrollgruppe, 15-23 Interventionsgruppe)	Nein	Ja
Procopio (122)	2 (retrospektive oder mutmaßlich prospektive Analyse)	Auf Grundlage von standardisierten und vordefinierten Bewertungsskalen.	Nein	Ja

Ergebnisse

Ridolfi (108)	3 (prospektive Analyse)	Auf Grundlage von standardisierten und vordefinierten Bewertungsskalen wurden unerwünschte Ereignisse und Toxizität vor jedem Behandlungszyklus und alle drei Monate während der Nachsorge durchgeführt.	Nein	Ja
Rux- rung- tham (123)	2 (retrospektive oder mutmaßlich prospektive Analyse)	Vordefinierte Untersuchungen wurden nicht erwähnt. Jedoch wurden unerwünschte Ereignisse Grad 4 oder höher anhand standardisierter und vordefinierter Bewertungsskalen erfasst.	Nein	Nein
Shen (124)	3 (prospektive Analyse)	Unerwünschte Ereignisse wurden während der Behandlung erfasst, Laborkontrollen wurden monatlich während der Behandlung durchgeführt.	Nein	Ja
Smith (125)	2 (retrospektive oder mutmaßlich prospektive Analyse)	Sicherheitsanalysen wurden nicht explizit erwähnt. Jedoch gab es in einem Teil der Studie Untersuchungen auf Grundlage von standardisierten und vordefinierten Bewertungsskalen, die unabhängig von der Behandlung erfolgten. Dies deutet darauf hin, dass diese Sicherheitsanalysen nicht nur im Rahmen der Dosis- und Therapieanpassung durchgeführt wurden, sondern auch zur Erfassung unerwünschter Ereignisse.	Nein	Ja

Ergebnisse

Vogler (126)	3 (prospektive Analyse)	Patienten verabreichten sich die Medikation selbst und konnten unerwünschte Ereignisse, die sie für unerträglich hielten, melden, um Dosisreduktionen zu ermöglichen. Im Studienprotokoll war eine vorläufige Sicherheitsanalyse auf Grundlage von standardisierten und vordefinierten Bewertungsskalen vorgesehen.	Nein	Ja
Woodson (127)	3 (prospektive Analyse)	Auf Grundlage von standardisierten und vordefinierten Bewertungsskalen wurden Laborkontrollen und unerwünschte Ereignisse wöchentlich erfasst. Unerwünschte Ereignisse wurden durch patientengeführte Symptomtagebücher täglich erfasst.	Nein	Ja
Zanussi (128)	2 (retrospektive oder mutmaßlich prospektive Analyse)	Dosisanpassungen und Protokolländerungen auf Grund von unerwünschten Ereignissen und Toxizität, erfasst durch standardisierten Bewertungsskalen, wurden ausführlich beschrieben. Jedoch wurden keine vordefinierten Untersuchungen bis auf die Beurteilung des Therapieansprechens erwähnt.	Nein	Nein

Tabelle 6. Risiko der Verzerrung bei der Erfassung unerwünschter Ereignisse. Mahmoudpour S.H. et al., Safety of low-dose subcutaneous recombinant Interleukin-2: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials, Table 2: Summary of the risk of bias for the assessment of severe adverse effects (90). Modifiziert von Marius Jankowski. Basierend auf Loke et al. (96). Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse ist in drei Stufen eingeteilt. 1 Nicht spezifiziert: Vordefinierte Untersuchungen, bis auf Angaben zur Nachbeobachtungszeit, wurden nicht erwähnt sowie keine Verfahren zu Analyse der Sicherheit oder unerwünschter Ereignisse bis auf die mögliche Verwendung standardisierter Einteilung wurden erwähnt. 2

Ergebnisse

Retrospektive oder mutmaßlich prospektive Analyse: Genaue Verfahren zur Sicherheitsanalyse von unerwünschten Ereignissen wurden nicht erwähnt, jedoch wurden vordefinierte Untersuchungen und Laborkontrollen durchgeführt. 3 prospektive Analyse: Verfahren zur Sicherheitsanalyse von unerwünschten Ereignissen durch vordefinierte und geplante Untersuchungen wurden durchgeführt. IL-2 = Interleukin-2.

4.2.4 Sicherheit von niedrig dosiertem subkutan appliziertem Interleukin-2

In keiner der ausgewählten Studien wurden starken Blutungen oder thromboembolischen Ereignissen detektiert. Die Definition ist unter Kapitel 3.2.1 Studiensuche und Studienauswahl zu finden. In 14 von 24 Studien gab es keine unerwünschten Ereignisse dritten bis fünften Grades (CTCAE) (81, 90, 93, 107, 109-111, 113, 115, 118-121, 123, 124, 127). In acht Studien gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den unerwünschten Ereignissen in den Interventionsgruppen und Kontrollgruppen (90, 112, 114, 116, 117, 122, 125, 126, 128). Tabelle 7 zeigt eine Auflistung der unerwünschten Ereignisse dritten bis fünften Grades (CTCAE) (93).

Studie	Grad 3 (CTCAE)*	Grad 4 oder 5 (CTCAE)*	Art des Ereignisses	Besonderheiten
Infektionen				
Amendola 2000 (109)	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine berichtet	Keine Angabe
Arnó 1999 (110)	=	=	Keine berichtet	Keine Angabe
Artillo 1998 (111)	=	=	Keine berichtet	1 Patient der Interventionsgruppe verließ die Studie wegen allergischen Reaktionen
Bruch 1993 (107)	=	=	Keine berichtet	Keine Angabe
Carr 1998 (106)	+	=	Thrombozytopenie	Grad 4: 4% (rIL-2)
De Paoli 2001 (112)	=	=	Hyperbilirubinämie mit neurologischer Toxizität	Grad 3: 27% (rIL-2) gegen 20% (Kontrollgruppe) Grad 4-5: keine
Johnson 2003 (113)	=	=	Keine berichtet	Keine Angabe

Ergebnisse

Lalezari 2000 (114)	=	=	Myokardinfarkt, Optikusneuritis, Pneumonie	Grad 3: 8% (rIL-2) gegen 6% (Kontrollgruppe) Grad 4: keine Grade V: 1 (plötzlicher unerklärter Tod in der Kontrollgruppe)
Losso 2000 (116)	=	=	Erythema multiforme	Grad 4: 1 (rIL-2) Grade 5: 1 (möglicherweise im Rahmen einer Sepsis Kontrollgruppe)
Marchetti 2002 (118)	=	=	Keine berichtet	Keine Angabe
Ruxrung- tham 2000 (123)	=	=	Keine berichtet	Die Häufigkeit und der Schweregrad waren von der rIL-2 Dosis abhängig. Keine unerwünschten Ereignisse dritten Grades oder höher bei niedrig-dosis rIL-2
Shen 2013 (124)	=	=	Keine berichtet	Keine Angabe
Smith 2007 (125)	=	=	Allergische Reaktion, Neutropenie	Grad 3: 7,1% (rIL-2) gegen 2,5% (Kontrollgruppe) Grade 4-5: keine
Vogler 2004 (126)	=	=	Hyper- triglyceridämie, Agitation	Grad 3: 24% (rIL-2) gegen 15% (Kontrollgruppe) Grade 4-5: 3% (rIL-2)
Zanussi 1999 (128)	=	=	Hyperbilirubin- ämie	Grad 3: 2 Episoden (rIL-2) gegen 0 Episoden (Kontrollgruppe) Grad 4-5: keine
Autoimmunerkrankung				
Harte- mann 2013 (81)	=	=	Keine berichtet	Keine Angabe
Maligne Tumorerkrankungen				
Li 2015 (115)	=	=	Keine berichtet	Keine Angabe

Ergebnisse

Mantovani 1998 (117)	=	=	Kardiotoxisch, Erythem, Fieber	Grad 5: 2, (1 Tod durch hämatologische Toxizität Kontrollgruppe und 1 Tod durch Kardiotoxizität rIL-2)
Nichols 1993 (119)	=	=	Keine berichtet	Keine Angabe
Nicholson 2003 (120)	=	=	Keine berichtet	Keine Angabe
Perillo 2002 (121)	=	=	Keine berichtet	Keine Angabe
Procopio 2011 (122)	=	=	Hautausschlag, gastro- intestinale Beschwerden	Grad 3 und höher: 38% (rIL-2) gegen 25% (Kontrollgruppe)
Ridolfi 2011 (108)	=	+	Thrombozyto- penie, Übelkeit/Er- brechen, Diarrhoe, Myelo- suppression	Grad 4: 25,5% (rIL-2) gegen 9,9% (Kontrollgruppe) Thrombozytopenie
Woodson 2004 (127)	=	=	Keine berichtet	Keine Angabe

Tabelle 7. Berichtete schwere unerwünschte Ereignisse. Mahmoudpour S.H. et al., Safety of low-dose subcutaneous recombinant Interleukin-2: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials, Table 3: Reported severe adverse events (grade III-IV-V) (90). Modifiziert von Marius Jankowski. „=“: die Autoren berichteten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen; „+“: die Autoren berichteten einen signifikanten Unterschied mit häufigeren Ereignissen in der Interventionsgruppe; „—“: die Autoren berichteten einen signifikanten Unterschied mit häufigeren Ereignissen in der Kontrollgruppe; rIL-2: rekombinantes Interleukin-2; (90).

*Grad der unerwünschten Ereignisse (CTCAE): Grad 3: Schwere oder medizinisch signifikante aber nicht unmittelbar lebensgefährliche Ereignisse, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen oder eine Verlängerung dessen indizieren; Grad 4: Lebensbedrohliche Ereignisse, die eine sofortige Behandlung erfordern; Grad 5: Ereignis als Todesursache (93).

Ergebnisse

In zwei Studien konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den unerwünschten Ereignissen in den Interventionsgruppen und Kontrollgruppen festgestellt werden (106, 108). In beiden Studien traten Thrombozytopenien signifikant häufiger im Interventionsarm der Studien auf. In der Studie von Carr et al., bei der mit HIV-infizierte Patienten untersucht werden, traten Thrombozytopenien nur im Interventionsarm, (Gabe von 0,5 bis 4,25 MIU/Tag IL-2) auf (90, 106). In der zweiten Studie von Ridolfi et al., die Patienten mit Lungenkrebs einschloss, traten Thrombozytopenien in beiden Studienarmen auf (90, 108).

Sechs der 24 Studien wurden in einer Subanalyse zu ultra gering-dosiertem IL-2, mit Gaben von 1 MIU/Tag IL-2 oder weniger, eingeschlossen (81, 90, 109, 113, 115, 124, 126). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen waren lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome, Kopfschmerzen und Atemnot (90). In Tabelle 8 sind die unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen mit ihrer Häufigkeit im jeweiligen Studienarm aufgelistet.

Studie	Erkrankung Nachverfolgungszeitraum	rIL-2 Dosis	Grad der unerwünschten Ereignisse*	Interventionsgruppe: rIL-2 (Ultra gering dosiert), % der Gesamtanzahl	Kontrollgruppe, % der Gesamtanzahl
Hartemann 2013 (81)	Diabetes mellitus Typ 1 6 Tage	330000 IU/Tag	Grad 1-2 (Tag 1-6)	N = 6	N = 6
			Reaktion Injektionsstelle	50%	0%
			Grippeähnliche Symptome	17%	0%
			Diarrhoe	0%	17%
			Übelkeit/Erbrechen	0%	0%
			Rhinitis	0%	0%
			Körperschwäche, Fatigue	17%	50%
			Kopfschmerzen, Migräne	50%	33%
			Halsschmerzen	0%	17%
			Atemnot, Druckgefühl Brust	17%	0%
			Grade 1-2 (Tag 7-60)		
			Körperschwäche, Fatigue	0%	0%
			Kopfschmerzen, Migräne	0%	33%
			Bauchschmerzen	0%	17%
Grad 3-4					
Keine berichtet	0%	0%			

Ergebnisse

Johnson 2003 (113)	Tuber- kulose 365 Tage	450000 IU/Tag	Grad 1-2	N = 55	N = 55
			Lokale Reaktionen:		
			Schmerz Injektionsstelle	49%	2%
			Druckschmerz Injektionsstelle	87%	4%
			Erythem	96%	2%
			Ekchymose	18%	2%
			Hyperpigmentation	100%	2%
			Axilläre Schmerzen	2%	0%
			Systemische Reaktionen:		
			Allgemein	9%	16%
			Dermatologisch	60%	49%
			Endokrinologisch	2%	2%
			Gastrointestinal	22%	36%
			Harn- und Geschlechtsapparat	13%	7%
			Lymphatisch	24%	4%
			Muskuloskeletal	58%	73%
			Neurologisch	2%	2%
			Infektiös	20%	18%
			Respiratorisch	75%	78%
			Grad 3-4		
Systemische Reaktionen:					
Allgemein	69%	58%			
Harn- und Geschlechtsapparat	2%	0%			
Muskuloskeletal	2%	0%			
Infektiös	2%	0%			
Respiratorisch	2%	2%			
Li 2015 (115)	Brust- krebs 7 Tage	1MIU/ Tag	Grad 1-2	N = 20	N = 20
			Fieber	20%	0%
			Hypotension	5%	0%
Shen 2013 (124)	Tuber- kulose 730 Tage	500000 IU/Tag	Grad 1-2	N = 25	N = 25
			Beeinflussung Kreislaufsystem	12%	0%
			Leberschaden	8%	16%
			Nierenschaden	12%	12%
			Gastrointestinale Reaktionen	8%	16%

Ergebnisse

			Muskel- und Gelenkschmerzen	8%	16%
			Elektrolytverschiebung	12%	8%
			Schilddrüsen Dysfunktion	0%	4%
			Grad 3–4		
			Keine berichtet	0%	0%
Vogler 2004 (126)	HIV 168 Tage	1MIU/ Tag	Grad 2	N = 57	N = 58
			Laborwertveränderungen:		
			- Hämatologisch	11%	5%
			- Leberwerte betreffend	14%	4%
			- Kreatinkinase	2%	0%
			- Metabolisch	11%	14%
			Gastrointestinale Beschwerden	11%	9%
			Neuropsychologische Auffälligkeit	12%	16%
			Hörstörungen	2%	0%
			Pulmonale Beschwerden	5%	7%
			Schleimhautveränderungen	14%	9%
			Allgemeine Körperschwäche	42%	21%
			Grad 3:		
			Laborwertveränderungen:		
			- Hämatologisch	4%	2%
			- Leberwerte betreffend	4%	7%
			- Metabolisch	2%	5%
			- Gastrointestinale Beschwerden	5%	2%
			Neuropsychologische Auffälligkeit	4%	0%
			Pulmonale Beschwerden	2%	2%
			Schleimhautveränderungen	2%	2%
			Allgemeine Körperschwäche	7%	7%

Tabelle 8. Unerwünschte Ereignisse (Grad 1 bis 4) von klinischen Studien, die ultra gering dosiertes IL-2 (kleiner als 1 MIU/Tag) untersuchten. Supplementary Information - Mahmoudpour S.H. et al., Safety of low-dose subcutaneous recombinant Interleukin-2: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials Supplementary Table S1.

Ergebnisse

Adverse events (grade I-IV) from clinical trials using ultra-low-dose recombinant IL-2 (less than 1 MIU/day) (90). Modifiziert von Marius Jankowski.

*Grad der unerwünschten Ereignisse (CTCAE): Grad 1: Mild, asymptomatische oder milde Symptome, klinische Überwachung ausreichend, keine Therapie erforderlich. Grad 2: Moderat, minimale lokale oder nicht-invasive Therapie indiziert, limitiert dem Alter angepasste alltägliche Lebensaufgaben. Grad 3: Schwere oder medizinisch signifikante aber nicht unmittelbar lebensgefährliche Ereignisse, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen oder eine Verlängerung dessen indizieren. Grad 4: Lebensbedrohliche Ereignisse, die eine sofortige Behandlung erfordern. Grad 5: Ereignis ursächlich am Versterben (93). rIL-2: rekombinantes Interleukin-2; MIU: Millionen internationale Units; IU: internationale Unit; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus.

Da es in keiner der eingeschlossenen Studien zu thromboembolischen Ereignissen kam, betrug die absolute Risikoreduktion zwischen Interventions- und Kontrollgruppe 0 (95% Konfidenzintervall: -0,1%; +0,1%) (90). Die statistische Auswertung der Risikoreduktion ist in Abbildung 13 dargestellt.

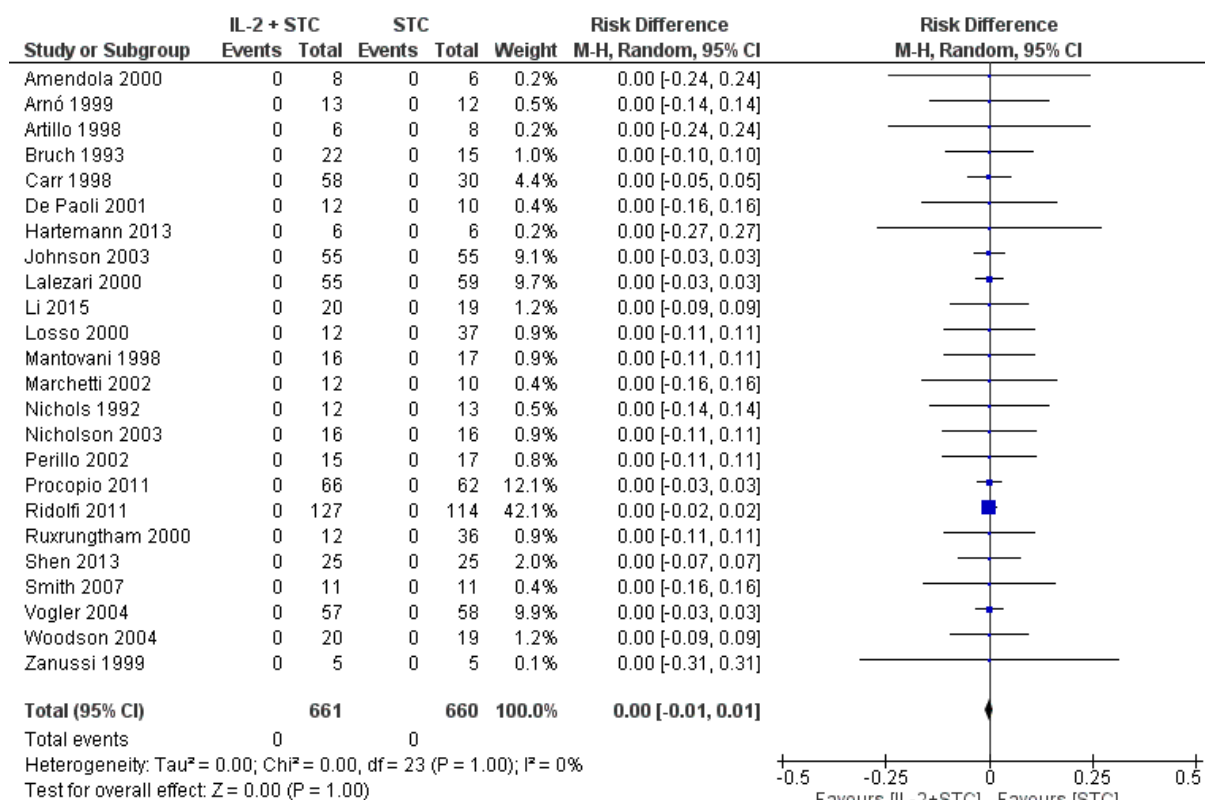


Abbildung 13. Risikoreduktion der thromboembolischen Ereignisse. Supplementary Information - Mahmoudpour S.H. et al., Safety of low-dose subcutaneous recombinant Interleukin-2: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials Supplementary Table S3. Risk difference of thromboembolic events (90). Die absolute Risikoreduktion und das 95%-Konfidenzintervall sind mit Hilfe des Mantel-Haenszel Random Effects Model für jede Studie dargestellt. Der I² Test wurde zur Quantifizierung der Heterogenität genutzt. Werte über 50% zeigen eine hohe Heterogenität an.

Ergebnisse

Zur Minimierung des Risikos der Untererfassung möglicher unerwünschter Ereignisse und Nebenwirkungen wurden die Autoren zu fehlenden Daten befragt. Es antworteten sieben Studienautoren, dass es nach erneuter Durchsicht der Daten zu keinen thromboembolischen Ereignissen oder Blutungen kam (90, 108, 113, 118, 120, 122, 125, 127). Alle anderen Autoren antworteten nicht oder waren unter den angegebenen Kontaktdaten nicht zu erreichen.

5 Diskussion

5.1 Prospektive multizentrische Kohortenstudie zur Verlaufsbeobachtung der Lebensqualität von Patienten nach akuter Lungenembolie

In der Analyse der prospektiven multizentrischen Kohortenstudie FOCUS wurde eine Verlaufsbeobachtung von 620 Patienten, die eine akute Lungenembolie überlebten, für einen Zeitraum von zwölf Monaten ausgewertet. Dabei wurden sowohl das Niveau der Lebensqualität der Patienten als auch der Verlauf der Lebensqualität anhand anerkannter Lebensqualitätsfragebogen (EQ-5D-5L und PEmb-QoL) untersucht. Die Gesamtlebensqualität verbesserte sich vom dritten Monat zum zwölften Monat nach akuter LE. Dabei konnte gezeigt werden, dass diese Verbesserung für alle befragten Dimensionen, wie Lebensalltag, Arbeit, Mobilität, soziale Beziehungen oder psychische Belastung, zutrifft (13).

Die Lebensqualität wurde in Abhängigkeit von klinischen Merkmalen der Patienten genauer untersucht. Dabei wurde bei Frauen, bei Patienten mit höherem BMI und bei Patienten mit vorbekannten kardiopulmonalen Erkrankungen eine geringere Lebensqualität nach drei und zwölf Monaten beobachtet (13).

In der Betrachtung des Verlaufs der Lebensqualität über den Zeitraum eines Jahres, litten ältere Patienten und Patienten mit vorbekannter VTE an einer Verschlechterung über die Zeit (13). Außerdem zeigte sich, dass sich der Zusammenhang zwischen verringerter Lebensqualität und höherem BMI über die Zeit abschwächte (13).

Die Analyse erklärt die Wichtigkeit der Verlaufsbeobachtung (einschließlich Untersuchung und Befragung) von Patienten nach akuter LE. Außerdem wurden Hinweise auf Patientencharakteristika, die ein besonders hohes Risiko für eine herabgesetzte Lebensqualität darstellen, gefunden. Diese Patienten können von einer intensivierten Nachbeobachtung und von neuen verlaufsmodulierenden Therapieansätzen besonders profitieren.

In der Analyse betrug die durchschnittliche intraindividuelle Lebensqualitätsverbesserung zwischen dem dritten und zwölften Monat nach Diagnosestellung einer akuten LE 4.3% (95%-Konfidenzintervall: -3,2;-5.5) (13). Diese Verbesserung im PEmb-QoL Fragebogen fiel im Vergleich zu anderen Studien geringer aus. In einer Studie von Kahn et al. mit 100 Patienten, die über den gleichen Zeitraum von zwölf Monaten nach akuter LE beobachtet wurden, zeigte sich eine mittlere Verbesserung der Gesamtlebensqualität von 12.1% (13, 44). Dieser Unterschied lässt sich dadurch erklären, dass sich die Studienpopulationen stark unterscheiden. In der Studie von Kahn et al. wurden strenge Einschlusskriterien befolgt. So wurden Patienten mit vorbekannter VTE, starken körperlichen Einschränkungen oder schweren Komorbiditäten aus der Studie ausgeschlossen (44). Dies führt zu Unterschieden in den Patientencharakteristika (Baseline-Parameter) der Studie von Kahn et al. und der vorliegenden Analyse. Das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patienten war in der Studie von Kahn et al. jünger (50 Jahre zu 59.7 Jahre) (13, 44). Die Anzahl der Raucher war in der Studie von Kahn et al. geringer (7% zu 16%) und die Anzahl von Patienten mit vorbekannter VTE war ebenfalls geringer (0% zu 21%) (13, 44). Auch die Anzahl von Patienten mit Krebs war in der Studie von Kahn et al. geringer (1% zu

Diskussion

7,9%) sowie die Anzahl von Patienten mit kardiopulmonalen Vorerkrankungen (14% zu 24,6%) (13, 44). Folglich kann der Unterschied in der Verbesserung der Lebensqualität durch die geringere Anzahl von möglichen beeinflussenden Faktoren auf die Lebensqualität in der akuten Phase erklärt werden. Zudem sollte beachtet werden, dass sich die Studienpopulationen auch in der Verteilung der Ethnien unterscheiden und somit nicht direkt vergleichbar sind.

Bei den beiden Studien wurden unterschiedliche Patientencharakteristika mit Einfluss auf die Lebensqualität gefunden. In der Studie von Kahn et al. wurde ein Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und weiblichem Geschlecht oder einem höherem BMI, aber nicht für vorbekannte pulmonale Vorerkrankungen gefunden (44). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass in der Studie von Kahn et al. zusätzliche Evaluationen der Lebensqualität zwischen dem Tag des Studieneinschlusses und dem dritten Monat nach LE stattgefunden haben. Dadurch könnte es zu einem stärkeren Einfluss von Faktoren auf die Lebensqualität kommen, die am Einschlusstag oder im ersten Monat auf die Patienten wirkten. Hierzu zählen beispielsweise intensivmedizinische Behandlung, invasive Untersuchungen, lange stationäre Aufenthalte und frühzeitige Entlassung (13). Somit ist es möglich, dass die untersuchten Zusammenhänge durch die zusätzlichen Evaluationen zwischen Auftreten der LE und dem dritten Monat nach Diagnosestellung verzerrt werden und mit der durchgeführten Analyse nicht direkt vergleichbar sind (13).

In der Analyse konnten keine Zusammenhänge zwischen Lebensqualität und Risikoklassifikation der akuten LE oder zwischen Lebensqualität und Krebsstatus der Patienten gefunden werden. Die Risikoeinteilung wurde anhand der Risikoklassifikation der *ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism* vorgenommen (3). Diese Risikoklassifikation wurde als Werkzeug für die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit eines frühen Todes nach akuter LE, während des stationären Aufenthaltes oder innerhalb der ersten 30 Tagen nach Erkrankungsbeginn, entwickelt. Dass in dieser Analyse keine Assoziation zwischen der Lebensqualität und der Risikoeinteilung gezeigt werden konnte, ist durch die Entwicklung der Risikoeinteilung für die akute Phase und nicht für den Langzeitverlauf erklärbar (13). Außerdem deutet der fehlende Zusammenhang darauf hin, dass es bei Patienten mit LE, unabhängig von der Schwere der Erkrankung, in der akuten Phase zu einer Dekonditionierung durch körperliche Schonung mit gesundheitlichen Folgen, beispielsweise eines Post-LE-Syndroms, kommen kann (13, 43, 45, 129).

Es konnte keine Assoziation zwischen dem Krebsstatus zum Zeitpunkt der LE und des Niveaus oder des Verlaufs der Lebensqualität gezeigt werden (13). Dies kann daran liegen, dass Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung in Nachsorgestudien über einen längeren Zeitraum unterrepräsentiert sind. Diese Ergebnisse fanden sich auch in anderen Studien zur Lebensqualität an kleineren Populationen (13, 30, 48, 83).

Diskussion

Aufgrund fehlender ähnlicher Studien ist es schwierig den zeitlichen Verlauf der Lebensqualität im Hinblick auf die einzelnen PEmb-QoL Dimensionen zu interpretieren und mit anderen Studien zu vergleichen. Hierzu kann man am ehesten die Validations-Studie des PEmb-QoL heranziehen (83). Die Validations-Studie untersuchte die Punktzahlen des PEmb-QoL in den einzelnen Dimensionen nach einem medianen Zeitraum von 38 Monaten in 90 Patienten bei Patienten mit akuter LE und konnte eine ähnliche Verteilung der Punktzahlen der einzelnen Dimensionen aufzeigen (13, 83). Die vergleichbare Verteilung lässt vermuten, dass die PEmb-QoL Werte in den einzelnen Dimensionen innerhalb der ersten zwölf Monate nach LE als stabil anzusehen sind (13). Im Folgenden werden zwei Kastengrafiken aus den beiden Studien zu Veranschaulichung der Gesamt-Lebensqualität abgebildet. Die PEmb-QoL Werte sind in beiden Studien sehr ähnlich. Die Verteilung der Werte nach 12 Monaten ist mit der Verteilung der Werte der Validations-Studie vergleichbar. Zu beachten ist aber der deutlich längere mediane Beobachtungszeitraum von 38 Monaten. Dies führt zu einer Einschränkung in der Aussagekraft des Vergleichs.

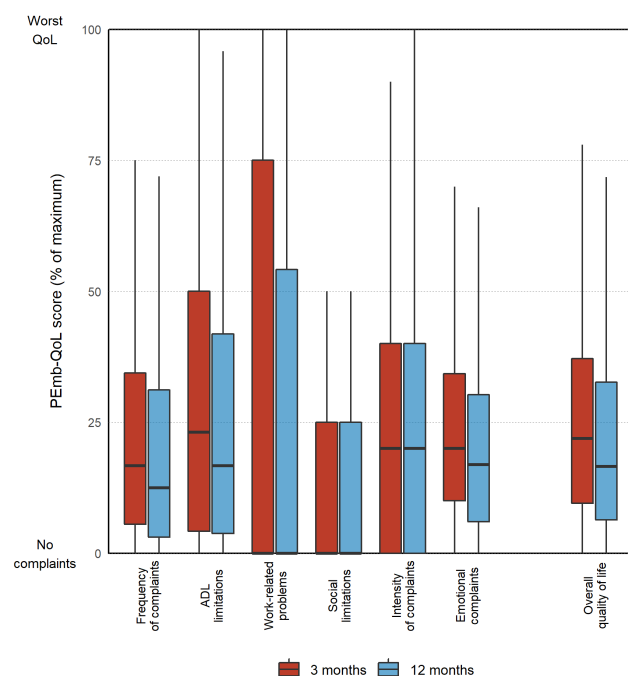


Abbildung 6. Darstellung der Gesamt-Lebensqualität sowie der sechs Kategorien des PEmb-QoL Fragebogens nach drei und nach zwölf Monaten. Valerio L, Barco S, Jankowski M, et al. Quality of Life 3 and 12 Months Following Acute Pulmonary Embolism: Analysis From a Prospective Multicenter Cohort Study. CHEST. 2021;159(6): 2428-38 (13). Distribution of dimension-specific and overall quality of life as assessed by the Pulmonary Embolism Quality of Life score at 3 and 12 months. Die Kastengrafik (Boxplot) zeigt pro PEmb-QoL Kategorie und für die Gesamt-Lebensqualität den Median sowie den Interquartilsabstand als Prozentwert des Maximalwertes an, Rote Kästen: Werte drei Monate nach akuter LE, Blaue Kästen: Werte zwölf Monate nach akuter LE, Höhere PEmb-QoL Werte und höhere Kästen zeigen eine geringere Lebensqualität an.

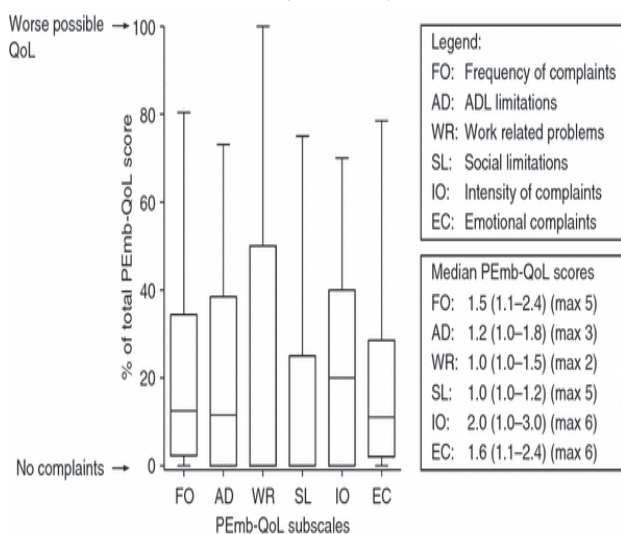
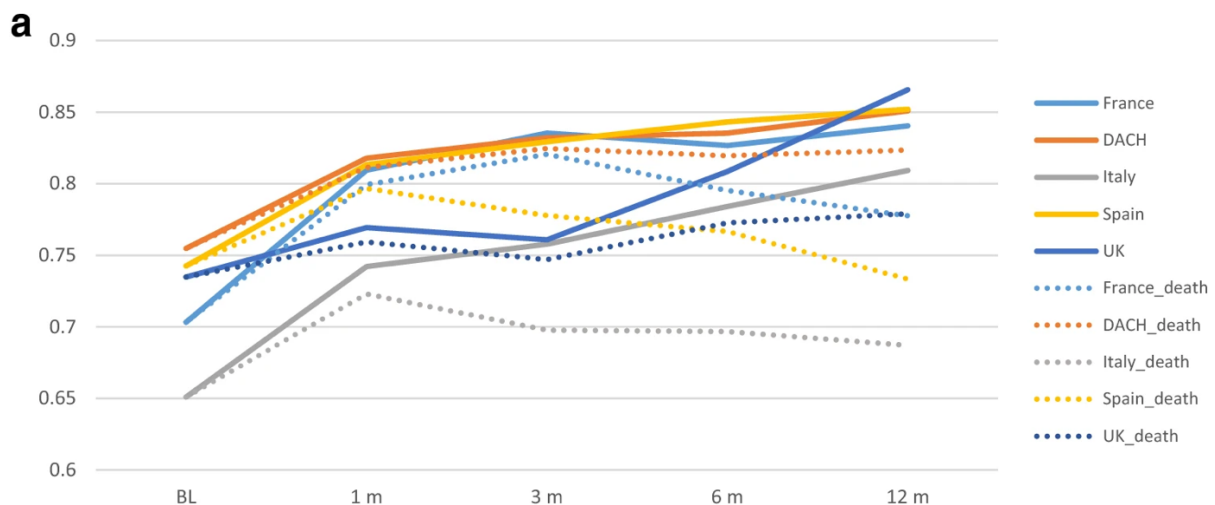


Abbildung 14. Ergebnisse der PEmb-QoL Werte von Patienten mit Lungenembolie. Klok FA, et al. Quality of life after pulmonary embolism: validation of the PEmb-QoL questionnaire. J Thromb Haemost. 2010;8 (50). Results of the PEmb-QoL scores of patients with a history of acute pulmonary embolism. Punktzahlen sind als Median mit Interquartilsabstand angegeben. Der minimale Wert beträgt eins, die maximalen Werte sind in den Klammern zu finden. Höhere PEmb-QoL Werte zeigen eine geringere Lebensqualität an.

Diskussion

Die Lebensqualität wurde zusätzlich durch einen allgemeinen, nicht krankheitsspezifischen Fragebogen (EQ-5D-5L) erfasst. Im Vergleich mit dem krankheitsspezifischen PEmb-QoL Fragebogen zeigte sich ein ähnlicher Verlauf vom dritten zum zwölften Monat nach Diagnosestellung einer LE (13). Es kam zu einer Verbesserung in vier der fünf Dimensionen des EQ-5D-5L Fragebogens (13). Lediglich bei der Dimension, die die Selbstversorgung abfragt, kam es zu einer Abweichung. Hier zeigte sich schon nach drei monatiger Krankheitsdauer eine im Vergleich zu den anderen Dimensionen geringere Einschränkung der Lebensqualität in diesem Bereich (13).

Eine vergleichbare Analyse von Chuang et al., in der 1399 Patienten aus sieben europäischen Ländern mit akuter LE über zwölf Monate beobachtet wurden, nutzte ebenfalls den EQ-5D-5L Fragebogen (52). Hier war die Lebensqualität abhängig von den untersuchten Ländern (52). Es zeigten sich ähnliche Ergebnisse bei den absoluten Niveaus der Lebensqualität in den deutschsprachigen Ländern sowie ähnliche Ergebnisse bei der Verteilung der Lebensqualität auf die einzelnen Dimensionen wie in der vorliegenden Analyse (13, 52). Nachfolgend sind die Niveaus der EQ-5D-5L Dimensionen der Studie von Chuang et al. aus allen sieben europäischen Ländern dargestellt. Zum Vergleich betrug der durchschnittliche EQ-5D-5L Wert in der durchgeführten Kohortenstudie drei Monate nach akuter LE 0,85 (Standardabweichung: 0,22) und zwölf Monate nach akuter LE 0,87 (Standardabweichung: 0,20) (13).



Solid line: without death as zero; dashed line: including death as zero. DACH: Austria, Switzerland, and Germany

Abbildung 15. EQ-5D-5L Werte im Ländervergleich. Chuang LH et al. Health-related quality of life and mortality in patients with pulmonary embolism: a prospective cohort study in seven European countries. Qual Life Res. 2019;28(8):2111-24. EQ-5D-5L Punktzahl für jede Nachuntersuchung im Ländervergleich. Durchgezogene Linie: ausgenommen Tod bei null, gepunktete Linie: eingeschlossen Tod bei null. DACH: Austria, Switzerland, and Germany.

Diskussion

Die Einschlusskriterien sowie die Baseline-Parameter, insbesondere Alter und Vorerkrankungen, der beiden Studien waren ähnlich. Allerdings war die Studienpopulation in der vorliegenden Analyse im Hinblick auf die Ethnien homogen. Hieraus ergibt sich die eingeschränkte Vergleichbarkeit der vorliegenden Analyse mit den Werten der anderen europäischen Länder. Ferner können die Ergebnisse der Analyse nicht uneingeschränkt auf heterogenere Bevölkerungen übertragen werden, was die Aussagekraft unserer Analyse einschränkt (13).

Bei der Datenauswahl geeigneter Studienteilnehmer konnten 302 Teilnehmer aufgrund von fehlenden Nachuntersuchungen nicht eingeschlossen werden (13). Die hohe Anzahl ausgeschlossener Patienten führte zu einem erhöhten Selection Bias, einer erhöhten Verzerrung der Analyseergebnisse durch die Auswahl der Studienteilnehmer. So ist es möglich, dass Studienteilnehmer mit mehreren und stark ausgeprägten Vorerkrankungen nicht an den Kontrolluntersuchungen teilnehmen konnten. Dies kann dazu führen, dass die eingeschlossenen Patienten weniger schwer erkrankt waren als der Durchschnitt der Patienten mit LE. Gleiches gilt für das Alter der Studienteilnehmer. Dennoch waren die Baseline-Parameter unserer Analyse mit denen von anderen Studien vergleichbar (13, 52, 130). Deutlich weniger Patienten wurden wegen unvollständigen Fragebogen aus der Analyse ausgeschlossen (179 Studienteilnehmer). So ließ sich hier keine relevante Verzerrung vermuten.

Ein weiterer Schwachpunkt der Analyse lag im gewählten Studientyp. Es handelte sich hierbei nicht um eine randomisierte Studie mit Kontrollgruppe, deren Ergebnisse der höchsten Evidenzklasse entspricht. Bei der vorliegenden Analyse handelte es sich um eine prospektive multizentrische Kohortenstudie ohne Kontrollgruppe. Durch das Fehlen der Kontrollgruppe können keine eindeutigen Schlussfolgerungen auf den Zusammenhang zwischen Lebensqualität und LE gezogen werden (13). Vielmehr bestand die Stärke der Analyse darin, den Verlauf der Lebensqualität nach Diagnosestellung einer akuten LE in dieser spezifischen Studienpopulation zu erörtern und daraus Rückschlüsse für die Notwendigkeit weiterer Studien mit besonderes betroffenen Patientengruppen zu ziehen. Zusätzlich konnten Rückschlüsse für die Notwendigkeit diese Patientengruppen in erweiterte Nachsorgeprogramme einzuschließen gezogen werden.

In dieser großen multizentrischen Kohortenstudie mit 620 Patienten konnte gezeigt werden, dass sich die Lebensqualität der Studienteilnehmer im Zeitraum von drei bis zwölf Monaten nach akuter LE verbesserte. Das weibliche Geschlecht, höherer BMI sowie vorbekannte kardiopulmonalen Erkrankungen waren nach drei und zwölf Monaten mit einer schlechteren Lebensqualität assoziiert. Auf diese Patientengruppen sollte ein besonderes Augenmerk in der Nachbeobachtung einer akuten LE gelegt werden. Des Weiteren zeigen die vorliegenden Ergebnisse die Notwendigkeit weiterer randomisiert kontrollierter Studien zur Verlaufsbeobachtung der Lebensqualität nach LE sowie zur Verbesserung der etablierten Therapien der akuten LE und auch der stark einschränkenden Spätkomplikationen wie des Post-LE- Syndroms und der CTEPH.

In einem nächsten Schritt sollten neue Therapieoptionen untersucht werden, die den untersuchten Langzeitverlauf der Lebensqualität nach VTE positiv beeinflussen. Im Folgenden werden eine Pilotstudie zur Therapie von VTE mit Interleukin-2 sowie die Sicherheit dieser neuen Therapieoption diskutiert. Die in der vorliegenden Analyse identifizierten gefährdeten Patientengruppen können von neuen verlaufsmulierenden Therapieoptionen mit dem Ziel der schnellen Thrombusauflösung besonders profitieren.

5.2 Metaanalyse zur Sicherheit von Interleukin-2

In der Metaanalyse wurden 24 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 1321 Patienten, in denen die Sicherheit der Behandlung mit niedrig dosiertem IL-2 im Hinblick auf thromboembolische Komplikationen und Blutungskomplikationen geprüft wurde, eingeschlossen. Hierbei zeigte sich kein erhöhtes Risiko für die untersuchten Komplikationen bei der Behandlung mit niedrig dosiertem IL-2. Die Gabe von niedrig dosiertem IL-2 bei Patienten mit TVT oder erhöhtem Risiko für eine VTE ist somit als sicher anzusehen. Bei der Therapie mit ultra gering dosiertem IL-2 (1 MIU pro Tag oder weniger) zeigte sich eine besonders gute Verträglichkeit und eine hohe Sicherheit.

Bei dem Vergleich aller unerwünschten Ereignisse zeigte sich, dass in zwei Studien Thrombozytopenien signifikant häufiger im Interventionsarm als im Kontrollarm auftraten (90, 106, 108). In den beiden Studien wurden mit HIV infizierte Patienten und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs mit IL-2 zusätzlich zur Standardtherapie oder nur mit der Standardtherapie behandelt. In der Studie von Carr et al, die 115 mit HIV infizierte Patienten untersuchte, kam es bei 4% der Patienten im Interventionsarm zu Thrombozytopenien (106). Im Kontrollarm kam es bei keinem Patienten zu einer Thrombozytopenie. In der Studie von Ridolfi et al, die 241 Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs untersuchte, traten bei 25,5% der Patienten im Interventionsarm, im Vergleich zu 9,9% der Patienten im Kontrollarm, Thrombozytopenien auf (108). Bei mit HIV infizierten Patienten können Thrombozytopenien bereits zu Beginn der Infektion sowie im weiteren Verlauf der Erkrankung auftreten. 10-50% der mit HIV infizierten Patienten entwickeln Thrombozytopenien (131). Der mögliche Zusammenhang zwischen der Gabe von IL-2 und Thrombozytopenien kann durch die ohnehin schon erhöhte Wahrscheinlichkeit, im Rahmen der Grunderkrankungen (Lungenkrebs und HIV) Thrombozytopenien zu entwickeln, erklärt werden (90).

Für die Bewertung der methodischen Qualität von Metaanalysen und systematischen Übersichtsarbeiten wurde von Shea et al. das AMSTAR Werkzeug, bestehend aus 11 Fragen, entwickelt (132). Im Folgenden wird die methodische Qualität der durchgeführten Metaanalyse anhand dieses Schemas bewertet.

Im Vorfeld zur Metaanalyse wurden neben der wissenschaftlichen Fragestellung auch die Suchstrategie, die zu durchsuchenden Datenbanken sowie die Ein- und Ausschlusskriterien, anhand des PICO Schemas festgelegt. So wurde die nachträgliche Änderung der Fragestellung, der Literaturrecherchestrategie und der Einschlusskriterien verhindert. Es wurden nur randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen. Es wurden keine Einschränkungen bei der Sprache oder des Publikationsstatus vorgenommen. Die Suchstrategie wurde bekannt gegeben und es wurden vier öffentliche Datenbanken durchsucht, sodass die Suche reproduzierbar ist. Zusätzlich wurden die Literaturverzeichnisse der zutreffenden Studien auf weitere passende Studien durchsucht.

Für eine bessere Objektivierbarkeit der Auswahl der zutreffenden Studien und zur Erfassung der relevanten Studiendaten wurden die Studien von zwei Autoren unabhängig voneinander ausgewertet. Um Uneinigkeiten zu klären, wurde ein dritter Autor hinzugezogen. Durch die im Anhang der Arbeit zu findende Liste aller 65

Diskussion

Publikationen, die laut Titel und Abstract als zutreffend ausgewählt wurden, wurde der Auswahlprozess nachvollziehbar dargelegt und bleibt reproduzierbar.

Die Studiendaten, insbesondere zur eingeschlossenen Population, zum Studiendesign und zu den Therapien wurden alle in Anlehnung an das PRISMA Schema bekannt gegeben (91). So besteht die Möglichkeit, die externe Validität der Metaanalyse anhand der abgebildeten Patientenpopulation und der Behandlungspläne einzuschätzen.

Da Therapiekonzepte mit geringen IL-2 Dosen noch relativ neu sind, ist die Patientenanzahl mit 1321 Patienten gering (90). Obwohl alle verfügbaren Daten zur Sicherheit von gering dosiertem IL-2 ausgewertet und eingeschlossen wurden, konnte nur keine größere Anzahl an Patienten eingeschlossen werden. Die limitierte Anzahl an Therapieindikationen für gering dosiertes IL-2 grenzt die Anzahl an Studien weiter ein. Dies gilt insbesondere für Studien, die ultra gering dosiertes IL-2 (< 1 MIU/Tag) untersuchten (81, 109, 113, 115, 124, 126). Hier konnten nur 362 Patienten eingeschlossen werden. Bei der Interpretation der Studienergebnisse gilt dies zu berücksichtigen, da die Aussagekraft in Bezug auf die Verallgemeinerung der Ergebnisse der Metaanalyse eingeschränkt wird (90). Zusätzlich zur limitierten Patientenzahl, handelt es sich bei den eingeschlossenen Patienten um überwiegend schwer erkrankte Patienten mit einer hohen Anzahl an Begleiterkrankungen und Patienten, die nebenwirkungsreiche Therapien wie antiretrovirale Therapien oder Chemotherapie erhalten. Zusammengefasst führt dies zu einer Einschränkung der externen Validität und muss bei der Interpretation berücksichtigt werden.

Das Verzerrungsrisiko als wesentlicher Aspekt der internen Validität wurde in den sieben verschiedenen Stufen für jede der eingeschlossenen Studien eingeschätzt. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf das selektive Berichten von Endpunkten gelegt, da in der Metaanalyse unerwünschte Ereignisse untersucht werden, die hiervon besonders betroffen sein können. Durch die grafische Darstellung des Verzerrungsrisikos jeder eingeschlossenen Studie können die Ergebnisse der Metaanalyse und deren Validität besser eingeordnet werden (Abbildung 12.)

Der Fokus lag vor allem auf der Verzerrung der Ergebnisse durch selektives Berichten von Ergebnissen. In der Metaanalyse wurden unerwünschte Ereignisse und Komplikationen, also negative Effekte der untersuchten Therapien analysiert, während in den eingeschlossenen Studien der Schwerpunkt der Berichterstattung auf der Wirksamkeit lag (90). Das hierdurch entstehende Missverhältnis bedingt das Risiko, dass unerwünschte Ereignisse in der Metaanalyse unterrepräsentiert sind. Verstärkt wird dieses Risiko dadurch, dass laut einer Metaanalyse von Stuijver et al. thromboembolische Ereignisse einem höheren Risiko für selektives Berichten unterliegen und in Studien zu selten berichtet werden (133). Zur Verringerung dieses Risikos wurden alle Autoren der eingeschlossenen Studien zu thromboembolischen Ereignissen und Blutungsereignissen befragt, um das Auftreten dieser Ereignisse zu bestätigen (90). Zudem handelte es sich bei einem großen Teil der untersuchten Studien um open-label Studien. So konnte nur für drei der 24 eingeschlossenen Studien das Risiko für Verzerrung bei der Verblindung der Patienten und des Studienpersonals als gering eingeschätzt werden (81, 113, 128). In den restlichen Studien wurde das Risiko als hoch oder unbestimmt eingeschätzt. Nur eine konsequente Verblindung von Patienten und Studienpersonal kann Unterschiede in Erfassung und Bewertung der IL-2 Therapie zwischen den Studienarmen verhindern.

Diskussion

Dies betrifft nicht nur die Wirkung der Therapie, sondern auch das Auftreten, Berichten und Erleben von unerwünschten Ereignissen.

Bei der statistischen Auswertung wurde darauf geachtet, dass die Daten zu den untersuchten Ereignissen miteinander kombinierbar sind oder im Falle von heterogenen Daten eine Anpassung vorgenommen wurde. Dazu wurde mithilfe des I²-Heterogenitätstest (< 25%) gezeigt, dass die Ergebnisse der Studien kombinierbar waren. In der Metaanalyse wurde die Gesamtheit der unerwünschten Ereignisse nicht untersucht und nicht zwischen Interventions- und Kontrollarm verglichen. Dies liegt daran, dass sich die eingeschlossenen Studien in den Krankheiten sowie im Schweregrad und in der Ausprägung von diesen und in den bereitgestellten Informationen zu den jeweiligen unerwünschten Ereignissen zu stark unterschieden (90). Da es bei allen eingeschlossenen Studien zu keinem der untersuchten thromboembolischen Ereignissen und Blutungsereignissen kam, wurde kein Trichterdiagramm zur Bestimmung des Publikationsbias angelegt.

Interessenskonflikte und Förderungen wurden sowohl von den Autoren der Metaanalyse als auch von den Autoren der meisten eingeschlossenen Studien offen dargelegt. Bei fünf der 24 Studien wurden keine Angaben gemacht, sodass Interessenskonflikte hier nicht sicher ausgeschlossen werden können (107, 110, 111, 121, 128).

Es gibt keine vergleichbaren Metaanalysen zur Sicherheit der Gabe von gering dosiertem IL-2 im Hinblick auf Thromboembolien und Blutungen. Dies kann dadurch erklärt werden, dass die Therapien mit ultra gering dosiertem und gering dosiertem IL-2 neuartige Konzepte beschreiben und es bis jetzt nur wenige Therapieindikationen gibt (90). Zudem gehört die Therapie einer TVT mit ultra gering dosiertem IL-2 nicht zu den aktuellen Therapieempfehlungen. Studien mit gering dosiertem IL-2 wurden bis jetzt unter anderem bei Patienten, die an Krebs, HIV, Tuberkulose, Hepatitis oder Autoimmunerkrankungen leiden, durchgeführt und nicht bei Patienten, die an einer VTE erkrankten. Das Therapiekonzept Patienten mit TVT zusätzlich zur Standardtherapie niedrig dosiertes IL-2 zu verabreichen wurde noch nicht in veröffentlichten Studien untersucht.

Die Metaanalyse zeigt, dass die Gabe von gering dosiertem IL-2 im Rahmen von randomisierten klinischen Studien nicht mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Komplikationen und Blutungskomplikationen assoziiert ist (90). Folglich kann die Gabe von IL-2 zusätzlich zur Standardtherapie in klinischen Studien als sicher angesehen werden. Insbesondere erwiesen sich ultra gering dosierte IL-2 Therapien als sehr sicher (90). Bei Patienten, welche besonders gefährdet sind, eine Thrombozytopenie zu erleiden, sollten auf Grund des leicht erhöhten Risikos unter IL-2 Therapie eine Thrombozytopenie auszubilden, regelmäßige Blutbildkontrollen durchgeführt werden. Auf Grundlage der durchgeführten Metaanalyse ist die Durchführung einer randomisierten klinischen Studie zur Beeinflussung der körpereigenen Thrombusauflösung durch IL-2 nach isolierter TVT als sicher anzusehen.

Zudem zeigen Ergebnisse aus einer weiteren Metaanalyse von Mahmoudpour et al., welche die pharmakologischen Interaktionen zwischen IL-2 und oralen Antikoagulanzen untersucht, dass Beeinflussungen der Pharmakokinetik, des

Diskussion

Metabolismus oder der Bioverfügbarkeit von direkten Faktor-X Inhibitoren unwahrscheinlich sind (105). In der Metaanalyse wurden insgesamt 12 Studien, davon elf an Tiermodellen eingeschlossen (105). Allerdings deuten die pharmakokinetischen Daten auf mögliche Interaktionen von IL-2 und dem intestinalen P-Glykoprotein hin (105). Daraus ergibt sich, dass eine gleichzeitige Therapie mit IL-2 und Dabigatran, als weiteres Substrat des P-Glykoproteins, vermieden werden sollte (105).

Die Metaanalysen zeigen, dass die Gabe von niedrig dosiertem IL-2 zusätzlich zur Standardtherapie (orale Antikoagulanzen, insbesondere Faktor-X Inhibitoren) bei Patienten mit isolierter tiefen Beinvenenthrombose im Rahmen einer klinischen Studie als sicher anzusehen ist.

5.3 Pilotstudie zur Testung von niedrig dosiertem Interleukin-2 zusätzlich zur Standardtherapie bei Patienten mit venöser Thromboembolie (isolierter tiefer Beinvenenthrombose)

Die Pilotstudie zur Therapie von niedrig dosiertem IL-2 zusätzlich zur Standardtherapie bei Patienten mit isolierter tiefer Beinvenenthrombose, deren Protokoll in der vorliegenden Arbeit erörtert wurde, befasst sich mit der Hypothese, dass die Verabreichung von IL-2 dazu beitragen kann, die Auflösung der TVT zu verbessern und eine geringere Thrombuslast zu erreichen, woraus ein geringerer Restvenenverschluss resultiert. Die Pilotstudie wurden zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht durchgeführt.

Die resultierende Thrombuslast nach VTE beeinflusst das Risiko für ein erneutes Auftreten von Thrombosen und für eine Ausbildung des PTS (134). Vergleichbar dazu konnte gezeigt werden, dass der Prozess der Thrombusauflösung auch bei LE das Risiko für Langzeitfolgen wie CTEPH beeinflussen kann (54). So kann die Therapie mit IL-2 als wichtiger Ansatz zur Verbesserung der Langzeitfolgen und Lebensqualität nach VTE, speziell in den stärker betroffenen Patientengruppen, angesehen werden.

Durch Studien im Tiermodell konnten im Vorfeld wichtige Beobachtungen zur Thrombusauflösung durch körpereigene Immunprozesse gemacht werden. In einer Studie von Luther et al. wurde die Rekrutierung, Aktivierung und Entzündungsaktivität von T-Zellen in einem Mausmodell für die akute VTE im Vena Cava Ligations-Modell untersucht (68). Es konnte gezeigt werden, dass die Rekrutierung von Neutrophilen Granulozyten und Monozyten die Auflösung des Thrombus beeinflussen (68, 69). Zusätzlich konnte eine weitere Studie von Shahneh et al. zeigen, dass die Erhöhung von regulatorischen T-Lymphozyten (Treg) zu einer schnelleren Thrombusauflösung führt (69). Die Treg Differenzierung weist im Gegensatz zu anderen T-Lymphozyten eine sehr hohe Affinität gegenüber schon niedrigen IL-2 Konzentrationen auf (71). Dies unterstützt die Hypothese, dass die Gabe von niedrig dosiertem IL-2 auch in Menschen zu einer verbesserten Thrombusauflösung führt.

Da das Übertragen von Studienergebnissen im Tiermodell nicht ohne weiteres auf den Menschen möglich ist, ergibt sich die Notwendigkeit in einer ersten Pilotstudie die Machbarkeit sowie die Veränderung der Konzentration der Treg-Zellen als primäres Studienziel zu definieren. Die Studienhypothese lautet, dass eine Behandlung mit niedrig dosiertem IL-2 eine sichere und durchführbare Therapie ist, die zur Modulation des Immunsystems führt, indem die Treg-Zellzahl bei Patienten mit isolierter akuter tiefen Beinvenenthrombose signifikant erhöht wird (100). Als weiterer primärer Endpunkt der Pilotstudie wird neben der Veränderung der Treg-Zellzahl die Machbarkeit untersucht. Dazu wird der Anteil der Patienten, die den Einschlusskriterien entsprechen, die Anzahl der geeigneten Patienten, die einer Studienteilnahme zustimmen sowie der Anteil der Patienten, die alle Nachuntersuchungen abschließen, untersucht. Diese Variablen wurden auf Grundlage der Veröffentlichung von Ikesaka et al. festgelegt (135).

Sollte die Nullhypothese der vorliegenden Pilotstudie bestätigt werden, können zukünftige Studien mit klinischen Endpunkten durchgeführt werden. Vermutet wird, dass die erhöhte Treg- Zellzahl zu einer verbesserten Thrombusauflösung führen kann. Um erste klinische Ergebnisse zu erzielen, wird als sekundäres Studienergebnis in der vorliegenden Pilotstudie die Sicherheit der Verabreichung von niedrig dosiertem

Diskussion

IL-2 untersucht. Dadurch können die Ergebnisse der vorangegangenen Metaanalyse zur Sicherheit von IL-2 neu bewertet werden. In Kombination können die Studienergebnisse der Pilotstudie zur Machbarkeit, Sicherheit und Veränderung der Treg-Zellzahl eine wichtige Grundlage für weitere Studien mit klinischen Endpunkten zur Thrombusauflösung bieten. Hier liegt jedoch auch die Schwäche der Pilotstudie. Durch die Festlegung der Veränderung der Treg-Zellzahl und der Machbarkeit als primäre Endpunkte werden keine wegweisenden Ergebnisse zur klinischen Relevanz erwartet.

Durch den oben genannten Zusammenhang zwischen Restvenenverschluss und wiederkehrenden Thrombosen sowie dem chronisch verlaufenden PTS, ergibt sich die Vermutung, dass die Gabe von niedrig dosiertem IL-2 mit geringeren Langzeitfolgen nach LE assoziiert ist. Daraus folgt, dass eine randomisierte Studie mit den klinischen Endpunkten Veränderung der Thrombusgröße und Auftreten von Langzeitfolgen notwendig ist. Dies wurde im Rahmen der hier erörterten Pilotstudie jedoch nicht umgesetzt, da aussagekräftige Studienergebnisse erst im Zusammenhang mit einem größerem Patientenkollektiv zu erwarten sind.

Die Teilnehmerzahl der Pilotstudie wurde im Hinblick auf die Durchführbarkeit und die Aufnahme von Patienten mit akuter VTE in die VTEval Studie der Klinik für Angiologie der Universitätsmedizin Mainz festgelegt (100). Größere Teilnehmerzahlen scheinen unrealistisch, da zu erwarten ist, dass ein hoher Patientenanteil auf Grund der Invasivität der Therapie nicht in die Studie einwilligen wird. Eine vergleichbare Phase I-II Studie von Hartemann et al. zur Gabe von niedrig dosiertem IL-2 bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 schließt insgesamt 24 Patienten ein (81).

Durch die geringe Teilnehmerzahl und den kurzen Nachbeobachtungszeitraum sind nur wenige bis keine Patienten mit PTS, deren Erfassung in den sekundären Studienzielen festgelegt wurde, zu erwarten. Bei einem vermuteten Anteil von 25% bis 50% der eingeschlossenen Patienten (zwei bis drei Patienten pro Gruppe), die an PTS erkranken, sind in der vorliegenden Pilotstudie keine signifikanten Ergebnisse zu erwarten. Auch in diesem Punkt werden im Verlauf Studien mit größeren Teilnehmerzahlen erforderlich sein.

Da Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose besonders von einer schnellen Thrombusauflösung profitieren, wird in der vorliegenden Pilotstudie eine Beschränkung auf dieses Patientenkollektiv vorgenommen. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass verbleibende Thrombusreste bei Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose mit einem erhöhten Risiko für wiederkehrenden Thrombosen und für die Entwicklung eines PTS einhergehen (54, 55, 136-139). Die iliofemorale TVT wurde in Prognosestudien als unabhängiger Faktor identifiziert, der mit Langzeitfolgen wie wiederkehrende Thrombosen einhergeht (140, 141). Daraus ergibt sich die Hypothese, dass eine schnellere Thrombusauflösung bei tiefen Beinvenenthrombosen das Risiko für PTS und wiederkehrende Thrombosen senken kann.

In der Pilotstudie werden Daten zur Thrombusverkleinerung im Rahmen der Ultraschalluntersuchungen erfasst. Auf Grund der hohen Untersucherabhängigkeit der Ultraschalluntersuchungen und der hohen between-subject Variabilität der Ultraschallparameter, ist in weiteren Studien eine höhere Teilnehmerzahl notwendig, um signifikante Ergebnisse zur Verbesserung der Thrombusauflösung zu erzielen.

Die Untersuchung von Dosisvariationen wird in der vorliegenden Pilotstudie nicht durchgeführt. In der Interventionsgruppe wird lediglich eine sehr geringe IL-2 Dosis getestet. Es handelt sich um die erste Studie zur Gabe von IL-2 bei Patienten mit TVT.

Diskussion

Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Studie die Therapie mit einer sehr niedrigen IL-2 Dosis durchgeführt, um Sicherheitsrisiken zu minimieren. Die unerwünschten Wirkungen von IL-2 sind dosisabhängig. Die hier geplante Verabreichung einer ultra geringen IL-2 Dosis orientiert sich an der geringsten Dosis, die in Studien mit einer signifikanten Erhöhung der Treg-Zellzahl assoziiert war. Die hier gewählte IL-2 Dosis führte in einer Studie von Hartemann et al. zu einem signifikanten Anstieg der Treg Zellzahl (81).

Auch wenn schwere unerwünschte Wirkungen erst bei wesentlich höheren Dosen (Faktor 10) zu erwarten sind, sollte kein Risiko für unerwünschte Wirkungen eingegangen werden. Höhere IL-2 Dosen können zum Anstieg von weiteren T-Lymphozyten Gruppen führen, die den positiven Effekt der Treg Lymphozyten negativ beeinflussen können. Wählt man höhere IL-2 Dosen sind folglich vermehrt unerwünschte Ereignisse zu erwarten, ohne eine bessere Thrombusauflösung zu erreichen.

Des Weiteren wurden in einer Metaanalyse von Mahmoudpour et al. Interaktionen zwischen IL-2 und dem intestinalen P-Glykoprotein beschrieben (105). Diese Interaktionen sind dosisabhängig und können die Absorption und Metabolisierung von Antikoagulanzen beeinflussen. Bei gleichzeitiger Applikation von Antikoagulanzen wie Dabigatran und IL-2 sind Interaktionen nicht auszuschließen, sodass die Wahl der ultra geringen IL-2 Dosis sinnvoll ist. Zu weiteren Minimierung des Risikos möglicher Interaktionen ist die Gabe des Faktors Xa Inhibitors Rivaroxaban als Standardtherapie vorgesehen.

Die vorgestellte Pilotstudie ist eine wichtige erste Studie zur Untersuchung von IL-2 Applikationen bei Patienten mit akuter TVT. Es werden wichtige Ergebnisse zur Veränderung der Treg-Zellzahl sowie zur Machbarkeit der Interventionsstudie bei VTE erwartet. Auf Grund der geringen Teilnehmerzahl und der kurzen Therapiedauer sind nur wenige signifikante Ergebnisse zu klinischen Endpunkten wie Veränderungen der Thrombusgröße, Sicherheit der Therapie und Auftreten von PTS. Dennoch werden hieraus Schlüsse zur Planung weiterer Studien mit größeren Teilnehmerzahlen und längerem Nachbeobachtungszeitraum zur Erforschung des klinischen Effekts möglich sein.

In einem weiteren Schritt sollte der Zusammenhang zwischen der Therapie mit IL-2 und dem Verlauf der Lebensqualität nach VTE untersucht werden. Hier sollte ein besonderes Augenmerk auf die in der vorliegenden Analyse identifizierten besonders betroffenen Patientengruppen (Frauen, Patienten mit höherem BMI und Patienten mit vorbekannten kardiopulmonalen Erkrankungen) gelegt werden. Die Notwendigkeit einer Verbesserung der Lebensqualität konnte vor allem für diese Patientengruppen gezeigt werden, sodass diese Patienten ausdrücklich von immunmodulatorischen Therapien profitieren können.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit der Erforschung neuer Therapieoptionen in der Prävention von Spätfolgen venöser Thromboembolien. Bei bis zu der Hälfte aller Patienten mit venösen Thromboembolien bilden sich postthrombotische Veränderungen mit andauernden Symptomen und Einschränkungen der Lebensqualität. Die Forschung der letzten Jahre fokussierte sich vor allem auf die Akuttherapie venöser Thromboembolien. Patienten leiden jedoch noch Jahre nach der akuten Phase unter Langzeitfolgen wie Dyspnoe, Herzinsuffizienz, wiederkehrenden Lungenembolien, Post-Lungenembolie-Syndrom und CTEPH. Dies spiegelt sich in der Lebensqualität von Patienten mit venöser Thromboembolie wider. Die Lebensqualität bleibt über einen langen Zeitraum nach Diagnosestellung herabgesetzt.

Die durchgeführte Analyse zeigt, welche Patientengruppen in der Lebensqualität eingeschränkt sind und von neuen Therapieoptionen besonders profitieren können. In der Analyse der prospektiven multizentrischen Kohortenstudie Follow-up after Acute Pulmonary Embolism (FOCUS) wurde eine Verlaufsbeobachtung von 620 Patienten, die eine akute Lungenembolie überlebten, für einen Zeitraum von zwölf Monaten ausgewertet. Die Änderung der Lebensqualität innerhalb des Zeitraums vom dritten bis zwölften Monat nach dem Auftreten einer akuten Lungenembolie sowie Patientencharakteristika, die mit einer niedrigeren Lebensqualität und einer verzögerten Verbesserung der Lebensqualität einhergehen, wurden untersucht. Die Gesamtlebensqualität verbesserte sich vom dritten Monat zum zwölften Monat nach akuter Lungenembolie in allen untersuchten Bereichen. Es wurde bei Frauen, bei Patienten mit höherem BMI und bei Patienten mit vorbekannten kardiopulmonalen Erkrankungen eine im Vergleich geringere Lebensqualität nach drei und zwölf Monaten beobachtet. Betrachtete man den Verlauf der Lebensqualität über den Zeitraum eines Jahres, erfuhren ältere Patienten und Patienten mit vorbekannter VTE eine Verschlechterung über die Zeit.

Die Analyse erklärt die Wichtigkeit der Verlaufsbeobachtung von Patienten mit akuter Lungenembolie. Zudem wurden durch die Analyse Patientencharakteristika, die ein besonders hohes Risiko für eine herabgesetzte Lebensqualität bedingen, detektiert. Diese Patientengruppen können von einer intensivierten Nachbeobachtung sowie von neuen verlaufsmodulierenden Therapieoptionen mit dem Ziel der schnellen Thrombusauflösung besonders profitieren.

Basierend auf den Erfahrungen von Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien wird postuliert, dass die Verbesserung der Thrombusauflösung das Risiko für wiederkehrende Thrombosen sowie das Risiko für Spätfolgen nach dem Auftreten von tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien verringert. Eine verlaufsmodulierende Therapieoption zur Verbesserung der Thrombusauflösung ist die Applikation des Zytokins Interleukin-2 zusätzlich zur Standardtherapie. In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass Treg-Lymphozyten, deren Differenzierung durch Interleukin-2 beeinflusst wird, bei der körpereigenen Thrombusauflösung eine besonders wichtige Rolle zukommt.

Die vorliegende geplante erste Pilotstudie zur Testung der Therapie mit niedrig dosiertem Interleukin-2 zusätzlich zur Standardtherapie bei Patienten mit isolierter tiefen Beinvenenthrombose, prüft die Hypothese, dass die Verabreichung von Interleukin-2 dazu beitragen kann, die Auflösung der tiefen Venenthrombose zu

Zusammenfassung

verbessern. In der Interventionsgruppe wird die subkutane Applikation von 0,33 MIU IL-2 zusätzlich zur Standardtherapie untersucht. Als primäre Studienziele werden die relative Treg Konzentration und deren Veränderung sowie die Machbarkeit der Studie definiert. Die Studienergebnisse sind für zukünftige Studien mit größeren Teilnehmerzahlen und klinischen Endpunkten, wie Langezeitfolgen und Lebensqualität, der besonders betroffenen Patientengruppen, wegweisend.

Da die Pilotstudie eine erste Studie zur Wirkung von Interleukin-2 bei Patienten mit tiefer Venenthrombose darstellt, liegt ein besonderes Augenmerk auf der Sicherheit der Studie. Zur Abschätzung der Sicherheit von niedrig dosiertem, subkutan verabreichtem IL-2 wurde im Vorfeld die vorliegende Metaanalyse durchgeführt. In der Metaanalyse wurden Daten zu 1321 Patienten aus 24 randomisierten kontrollierten Studien im Hinblick auf thromboembolische Komplikationen und Blutungskomplikationen untersucht. In einer Subanalyse zu ultra gering-dosiertem Interleukin-2 (mit Gaben von 1 MIU/Tag Interleukin-2 oder weniger) waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen lokale Reaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome, Kopfschmerzen und Atemnot. Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen und Blutungskomplikationen durch die Behandlung mit niedrig dosiertem IL-2. Die Verabreichung von niedrig dosiertem Interleukin-2 an Patienten mit TVT oder erhöhtem Risiko für eine VTE im Rahmen der oben vorgestellten Pilotstudie ist somit als sicher anzusehen.

Die Behandlung von venösen Thromboembolien und deren Langzeitfolgen ist durch aktuelle Leitlinien evidenzbasiert möglich. Dennoch leiden einige Patientengruppen auch noch Jahre nach Diagnosestellung an Beeinträchtigungen der Lebensqualität. Zukünftig sollten besonders stark betroffene Patientengruppen erweiterte Nachsorgeprogramme erhalten. Weiterhin sollten zielgerichtete Therapieoptionen wie die Gabe von IL-2 zur Verbesserung der Thrombusauflösung untersucht werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Decousus H, Leizorovicz A. Superficial thrombophlebitis of the legs: still a lot to learn. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2005;3(6):1149-51.
2. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Advances*. 2020;4(19):4693-738.
3. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2019;41(4):543-603.
4. Klok FA, van der Hulle T, den Exter PL, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides S. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Reviews*. 2014;28(6):221-6.
5. Klok FA, Barco S. Follow-up after acute pulmonary embolism. *Hamostaseologie*. 2018;38.
6. Wolberg AS, Rosendaal FR, Weitz JI, Jaffer IH, Agnelli G, Baglin T, et al. Venous thrombosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015;1(1):15006.
7. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(11):2363-71.
8. Barco S, Woerschling AL, Spyropoulos AC, Piovello F, Mahan CE. European Union-28: An annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2016;115(4):800-8.
9. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 2016;118(9):1340-7.
10. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja K-P, Münzel T, Konstantinides SV, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *European Heart Journal*. 2019;41(4):522-9.
11. Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, Klok FA, Münzel T, Middeldorp S, et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000-15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):277-87.
12. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe - The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thrombosis and Haemostasis*. 2007;98(4):756-64.
13. Valerio L, Barco S, Jankowski M, Rosenkranz S, Lankeit M, Held M, et al. Quality of Life 3 and 12 Months Following Acute Pulmonary Embolism: Analysis From a Prospective Multicenter Cohort Study. *CHEST*. 2021;159(6):2428-38.
14. Bikdeli B, Wang Y, Jimenez D, Parikh SA, Monreal M, Goldhaber SZ, et al. Pulmonary Embolism Hospitalization, Readmission, and Mortality Rates in US Older Adults, 1999-2015. *JAMA*. 2019;322(6):574-6.
15. Lehnert P, Lange T, Møller CH, Olsen PS, Carlsen J. Acute Pulmonary Embolism in a National Danish Cohort: Increasing Incidence and Decreasing Mortality. *Thromb Haemost*. 2018;118(3):539-46.

Literaturverzeichnis

16. Tsai J, Grosse SD, Grant AM, Hooper WC, Atrash HK. Trends in In-Hospital Deaths Among Hospitalizations With Pulmonary Embolism. *Archives of Internal Medicine*. 2012;172(12):960-1.
17. Jiménez D, de Miguel-Díez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, et al. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(2):162-70.
18. Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*. 2007;92.
19. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 1996;125(1):1-7.
20. Barco S, Corti M, Trincherio A, Picchi C, Ambaglio C, Konstantinides SV, et al. Survival and recurrent venous thromboembolism in patients with first proximal or isolated distal deep vein thrombosis and no pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2017;15(7):1436-42.
21. Kyrle PA, Kammer M, Eischer L, Weltermann A, Minar E, Hirschl M, et al. The long-term recurrence risk of patients with unprovoked venous thromboembolism: an observational cohort study. *J Thromb Haemost*. 2016;14(12):2402-9.
22. Baldwin MJ, Moore HM, Rudarakanchana N, Gohel M, Davies AH. Post-thrombotic syndrome: a clinical review. *J Thromb Haemost*. 2013;11(5):795-805.
23. Kahn SR. The post thrombotic syndrome. *Thrombosis Research*. 2011;127:S89-S92.
24. Gabriel F, Labiós M, Portolés O, Guillén M, Corella D, Francés F, et al. Incidence of post-thrombotic syndrome and its association with various risk factors in a cohort of Spanish patients after one year of follow-up following acute deep venous thrombosis. *Thromb Haemost*. 2004;92(2):328-36.
25. Roumen-Klappe EM, den Heijer M, Janssen MC, van der Vleuten C, Thien T, Wollersheim H. The post-thrombotic syndrome: incidence and prognostic value of non-invasive venous examinations in a six-year follow-up study. *Thromb Haemost*. 2005;94(4):825-30.
26. Klok FA. Prevalence and potential determinants of exertional dyspnea after acute pulmonary embolism. *Respir Med*. 2010;104.
27. Klok FA, Tijmensen JE, Haeck ML, van Kralingen KW, Huisman MV. Persistent dyspnea complaints at long-term follow-up after an episode of acute pulmonary embolism: results of a questionnaire. *Eur J Intern Med*. 2008;19.
28. Kline JA, Steuerwald MT, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Prospective Evaluation of Right Ventricular Function and Functional Status 6 Months After Acute Submassive Pulmonary Embolism: Frequency of Persistent or Subsequent Elevation in Estimated Pulmonary Artery Pressure. *Chest*. 2009;136(5):1202-10.
29. Klok FA. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest*. 2010;138.
30. van Es J, den Exter PL, Kaptein AA, Andela CD, Erkens PM, Klok FA, et al. Quality of life after pulmonary embolism as assessed with SF-36 and PEmb-QoL. *Thromb Res*. 2013;132(5):500-5.
31. Stevinson BG, Hernandez-Nino J, Rose G, Kline JA. Echocardiographic and functional cardiopulmonary problems 6 months after first-time pulmonary embolism in previously healthy patients. *European Heart Journal*. 2007;28(20):2517-24.
32. Poli D, Grifoni E, Antonucci E, Arcangeli C, Prisco D, Abbate R, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30(3):294-9.

Literaturverzeichnis

33. Martí D, Gómez V, Escobar C, Wagner C, Zamarro C, Sánchez D, et al. [Incidence of symptomatic and asymptomatic chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(12):628-33.
34. Alias S. Defective angiogenesis delays thrombus resolution: a potential pathogenetic mechanism underlying chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34.
35. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu ATA, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *European Respiratory Journal*. 2017;49(2):1601792.
36. Valerio L, Mavromanoli AC, Barco S, Abele C, Becker D, Bruch L, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impairment after pulmonary embolism: the FOCUS study. *European Heart Journal*. 2022.
37. Klok FA, Ageno W, Ay C, Bäck M, Barco S, Bertolotti L, et al. Optimal follow-up after acute pulmonary embolism: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, endorsed by the European Respiratory Society. *Eur Heart J*. 2022;43(3):183-9.
38. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2016;133(9):859-71.
39. Guérin L, Couturaud F, Parent F, Revel M-P, Gillaizeau F, Planquette B, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2014;112(09):598-605.
40. Pengo V, Lensing A, Prins M, Davidson B, Tiozzo F, Albanese P, et al. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism. *The New England journal of medicine*. 2004;350:2257-64.
41. Fanikos J, Piazza G, Zayaruzny M, Goldhaber SZ. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2009;102(4):688-93.
42. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. 2014;12(3):320-8.
43. Klok FA, Barco S. Follow-up after acute Pulmonary Embolism. *Hamostaseologie*. 2018;38(01):22-32.
44. Kahn SR, Akaberi A, Granton JT, Anderson DR, Wells PS, Rodger MA, et al. Quality of Life, Dyspnea, and Functional Exercise Capacity Following a First Episode of Pulmonary Embolism: Results of the ELOPE Cohort Study. *The American Journal of Medicine*. 2017;130(8):990.e9-.e21.
45. Kahn SR. Functional and exercise limitations after a first episode of pulmonary embolism: results of the ELOPE prospective cohort study. *Chest*. 2017;151.
46. Sista AK, Miller LE, Kahn SR, Kline JA. Persistent right ventricular dysfunction, functional capacity limitation, exercise intolerance, and quality of life impairment following pulmonary embolism: systematic review with meta-analysis. *Vasc Med*. 2017;22.
47. Tavoly Mazdak, Utne KristinKornelia, Jelsness-Jørgensen LarsPetter, Wik HildeSkuterud, Klok FrederikusA, Sandset PerMorten, et al. Health-related quality of life after pulmonary embolism: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016;6.

Literatuurverzeichnis

48. Keller K, Tesche C, Gerhold-Ay A, Nickels S, Klok FA, Rappold L, et al. Quality of life and functional limitations after pulmonary embolism and its prognostic relevance. *J Thromb Haemost.* 2019;17(11):1923-34.
49. Cohn DM, Nelis EA, Busweiler LA, Kaptein AA, Middeldorp S. Quality of life after pulmonary embolism: the development of the PEmb-QoL questionnaire. *J Thromb Haemost.* 2009;7(6):1044-6.
50. Klok FA, Cohn DM, Middeldorp S, Scharloo M, Buller HR, van Kralingen KW, et al. Quality of life after pulmonary embolism: validation of the PEmb-QoL Questionnaire. *J Thromb Haemost.* 2010;8(3):523-32.
51. EuroQol R, Foundation. EQ-5D-5L User Guide, 2019. Zugriff Oktober 2023. p. <https://euroqol.org/publications/user-guides>.
52. Chuang LH, Gumbs P, van Hout B, Agnelli G, Kroep S, Monreal M, et al. Health-related quality of life and mortality in patients with pulmonary embolism: a prospective cohort study in seven European countries. *Qual Life Res.* 2019;28(8):2111-24.
53. van Ramshorst B, van Bemmelen PS, Hoeneveld H, Faber JA, Eikelboom BC. Thrombus regression in deep venous thrombosis. Quantification of spontaneous thrombolysis with duplex scanning. *Circulation.* 1992;86(2):414-9.
54. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2002;137(12):955-60.
55. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 2008;149(10):698-707.
56. van Dongen CJ, Prandoni P, Frulla M, Marchiori A, Prins MH, Hutten BA. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome. *J Thromb Haemost.* 2005;3(5):939-42.
57. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *European Heart Journal.* 2017;39(47):4208-18.
58. den Exter PL, van Es J, Kroft LJ, Erkens PM, Douma RA, Mos IC, et al. Thromboembolic resolution assessed by CT pulmonary angiography after treatment for acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2015;114(1):26-34.
59. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal.* 2022:2200879.
60. Wagenvoort CA. Pathology of pulmonary thromboembolism. *Chest.* 1995;107(1 Suppl):10s-7s.
61. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed--specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med.* 1999;340(20):1555-64.
62. Huisman MV, Barco S, Cannegieter SC, Le Gal G, Konstantinides SV, Reitsma PH, et al. Pulmonary embolism. *Nature Reviews Disease Primers.* 2018;4(1):18028.
63. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, Bunck AC, Gerges M, Gerhardt F, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018;272s:69-78.

Literaturverzeichnis

64. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;183(12):1605-13.
65. Lang IM, Dorfmüller P, Noordegraaf AV. The Pathobiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13(Supplement_3):S215-S21.
66. Sista AkhileshK, Klok FrederikusA. Late outcomes of pulmonary embolism: The post-PE syndrome. *Thrombosis Research*. 2018;164.
67. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *British Journal of Haematology*. 2008;143(2):180-90.
68. Luther N, Shahneh F, Brähler M, Krebs F, Jäckel S, Subramaniam S, et al. Innate Effector-Memory T-Cell Activation Regulates Post-Thrombotic Vein Wall Inflammation and Thrombus Resolution. *Circulation Research*. 2016;119(12):1286-95.
69. Shahneh F, Grill A, Klein M, Frauhammer F, Bopp T, Schäfer K, et al. Specialized regulatory T cells control venous blood clot resolution through SPARC. *Blood*. 2021;137(11):1517-26.
70. Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:531-64.
71. Klatzmann D, Abbas AK. The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(5):283-94.
72. Vang KB, Yang J, Mahmud SA, Burchill MA, Vegoe AL, Farrar MA. IL-2, -7, and -15, but Not Thymic Stromal Lymphopoeitin, Redundantly Govern CD4⁺Foxp3⁺ Regulatory T Cell Development. *The Journal of Immunology*. 2008;181(5):3285-90.
73. Fontenot JD, Rasmussen JP, Gavin MA, Rudensky AY. A function for interleukin 2 in Foxp3-expressing regulatory T cells. *Nature Immunology*. 2005;6(11):1142-51.
74. Barron L, Dooms H, Hoyer KK, Kuswanto W, Hofmann J, O’Gorman WE, et al. Cutting Edge: Mechanisms of IL-2–Dependent Maintenance of Functional Regulatory T Cells. *The Journal of Immunology*. 2010;185(11):6426-30.
75. Bindon C, Czerniecki M, Ruell P, Edwards A, McCarthy WH, Harris R, et al. Clearance rates and systemic effects of intravenously administered interleukin 2 (IL-2) containing preparations in human subjects. *Br J Cancer*. 1983;47(1):123-33.
76. Lotze MT, Frana LW, Sharrow SO, Robb RJ, Rosenberg SA. In vivo administration of purified human interleukin 2. I. Half-life and immunologic effects of the Jurkat cell line-derived interleukin 2. *The Journal of Immunology*. 1985;134(1):157-66.
77. Rosenberg SA. IL-2: The First Effective Immunotherapy for Human Cancer. *The Journal of Immunology*. 2014;192(12):5451-8.
78. Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Weber JS, Parkinson DR, et al. Treatment of 283 Consecutive Patients With Metastatic Melanoma or Renal Cell Cancer Using High-Dose Bolus Interleukin 2. *JAMA*. 1994;271(12):907-13.
79. Alric L, Thebault S, Peron J-M, Balard P, Metivier S, Pipy B, et al. Pilot study of interferon- α –ribavirin–interleukin-2 for treatment of nonresponder patients with severe liver disease infected by hepatitis C virus genotype 1. *Journal of Viral Hepatitis*. 2006;13(2):139-44.
80. Saadoun D, Rosenzweig M, Joly F, Six A, Carrat F, Thibault V, et al. Regulatory T-Cell Responses to Low-Dose Interleukin-2 in HCV-Induced Vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(22):2067-77.

Literaturverzeichnis

81. Hartemann A, Bensimon G, Payan CA, Jacqueminet S, Bourron O, Nicolas N, et al. Low-dose interleukin 2 in patients with type 1 diabetes: a phase 1/2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(4):295-305.
82. Konstantinides SV, Barco S, Rosenkranz S, Lankeit M, Held M, Gerhardt F, et al. Late outcomes after acute pulmonary embolism: rationale and design of FOCUS, a prospective observational multicenter cohort study. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;42(4):600-9.
83. Klok FA. Quality of life after pulmonary embolism: validation of the PEmb-QoL questionnaire. *J Thromb Haemost.* 2010;8.
84. Stewart LK, Peitz GW, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, et al. Contribution of fibrinolysis to the physical component summary of the SF-36 after acute submassive pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2015;40(2):161-6.
85. Erickson RM, Feehan M, Munger MA, Tak C, Witt DM. Understanding Factors Associated with Quality of Life in Patients with Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2019;119(11):1869-76.
86. Frey PM, Mean M, Limacher A, Leiss W, Schwab N, Rochat M, et al. Quality of life after pulmonary embolism: Prospective validation of the German version of the PEmb-QoL questionnaire. *Thromb Res.* 2015;135(6):1087-92.
87. Rochat M, Méan M, Limacher A, Hugli O, Klok FA, Cohn DM, et al. Quality of life after pulmonary embolism: validation of the French version of the PEmb-QoL questionnaire. *Health Qual Life Outcomes.* 2014;12:174.
88. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Version 3.6.1. <http://www.R-project.org>.
89. Akaberi A, Klok FA, Cohn DM, Hirsch A, Granton J, Kahn SR. Determining the minimal clinically important difference for the PEmbQoL questionnaire, a measure of pulmonary embolism-specific quality of life. *J Thromb Haemost.* 2018;16(12):2454-61.
90. Mahmoudpour SH, Jankowski M, Valerio L, Becker C, Espinola-Klein C, Konstantinides S, et al. Safety of low-dose subcutaneous recombinant interleukin-2: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2019;9(1):7145-.
91. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339:b2535.
92. da Costa Santos CM, de Mattos Pimenta CA, Nobre MR. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2007;15(3):508-11.
93. Services USDOHAH. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Zugriff Oktober 2023. p. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
94. SCHULMAN S, KEARON C, SCIENTIFIC tSOCOAOT, THROMBOSIS SCOTISO, HAEMOSTASIS. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2005;3(4):692-4.
95. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:d5928.
96. Loke YK, Price D, Herxheimer A. Systematic reviews of adverse effects: framework for a structured approach. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:32.

Literaturverzeichnis

97. Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement. Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung. 1. Auflage 2016.
98. S J Kuritz, J R Landis a, Koch GG. A General Overview of Mantel-Haenszel Methods: Applications and Recent Developments. *Annual Review of Public Health*. 1988;9(1):123-60.
99. He J, Zhang X, Wei Y, Sun X, Chen Y, Deng J, et al. Low-dose interleukin-2 treatment selectively modulates CD4(+) T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Nat Med*. 2016;22(9):991-3.
100. Barco S. Subcutaneous low-dose interleukin-2 on top of standard anticoagulation for a first episode of isolated iliofemoral acute proximal deep vein thrombosis: a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. nicht veröffentlicht. 2018.
101. Proteomics O. Olink Explore 384 Inflammation panel. Zugriff Oktober 2023. p. <https://www.olink.com/products/olink-explore/olink-explore-384-inflammation/>
102. S. Villalta PB, A. Piccioli, A. Lensing, M. Prins, P. Prandoni. Assessment of validity and reproducibility of a clinical scale for the post-thrombotic syndrome. *Haemostasis*. 1994;24:158a.
103. B. Linnemann WB, T. Doenst, C. Erbel, P. Isfort, U. Janssens, C. Kalka, R. Klamroth, J. Kotzerke, S. Ley, J. Meyer, K. Mühlberg, O. J. Müller, T. Noppeney, C. Opitz, H. Riess, E.-F. Solomayer, T. Volk, J. Beyer-Westendorf. Diagnostik und Therapie der tiefen Venenthrombose und Lungenembolie – AWMF-S2k-Leitlinie. 2023, Zugriff: Oktober 2023. p. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/065-02>.
104. Barco S, Konstantinides S, Huisman MV, Klok FA. Diagnosis of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2018;163:229-35.
105. Mahmoudpour SH, Valerio L, Douxfils J, Mahan CE, Jankowski M, Quitzau K, et al. Potential Drug Interactions between Recombinant Interleukin-2 and Direct Oral Anticoagulants: Indirect Evidence from In Vivo Animal Studies. *Hamostaseologie*. 2020;40(5):679-86.
106. Carr A, Emery S, Lloyd A, Hoy J, Garsia R, French M, et al. Outpatient continuous intravenous interleukin-2 or subcutaneous, polyethylene glycol-modified interleukin-2 in human immunodeficiency virus-infected patients: a randomized, controlled, multicenter study. Australian IL-2 Study Group. *J Infect Dis*. 1998;178(4):992-9.
107. Bruch HR, Korn A, Klein H, Markus R, Malmus K, Baumgarten R, et al. Treatment of chronic hepatitis B with interferon alpha-2b and interleukin-2. *J Hepatol*. 1993;17 Suppl 3:S52-5.
108. Ridolfi L, Bertetto O, Santo A, Naglieri E, Lopez M, Recchia F, et al. Chemotherapy with or without low-dose interleukin-2 in advanced non-small cell lung cancer: results from a phase III randomized multicentric trial. *Int J Oncol*. 2011;39(4):1011-7.
109. Amendola A, Poccia F, Martini F, Gioia C, Galati V, Pierdominici M, et al. Decreased CD95 expression on naive T cells from HIV-infected persons undergoing highly active anti-retroviral therapy (HAART) and the influence of IL-2 low dose administration. *Irhan Study Group. Clin Exp Immunol*. 2000;120(2):324-32.
110. Arnó A, Ruiz L, Juan M, Jou A, Balagué M, Zayat MK, et al. Efficacy of low-dose subcutaneous interleukin-2 to treat advanced human immunodeficiency virus type 1 in persons with $\leq 250/\mu\text{L}$ CD4 T cells and undetectable plasma virus load. *J Infect Dis*. 1999;180(1):56-60.
111. Artillo S, Pastore G, Alberti A, Milella M, Santantonio T, Fattovich G, et al. Double-blind, randomized controlled trial of interleukin-2 treatment of chronic hepatitis B. *J Med Virol*. 1998;54(3):167-72.

Literaturverzeichnis

112. De Paoli P, Bortolin MT, Zanussi S, Monzoni A, Pratesi C, Giacca M. Changes in thymic function in HIV-positive patients treated with highly active antiretroviral therapy and interleukin-2. *Clin Exp Immunol.* 2001;125(3):440-6.
113. Johnson JL, Ssekasanvu E, Okwera A, Mayanja H, Hirsch CS, Nakibali JG, et al. Randomized trial of adjunctive interleukin-2 in adults with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(2):185-91.
114. Lalezari JP, Beal JA, Ruane PJ, Cohen CJ, Jacobson EL, Sundin D, et al. Low-dose daily subcutaneous interleukin-2 in combination with highly active antiretroviral therapy in HIV+ patients: a randomized controlled trial. *HIV Clin Trials.* 2000;1(3):1-15.
115. Li Y, Zhou L, Sun B, Li X, Duan K, Wu Y, et al. Interleukin-2 administration after modified radical mastectomy in breast cancer therapy increases peripheral regulatory T cells. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(5):7816-22.
116. Losso MH, Bellosso WH, Emery S, Benetucci JA, Cahn PE, Lasala MC, et al. A randomized, controlled, phase II trial comparing escalating doses of subcutaneous interleukin-2 plus antiretrovirals versus antiretrovirals alone in human immunodeficiency virus-infected patients with CD4+ cell counts $\geq 350/\text{mm}^3$. *J Infect Dis.* 2000;181(5):1614-21.
117. Mantovani G, Gebbia V, Airoidi M, Bumma C, Contu P, Bianchi A, et al. Neo-adjuvant chemo-(immuno-)therapy of advanced squamous-cell head and neck carcinoma: a multicenter, phase III, randomized study comparing cisplatin + 5-fluorouracil (5-FU) with cisplatin + 5-FU + recombinant interleukin 2. *Cancer Immunol Immunother.* 1998;47(3):149-56.
118. Marchetti G, Meroni L, Varchetta S, Terzieva V, Bandera A, Manganaro D, et al. Low-dose prolonged intermittent interleukin-2 adjuvant therapy: results of a randomized trial among human immunodeficiency virus-positive patients with advanced immune impairment. *J Infect Dis.* 2002;186(5):606-16.
119. Nichols PH, Ramsden CW, Ward U, Trejdosiewicz LK, Ambrose NS, Primrose JN. Peri-operative modulation of cellular immunity in patients with colorectal cancer. *Clin Exp Immunol.* 1993;94(1):4-10.
120. Nicholson S, Guile K, John J, Clarke IA, Diffley J, Donnellan P, et al. A randomized phase II trial of SRL172 (*Mycobacterium vaccae*) +/- low-dose interleukin-2 in the treatment of metastatic malignant melanoma. *Melanoma Res.* 2003;13(4):389-93.
121. Perillo A, Pierelli L, Battaglia A, Salerno MG, Rutella S, Cortesi E, et al. Administration of low-dose interleukin-2 plus G-CSF/EPO early after autologous PBSC transplantation: effects on immune recovery and NK activity in a prospective study in women with breast and ovarian cancer. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30(9):571-8.
122. Procopio G, Verzoni E, Bracarda S, Ricci S, Sacco C, Ridolfi L, et al. Sorafenib with interleukin-2 vs sorafenib alone in metastatic renal cell carcinoma: the ROSORC trial. *Br J Cancer.* 2011;104(8):1256-61.
123. Ruxrungtham K, Suwanagool S, Tavel JA, Chuenyam M, Kroon E, Ubolyam S, et al. A randomized, controlled 24-week study of intermittent subcutaneous interleukin-2 in HIV-1 infected patients in Thailand. *Aids.* 2000;14(16):2509-13.
124. Shen H, Min R, Tan Q, Xie W, Wang H, Pan H, et al. The beneficial effects of adjunctive recombinant human interleukin-2 for multidrug resistant tuberculosis. *Arch Med Sci.* 2015;11(3):584-90.
125. Smith KA, Andjelic S, Popmihajlov Z, Kelly-Rossini L, Sass A, Lesser M, et al. Immunotherapy with canarypox vaccine and interleukin-2 for HIV-1 infection: termination of a randomized trial. *PLoS Clin Trials.* 2007;2(1):e5.
126. Vogler MA, Teppler H, Gelman R, Valentine F, Lederman MM, Pomerantz RJ, et al. Daily low-dose subcutaneous interleukin-2 added to single- or dual-nucleoside therapy in HIV

Literaturverzeichnis

infection does not protect against CD4+ T-cell decline or improve other indices of immune function: results of a randomized controlled clinical trial (ACTG 248). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36(1):576-87.

127. Woodson EM, Chianese-Bullock KA, Wiernasz CJ, Bissonette EA, Grosh WW, Neese PY, et al. Assessment of the toxicities of systemic low-dose interleukin-2 administered in conjunction with a melanoma peptide vaccine. *J Immunother*. 2004;27(5):380-8.

128. Zanussi S, Simonelli C, Bortolin MT, D'Andrea M, Crepaldi C, Vaccher E, et al. Immunological changes in peripheral blood and in lymphoid tissue after treatment of HIV-infected subjects with highly active anti-retroviral therapy (HAART) or HAART + IL-2. *Clin Exp Immunol*. 1999;116(3):486-92.

129. Boon GJAM, Bogaard HJ, Klok FA. Essential aspects of the follow-up after acute pulmonary embolism: An illustrated review. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2020;4(6):958-68.

130. Cohen AT, Gitt AK, Bauersachs R, Fronk E-M, Laeis P, Mismetti P, et al. The management of acute venous thromboembolism in clinical practice. Results from the European PREFER in VTE Registry. 2017;117(07):1326-37.

131. Passos AM, Treitinger A, Spada C. An overview of the mechanisms of HIV-related thrombocytopenia. *Acta Haematol*. 2010;124(1):13-8.

132. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology*. 2007;7(1):10.

133. Stuijver DJF, Romualdi E, van Zaane B, Bax L, Büller HR, Gerdes VEA, et al. Under-reporting of venous and arterial thrombotic events in randomized clinical trials: a meta-analysis. *Internal and Emergency Medicine*. 2015;10(2):219-46.

134. Farrell JJ, Sutter C, Tavri S, Patel I. Incidence and interventions for post-thrombotic syndrome. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2016;6(6):623-31.

135. Ikesaka R, Langlois N, Carrier M, Kearon C, Le Gal G. Pilot trials in thrombosis: Purpose and pitfalls. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2(3):572-9.

136. Donadini MP, Ageno W, Antonucci E, Cosmi B, Kovacs MJ, Gal GL, et al. Prognostic significance of residual venous obstruction in patients with treated unprovoked deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 2014;111(01):172-9.

137. CARRIER M, RODGER MA, WELLS PS, RIGHINI M, LE GAL G. Residual vein obstruction to predict the risk of recurrent venous thromboembolism in patients with deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011;9(6):1119-25.

138. Dentali F, Barco S, Pegoraro S, Di Minno MND, Mastroiacovo D, Pomero F, et al. Residual vein obstruction in patients diagnosed with acute isolated distal deep vein thrombosis associated with active cancer. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2018;46(3):404-8.

139. Galanaud JP, Bertoletti L, Amitrano M, Fernández-Capitán C, Pedrajas JM, Rosa V, et al. Predictors of Post-Thrombotic Ulcer after Acute DVT: The RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2018;118(2):320-8.

140. Nawasrah J, Zydek B, Lucks J, Renczes J, Haberichter B, Balaban Ü, et al. Incidence and severity of postthrombotic syndrome after iliofemoral thrombosis – results of the Iliaca-PTS – Registry. *Vasa*. 2021;50(1):30-7.

141. Stain M, Schönauer V, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, et al. The post-thrombotic syndrome: risk factors and impact on the course of thrombotic disease. *J Thromb Haemost*. 2005;3(12):2671-6.

8 Anhang

Auflistung aller 65 Publikationen, die laut Titel und Abstract in der vorliegenden Metaanalyse als zutreffend ausgewählt wurden:

1. Abrams D, Lévy Y, Losso MH, Babiker A, Collins G, Cooper DA, et al. Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med.* 2009;361(16):1548-59.
2. Agarwala SS, Glaspy J, O'Day SJ, Mitchell M, Gutheil J, Whitman E, et al. Results from a randomized phase III study comparing combined treatment with histamine dihydrochloride plus interleukin-2 versus interleukin-2 alone in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2002;20(1):125-33 p.
3. Amendola A, Poccia F, Martini F, Gioia C, Galati V, Pierdominici M, et al. Decreased CD95 expression on naive T cells from HIV-infected persons undergoing highly active anti-retroviral therapy (HAART) and the influence of IL-2 low dose administration. *Irhan Study Group. Clin Exp Immunol.* 2000;120(2):324-32.
4. Arnó A, Ruiz L, Juan M, Jou A, Balagué M, Zayat MK, et al. Efficacy of low-dose subcutaneous interleukin-2 to treat advanced human immunodeficiency virus type 1 in persons with $\leq 250/\mu\text{L}$ CD4 T cells and undetectable plasma virus load. *J Infect Dis.* 1999;180(1):56-60.
5. Artillo S, Pastore G, Alberti A, Milella M, Santantonio T, Fattovich G, et al. Double-blind, randomized controlled trial of interleukin-2 treatment of chronic hepatitis B. *J Med Virol.* 1998;54(3):167-72.
6. Blanco J, Cabrera C, Jou A, Ruiz L, Clotet B, Esté JA. Chemokine and chemokine receptor expression after combined anti-HIV-1 interleukin-2 therapy. *Aids.* 1999;13(5):547-55.
7. Bruch HR, Korn A, Klein H, Markus R, Malmus K, Baumgarten R, et al. Treatment of chronic hepatitis B with interferon alpha-2b and interleukin-2. *J Hepatol.* 1993;17 Suppl 3:S52-5.
8. Capuron L, Ravaud A, Gualde N, Bosmans E, Dantzer R, Maes M, et al. Association between immune activation and early depressive symptoms in cancer patients treated with interleukin-2-based therapy. *Psychoneuroendocrinology.* 2001;26(8):797-808.
9. Carr A, Emery S, Lloyd A, Hoy J, Garsia R, French M, et al. Outpatient continuous intravenous interleukin-2 or subcutaneous, polyethylene glycol-modified interleukin-2 in human immunodeficiency virus-infected patients: a randomized, controlled, multicenter study. *Australian IL-2 Study Group. J Infect Dis.* 1998;178(4):992-9.
10. Cesana GC, Romano F, Piacentini G, Scotti M, Brenna A, Bovo G, et al. Low-dose Interleukin-2 Administered Pre-operatively to Patients with Gastric Cancer Activates Peripheral and Peritumoral Lymphocytes But Does Not Affect Prognosis. *Annals of Surgical Oncology.* 2007;14(4):1295-304.
11. Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, Creech S, Figlin RA, Dutcher JP, et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol.* 2003;21(16):3133-40.

12. de Lastours V, LeGoff J, Brière J, Agbalika F, Boulet T, Lévy Y, et al. Lymphoma and Epstein-Barr virus DNA in blood during interleukin-2 therapy in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: a substudy of the ANRS 119 trial. *HIV Med.* 2014;15(1):23-9.
13. De Paoli P, Bortolin MT, Zanussi S, Monzoni A, Pratesi C, Giacca M. Changes in thymic function in HIV-positive patients treated with highly active antiretroviral therapy and interleukin-2. *Clin Exp Immunol.* 2001;125(3):440-6.
14. De Paoli P, Zanussi S, Caggiari L, Bortolin MT, D'Andrea M, Simonelli C, et al. Kinetics of lymphokine production in HIV+ patients treated with highly active antiretroviral therapy and interleukin 2. *J Clin Immunol.* 1999;19(5):317-25.
15. De Stefani A, Forni G, Ragona R, Cavallo G, Bussi M, Usai A, et al. Improved survival with perilymphatic interleukin 2 in patients with resectable squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Cancer.* 2002;95(1):90-7.
16. Deehan DJ, Heys SD, Ashby J, Eremin O. Interleukin-2 (IL-2) augments host cellular immune reactivity in the perioperative period in patients with malignant disease. *Eur J Surg Oncol.* 1995;21(1):16-22.
17. Deehan DJ, Heys SD, Simpson W, Broom J, McMillan DN, Eremin O. Modulation of the cytokine and acute-phase response to major surgery by recombinant interleukin-2. *British Journal of Surgery.* 2005;82(1):86-90.
18. Delaugerre C, Goullain K, Tubiana R, Carcelain G, Marcelin AG, Chouquet C, et al. Increase of HIV-1 pro-viral DNA per million peripheral blood mononuclear cells in patients with advanced HIV disease (CD4<200 cells/mm³) receiving interleukin 2 combined with HAART versus HAART alone (ANRS-082 trial). *Antivir Ther.* 2003;8(3):233-7.
19. Dybul M, Hidalgo B, Chun TW, Belson M, Migueles SA, Justement JS, et al. Pilot study of the effects of intermittent interleukin-2 on human immunodeficiency virus (HIV)-specific immune responses in patients treated during recently acquired HIV infection. *J Infect Dis.* 2002;185(1):61-8.
20. Eastman ME, Khorsand M, Maki DG, Williams EC, Kim K, Sondel PM, et al. Central venous device-related infection and thrombosis in patients treated with moderate dose continuous-infusion interleukin-2. *Cancer.* 2001;91(4):806-14.
21. Emery S, Abrams DI, Cooper DA, Darbyshire JH, Lane HC, Lundgren JD, et al. The evaluation of subcutaneous proleukin (interleukin-2) in a randomized international trial: rationale, design, and methods of ESPRIT. *Control Clin Trials.* 2002;23(2):198-220.
22. Escobar A, López M, Serrano A, Ramirez M, Pérez C, Aguirre A, et al. Dendritic cell immunizations alone or combined with low doses of interleukin-2 induce specific immune responses in melanoma patients. *Clin Exp Immunol.* 2005;142(3):555-68.
23. Grady C, Anderson R, Chase GA. Fatigue in HIV-infected men receiving investigational interleukin-2. *Nurs Res.* 1998;47(4):227-34.
24. Hartemann A, Bensimon G, Payan CA, Jacqueminet S, Bourron O, Nicolas N, et al. Low-dose interleukin 2 in patients with type 1 diabetes: a phase 1/2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(4):295-305.
25. Henry K, Katzenstein D, Cherng DW, Valdez H, Powderly W, Vargas MB, et al. A pilot study evaluating time to CD4 T-cell count <350 cells/mm³ after treatment interruption following antiretroviral therapy +/- interleukin 2: results of ACTG A5102. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42(2):140-8.

26. Johnson JL, Ssekasanvu E, Okwera A, Mayanja H, Hirsch CS, Nakibali JG, et al. Randomized trial of adjunctive interleukin-2 in adults with pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(2):185-91.
27. Jungers P, Devillier P, Salomon H, Cerisier JE, Courouce AM. Randomised placebo-controlled trial of recombinant interleukin-2 in chronic uraemic patients who are non-responders to hepatitis B vaccine. *Lancet.* 1994;344(8926):856-7.
28. Kilby JM, Bucy RP, Mildvan D, Fischl M, Santana-Bagur J, Lennox J, et al. A randomized, partially blinded phase 2 trial of antiretroviral therapy, HIV-specific immunizations, and interleukin-2 cycles to promote efficient control of viral replication (ACTG A5024). *J Infect Dis.* 2006;194(12):1672-6.
29. Lalezari JP, Beal JA, Ruane PJ, Cohen CJ, Jacobson EL, Sundin D, et al. Low-dose daily subcutaneous interleukin-2 in combination with highly active antiretroviral therapy in HIV+ patients: a randomized controlled trial. *HIV Clin Trials.* 2000;1(3):1-15.
30. Levy Y, Capitant C, Houhou S, Carriere I, Viard JP, Goujard C, et al. Comparison of subcutaneous and intravenous interleukin-2 in asymptomatic HIV-1 infection: a randomised controlled trial. *The Lancet.* 1999;353(9168):1923-9.
31. Lévy Y, Gahéry-Ségard H, Durier C, Lascaux AS, Goujard C, Meiffrédy V, et al. Immunological and virological efficacy of a therapeutic immunization combined with interleukin-2 in chronically HIV-1 infected patients. *Aids.* 2005;19(3):279-86.
32. Li Y, Zhou L, Sun B, Li X, Duan K, Wu Y, et al. Interleukin-2 administration after modified radical mastectomy in breast cancer therapy increases peripheral regulatory T cells. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(5):7816-22.
33. Losso MH, Belloso WH, Emery S, Benetucci JA, Cahn PE, Lasala MC, et al. A randomized, controlled, phase II trial comparing escalating doses of subcutaneous interleukin-2 plus antiretrovirals versus antiretrovirals alone in human immunodeficiency virus-infected patients with CD4+ cell counts $\geq 350/\text{mm}^3$. *J Infect Dis.* 2000;181(5):1614-21.
34. Mantovani G, Gebbia V, Airoidi M, Bumma C, Contu P, Bianchi A, et al. Neo-adjuvant chemo-(immuno-)therapy of advanced squamous-cell head and neck carcinoma: a multicenter, phase III, randomized study comparing cisplatin + 5-fluorouracil (5-FU) with cisplatin + 5-FU + recombinant interleukin 2. *Cancer Immunol Immunother.* 1998;47(3):149-56.
35. Marchetti G, Meroni L, Molteni C, Bandera A, Franzetti F, Galli M, et al. Interleukin-2 immunotherapy exerts a differential effect on CD4 and CD8 T cell dynamics. *Aids.* 2004;18(2):211-6.
36. Marchetti G, Meroni L, Varchetta S, Terzieva V, Bandera A, Manganaro D, et al. Low-dose prolonged intermittent interleukin-2 adjuvant therapy: results of a randomized trial among human immunodeficiency virus-positive patients with advanced immune impairment. *J Infect Dis.* 2002;186(5):606-16.
37. Markowitz N, Bebchuk JD, Abrams DI. Nadir CD4+ T cell count predicts response to subcutaneous recombinant interleukin-2. *Clin Infect Dis.* 2003;37(8):e115-20.
38. Martin BK, Wu AW, Gelman R, Mitsuyasu RT. Quality of life in a clinical trial of highly active antiretroviral therapy alone or with intravenous or subcutaneous interleukin-2 administration. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40(4):428-33.

39. Martinez-Mariño B, Shiboski S, Hecht FM, Kahn JO, Levy JA. Interleukin-2 therapy restores CD8 cell non-cytotoxic anti-HIV responses in primary infection subjects receiving HAART. *Aids*. 2004;18(15):1991-9.
40. Michaëlsson J, Long BR, Loo CP, Lanier LL, Spotts G, Hecht FM, et al. Immune Reconstitution of CD56dim NK Cells in Individuals with Primary HIV-1 Infection Treated with Interleukin-2. *The Journal of Infectious Diseases*. 2008;197(1):117-25.
41. Mitsuyasu R, Gelman R, Cherng DW, Landay A, Fahey J, Reichman R, et al. The Virologic, Immunologic, and Clinical Effects of Interleukin 2 With Potent Antiretroviral Therapy in Patients With Moderately Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection: A Randomized Controlled Clinical Trial—AIDS Clinical Trials Group 328. *Archives of Internal Medicine*. 2007;167(6):597-605.
42. Molina JM, Levy Y, Fournier I, Hamonic S, Bentata M, Beck-Wirth G, et al. Interleukin-2 before antiretroviral therapy in patients with HIV infection: a randomized trial (ANRS 119). *J Infect Dis*. 2009;200(2):206-15.
43. Nichols PH, Ramsden CW, Ward U, Trejdosiewicz LK, Ambrose NS, Primrose JN. Peri-operative modulation of cellular immunity in patients with colorectal cancer. *Clin Exp Immunol*. 1993;94(1):4-10.
44. Nicholson S, Guile K, John J, Clarke IA, Diffley J, Donnellan P, et al. A randomized phase II trial of SRL172 (*Mycobacterium vaccae*) +/- low-dose interleukin-2 in the treatment of metastatic malignant melanoma. *Melanoma Res*. 2003;13(4):389-93.
45. Passalacqua R, Caminiti C, Buti S, Porta C, Camisa R, Braglia L, et al. Adjuvant low-dose interleukin-2 (IL-2) plus interferon- α (IFN- α) in operable renal cell carcinoma (RCC): a phase III, randomized, multicentre trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (GOIRC). *J Immunother*. 2014;37(9):440-7.
46. Perillo A, Pierelli L, Battaglia A, Salerno MG, Rutella S, Cortesi E, et al. Administration of low-dose interleukin-2 plus G-CSF/EPO early after autologous PBSC transplantation: effects on immune recovery and NK activity in a prospective study in women with breast and ovarian cancer. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30(9):571-8.
47. Pett SL, Wand H, Law MG, Arduino R, Lopez JC, Knysz B, et al. Evaluation of Subcutaneous Proleukin (interleukin-2) in a Randomized International Trial (ESPRIT): geographical and gender differences in the baseline characteristics of participants. *HIV Clin Trials*. 2006;7(2):70-85.
48. Porter BO, Shen J, Kovacs JA, Davey RT, Rehm C, Lozier J, et al. Interleukin-2 cycling causes transient increases in high-sensitivity C-reactive protein and D-dimer that are not associated with plasma HIV-RNA levels. *Aids*. 2009;23(15):2015-9.
49. Procopio G, Verzoni E, Bracarda S, Ricci S, Sacco C, Ridolfi L, et al. Sorafenib with interleukin-2 vs sorafenib alone in metastatic renal cell carcinoma: the ROSORC trial. *Br J Cancer*. 2011;104(8):1256-61.
50. Procopio G, Verzoni E, Bracarda S, Ricci S, Sacco C, Ridolfi L, et al. Overall survival for sorafenib plus interleukin-2 compared with sorafenib alone in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): final results of the ROSORC trial. *Ann Oncol*. 2013;24(12):2967-71.
51. Raab C, Weidmann E, Schmidt A, Bergmann L, Badenhop K, Usadel KH, et al. The effects of interleukin-2 treatment on endothelin and the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(1):37-44.

52. Ridolfi L, Bertetto O, Santo A, Naglieri E, Lopez M, Recchia F, et al. Chemotherapy with or without low-dose interleukin-2 in advanced non-small cell lung cancer: results from a phase III randomized multicentric trial. *Int J Oncol.* 2011;39(4):1011-7.
53. Ruxrungtham K, Suwanagool S, Tavel JA, Chuenyam M, Kroon E, Ubolyam S, et al. A randomized, controlled 24-week study of intermittent subcutaneous interleukin-2 in HIV-1 infected patients in Thailand. *Aids.* 2000;14(16):2509-13.
54. Schmittel A, Keilholz U, Max R, Thiel E, Scheibenbogen C. Induction of tyrosinase-reactive T cells by treatment with dacarbazine, cisplatin, interferon-alpha +/- interleukin-2 in patients with metastatic melanoma. *Int J Cancer.* 1999;80(1):39-43.
55. Shen H, Min R, Tan Q, Xie W, Wang H, Pan H, et al. The beneficial effects of adjunctive recombinant human interleukin-2 for multidrug resistant tuberculosis. *Arch Med Sci.* 2015;11(3):584-90.
56. Smith KA, Andjelic S, Popmihajlov Z, Kelly-Rossini L, Sass A, Lesser M, et al. Immunotherapy with canarypox vaccine and interleukin-2 for HIV-1 infection: termination of a randomized trial. *PLoS Clin Trials.* 2007;2(1):e5.
57. Stapleton JT, Chaloner K, Zhang J, Klinzman D, Souza IE, Xiang J, et al. GBV-C viremia is associated with reduced CD4 expansion in HIV-infected people receiving HAART and interleukin-2 therapy. *Aids.* 2009;23(5):605-10.
58. Tavel JA, Sereti I, Walker RE, Hahn B, Kovacs JA, Jagannatha S, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of intermittent administration of interleukin-2 and prednisone in subjects infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis.* 2003;188(4):531-6.
59. Thibault V, Delaugerre C, Calvez V, Costagliola D, Tubiana R, Katlama C. Interleukin 2 treatment does not modify hepatitis B or C replication in human immunodeficiency virus-infected patients: results from a randomized control trial. *Hepatology.* 2002;35(1):238-9.
60. Valdez H, Mitsuyasu R, Landay A, Sevin AD, Chan ES, Spritzler J, et al. Interleukin-2 Increases CD4+ lymphocyte numbers but does not enhance responses to immunization: results of A5046s. *J Infect Dis.* 2003;187(2):320-5.
61. Viard JP, Fagard C, Chaix ML, Rouzioux C, Bouteloup V, Bentata M, et al. Immunological success is predicted by enfuvirtide but not interleukin-2 therapy in immunodepressed patients. *Aids.* 2009;23(11):1383-8.
62. Vogler MA, Teppler H, Gelman R, Valentine F, Lederman MM, Pomerantz RJ, et al. Daily low-dose subcutaneous interleukin-2 added to single- or dual-nucleoside therapy in HIV infection does not protect against CD4+ T-cell decline or improve other indices of immune function: results of a randomized controlled clinical trial (ACTG 248). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;36(1):576-87.
63. Walker LG, Wesnes KP, Heys SD, Walker MB, Lolley J, Eremin O. The cognitive effects of recombinant interleukin-2 (rIL-2) therapy: a controlled clinical trial using computerised assessments. *Eur J Cancer.* 1996;32a(13):2275-83.
64. Woodson EM, Chianese-Bullock KA, Wiernasz CJ, Bissonette EA, Grosh WW, Neese PY, et al. Assessment of the toxicities of systemic low-dose interleukin-2 administered in conjunction with a melanoma peptide vaccine. *J Immunother.* 2004;27(5):380-8.

Anhang

65. Zanussi S, Simonelli C, Bortolin MT, D'Andrea M, Crepaldi C, Vaccher E, et al. Immunological changes in peripheral blood and in lymphoid tissue after treatment of HIV-infected subjects with highly active anti-retroviral therapy (HAART) or HAART + IL-2. *Clin Exp Immunol.* 1999;116(3):486-92.

9 Danksagung

Hier an dieser Stelle möchte ich mich bei allen beteiligten Personen für die vielfältig erfahrene Hilfe auf meinem Weg zur Erarbeitung dieser Dissertation bedanken.

Bedanken möchte ich mich bei dem gesamten Team des Centrum für Thrombose und Hämostase der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz für den wesentlichen Beitrag zur Ermöglichung dieser Forschungsarbeit.

Für die inhaltliche Ausrichtung und vielfältige Unterstützung möchte ich meinem Doktorvater, der mir dieses Thema überlassen und mich bei der Datenerhebung unterstützt hat, bedanken. Für die zahlreichen konstruktiven Anregungen und die Begleitung der Dissertation mit großem Engagement, bedanke ich mich herzlich.

Mein besonderer Dank gilt meinen Betreuern für die hervorragende Betreuung meiner Doktorarbeit. Danken möchte ich ihnen für die Unterstützung bei der gesamten Durchführung dieser Arbeit, für wertvolle Hilfestellungen sowie die fachliche Expertise, ohne die meine Forschung in dieser Form nicht realisierbar gewesen wäre. Ferner möchte ich mich auch für die persönliche Ermutigung, das zugesprochene Vertrauen und die stetige Begleitung mit gutem Rat bedanken.

Im Rahmen der Ausarbeitung gilt mein Dank meinen Betreuern für die Unterstützung bei der Datenerhebung und Datenauswertung. Ich möchte mich für die stetige Hilfestellung in allen Forschungsfragen sowie der Ausarbeitung und dem erfolgreichen Abschluss dieser Dissertation besonders bedanken.

Mein besonderer Dank gilt neben vielen Freunden und Kommilitonen auch meiner Familie, meinen Eltern und meiner Schwester, die mich und meine Arbeit umfangreich unterstützt haben.

Abschließend möchte ich meiner Oma danken, ohne deren großzügige und unermüdliche Unterstützung das Studium und diese Arbeit nicht möglich gewesen wären. Ihr ist diese Dissertation gewidmet.