

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

**Prognostischer Stellenwert von Osteopontin für Patienten  
mit akuter Lungenembolie**

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

Vorgelegt von

Johannes Marius Dietmar Terporten  
aus Lüneburg

Mainz, 2019

Tag der Promotion:

08. Dezember 2020

**Die Inhalte dieser Arbeit wurden publiziert:**

Posterpräsentation am 11. April 2015, 81. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie:

*“Osteopontin – linking acute pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension?”* Anja Kaeberich, Johannes Terporten, Mathias Lutz, Gerd Hasenfuß, Stavros Konstantinides, Norbert Frey, Mark Rosenberg, Mareike Lankeit

## **Inhaltsverzeichnis**

I. Abkürzungsverzeichnis	S. 1 - 3
II. Tabellenverzeichnis	S. 4
III. Abbildungsverzeichnis	S. 5
IV. Einleitung und Ziel der Dissertation	S. 6 - 7
V. Literaturdiskussion	S. 8 - 31
VI. Patientenkollektiv und Methodik	S. 32 - 36
VII. Ergebnisse	S. 37 - 62
VIII. Diskussion	S. 63 - 69
IX. Zusammenfassung	S. 70 - 71
X. Literaturverzeichnis	S. 72 - 80
XI. Anhang	S. 81 - 96
XII. Danksagung	S. 97
XIII. Tabellarischer Lebenslauf	S. 98

## **I. Abkürzungsverzeichnis**

AUC – area under the curve, Fläche unter der Kurve

BMI – Body Mass Index

BNP – brain natriuretic peptide

cGMP – cyclic guanosine monophosphate, zyklisches Guanosinmonophosphat

CK – creatine kinase, Kreatinkinase

CO – cardiac output, Herzzeitvolumen

COPD – chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive  
Lungenerkrankung

CPR – cardiopulmonary resuscitation, Herz-Lungen-Wiederbelebung

CTEPH – Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

CTPA – Computertomographische Pulmonalisangiographie

EKG – Elektrokardiogramm

ELISA – Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

ESC – European Society of Cardiology, Europäische Gesellschaft für Kardiologie

FABP – fatty acid-binding protein

GDF-15 – growth-differentiation factor-15

GFR – Glomeruläre Filtrationsrate

Hb – Hämoglobin

H-FABP – Heart-type fatty acid-binding protein

HR – Hazard Ratio

Hs-TnT – Hochsensitives Troponin T

KHK – Koronare Herzerkrankung

LE – Lungenembolie

LV – Linker Ventrikel

LVEDD – Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter

MDCT – Multidetector computed tomography, Multidetektor Computertomographie

NMH – Niedermolekulares Heparin

NPW – Negativer prädiktiver Wert

NSTEMI – Non-ST-elevation myocardial infarction, Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt

NT-proBNP – N-terminal-pro brain natriuretic peptide, N-terminales-pro brain-natriuretisches Peptid

NYHA – New York Heart Association

OPN – Osteopontin

OR – Odds Ratio

PAPsys – pulmonary arterial systolic pressure, pulmonal arterieller Druck in der Systole

PCWP – Pulmonary capillary wedge pressure, pulmonalkapillärer Verschlussdruck

PEA – Pulmonale Endarteriektomie

PEITHO – Pulmonary Embolism Thrombolysis

PERGO – Pulmonary Embolism Registry Göttingen

PFO – Persistierendes Foramen ovale

PH – Pulmonale Hypertonie

PPW – Positiver prädiktiver Wert

pro-BNP – pro brain natriuretic peptide

PVR – Pulmonary vascular resistance, Pulmonaler Gefäßwiderstand

RCA – right coronary artery, rechte Herzkranzarterie

ROC – Receiver operating characteristic

RV – Rechter Ventrikel

RVEDD – Rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter

SaO<sub>2</sub> – Sauerstoffsättigung

SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography, Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie

Spiral-CT – Spiral-Computertomographie

STEMI – ST-elevation myocardial infarction, ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt

TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion

Trop I – Troponin I

Trop T – Troponin T

TVT – Tiefe Venenthrombose

VO<sub>2</sub> – Sauerstoffverbrauch

VTE – Venöse Thromboembolie

WHO – World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

ZVD – Zentral venöser Druck

ZVK – Zentraler Venenkatheter

## **II. Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1</b>	Prädisponierende Faktoren für LE
<b>Tabelle 2</b>	Klinische Symptomatik bei akuter Lungenembolie
<b>Tabelle 3</b>	Simplifizierter Wells-Score bzw. Genfer Score
<b>Tabelle 4</b>	Charakteristika der Studienpopulation
<b>Tabelle 5</b>	Baseline-Daten, dichotomisiert nach OPN
<b>Tabelle 6</b>	Symptomatik, dichotomisiert nach OPN
<b>Tabelle 7</b>	EKG-Veränderungen, dichotomisiert nach OPN
<b>Tabelle 8</b>	Laborparameter, dichotomisiert nach OPN
<b>Tabelle 9</b>	Komorbiditäten, dichotomisiert nach OPN
<b>Tabelle 10</b>	Qualitative echokardiographische Befunde, dichotomisiert nach OPN
<b>Tabelle 11</b>	Quantitative echokardiographische Befunde, dichotomisiert nach OPN
<b>Tabelle 12</b>	OPN-Konzentration bei Ereignis in Akutphase
<b>Tabelle 13</b>	Risikofaktoren im Hinblick auf den primären Endpunkt
<b>Tabelle 14</b>	Prognostische Performance im Hinblick auf den primären Endpunkt
<b>Tabelle 15</b>	Todesursachen
<b>Tabelle 16</b>	Prädiktoren für den sekundären Endpunkt
<b>Tabelle 17</b>	Prognostische Performance im Hinblick auf den sekundären Endpunkt
<b>Tabelle 18</b>	Charakteristika bei Diagnose einer CTEPH im Verlauf
<b>Tabelle 19</b>	Echokardiographische Parameter bei der Verlaufsuntersuchung bei Patienten mit CTEPH



### **III. Abbildungsverzeichnis**

- Abbildung 1** Schematische Darstellung der Struktur von OPN
- Abbildung 2** Pathophysiologie der myokardialen Dysfunktion bei akuter rechtsventrikulärer Druckbelastung
- Abbildung 3** Initiale Risikostratifizierung bei akuter Lungenembolie
- Abbildung 4** Klassifizierung nach Risikokategorie
- Abbildung 5** Verteilung der OPN-Konzentration bei Aufnahme
- Abbildung 6** Streudiagramm, Korrelation von OPN und NT-proBNP
- Abbildung 7** Streudiagramm, Korrelation von OPN und hs-TnT
- Abbildung 8** Streudiagramm, Korrelation von OPN und CRP
- Abbildung 9** Streudiagramm, Korrelation von OPN und TAPSE
- Abbildung 10** Streudiagramm, Korrelation von OPN und RVEDD
- Abbildung 11** Streudiagramm, Korrelation von OPN und syst. PA-Druck
- Abbildung 12** Boxplot, Verteilung der Osteopontin-Werte in Bezug auf den primären Endpunkt
- Abbildung 13** ROC-Kurve für OPN-Konzentrationen bei Aufnahme in Bezug auf den primären Endpunkt
- Abbildung 14** ROC-Kurve für OPN-Konzentrationen bei Aufnahme in Bezug auf den sekundären Endpunkt (Langzeitüberleben)
- Abbildung 15** Kaplan-Meier-Kurve für OPN-Konzentrationen bei Aufnahme in Bezug auf den sekundären Endpunkt (Langzeitüberleben)
- Abbildung 16** ROC-Kurve für OPN-Konzentrationen bei Aufnahme in Bezug auf den tertiären Endpunkt

#### **IV. Einleitung und Ziel der Dissertation**

Die akute Lungenembolie ist die mit der höchsten Morbidität und Mortalität assoziierte Entität der venösen Thromboembolie, welche die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung in den industrialisierten Nationen darstellt [1]. Die ausgeprägt heterogene Kurzzeitprognose von Patienten mit akuter Lungenembolie wird entscheidend durch das Vorliegen einer rechtsventrikulären Dysfunktion beeinflusst. Basierend auf diesem Erkenntnis empfehlen die europäischen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der akuten Lungenembolie die Durchführung einer erweiterten Risikostratifizierung von initial hämodynamisch stabilen Patienten u. a. anhand des Vorhandenseins von laborchemischen und bildgebenden Parametern einer rechtsventrikulären Dysfunktion oder Ischämie, um durch risiko-adaptierte diagnostische und therapeutische Strategien ein optimales Patientenmanagement zu ermöglichen [2]. Aktuell verfügbare laborchemische und bildgebende Biomarker besitzen jedoch auch in Kombination mit prognostisch relevanten klinischen Parametern keine ausreichende Spezifität und positiven prädiktiven Wert bzgl. der Prädiktion eines unvorteilhaften Kurzzeitverlaufes nach Lungenembolie, um Therapieentscheidungen bzgl. einer revaskularisierenden Therapie (systemische Thrombolyse) treffen zu können. Darüber hinaus stellt die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) eine potentiell lebensbedrohliche Langzeitfolge nach Lungenembolie dar, deren Inzidenz zwischen 0,1 und 9,1% nach symptomatischer Lungenembolie beziffert wird [3, 4]. Auf Grund bislang noch weitestgehend ungeklärter pathophysiologischer Zusammenhänge existieren zum aktuellen Zeitpunkt keinerlei Biomarker, welche das Risiko von Patienten mit akuter Lungenembolie bezüglich der Entwicklung einer CTEPH im Langzeitverlauf abzubilden vermögen. Osteopontin (OPN) – ein nicht-struktur-bildendes Protein der Extrazellulärmatrix sowie lösliches Zytokin – besitzt pleiotrope regulative Funktionen, u. a. im Rahmen von fibrotischem Organumbau, Inflammation und Angiogenese und wurde in verschiedenen Tiermodellen im Zusammenhang mit

der Regulation myokardialer Adaptation sowie myokardialen Remodellings beschrieben [5-9]. Erhöhte OPN-Plasmakonzentrationen wurden auch bei Patienten mit präkapillärer pulmonaler Hypertonie (u. a. Patienten mit CTEPH) in Assoziation mit dem Schweregrad der Erkrankung und hämodynamischen Parametern der rechtsventrikulären Funktion (mittlerer pulmonaler Druck (PAP) 45,5 mmHg) beschrieben und boten prognostischen Wert bezüglich des Langzeitüberlebens [10, 11].

Wir stellten die Hypothese auf, dass zirkulierende OPN-Plasmakonzentrationen mit dem Ausmaß der rechtsventrikulären Dysfunktion bei akuter Lungenembolie korrelieren. Neben der Evaluation von OPN als potenziellen Biomarker der akuten rechtsventrikulären Dysfunktion mit dem Ziel der verbesserten Identifikation von normotensiven Patienten mit Lungenembolie und gesteigertem Risiko für einen unvorteilhaften Kurzzeitverlauf, wurde OPN in der vorliegenden Promotionsarbeit auch im Hinblick auf seinen prädiktiven Wert bzgl. des Langzeitüberlebens und bzgl. des Nachweises einer CTEPH im Langzeitverlauf nach Lungenembolie untersucht. Daher bestand das Ziel dieser Arbeit darin, unter Einschluss von 351 Patienten mit gesicherter akuter Lungenembolie, die OPN-Plasmakonzentrationen bei Aufnahme sowie 6 Monate nach Indexereignis Lungenembolie mittels eines kommerziell verfügbaren Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) zu messen. Definierte Endpunkte dieser Studie waren Tod oder Lungenembolie-assoziierte Komplikationen innerhalb von 30 Tagen nach Lungenembolie (primärer Studienendpunkt), Tod jeglicher Ursache (sekundärer Studienendpunkt) und die Diagnose einer CTEPH im Langzeitverlauf (tertiärer Endpunkt) nach Lungenembolie.

## V. Literaturdiskussion

### 1. OPN

#### 1.1. Definition

Für OPN existieren in der Literatur verschiedene Bezeichnungen „44 kDa bone phosphoprotein, sialoprotein I, secreted phosphoprotein I (SPP1), 2ar, uropontin und early T-lymphocyte activation-1 (Eta-1)“. Die Erstentdeckung geht zurück auf die Isolation aus mineralisierter Knochenmatrix des Rindes [9, 12].

#### 1.2 Synthese, Vorkommen, Struktur und zelluläre Funktion

OPN gehört zur Familie der „small integrin binding ligand N-linked glycoproteins“ (SIBLING) [13] und wird von Osteoblasten, Osteoklasten, Makrophagen, T-Zellen, hämatopoetischen Zellen, Fibroblasten, Zellen der glatten Gefäßmuskulatur, Endothelzellen und Kardiomyozyten synthetisiert [14]. Strukturell ist OPN ein phosphoryliertes negativ geladenes bindendes Protein der extrazellulären Matrix, welches von einem „single copy gene“ (7 Exons, 8 kb Nukleotide) auf Chromosom 4q13 codiert wird [15]. Funktionell lässt sich OPN der Familie der „matricellular proteins“ zuordnen, unter anderem mit Thrombospondin (TSP)-1, -2, Osteonectin/SPARC, Tenascin-C (TN-C), TN-X, CCN, Periostin und Galectin [16]. Die Klasse der matricellulären Proteine zeichnet sich durch Interaktion mit Zelloberflächenproteinen, strukturellen Proteinen der extrazellulären Matrix und löslichen Faktoren (Zytokinen, Wachstumsfaktoren) aus [17]. Zur Gewährleistung vielfältiger Funktionen existieren mehrere Isoformen von OPN (OPN a, OPN b, OPN c). Die humanen OPN-Isoformen weisen gewebs- und stadienspezifische Funktionen und eigene Expressionsmuster auf. Darüber hinaus sind posttranslationale Modifikationen wie Glykosylierung, Phosphorylierung und Sulfatierung bekannt, wodurch der Funktionsumfang des ursprünglichen Proteins verändert und die Empfänglichkeit für einen proteolytischen Abbau von OPN ermöglicht wird [18]. Der

proteolytische Abbau durch Thrombin und andere Matrix-Metallo-Proteinasen (MMP2/-3/-7/-9/-12) verändert in zusätzlichem Maße die biologische Aktivität von OPN zur Adhäsion [19]. Auf molekularer Ebene bietet OPN zwischen den verschiedenen Spezies hochkonservierte, funktionelle Domänen auf, zum Beispiel die (RGD)-Domäne, welche mit den Zelloberflächenintegriren  $\alpha\beta3$ ,  $\alpha\beta1$ ,  $\alpha\beta5$  und  $\alpha8\beta1$  interagiert, die(SVYGLR)-Domäne, die mit  $\alpha9\beta1$ ,  $\alpha4\beta7$  and  $\alpha\beta1$  interagiert und die ELVTDFTDLPAT-Domäne, welche an  $\alpha4\beta1$  bindet [19]. Des Weiteren verfügt OPN über eine Calcium-Bindungsstelle und zwei Heparin-Bindungsstellen, welche den Kontakt mit strukturellen Komponenten der EZM erlauben [20-23], siehe auch Abbildung 1.

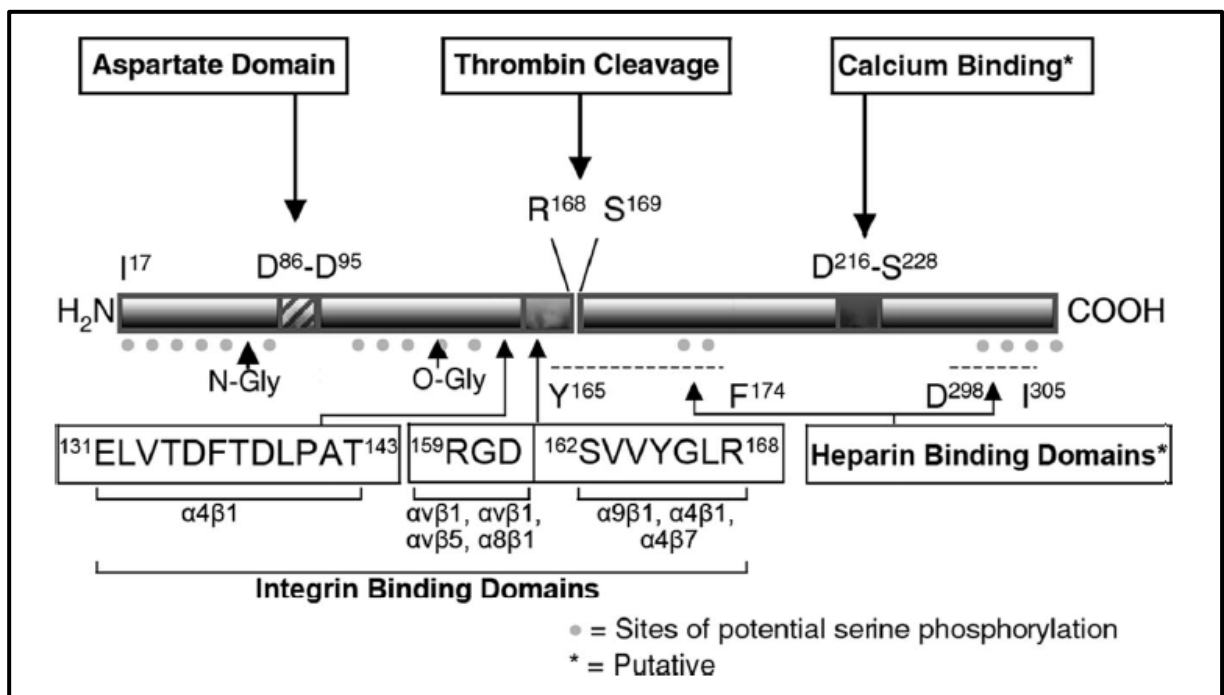


Abbildung 1, Schematische Darstellung der Struktur von OPN, modifiziert nach [9]

### 1.3 Pathophysiologische Bedeutung von Osteopontin für das myokardiale

#### Remodelling

Während OPN im gesunden kardialen Muskelgewebe nach heutiger Meinung allenfalls zu einem geringen Teil exprimiert wird, reagieren Kardiomyozyten unter

mechanischer Belastung (Drucküberbelastung wie Volumenüberbelastung) und Hypoxie mit einer gesteigerten Expression von OPN [5, 24].

OPN ist an der Aktivierung und Differenzierung von kardialen Myofibroblasten über einen "transforming growth factor 1 b" und Matrix-Metallo-Proteasen geleiteten Signalweg beteiligt [6]. Eine Nachlasterrhöhung, wie beispielsweise bei arterieller Hypertonie, führt zu einer hypertensiven Herzerkrankung mit erhöhten Plasma-Konzentrationen von OPN. OPN reguliert auch die Expression einer Lysyl-Oxidase und es besteht die Hypothese, dass OPN somit potentiell an der Entwicklung einer kardialen Fibrose beteiligt ist [25].

Zudem konnte dargelegt werden, dass in einem Tiermodell für pulmonal arterielle Hypertonie bei Drucküberlastung des rechten Ventrikels die Expression von Messenger-RNA für OPN ausgelöst wird [7]. Weiterhin vermittelt OPN im Mausmodell in alternden glatten Gefäßmuskelzellen ein Remodelling von pulmonalen Gefäßen [8]. OPN wurde auch als Biomarker der systolischen Herzinsuffizienz untersucht und korreliert mit dem Schweregrad nach NYHA-Klassifikation und dem Risiko zu versterben [26].

#### 1.4 OPN als Biomarker bei Patienten mit chronischer Rechtsherzbelastung, systemischer Inflammation und Nierenfunktionseinschränkung

Wie bereits oben beschrieben gibt es experimentelle Daten, welche OPN eine Funktion im kardialen Remodelling als Antwort auf biomechanischen Stress zuschreiben. Bei pulmonaler Hypertonie kommt es im Rahmen einer progredienten Obstruktion der Lungenarterien zu einer Belastung des rechten Ventrikels. Die Prognose von Patienten mit pulmonaler Hypertonie kann über die echokardiographische Bestimmung der rechtsventrikulären Funktion abgeschätzt werden [27]. Daher ermittelten Rosenberg et al. in einer Kohortenstudie von 71 Patienten mit pulmonaler Hypertonie den prognostischen Wert von OPN. Der mittels

Rechtsherzkatheteruntersuchung invasiv gemessene, mittlere pulmonale Druck (PAP) lag in dieser Kohorte bei 45,5 mmHg, der pulmonale kapilläre Verschlussdruck (PCWP) bei 13 mmHg und der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) bei 547 dyn. x s/cm<sup>5</sup>.

Die OPN-Werte wurden hierbei aus EDTA-Blut bestimmt. Patienten mit pulmonaler Hypertonie wiesen höhere OPN-Werte auf (n= 71, Median 849 ng/ml, IQR 659–1112 ng/ml, p<0,0001) als Patienten einer Kontrollgruppe ohne Herzerkrankung (n=40, Median 396 ng/ml, IQR 270–541 ng/ml) [11]. Gemäß Cox Proportional Hazards Regression, dichotomisiert zu einem Median von 844 ng/ml, war OPN ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität innerhalb von 24 Monaten (Hazard Ratio (HR) 5,8, 95% KI: 2,1–16,2 p = 0,006) [11].

Im Weiteren konnte dargelegt werden, dass OPN-Werte mit echokardiographischen Zeichen der Erweiterung und Funktion des rechten Ventrikels korrelierten. Hierbei galt für die Erweiterung des rechten Ventrikels ein Maßstab des basalen Durchmessers >42 mm im apikalen 4-Kammerblick (RVEDD). Die Diagnose einer rechtsventrikulären Dysfunktion wurde gestellt, wenn sowohl Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) als auch, die für die tissue Doppler–derived Tricuspid Annular Systolic Velocity (TASV oder S') ermittelten Werte, den Normwert (≥16 mm bzw. ≥10 cm/s) unterschritten [10]. OPN-Werte korrelierten mit dem rechtsventrikulären enddiastolischen Diameter (r=0,43, 95% KI: 0,21–0,61, p=0,000). Patienten mit rechtsventrikulärer Erweiterung (956 ng/ml vs. 628 ng/ml, p=0,0005) und Dysfunktion (1108 ng/ml vs. 792 ng/ml, p=0,02) hatten höhere OPN-Konzentrationen als Patienten ohne diese Einschränkung. Ein Wert >694,2 ng/ml (optimaler Grenzwert) war mit einer rechtsventrikulären Vergrößerung verknüpft, die Sensitivität war 85% und die Spezifität war 61% (Area under the curve (AUC) 0,76, 95% KI: 0,63–0,88, p=0,0005) [10]. Zudem ermittelten die Autoren einen Grenzwert von 836 ng/ml mit einer Sensitivität von 84% und einer Spezifität von 65% zur Detektion einer

rechtsventrikulären Dysfunktion (AUC 0,78 95% KI: 0,67–0,89,  $p < 0,01$ ). OPN fungiert auch als Marker einer Tumorentwicklung und ist beteiligt an der Pathogenese vieler chronischer inflammatorischer Erkrankungen [28]. OPN ist assoziiert mit der Pathogenese des Nierenversagens vieler Nierenerkrankungen [29].

## **2. Akute Lungenembolie**

### **2.1 Definition und Epidemiologie**

Die akute Lungenembolie ist definiert als ein akuter Verschluss einer oder mehrerer Lungenarterien durch Einschwemmung eines venösen Thrombus. Die venöse Thromboembolie (VTE), welche die Entitäten der akuten Lungenembolie und der tiefen Beinvenenthrombose (TVT) umfasst, stellt mit einer jährlichen Inzidenz von 100 – 200 Fällen pro 100.000 Einwohnern die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung in industrialisierten Nationen dar [30]. Aufgrund dieser hiermit assoziierten Morbidität und Mortalität stellt das Erkrankungsbild der VTE einen erheblichen sozioökonomischen und gesundheitspolitischen Faktor dar. Ungefähr ein Drittel aller Patienten mit VTE präsentiert sich mit einer akuten Lungenembolie mit oder ohne begleitende TVT, wobei das Vorliegen einer Lungenembolie mit dem größten Anteil an VTE-assoziierten Hospitalisationen und Todesfällen einher geht. Die Mortalitätsrate bei unselektierten Patienten mit akuter Lungenembolie wird mit bis zu 5 – 15% beziffert und epidemiologische Modelle kalkulierten jährlich 370.000 Lungenembolie assoziierte Todesfälle in Europa (bezogen auf eine Population von 310,4 Millionen in 6 europäischen Ländern) [30, 31].

### **2.2 Prädisponierende Faktoren**

Wenn die Pathophysiologie der Lungenembolie erörtert werden soll, muss die von Rudolf Virchow postulierte Trias für die Entstehung einer Thrombose aus „Hyperkoagulabilität, Stase und Endothelschädigung“ genannt werden [32]. Für viele



Faktoren, die im Zusammenhang mit dieser Trias stehen, konnte nachgewiesen werden, dass sie prädisponierend für die Entwicklung einer Lungenembolie sind. Die folgende Tabelle 1 listet nachgewiesene Faktoren auf.

<b>Stark prädisponierende Faktoren (ca. 10-fache assoziierte Risikoerhöhung)</b>
Fraktur der unteren Extremität
Hospitalisierung bei Herzinsuffizienz oder Vorhofflimmern/-flattern (innerhalb der vorangegangenen 3 Monate)
Hüft-/Kniegelenkersatz
Trauma
Myokardinfarkt (innerhalb der vorherigen 3 Monate)
Rückenmarksverletzung
Zustand nach venöser Thromboembolie
<b>Moderat prädisponierende Faktoren (ca. 2–9-fache assoziierte Risikoerhöhung)</b>
Arthroskopische Knieoperation
Autoimmunerkrankungen
Bluttransfusion
Zentralvenöser Katheter
Chemotherapie
Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz
Erythropoese-stimulierende Substanzen
Hormonersatztherapie
In-vitro-Fertilisation
Infektion
entzündliche Darmerkrankung
Malignome (insbesondere metastasiert)
paralytischer Apoplex
Postpartal-Periode
oberflächliche Venenthrombose
Thrombophilie
<b>Schwach prädisponierende Faktoren (&lt;2-fache assoziierte Risikoerhöhung)</b>
Bettruhe (>3 Tage)
Diabetes mellitus
Arterielle Hypertonie

<b>Schwach prädisponierende Faktoren (&lt;2-fache assoziierte Risikoerhöhung)</b>
Immobilisierung (sitzende Haltung)
höheres Alter
Adipositas
Schwangerschaft
Varikosis

Tabelle 1, prädisponierende Faktoren für LE, adaptiert nach [2]

Insgesamt wird die Entstehung einer venösen Thromboembolie heute als Interaktion von entweder zeitlich permanenten oder lediglich temporären patientenbezogenen und situationsbedingten (erworbenen) Risikofaktoren angesehen. Auf der Seite der Risikofaktoren ist das Vorhandensein einer Krebserkrankung als einer der wichtigsten Risikofaktoren bekannt [33, 34]. Ebenso konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Bluttransfusionen oder Erythropoese-stimulierender Mittel zu einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien führt [35, 36]. Sweetland et al. weisen zudem der Durchführung einer Hormonersatztherapie in der Postmenopause ein Thromboserisiko zu. Dieses Risiko unterliegt einer Streuung, abhängig von der Rezeptur [37]. Weiterhin konnte der Einfluss einer Infektion auf die Entstehung einer tiefen Beinvenenthrombose und einer Lungenembolie (Atemwegsinfekte, HIV-Infektion, Harnwegsinfekte) belegt werden [36, 38, 39].

Das weitaus höchste Risiko für die Entwicklung einer Lungenembolie geht von Stase-assoziierten Faktoren aus. Eine Fraktur der unteren Extremität, eine Rückenmarksverletzung, ein Myokardinfarkt, eine Herzinsuffizienz, ein Vorhofflimmern, ein Knie- und Hüftgelenkersatz, ein Polytrauma und eine vorherige Thromboembolie gehen für hospitalisierte Patienten mit einem erhöhten Thromboserisiko einher [40].

### 2.3 Pathophysiologie der Lungenembolie und Bedeutung des rechten Ventrikels für die Kurzzeitprognose

Das heute gültige pathophysiologische Modell der Entstehung einer Lungenembolie liegt die Einschwemmung von thrombotischem Material aus dem peripheren venösen Gefäßsystem zugrunde. Durch partielle bis komplette Verlegung einer oder mehrerer Pulmonalarterien kommt es konsekutiv zur Erhöhung des pulmonal-arteriellen Drucks. Parallel steigt der pulmonal-arterielle Druck auch durch eine hypoxisch bedingte Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Mechanismus) von Gefäßabschnitten distal der thromboembolischen Okklusion aufgrund lokaler Ausschüttung von vasokonstriktorisches Substanzen wie Serotonin und Thromboxan A<sub>2</sub> weiter an. Dies bedingt eine Erhöhung der Nachlast des rechten Ventrikels mit Steigerung des Sauerstoffbedarfes des rechtsventrikulären Myokards, sodass sich eine rechtsventrikuläre Bedarfs-Ischämie manifestieren kann. Die akuten adaptiven Kapazitäten des rechten Ventrikels sind physiologisch bedingt limitiert. Ein akutes Cor pulmonale ist gekennzeichnet durch eine inadäquate Aufrechterhaltung des rechtsventrikulären Auswurfes mit folgender Minderung der linksventrikulären Vorlast und sukzessiver Minderung des linksventrikulären Schlagvolumens. Zusätzlich führt ein akut drucküberlasteter, dilatierter rechter Ventrikel zu einer Verdrängung des interventrikulären Septums zur linken Seite mit weiterer Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion und konsekutiver systemischer Minderperfusion sowie gegebenenfalls Manifestation eines kardiogenen Schocks. Diese Situation wird durch einen alveolären Kollaps verschärft, indem eine Konzentrationsminderung des Surfactant-Faktors der betroffenen Alveolen eintritt. Diese Gesamtkonstellation ergibt eine erniedrigte Gasaustausch-Fläche und eine gesteigerte Totraum-Ventilation, welche klinisch als Hypoxämie in Erscheinung tritt und mittels Hyperventilation respiratorisch beantwortet wird. In der Folge manifestiert sich eine Hypokapnie [41, 42].

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Kurzzeitprognose von Patienten mit Lungenembolie entscheidend von der Funktion des rechten Ventrikels determiniert wird [43, 44]. Diese Interaktion wird in Abbildung 2 zusammengefasst.

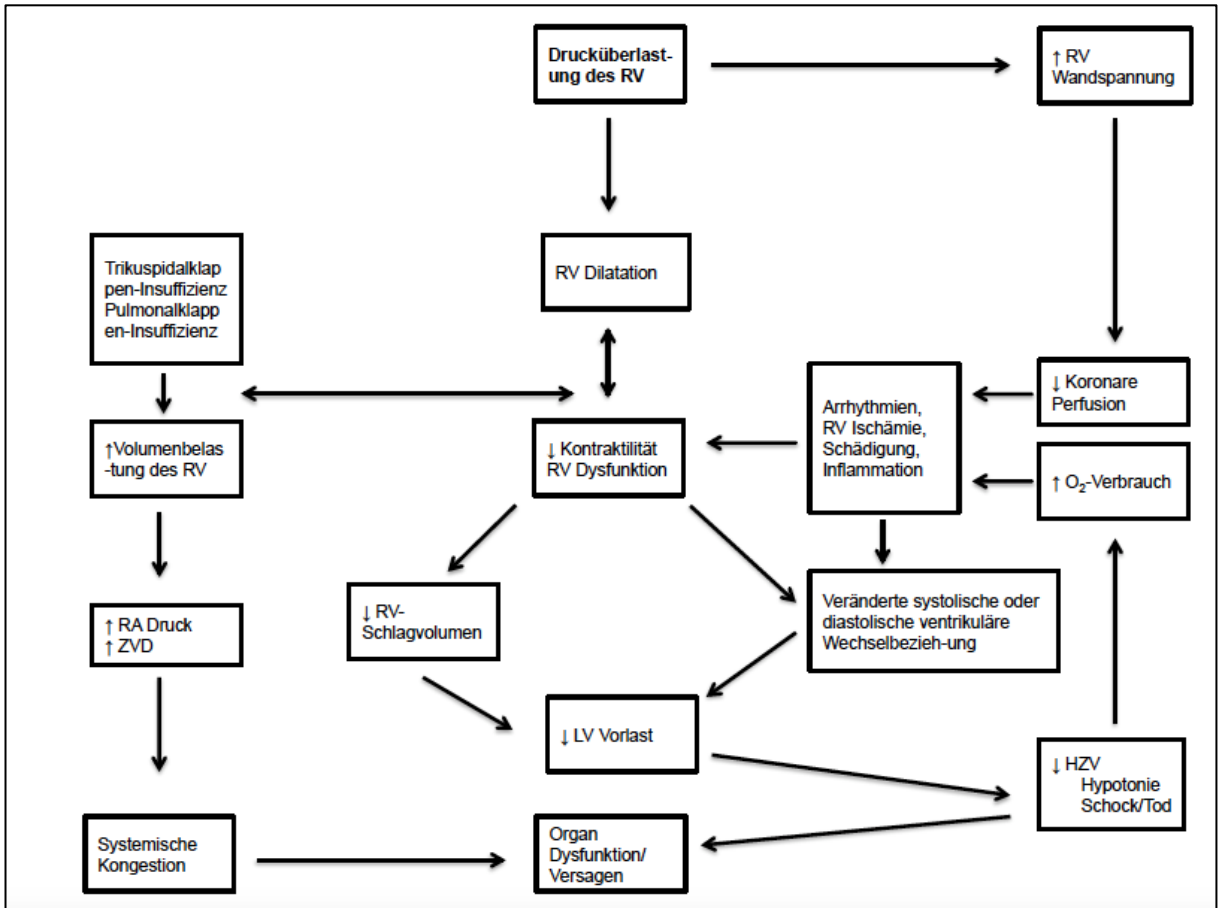


Abbildung 2, Pathophysiologie der myokardialen Dysfunktion bei akuter rechtsventrikulärer Druckbelastung, modifiziert nach [42]

#### 2.4 Initiale Risikostratifizierung und Symptomatik

Aufgrund der geringen Aussagekraft einzelner klinischer Parameter wurden für Patienten mit Lungenembolie einige Kombinationsmodelle entwickelt, um die Aussagekraft zu verbessern und die klinische Beurteilung zu standardisieren. Patienten mit akuter Lungenembolie werden nach Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology) initial in Abhängigkeit des Auftretens von hämodynamischer Instabilität in eine Hochrisiko- und eine Nicht-

Hochrisiko-Gruppe eingeordnet (siehe Abbildung 3). Diese Fixierung beruht auf einer entsprechend unterschiedlichen Kurzzeitprognose (30-Tages-Mortalität) und stationären Sterblichkeit. Demnach wird das Patientenkollektiv mit Lungenembolie nach dem individuell sehr unterschiedlichen Risiko unter Berücksichtigung schwerer Lungenembolie-assoziiierter Komplikationen und der 30-Tages-Mortalität stratifiziert. Diese Risikostratifizierung ermöglicht an das Risiko angepasste diagnostische und therapeutische Strategien.

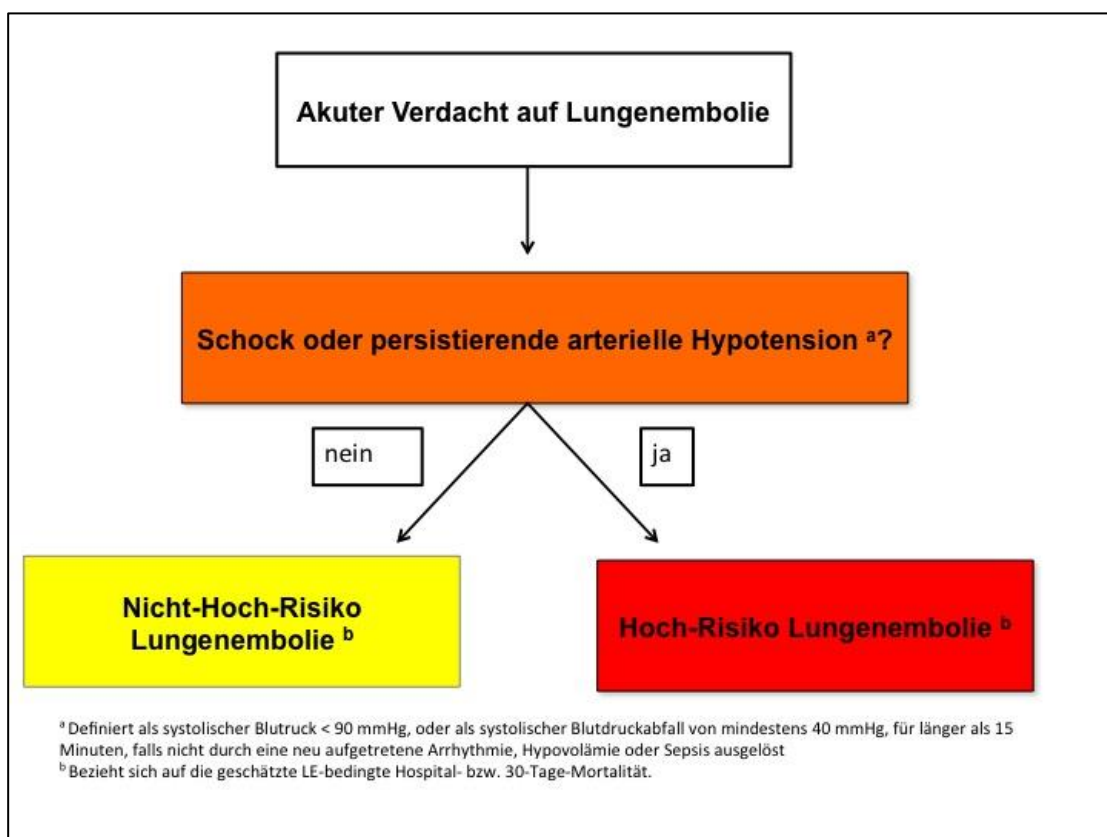


Abbildung 3, Initiale Risikostratifizierung bei akuter Lungenembolie, modifiziert nach [2]

Das Spektrum der klinischen Manifestationen der akuten Lungenembolie reicht von klinisch stummen thromboembolischen Ereignissen bis hin zum fulminanten Rechtsherzversagen. Die insgesamt unspezifischen klinischen Zeichen und Symptome einer Lungenembolie (Tabelle 2) [45-48] führen nicht selten zu einer

verzögerten Diagnosestellung und insgesamt zu einer Unterschätzung der wahren Inzidenz der Erkrankung.

<b>Symptom</b>	<b>Lungenembolie bestätigt</b>	<b>Lungenembolie nicht bestätigt</b>
Ruhe-Dyspnoe	50%	51%
Pleuritischer Brustschmerz	39%	28%
Husten	23%	23%
Substernaler Brustschmerz	15%	17%
Fieber	10%	10%
Hämoptysen	8%	4%
Synkope	6%	6%
Einseitiger Beinschmerz	6%	5%
Zeichen der tiefen Beinvenenthrombose	24%	18%

Tabelle 2, Klinische Symptomatik bei akuter Lungenembolie, modifiziert nach [2, 47]

In Bezug auf das initial klinisch heterogene Bild und die heterogene Prognose von Patienten mit Lungenembolie sind objektive Tests zur Diagnosestellung der Lungenembolie unabdingbar.

## 2.5 Risiko-adaptierte Diagnoseverfahren

An die initiale klinische Risikostratifizierung sollte sich umgehend eine apparative Sicherung der Diagnose Lungenembolie anschließen. Für die Hochrisiko-Gruppe wird empfohlen, eine Multidetektor Computertomographie durchführen zu lassen. In dieser imponieren Thromben als Kontrastmittelaussparungen. Ist eine solche Untersuchung, dem kritisch kranken Patienten nicht zuzumuten oder ist sie nicht verfügbar, kann der Nachweis mittels transthorakaler Echokardiographie erfolgen [2]. In diesem Zusammenhang sprechen mobile Thromben im rechten Herzen sowie Anzeichen der rechtsventrikulären Dysfunktion für das Vorliegen einer Lungenembolie [49]. Weiterhin kann die Darstellung von Thromben in den Pulmonalarterien durch eine transösophageale Echokardiographie gelingen [50, 51]. In der Vergangenheit wurde eine Pulmonalis-Angiographie zur Diagnose einer Lungenembolie eingesetzt. Die Ventilations-Perfusion-Szintigraphie, eine hämodynamische Stabilität vorausgesetzt, stellt das diagnostische Verfahren der Wahl bei hyperthyreoter Stoffwechsellage, hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion und Kontrastmittelallergie dar.

Im Gegensatz zur Hochrisiko-Lungenembolie lässt die klinische Symptomatik einer Nicht-Hochrisiko-Lungenembolie Raum für viele Differentialdiagnosen und umfasst mehrere diagnostische Schritte. Zunächst sollte die klinische Wahrscheinlichkeit mittels eines klinischen Vorhersage-Scores erhoben werden. Die bekanntesten und am besten validierten Instrumente hierzu sind der Wells-Score und der Genfer-Score (siehe Tabelle 3), welche jeweils in originaler und simplifizierter Variante vorliegen und die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer akuten Lungenembolie entweder 3-dimensional (hohes, moderates und niedriges Risiko) oder 2-dimensional (Lungenembolie wahrscheinlich/unwahrscheinlich) abschätzen können [52-55]

<b>Simplifizierter Wells Score</b>		<b>Simplifizierter Genfer Score</b>	
Parameter	Punkte	Parameter	Punkte
Aktive Krebserkrankung	1	Aktive Krebserkrankung	1
Vorherige VTE (TVT/LE)	1	Vorherige VTE (TVT/LE)	1
Alternative Diagnose weniger wahrscheinlich als Lungenembolie	1	Unilaterales Beinödem oder Schmerz bei Palpation des tiefen Venensystems eines Beines	1
Hämoptysen	1	Hämoptysen	1
Operation oder Immobilisierung innerhalb der letzten 4 Wochen	1	Operation oder Fraktur innerhalb des letzten Monats	1
Herzfrequenz $\geq 100$ /min	1	Alter >65 Jahre	1
Klinische Zeichen einer TVT	1	Herzfrequenz 74- 94/min,	1
		$\geq 95$ /min	2
		Unilateraler Schmerz der unteren Extremität	1
<b>Klinische Wahrscheinlichkeit</b>			
3-dimensional			
Gering	n.z.	Gering	0–1
Intermediär	n.z.	Intermediär	2–4
Hoch	n.z.	Hoch	$\geq 5$



<b>Klinische</b>			
<b>Wahrscheinlichkeit</b>			
2-dimensional			
LE wahrscheinlich	≥2	LE wahrscheinlich	≥3
LE unwahrscheinlich	0–1	LE unwahrscheinlich	0–2

Tabelle 3, simplifizierter Wells-Score bzw. Genfer Score, n.z. nicht zutreffend, modifiziert nach [2, 52, 55]

Stellt sich im Vorhersage-Score eine hohe klinische Wahrscheinlichkeit heraus, so ist der nächste diagnostische Schritt eine CT-Angiographie zur Diagnosebestätigung. Nach Erfassung einer niedrigen bis mittleren klinischen Wahrscheinlichkeit wird die Bestimmung von D-Dimeren angeraten. Werte oberhalb des etablierten Grenzwerts von 500 µg/l gelten als positiv. Sie legen die Durchführung einer Multidetektor Computertomographie nahe. Negative D-Dimere bieten bei niedriger bis mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit eine ausreichende Sensitivität und einen guten positiven prädiktiven Wert zum Ausschluss einer Lungenembolie. Des Weiteren reicht im Falle relativer Kontraindikationen für eine Computertomographie (Schwangerschaft, Kontrastmittelallergie, Niereninsuffizienz) lediglich der Nachweis einer proximalen Beinvenenthrombose mittels Kompressionsultraschall bei Lungenembolie-typischer Klinik zur Diagnosestellung [56-58].

Das Risiko von Patienten mit Nicht-Hochrisiko Lungenembolie wird zunächst weiter anhand klinischer Scores wie dem Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) oder dem simplifizierten Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) stratifiziert [59]. Ein Befund von weniger als 86 Punkten (PESI Klasse I – II) bzw. ein Punktwert von 0 (sPESI) wird als Niedrigrisiko-Lungenembolie eingestuft. Diese Risikokategorie ist mit einem Sterblichkeitsrisiko von 0 – 3,5% assoziiert.

Das Risiko von hämodynamisch stabilen Patienten mit PESI von ≥86 bzw. einem

sPESI  $\geq 1$  Punkten wird als intermediär beschrieben, je nach Ausprägung einer rechtsventrikulären Dysfunktion in der Bildgebung (Computertomographie oder transthorakale Echokardiographie (TTE)) oder dem laborchemischen Befund kardialer Biomarker. Das Risiko des Patienten ist intermediär-hoch, sollte sich sowohl im Labor eine Erhöhung der „Natriuretische Peptide“ (NT-proBNP, BNP) oder der „kardiale Troponine“ als auch in der Bildgebung Hinweise für eine rechtsventrikuläre Dysfunktion finden. Dementsprechend besteht ein intermediär-niedriges Risiko bei entweder positiven Biomarkern oder rechtsventrikulärer Dysfunktion in bildgebenden Verfahren (siehe Abbildung 4).

Klassifizierung der Patienten mit akuter Lungenembolie basierend auf dem frühen Mortalitätsrisiko

<b>Frühes Mortalitätsrisiko</b>	Risikoparameter und Scores			
	Schock oder Hypotension	PESI-Klasse III – V oder sPESI $\geq 1$ <sup>a</sup>	RV-Dysfunktion in der Bildgebung <sup>b</sup>	Kardiale Labormarker <sup>c</sup>
Hoch	+	(+) <sup>d</sup>	+	+
Intermediär-hoch	-	+	Beide positiv	
Intermediär-niedrig	-	+	Eins (oder keins positiv)	
Niedrig	-	-	Bestimmung optional, falls bestimmt beide negativ <sup>e</sup>	

a PESI-Klasse III und IV zeigen ein moderates bis sehr hohes 30-Tages-Mortalitätsrisiko an, ein sPESI  $\geq 1$  zeigt ein hohes 30-Tages Mortalitätsrisiko an.

b Echokardiographische Kriterien einer RV-Dysfunktion umfassen eine RV-Dilatation und/oder ein erhöhtes enddiastolisches RV/LV-Durchmesser-Verhältnis (in den

meisten Studien war hierfür der Grenzwert 0,9 oder 1,0), eine Hypokinesie der freien RV-Wand, eine erhöhte Geschwindigkeit des trikuspidalen Regurgationsjets, oder eine Kombination oben genannter Kriterien. In der computertomographischen (CT) Angiographie (4-Kammer Blick des Herzens) wird die RV-Dysfunktion als erhöhtes enddiastolisches RV-LV-Diameter-Verhältnis (Grenzwert von 0,9 oder 1,0) definiert.

c Marker der myokardialen Schädigung/Nekrose (z.B. erhöhte Plasmaspiegel des Troponin I oder T) oder der Herzinsuffizienz als Folge der (rechts)-ventrikulären Dysfunktion (erhöhte Plasmakonzentration der natriuretischen Peptide)

d Weder die Berechnung des PESI (oder des sPESI) noch die Bestimmung laborchemischer Marker werden bei Patienten mit Hypotension oder Schock als notwendig angesehen.

e Patienten in der PESI-Klasse I- II oder mit einem sPESI von 0 und erhöhten kardialen Biomarkern oder Zeichen einer RV-Dysfunktion in der Bildgebung müssen der Gruppe mit intermediär-niedrigem Risiko zugeordnet werden. Dies kann auf Situationen zutreffen, in welchen die Ergebnisse der bildgebenden Untersuchungen oder der Labormarkertests vor Abschätzung des klinischen Schweregrads (Kalkulation des PESI oder sPESI) verfügbar werden.

Abbildung 4, Klassifizierung nach Risikokategorie, modifiziert nach [2]

## 2.6 Prädiktion anhand bildgebender Verfahren im Nicht-Hochrisiko-Kollektiv

### (Akutprognose)

Kucher et al. demonstrierten, dass das Vorhandensein einer rechtsventrikulären Hypokinesie in der Echokardiographie prognostischen Wert hinsichtlich des Versterbens innerhalb von drei Monaten besitzt. Bei Patienten mit einem systolischen Blutdruck von mindestens 90 mmHg stellt sich eine rechtsventrikuläre Hypokinesie als unabhängiger Prädiktor für Mortalität heraus [60]. Ebenso konnte eine Metaanalyse von Coutance et al. darlegen, dass hämodynamisch stabile Patienten mit

Einschränkung der rechtsventrikulären Pumpfunktion in der transthorakalen Echokardiographie (OR 2,36) von einer erhöhten Sterblichkeit nach Diagnose betroffen waren [61]. Eine Hypokinesie der freien Wand des rechten Ventrikels, eine Dilatation des rechten Ventrikels, enddiastolischer rechtsventrikulärer Durchmesser  $\geq 30$  mm, ein Verlust des inspiratorischen Kollapses der V. cava inferior, eine erhöhte Regurgitationsgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe, eine verminderte Exkursion des Trikuspidalklappenannulus von Enddiastole bis Endsystole (TAPSE) und ein erhöhtes RV/LV-Verhältnis bilden unter anderem echokardiographisch in verschiedenen Studien die rechtsventrikuläre Dysfunktion ab [2, 61-63].

Während einer Echokardiographie werden standardmäßig atriale und ventrikuläre Dimensionen, Pumpfunktion, Klappenfunktion sowie die Existenz von Perikarderguss oder kardialen Thromben evaluiert. Die Echokardiographie ermöglicht bei Detektion kardialer Thromben prognostische Information, da Lungenembolien mit intrakardialen Thromben mit einem höheren Sterblichkeitsrisiko im Vergleich zu Lungenembolien ohne intrakardiale Thromben verbunden sind [64].

Ebenso wurde von Konstantinides et al. die Bedeutung eines persistierenden Foramen ovale für Patienten mit Lungenembolie untersucht. Patienten mit einem durch das Foramen ovale vermittelten Rechts-Links-Shunt verstarben in 33% der Fälle (vgl. 14% Mortalität ohne persistierendes Foramen ovale) [41]. Der Vorteil der transthorakalen Echokardiographie besteht in der schnellen und gegebenenfalls bettseitigen Verfügbarkeit dieser Untersuchungsmethode. Von Nachteil hingegen ist die ausgeprägte *Interobserver*-Variabilität der erhaltenen Messwerte [65]. Ein Vorteil der Computertomographie ist die Diagnosestellung sowie die Möglichkeit der Risikostratifizierung in einer Untersuchung [66]. Eine große Metaanalyse kommt zu dem Schluss, dass ein erhöhtes RV/LV-Verhältnis bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Lungenembolie mit einem erhöhten Risiko innerhalb von 30 Tagen zu versterben (OR 1,64) assoziiert ist. Hierzu werden entweder computertomographisch

rekonstruierte Schnittebenen entsprechend dem echokardiographischen 4-Kammer-Blick oder transversale Schnittebenen herangezogen [67].

## 2.7 Risikostratifizierung anhand laborchemischer Parameter

Nachfolgend soll dargestellt werden, inwiefern natriuretische Peptide als Biomarker der rechtsventrikulären Dysfunktion prognostischen Wert erbringen. Die Dehnung des rechten Myokards führt zur Ausschüttung von natriuretischen Peptiden als Maß für die rechtsventrikuläre Funktionseinschränkung durch Volumenbelastung [68]. In einer Metaanalyse von 13 Studien bewerteten die Autoren die Wertigkeit von erhöhten B-Typ natriuretischem Peptid („*B-type natriuretic peptide*“) und nicht-terminalem-pro-B-Typ natriuretischem Peptid-Werten („*NT-proBNP*“) zur Identifizierung von Patienten mit ungünstigem klinischem Verlauf. Hohe BNP- oder NT-proBNP-Werte waren mit einer erhöhten 30-Tages Mortalität (OR, 7,6; 95% KI, 3,4–17) assoziiert [69]. NT-proBNP ist im Vergleich zu BNP nicht biologisch aktiv und verfügt über eine längere Stabilität in Plasmaproben. Als optimaler Grenzwert für NT-proBNP wurde 600 pg/ml zur Erkennung unter Risiko stehender Patienten identifiziert [70]. BNP und NT-proBNP besitzen einen hohen negativen prädiktiven Wert bei niedriger Konzentration. Für NT-proBNP gilt eine Sensitivität von 86%, eine Spezifität von 50%, ein positiv prädiktiver Wert von 7% und ein negativ prädiktiver Wert von 99%. Somit können Patienten mit niedrigem Risiko erfasst werden [69, 71, 72]. Troponin T und I sind sensitive und spezifische Biomarker des myokardialen Schadens und wurden zunächst in der Diagnostik des akuten Koronarsyndroms etabliert. Troponin Assays wurden auch für Patienten mit Lungenembolie evaluiert. Es sind verschiedene Assays mit entsprechenden Grenzwerten verfügbar. Eine große Metaanalyse kommt zu dem Schluss, dass hämodynamisch stabile Patienten mit schlechter Kurzzeitprognose durch Troponin-Tests identifiziert werden können (OR 5,90, 95% KI: 2,68–12,95) [73], wenngleich eine weitere Metaanalyse in der Subgruppe der normotensiven Patienten

nur einen geringen prognostischen Nutzen beschreibt [74]. Hochsensitive Troponin Assays (hs-TnT) konnten zudem die Leistungsfähigkeit der Troponin Assays mit einem Grenzwert von 0,014 pg/ml verfeinern [75]. Für hs-TnT gilt eine Sensitivität von 87%, eine Spezifität von 42%, ein positiv prädiktiver Wert von 9% und ein negativ prädiktiver Wert von 98% [75].

„Heart-type fatty acid binding protein“ ist ein weiterer Marker der myokardialen Schädigung, es liefert prognostische Information über Kurzzeit- wie auch Langzeitverlauf [76-79].

Zudem soll im Weiteren die Risikostratifizierung anhand nicht-kardialer Marker dargestellt werden. Die Verschlechterung der Nierenfunktion kann im Rahmen einer akuten Lungenembolie möglicherweise der hämodynamischen Veränderung mit Schädigung der Niere zugeschrieben werden. Eine durch MDRD-Formel berechnete, verminderte glomeruläre Filtrationsrate kleiner 60 ml/min sagte die 30-Tagesmortalität voraus und hat auch prognostischen Wert für den Langzeitverlauf. Weiterhin kann durch eine verminderte Nierenfunktion ein Anteil unter Risiko stehender Patienten erfasst werden, welcher nicht durch den aktuellen ESC-Algorithmus identifiziert wird [80, 81].

## 2.8 Risikostratifizierung anhand kombinierter Scores

Nachdem bildgebende Verfahren, klinische Untersuchungsbefunde und Biomarker für sich allein nicht die Vorhersage des Risikos für einen ungünstigen stationären Verlauf mit Indikation zur Reperfusionstherapie ermöglichen konnten, wurden integrierte Scores konzipiert [59]. Der bereits erwähnte Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) stratifiziert alle Patienten und kann aufgrund einer hohen Sensitivität Niedrigrisiko-Patienten identifizieren, wobei Alter, männliches Geschlecht, Karzinom, chronische Herzinsuffizienz, chronische Lungenerkrankung, Tachykardie (Puls  $\geq 110$ /min), Hypotonie (systolischer Blutdruck  $< 100$  mmHg), Tachypnoe (30/min),

verminderte Temperatur ( $<36^{\circ}\text{C}$ ), veränderter mentaler Status, verminderte arterielle Sauerstoff-Sättigung ( $\text{SaO}_2 <90\%$ ) inkludiert sind. Anhand des Scores werden vier Risiko-Kategorien voneinander abgegrenzt. Klasse I und II beschreiben die „low risk“ Population (Mortalität innerhalb von 30 Tagen 0–3,5%). Klasse III und IV definiert die Population mit intermediärem Risiko [59]. Der simplifizierte Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) umfasst lediglich sechs Merkmale, Alter ( $>80$  Jahre), Karzinom, chronische Herzinsuffizienz oder chronische Lungenerkrankung, Tachykardie (Puls  $\geq 110/\text{min}$ ), Hypotonie (systolischer Blutdruck  $<100$  mmHg), verminderte arterielle Sauerstoff-Sättigung ( $\text{SaO}_2 <90\%$ ). Anhand eines Scores von 0 wird die „low risk“-Population definiert (30 Tage Mortalität 1,0%). Bei einem sPESI von  $\geq 1$  Punkten besteht ein intermediäres Risiko [82].

## 2.9 Therapeutisches Management der akuten Lungenembolie

Allgemein gültig ist, dass die intravenöse Flüssigkeitsgabe bei Patienten mit Lungenembolie restriktiv gehandhabt werden sollte, da zusätzliches Volumen die rechtsventrikuläre Vorlast erhöht. Neben dem akutem Koronarsyndrom, der Aortendissektion und dem Pneumothorax stellt die Hochrisiko-Lungenembolie eine wichtige Differenzialdiagnose bei akuten thorakalen Schmerzen dar. Das therapeutische Vorgehen umfasst entweder die intravenöse Gabe von unfraktioniertem Heparin als Bolus bei geplanter Fibrinolyse und eine kontinuierliche Applikation unter PTT-Steuerung sowie Kreislauf- und Ventilations-stützende Maßnahmen. Bei der maschinellen Beatmung sollte der intrathorakale Druck begrenzt werden, da der venöse Rückfluss behindert wird. Bei gemindertem venösem Rückfluss kann die rechtsventrikuläre Dysfunktion verschärft werden, da keine ausreichenden Füllungsdrücke in der rechten Herzkammer aufgebaut werden können. Zudem ist eine Reperfusionstherapie entweder durch systemische Thrombolyse oder chirurgische Embolektomie zur Nachlastreduktion indiziert. Hämodynamisch stabile Patienten

erhalten primär Antikoagulanzen (unfraktioniertes Heparin, niedermolekulares Heparin oder Fondaparinux). Anschließend ist eine Fortführung mit Vitamin-K-Antagonisten oder direkten oralen Antikoagulantien wie Edoxaban oder Dabigatran möglich. Die direkten oralen Antikoagulantien Rivaroxaban und Apixaban können bereits ab Diagnosestellung anstelle von parenteralen Antikoagulanzen verabreicht werden. Bei Patienten mit intermediär-hohem Risikoprofil kann auf Grundlage der PEITHO-Daten bei hämodynamischer Dekompensation eine intravenöse Thrombolyse erwogen werden [83].

Abschließend sollen der Vollständigkeit halber alternative Therapieprinzipien erläutert werden. Bei entsprechender Expertise und Verfügbarkeit kann eine Hochrisiko-Lungenembolie bei Patienten mit Kontraindikationen für eine systemische Thrombolyse auch mittels chirurgischer Embolektomie therapiert werden. Diese Operation wird mit Herz-Lungen-Maschine durchgeführt und bringt eine perioperative Mortalität von bis zu 6% mit sich [2].

Interventionelle Ansätze bestehen in der katheter-geführten Rotations-Embolektomie, Suktionsembolektomie, rheolytischer Embolektomie oder der Thrombusdefragmentation. Am bekanntesten hierunter ist die EKOS-Technik, welche eine Ultraschall-gestützte dosisreduzierte lokale Thrombolyse ist. Bislang wird diese bei guten Ergebnissen aufgrund fehlender flächendeckender Expertise, hohen Kosten und fehlender Kostendeckung durch die Kostenträger nur vereinzelt angeboten [84]. Für einen Anteil des Patientenkollektivs mit Lungenembolie besteht eine absolute Kontraindikation für Antikoagulation, diesem kann ein Vena-Cava-Filter als Therapieoption angeboten werden. Weitere Indikationen für den Einbau eines Vena-Cava-Filters sind rezidivierende Lungenembolien unter Antikoagulation oder Blutungen in der Akutphase [2]. Bei begleitend vorliegender tiefer Beinvenenthrombose sollte allgemein eine Kompressionstherapie initiiert werden.



### 3. Langzeitfolgen einer Lungenembolie sowie die Entstehung einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie

Ein gewisser Anteil von Patienten mit Lungenembolie erfährt nach Diagnose im Langzeitverlauf eine funktionelle Einschränkung des Kreislaufs und der Ventilation auf dem Boden persistierender Thromben in den Lungenarterien. Dieses Phänomen wird als „Post-PE-Syndrome“ beschrieben. Hiermit in Verbindung stehen eine Dekonditionierung, das Vorhandensein einer koronaren Herzerkrankung oder einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung [85]. Die gravierendste Manifestation dessen ist die CTEPH [86, 87].

Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie ist in Gruppe 4 der Formen pulmonaler Hypertonie eingeordnet [27], es kommt hierbei zur Vernarbung und Gefäßwandveränderung kleiner Widerstandsgefäße mit der Folge einer Obstruktion des Lungenstrombetts [3].

Man geht davon aus, dass nach symptomatischer Lungenembolie eine Inzidenz von 0,1–9,1% für das Auftreten einer CTEPH besteht. Die breite Streuung liegt unterschiedlichen Selektionskriterien hinsichtlich diagnostischer Kriterien und der Patientenauswahl der bislang durchgeführten Studien sowie historischen und geographischen Gegebenheiten zugrunde. In den meisten Studien stellt sich eine Inzidenz von 2–4% heraus [3, 4, 87-93]. Das klinische Bild ist unspezifisch, Patienten klagen über einen Leistungsknick, eine Belastungsdyspnoe, Müdigkeit und Hämoptysen. Zudem können Synkopen, thorakale Schmerzen oder Schwindel bestehen [3].

Die Pathophysiologie ist weitgehend ungeklärt. Es entwickelt sich bei manchen Patienten eine Funktionsstörung der kleinen Arterien [94].

Man geht davon aus, dass einer CTEPH eine venöse Thromboembolie vorausgeht, fibrothrombotische Obstruktionen großer Pulmonalarterien können in der Folge nicht aufgelöst werden. Es wird angenommen, dass die fehlende Thrombusauflösung auf

einer fehlgeleiteten Thrombusangiogenese basiert [95].

Aktuell gibt es keine Evidenz für eine Routinetestung auf CTEPH nach symptomatischer Lungenembolie [89]. Die Diagnose kann gestellt werden, wenn nach dreimonatiger effektiver Antikoagulation in der Rechtsherzkatheter-Untersuchung ein mittlerer pulmonal-arterieller Druck (mPAP)  $\geq 25$  mmHg und ein pulmonal-arterieller Wedge Druck (PAWP)  $\leq 15$  mmHg gemessen werden und wenn die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie zumindest einen größeren segmentalen Perfusionsdefekt zeigt sowie bildgebend spezifische Zeichen für eine CTEPH in der CTPA (chronische Totalverschlüsse, ringartige Stenosen) vorliegen [27].

Prädisponierend für die Entwicklung einer CTEPH ist eine Faktor VIII-Erhöhung im Plasma, das Vorhandensein von Lupus-Antikoagulanz/Phospholipid-Antikörpern, Blutgruppe nicht-0, Schilddrüsenhormon-Substitutionstherapie, ein Malignom in der Vorgeschichte, ventrikulo-atriale Shunts und vormalig infizierte Schrittmacher-Sonden, ein Zustand nach Splenektomie, vorherige venöse Thromboembolie und rezidivierende venöse Thromboembolien [96]. Weiterhin gelten chronisch entzündliche Darmerkrankungen und eine Osteomyelitis als prädisponierend [4]. Therapie der Wahl der CTEPH ist die pulmonale Thrombendarterieektomie in tiefer Hypothermie und Kreislaufstillstand. Ein Großteil des Patientenkollektivs kann sich darunter klinisch substantiell verbessern, die hämodynamischen Parameter normalisieren sich [97-99]. Bei dieser Operation wird die Arterie chirurgisch freigelegt. Nach Eröffnung der Gefäßwand wird das fibrotische Material mitsamt Endothel ausgeschält. Voraussetzung ist die Operabilität des Patienten, eine komplexe Fragestellung, in welche viele Faktoren miteinbezogen werden müssen. Die Lokalisation der Thromben sowie die funktionelle Einstufung des Patienten nach Weltgesundheitsorganisation (WHO) vor der OP sind Kriterien, die für die Indikationsstellung bedeutsam sind.

Daneben besteht bei Inoperabilität die Möglichkeit einer interventionellen Therapie in Form einer pulmonalen Ballon-Angioplastie (BPA). Dieses Verfahren wurde 2001

erstmals beschrieben und erbrachte eine Verbesserung der NYHA-Klassifikation, des 6-Minuten-Gehtests, des mittleren pulmonal-arteriellen Druckes und des Verhältnisses von rechtsventrikulärem Druck zu systemischem Druck. Das Verfahren wurde jedoch zunächst aufgrund des Auftretens eines pulmonalen Reperfusionsödems zurückhaltend eingesetzt [100]. Die Technik wurde durch die Verwendung von intravaskulärem Ultraschall und optischer Kohärenztomographie weiter optimiert und trifft auf steigendes Interesse, zumal ein Drittel der europäischen CTEPH-Patienten als nicht operabel klassifiziert werden [101, 102]. Allerdings sind im Durchschnitt 4,8 Sitzungen bis zum Erfolg notwendig [3].

Medikamentös kann die CTEPH mit Riociguat spezifisch therapiert werden. Riociguat führt zu einer Vasodilatation, indem es die lösliche Guanylatzyklase stimuliert und die Sensitivität für Stickstoffmonoxid fördert. Hierdurch kann eine Reduktion von NT-proBNP, der WHO Funktionsklasse sowie eine Verbesserung der Belastungskapazität (6-Minuten-Gehtest) und des pulmonal Gefäßwiderstands erreicht werden [103]. Weitere Vasodilatoren (Bosentan, Sildenafil) konnten eine Verbesserung hämodynamischer Parameter zeigen, der primäre Endpunkt mit Verbesserung der Belastbarkeit konnte allerdings nicht erreicht werden [104, 105]. Additiv sollten Diuretika und Sauerstoff bei Herzinsuffizienz und Hypoxämie verabreicht werden [27]. Patienten mit CTEPH sollten lebenslang mittels Vitamin-K-Antagonisten therapeutisch antikoaguliert werden (Ziel INR 2,0–3,0). Für die Therapie mit neuen oralen Antikoagulanzen (Faktor-II-Inhibitoren, Faktor-Xa-Inhibitoren) liegen aktuell noch keine Daten vor [87].

## **VI. Patientenkollektiv und Methodik**

### **1. Studienablauf**

Sämtliche Patienten sind dem Pulmonary Embolism Registry Göttingen (PERGO) entnommen. Das PERGO Register nimmt keinen Einfluss auf die Therapie der Patienten. Patienten wurden bei bestätigter Lungenembolie in das PERGO Register, eine fortlaufende prospektive Studie an der Universitätsmedizin Göttingen, aufgenommen. Alle Patienten, die sich in der Notaufnahme der Universitätsmedizin Göttingen vorstellten, wurden bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit für eine akute Lungenembolie oder niedriger bzw. mittlerer Wahrscheinlichkeit und positiven D-Dimer-Werten ( $>500 \mu\text{g/L}$ ) einer bildgebenden Untersuchung zugeführt. Informationen zu Begleiterkrankungen, Risikofaktoren für venöse Thrombembolie, Medikation, Untersuchungsergebnisse (klinische Untersuchung, Labor, Echokardiographie, Computertomographie) und Therapie wurden mittels eines standardisierten Datenerfassungsbogen erhoben (siehe Anhang) und anonymisiert in eine Datenbank übertragen.

Sechs Monate nach der Diagnose wurde eine Verlaufskontrolle in der kardiologischen Ambulanz oder bei einem niedergelassenen Kardiologen durchgeführt. Hierbei wurde der Gesundheitszustand der Patienten hinsichtlich echokardiographischer Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion, dem Auftreten einer pulmonalen Hypertonie (insb. CTEPH), Blutung, Depression, ungünstigen kardiovaskulären Ereignissen, neu aufgetretenem Malignom sowie der Lebensqualität (QoL) evaluiert. Durch Telefoninterviews mit dem Hausarzt oder den Patienten sowie anhand der Durchsicht medizinischer Unterlagen wurden die Beobachtungsdaten gewonnen.

Das Langzeitüberleben der Studienpatienten wurde durch Kontaktierung der Einwohnermeldeämter dokumentiert. Die Todesursache wurde durch Durchsicht der Patientenakte (für den Fall eines Exitus letalis während des stationären Aufenthalts in der Universitätsmedizin Göttingen) oder nach Anruf des Hausarztes ermittelt.

## 2. Ein- und Ausschlusskriterien

Für das Studienprotokoll liegt eine Genehmigung der unabhängigen Ethikkommission der Universität Göttingen (Antragsnummer: 14/6/10) vor. Kriterien für den Einschluss in PERGO waren ein vollendetes 18. Lebensjahr, eine bestätigte Lungenembolie und eine schriftliche Einwilligungserklärung. Zum Ausschluss führte der Rückzug der schriftlichen Einwilligung.

Zur Untersuchung von OPN in dieser Dissertation wurden als Ausschlusskriterien eine hämodynamische Instabilität bei Aufnahme (ESC Leitlinien 2008), eine zufällige Diagnose einer Lungenembolie, eine akute oder chronische Linksherzinsuffizienz ( $EF \leq 30\%$ ) und eine schwere Niereninsuffizienz ( $GFR < 30 \text{ ml/min}$ ) definiert.

## 3. Diagnosestellung der Lungenembolie und Beurteilung einer rechtsventrikulären Dysfunktion

Die Diagnose wurde anhand der zu dem Zeitpunkt gültigen Leitlinie gestellt [106]. Der Goldstandard für die Diagnose einer Lungenembolie ist die Computertomographie. Erfahrene Radiologen des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsmedizin Göttingen befundeten die Bilder der eingeschlossenen Patienten. Maßgeblich für die Diagnose ist eine Kontrastmittelaussparung im Lumen der Lungenarterien. Als Hinweis auf eine Embolie dient auch der Abbruch eines Gefäßes in der CT-Darstellung.

Weiterhin wurden auch die kombinierte Ventilations-Perfusions-Szintigraphie sowie die Pulmonalis-Angiographie zur Diagnostik genutzt.

Der Befund einer rechtsventrikulären Dysfunktion wurde bei Vorhandensein einer Dilatation des rechten Ventrikels (erhoben echokardiographisch in parasternaler Anlotung mit einem enddiastolischen Durchmesser  $> 30 \text{ mm}$  oder einem Verhältnis von rechtem zu linkem Ventrikel  $\geq 1,0$  von apikal oder subcostal) kombiniert mit einem Fehlen des inspiratorischen Kollapses der V. cava inferior gestellt.

#### 4. Messung von Biomarkern und Laborparametern

Bei Einschluss in die Studie erfolgte am Aufnahmetag sowie 24 h später, eine Entnahme von venösem Blut zur Bestimmung von Biomarkern. Die Messung der Standardparameter oblag dem Institut für Klinische Chemie (Universitätsmedizin Göttingen) und wurde mit Standardtechniken vollzogen. Eine Niereninsuffizienz wurde als glomeruläre Filtrationsrate (GFR)  $<60 \text{ ml/min/1,37m}^2$  Körperoberfläche definiert. Die GFR wurde anhand der *Modification of Diet Renal Disease* (MDRD) Formel geschätzt. Für die kardialen Biomarker NT-proBNP ( $\geq 600 \text{ pg/ml}$ ) und hochsensitives Troponin ( $\geq 14 \text{ pg/ml}$ ) wurden die etablierten Grenzwerte zur Risikostratifizierung genutzt [70, 107]. Restmaterial wurde durch die Arbeitsgruppe abgeholt und bei  $-80^\circ \text{C}$  tiefgefroren und zur späteren Verwertung gelagert.

#### 5. Messung von OPN

In Kooperation mit dem Universitätsklinikum Kiel, Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin (Univ.-Prof. Dr. Norbert Frey und Prof. Dr. med. M. Rosenberg) wurden die Messungen für die Zeitpunkte bei Aufnahme und die Verlaufsuntersuchung von OPN vorgenommen.

Die Messung der OPN-Konzentration erfolgte mit einem kommerziell erwerblichen Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA; R&D systems, Minneapolis, USA).

Das Prinzip des ELISA besteht darin, mittels Zugabe von Substraten und Bestimmung der entsprechenden enzymatischen Antigen-Antikörper-Reaktionen ein Antigen zu quantifizieren. Die Bindung der Enzyme an Antigene oder Antikörper geht in der Regel nicht mit einer Beeinflussung der enzymatischen oder immunologischen Kapazitäten einher. Bevor die Testdurchführung mit dem OPN-ELISA starten kann, sollten die Untersuchungsproben sowie die Reagenzien auf Raumtemperatur gebracht werden. Zunächst werden  $100 \mu\text{l}$  der Assay-Verdünnung unter guter Durchmischung in jede Vertiefung gegeben. Daraufhin werden jeweils  $50 \mu\text{l}$  der Probe, der Kontrollen und des

OPN-Standards hinzugefügt. Nach Bedeckung mit der beigelegten Klebefolie muss für zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert werden. In der Folge werden die Vertiefungen mit 400 µl Waschpuffer insgesamt viermalig ausgewaschen. Nach der letzten Waschung sollte der Waschpuffer durch Abgießen oder Aspiration entfernt werden. Es kann nun 200 µl des OPN-Konjugats beigegeben werden und es wird wieder unter Folienabdichtung für zwei Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Der nächste Schritt beinhaltet eine weitere Waschung, hier wird so wie oben beschrieben vorgegangen. Jetzt werden 200 µl Substratlösung in jede Vertiefung hinzugefügt und es wird für 30 Minuten inkubiert. Es ist auf strengen Lichtschutz zu achten. Nach Zugabe einer Stop-Lösung sollte ein Farbwechsel von blau auf gelb zu erkennen sein. Erreichen die Vertiefungen keinen einheitlichen Farbton oder nur eine grüne Farbe, kann eine gründliche Durchmischung durch vorsichtige Bewegungen der Platte herbeigeführt werden. Zur OPN-Konzentrationsbestimmung wird empfohlen, die optische Dichte innerhalb von 30 Minuten zu messen. Die mittlere minimale detektierbare Dosis beträgt laut Hersteller 0,011 ng/ml [108]. Die Messungen von OPN wurden aus Heparinat-Plasma erstellt.

## 6. Studienendpunkte

Wir wählten als primären Endpunkt der Studie ein ungünstiges Ergebnis innerhalb von 30 Tagen. Dieses wurde definiert als Lungenembolie-bezogener Tod, kardiopulmonale Reanimation, mechanische Ventilation oder hämodynamische Instabilität mit Katecholamin-Bedarf zur Aufrechterhaltung eines adäquaten systolischen Blutdrucks (Dopamin max. 5 µg/kg/min ausgenommen).

Sekundärer Endpunkt ist der Tod jeglicher Ursache innerhalb des Langzeitverlaufs, tertiärer Endpunkt die Diagnose einer CTEPH.

## 7. Statistik

Aus der Durchführung eines Kolmogorov-Smirnov-Tests resultierte, dass die meisten kontinuierlichen Variablen nicht einer Normalverteilung unterliegen.

Dementsprechend wurden Vergleiche mittels des nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Der exakte Fisher-Test diente zum Vergleich kategorialer Variablen. Zur Korrelationsanalyse nicht-parametrischer Daten wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman verwendet, da er Robustheit gegenüber Ausreißern bietet.

Die Receiver Operating Characteristic (ROC) Analyse dient zur Detektion von Grenzwerten für die klinischen Endpunkte dieser Studie. Der optimale Grenzwert wurde mittels Youden-Index kalkuliert. In der ROC-Kurvendarstellung werden auf der Abszisse die Schätzwerte für den Anteil der richtig positiv getesteten (Sensitivität) dargestellt, entsprechend enthält die Ordinate die Schätzwerte für den Anteil falsch positiv getesteter (1 - Spezifität). Die prognostische Relevanz verschiedener Parameter wurde mittels univariabler und multivariabler logistischer Regression untersucht. Die Analyse erfolgte mit dichotomisierten Variablen entsprechend der angegebenen Grenzwerte. Die Darstellung erfolgte als Odds Ratio (OR) mit Angabe des korrespondierenden 95%-Konfidenzintervalles (KI). Zum Vergleich von Prognoseparametern wurden Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPW) und negativ prädiktiver Wert (NPW) berechnet.

Die Analyse des Langzeitüberlebens erfolgte mittels einer Cox-Regressionsanalyse. Die Ergebnisse wurden als Hazard Ratio (HR) mit dem korrespondierenden 95%-KI dargestellt. Auch hierfür wurden die Variablen dichotomisiert entsprechend ihrer Grenzwerte. Die Überlebensrate wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse ermittelt und dargestellt. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt und hatten ein Signifikanzlevel von 5%. Das Programm SPSS (Version 22.0 und 23.0, SPSS, Inc., Chicago, Illinois) war Grundlage der statistischen Datenanalyse.



## **VII. Ergebnisse**

### **1. Allgemeine Charakteristika der Studienpopulation bei Aufnahme**

Es wurden 351 Patienten im Zeitraum von Oktober 2005 bis Oktober 2013 in die aktuelle Analyse eingeschlossen. Von diesen waren 164 (46,7%) männlich. Das mediane Alter lag bei 70 Jahren.

Die Diagnose einer akuten Lungenembolie wurde bei 332 (94,6%) Patienten mittels Multidetektor Computertomographie gestellt, bei 19 (5,4%) Patienten wurde eine Ventilations-Perfusions-Szintigraphie durchgeführt, zudem erhielten drei (0,9%) Patienten eine Pulmonalis-Angiographie. Bei vier Patienten wurden mehrere diagnostische Verfahren eingesetzt. 51 (14,6%) Patienten konnten nach Risikostratifizierung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie der Niedrig-Risiko-Gruppe zugeordnet werden, 119 (34%) Patienten hatte ein intermediär-niedriges Risiko und 180 (51,4%) Patienten hatten ein intermediär-hohes Risiko.

Ein großer Anteil der Patienten war bei Aufnahme dyspnoeisch (86%) oder hatte Brustschmerzen (56,9%), eine weitere nennenswerte Gruppe war tachykard (35,1%). Bei Aufnahme hatten 33 (10%) Patienten eine elektrokardiographisch nachgewiesene atriale Arrhythmie.

Eine rechtsventrikuläre Dysfunktion (V. cava inferior gestaut und  $RV/LV >1$  bzw.  $RVEDD >30$  mm) wies echokardiographisch 45,4% der Studienpopulation auf.

Eine Übersicht der Charakteristika, der Symptome, der Risikofaktoren, Begleiterkrankungen und Standard-Laborparameter zum Zeitpunkt der Aufnahme der 351 Studienpatienten ist in Tabelle 4 dargestellt.

<b>Parameter</b>	<b>Alle Studienpatienten</b>
Alter (Jahren)	70 (53–77)
Geschlecht (männlich)	164 (46,7%)
Geschlecht (weiblich)	187 (53,3 %)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,5 (24,0–30,8)
PESI Klasse 1	73 (20,9%)
PESI Klasse 2	83 (23,8%)
PESI Klasse 3	90 (25,8%)
PESI Klasse 4	54 (15,5%)
PESI Klasse 5	49 (14%)
sPESI Klasse 0	121 (34,5%)
sPESI Klasse 1	230 (65,5%)
Dyspnoe	301 (86%)
Tachykardie (100/min)	122 (35,1%)
Brustschmerz	199 (56,9%)
Zeichen einer TVT	104 (29,5%)
Hypoxie <sup>1</sup>	78 (26,1%)
Synkope	49 (14,0%)
Hämoptysen	19 (5,4%)
Atriale Arrhythmie	33 (10%)
SIQIII-Typ	107 (32,6%)
Negative T-Wellen V1–V3	96 (29,3%)
NT-pro BNP (≥600 pg/ml)	152 (56,5%)
Hs-TnT (≥14 pg/ml)	209 (63,3%)
C-reaktives Protein (mg/dl)	34 (11,5–67,6)

Parameter	Alle Studienpatienten
Leukozyten (x10 <sup>12</sup> /ml)	7 (5,7–8,1)
Thrombozyten (x10 <sup>9</sup> /ml)	239,5 (199–297,5)
GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	74 (58,1–91,7)
Anämie (Hb<12 bzw. 13 g/dl)	131 (37,3%)
Nikotinabusus	80 (23,3%)
Arterielle Hypertonie	209 (59,7%)
Niereninsuffizienz (GFR<60 ml/min)	32 (9,1%)
Chronische Herzinsuffizienz	56 (16,0 %)
Koronare Herzerkrankung	63 (17,9%)
Chronische Lungenerkrankung	53 (15,1%)
Vorherige TVT/LE	113 (32,2%)
Krebserkrankung	65 (18,5%)

Tabelle 4, Charakteristika der Studienpopulation

## 2. OPN bei akuter Lungenembolie

Die OPN-Konzentrationen bei Aufnahme erstreckten sich auf einen Bereich von 0,94 ng/ml bis 1211,09 ng/ml und unterlagen keiner Normalverteilung nach Kolmogorov-Sminov-Test. Weiterhin ergab die Verteilung einen Mittelwert von 120,04 ng/ml und einen Median von 95,26 ng/ml. Das 1. Quartil lag bei 61,21 ng/ml, das 3. Quartil bei 141,71 ng/ml.

Patienten mit intermediär-hohem Risiko hatten im Mittel höhere OPN-Konzentrationen als Patienten mit niedrigem oder intermediär-niedrigem Risiko (n= 350, 135,1 ng/ml vs. 104,8 ng/ml, p=0,03).

Parameter	OPN < Median (n=176)	OPN ≥ Median (n=175)	p-Wert
Alter (Jahren)	70 (52 –77)	69 (56–76)	0,54
Geschlecht (männlich)	75 (42,6%)	89 (50,1%)	0,14
Geschlecht (weiblich)	101 (57,4%)	86 (49,1%)	0,14
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,7 (24,8–30,5)	27,3 (23,3–31)	0,37

Tabelle 5, Baseline-Daten, dichotomisiert nach OPN, Angaben von Median sowie 25. und 75. Perzentil

#### Verteilung der OPN-Konzentration in der Studienpopulation bei Aufnahme

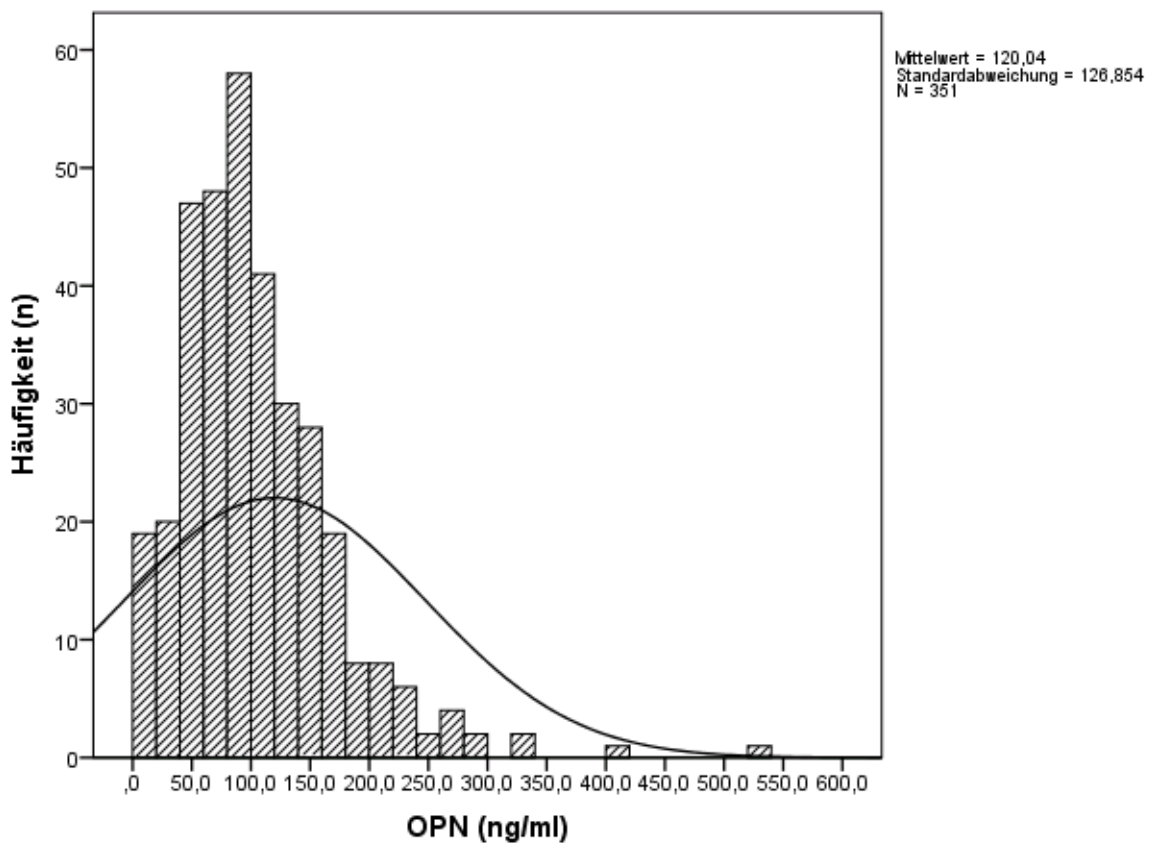


Abbildung 5, Verteilung der OPN-Konzentration bei Aufnahme

Das Studienkollektiv wurde anhand des Medians der OPN-Werte aufgeteilt. Es ließ sich insgesamt kein signifikanter Unterschied der OPN-Konzentration bezogen auf typische Symptome der Lungenembolie nachweisen.

<b>Symptome bei Aufnahme</b>	<b>OPN &lt; Median</b>	<b>OPN ≥ Median</b>	<b>p-Wert</b>
Dyspnoe, n=301	152 (50,5%)	149 (49,5%)	0,88
Tachykardie (100/min), n=122	58 (47,5%)	64 (52,5%)	0,58
Brustschmerz, n=199	103 (51,8%)	96 (48,2%)	0,59
Zeichen einer TVT, n=104	51 (49%)	53 (51%)	0,82
Hypoxie <sup>1</sup> , n=78	41 (52,6%)	37 (47,4%)	1,00
Synkope, n=49	29 (59,2%)	20 (40,8%)	0,22
Hämoptysen, n=19	9 (47,4%)	10 (52,6%)	0,82

Tabelle 6, Symptomatik dichotomisiert nach OPN, <sup>1</sup> Sättigung SO<sub>2</sub><90% bzw. pO<sub>2</sub><60 mmHg

Das Vorhandensein einer atrialen Arrhythmie war signifikant mit OPN-Werten oberhalb des ermittelten Medians verbunden. Weitere elektrokardiographische Auffälligkeiten wie ein S<sub>I</sub>Q<sub>III</sub>-Typ oder negative T-Wellen (V<sub>1</sub>–V<sub>3</sub>) waren nicht mit einem Unterschied in der OPN-Verteilung verbunden (siehe Tabelle 7).

<b>EKG-Befunde bei Aufnahme</b>	<b>OPN &lt; Median</b>	<b>OPN ≥ Median</b>	<b>p-Wert</b>
Atriale Arrhythmie, n=33	11 (33,3%)	22 (66,7%)	0,03
SIQIII-Typ, n=107	61 (57%)	46 (43%)	0,24
Negative T-Wellen (V <sub>1</sub> –V <sub>3</sub> ), n=96	56 (58,3%)	40 (41,7%)	0,18

Tabelle 7, EKG-Veränderungen dichotomisiert nach OPN

Die OPN-Konzentration in Subgruppen mit laborchemischem Nachweis einer myokardialen Dehnung oder myokardialen Zelltod verteilte sich nicht unterschiedlich. Das C-reaktive Protein war bei Patienten mit höherem OPN-Wert signifikant höher.

<b>Laborparameter und Biomarker bei Aufnahme</b>	<b>OPN &lt; Median</b>	<b>OPN ≥ Median</b>	<b>p-Wert</b>
NT-pro BNP (≥ 600 pg/ml), n=152	67 (44,1%)	85 (55,9%)	0,46
Hs-TnT (≥14 pg/ml), n=209	99 (47,4%)	110 (52,6%)	0,11
C-reaktives Protein (mg/dl)	19,8 (7,5–49,6)	48,7 (24,3–96,6)	0,00
Leukozyten (10 <sup>12</sup> /ml)	7,0 (5,55–8,25)	6,8 (6–7,85)	0,97
Thrombozyten (10 <sup>9</sup> /ml)	249 (210–297,5)	234 (179,5–284,5)	0,35
GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	73,9 (58,3–90,5)	74,9 (55,6–97,7)	0,48

Tabelle 8, Laborparameter dichotomisiert nach OPN

Insgesamt stellte sich heraus, dass ein signifikanter Anteil der anämischen Patienten eine OPN-Konzentration oberhalb des Medians hatte. Dies galt auch für Patienten mit aktiver Krebserkrankung und Patienten mit Z. n. Immobilisation. Die Einnahme oraler Kontrazeptiva war mit signifikant niedrigeren OPN-Spiegeln assoziiert. Eine anamnestisch vorbeschriebene venöse Thromboembolie war mit OPN-Spiegeln unterhalb des Medians assoziiert. Für Patienten mit kardiopulmonaler Komorbidität (chronische Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung oder chronische Lungenerkrankung) war kein Unterschied in der Osteopontin-Verteilung zu erkennen.

<b>Begleiterkrankungen und Risikofaktoren</b>	<b>OPN &lt; Median</b>	<b>OPN ≥ Median</b>	<b>p-Wert</b>
Anämie (Hb<12 bzw. 13 g/dl), n=131	40 (30,5%)	91 (69,5%)	0,00
Nikotinabusus, n=80	35 (43,8%)	45 (56,3%)	0,16
Arterielle Hypertonie, n=209	108 (51,7%)	101 (48,3%)	0,51
Niereninsuffizienz (GFR<60 ml/min), n=32	14 (43,8%)	18 (56,2%)	0,58
Chronische Herzinsuffizienz, n=56	26 (46,4%)	30 (53,6%)	0,66
Koronare Herzerkrankung, n=63	28 (44,4%)	35 (55,6%)	0,40
Chronische Lungenerkrankung, n=53	27 (15,4%)	26 (14,9%)	1,00
Vorherige TVT/LE, n=113	70 (61,9%)	43 (38,1%)	0,00
Krebserkrankung, n=65	21 (32,3%)	44 (67,7%)	0,00
Immobilisation, n= 88	29 (33%)	59 (67%)	0,00
Hormonelle Kontrazeption, n=27	22 (81,5%)	5 (18,5%)	0,00

Tabelle 9, Komorbiditäten dichotomisiert nach OPN

### 3. OPN bei rechtsventrikulärer Dysfunktion

Eine rechtsventrikuläre Dysfunktion (V. cava inferior gestaut und RV/LV-Verhältnis >1 bzw. RVEDD >30 mm) wies echokardiographisch 45,4 Prozent (103/227) der Studienpopulation auf.

Die OPN-Konzentration war zum Zeitpunkt der Aufnahme bei Nachweis einer RV-Dysfunktion niedriger als bei normaler RV-Funktion, allerdings war dies nicht

signifikant (85,89 (25. bis 75. Perzentil 54,18–129,56) ng/ml vs. 100,8 (25. bis 75. Perzentil 70,41–143,73) ng/ml,  $p=0,086$ ).

Hinsichtlich der Verteilung der rechtsventrikulären Dysfunktion wies, die nach Median der OPN-Konzentration unterteilte Studienpopulation, keinen signifikanten Unterschied auf. Dies war ebenso für das RV/LV-Verhältnis und die Stauung der V. cava inferior zu verzeichnen. Patienten mit echokardiographisch paradoxer Septumbewegung waren in der Gruppe mit einem Wert unterhalb des Medians signifikant häufiger vertreten.

<b>Echokardiographische Parameter</b>	<b>OPN &lt; Median</b>	<b>OPN ≥ Median</b>	<b>p-Wert</b>
RV-Dysfunktion, n=103	59 (57,3%)	44 (42,7%)	0,06
RV/LV-Ratio ≥1, n=73	40 (54,8%)	33 (45,2%)	0,46
V. cava inferior gestaut, n=63	36 (57,1%)	27 (42,9%)	0,08
Paradoxe Septumbewegung, n=67	41 (61,2%)	26 (38,8%)	0,03

Tabelle 10, Qualitative echokardiographische Befunde, dichotomisiert nach OPN

Die Gruppe mit OPN-Werten unterhalb des Medians hatte signifikant höhere systolische PA-Druckwerte. Studienpatienten, bei denen echokardiographisch die TAPSE oder der rechtsventrikuläre enddiastolische Diameter (RVEDD) evaluiert wurde, boten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die OPN-Konzentration (siehe Tabelle 11).



Echokardiographische Parameter	OPN < Median	OPN ≥ Median	p-Wert
abgeschätzter sys. PA-Druck (mmHg), n=85	45 (36–65)	40 (35–48)	0,03
TAPSE (mm), n=46	24 (16–27)	22 (19–26)	1,000
RVEDD (mm), n=64	32 (28,5–36)	32 (29–37)	0,637

Tabelle 11, Quantitative echokardiographische Befunde, dichotomisiert nach OPN

Die gemessenen Konzentrationen von OPN bei Aufnahme korrelierten nicht mit den Werten von Biomarkern der myokardialen Dehnung (NT-proBNP,  $r=0,12$ ,  $p=0,03$ ) und myokardialen Schädigung (hs-TnT,  $r=0,07$ ,  $p=0,22$ ). Weiterhin gingen insbesondere echokardiographisch gemessene Parameter wie TAPSE ( $r=-0,14$ ,  $p=0,54$ ), rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser ( $r=0,05$ ,  $p=0,66$ ) oder der abgeschätzte systolische PA-Druck (PAPsys;  $r=-0,17$ ,  $p=0,05$ ) nicht mit OPN-Konzentrationen einher.

Allerdings fand sich ein signifikanter, wenn auch schwacher Zusammenhang für OPN und den Entzündungsmarker C-reaktives Protein ( $r=0,37$ ,  $p<0,00$ ).

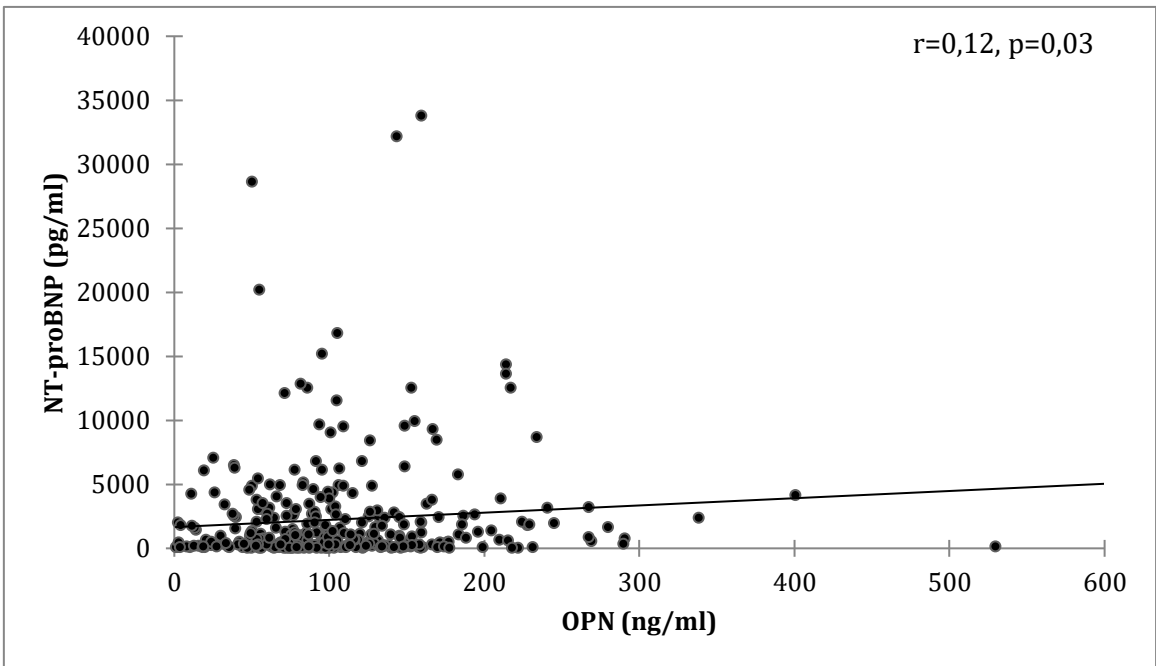


Abbildung 6, Streudiagramm, Korrelation von OPN und NT-proBNP

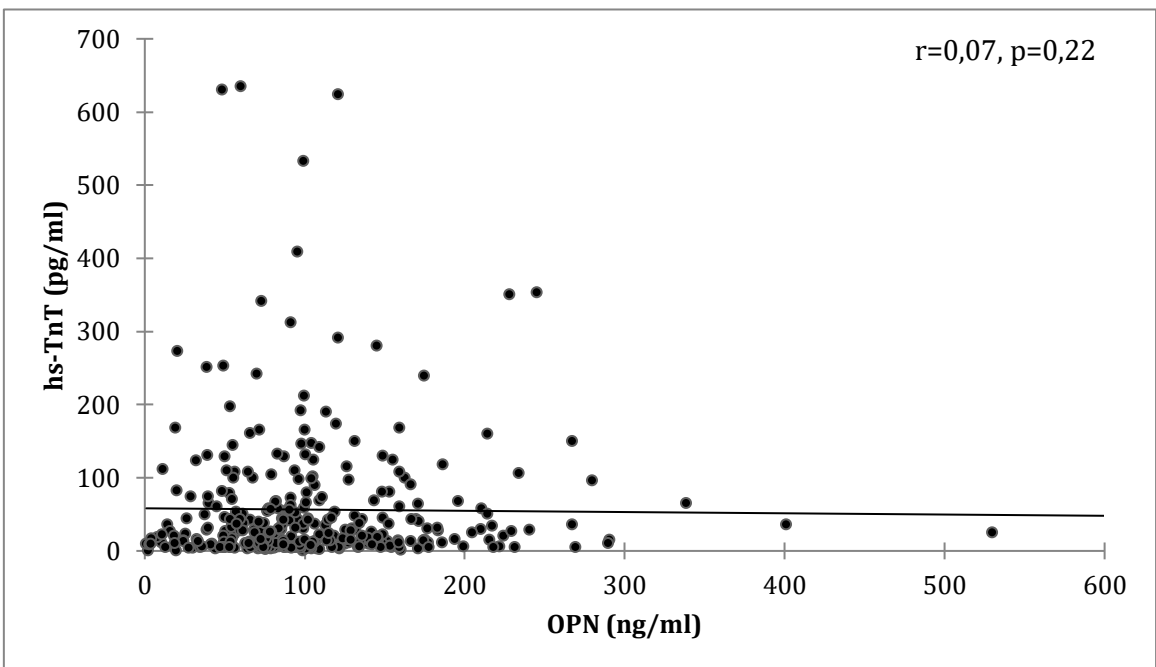


Abbildung 7, Streudiagramm, Korrelation von OPN und hs-TnT

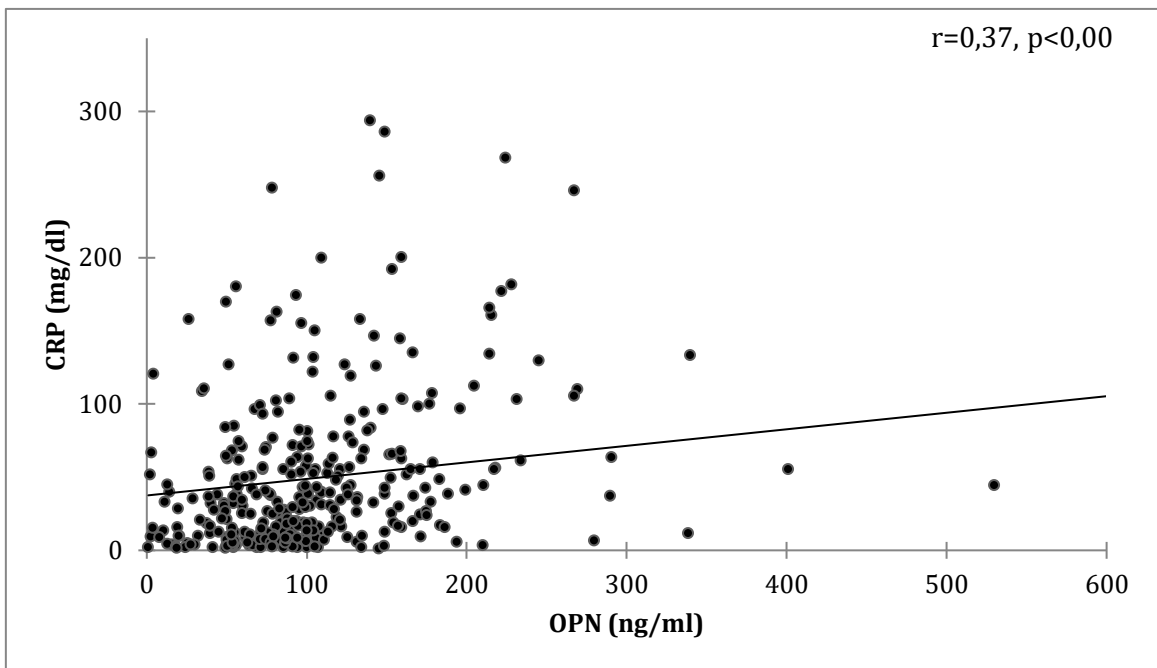


Abbildung 8, Streudiagramm, Korrelation von OPN und CRP

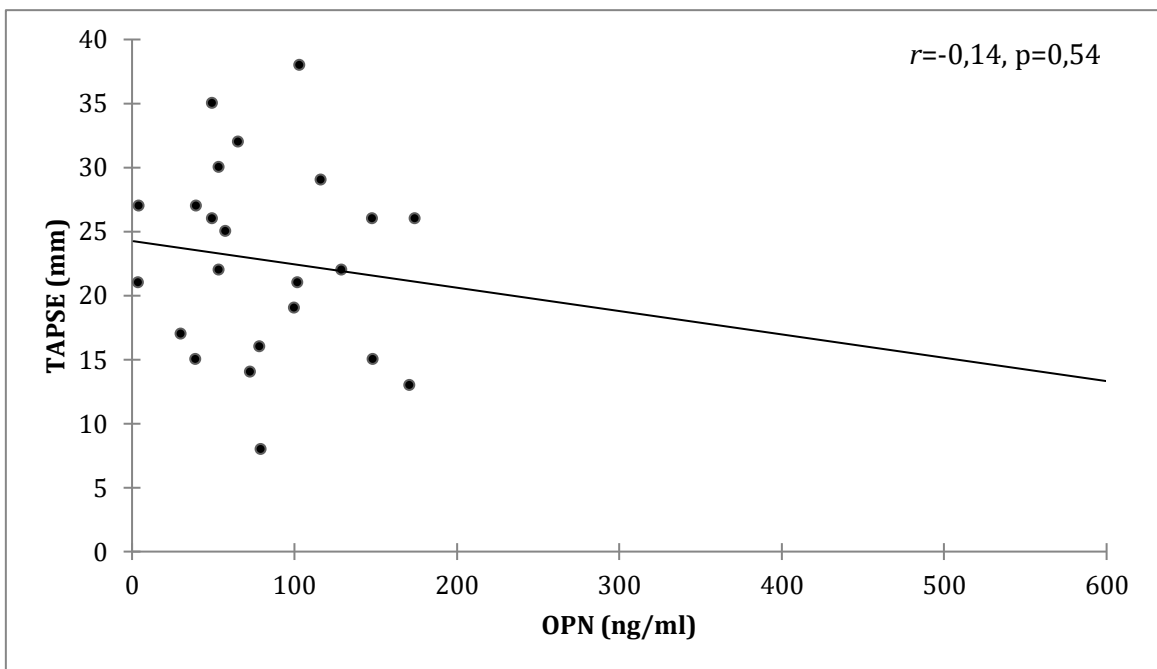


Abbildung 9, Streudiagramm, Korrelation von OPN und TAPSE

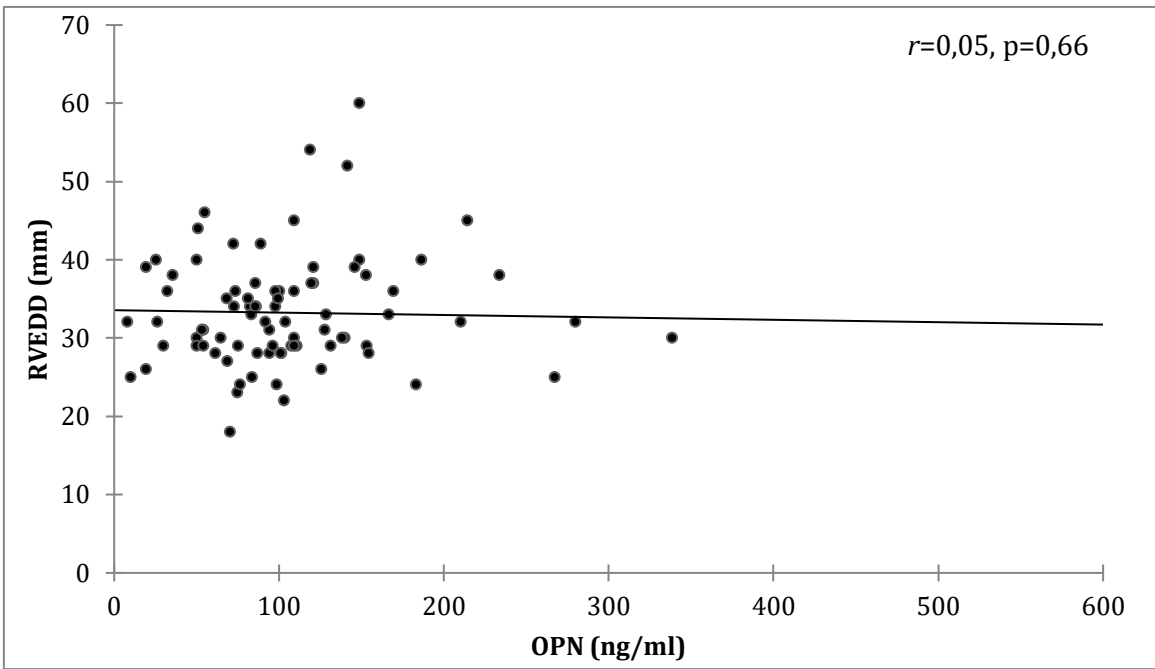


Abbildung 10, Streudiagramm, Korrelation von OPN und RVEDD

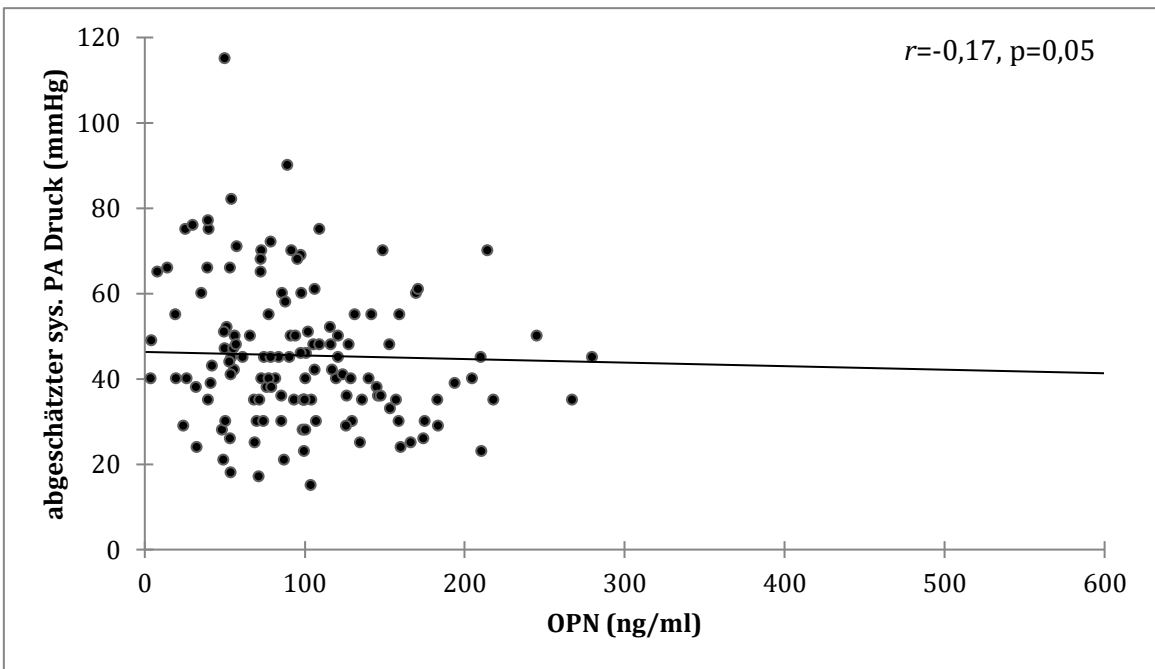


Abbildung 11, Streudiagramm, Korrelation von OPN und syst. PA-Druck

#### 4. Prognostische Wertigkeit von OPN in der Akutphase

Insgesamt erreichten 27 Patienten (7,7% der Gesamtheit) den primären Endpunkt, von diesen waren 14 weiblich und 13 männlich. Studienpatienten, welche den primären Endpunkt erreichten, hatten signifikant höhere OPN-Werte (Median 97,8 (IQR 85,3–188,3) vs. 94,5 (IQR 59,5–135,3) ng/ml,  $p=0,045$ ).

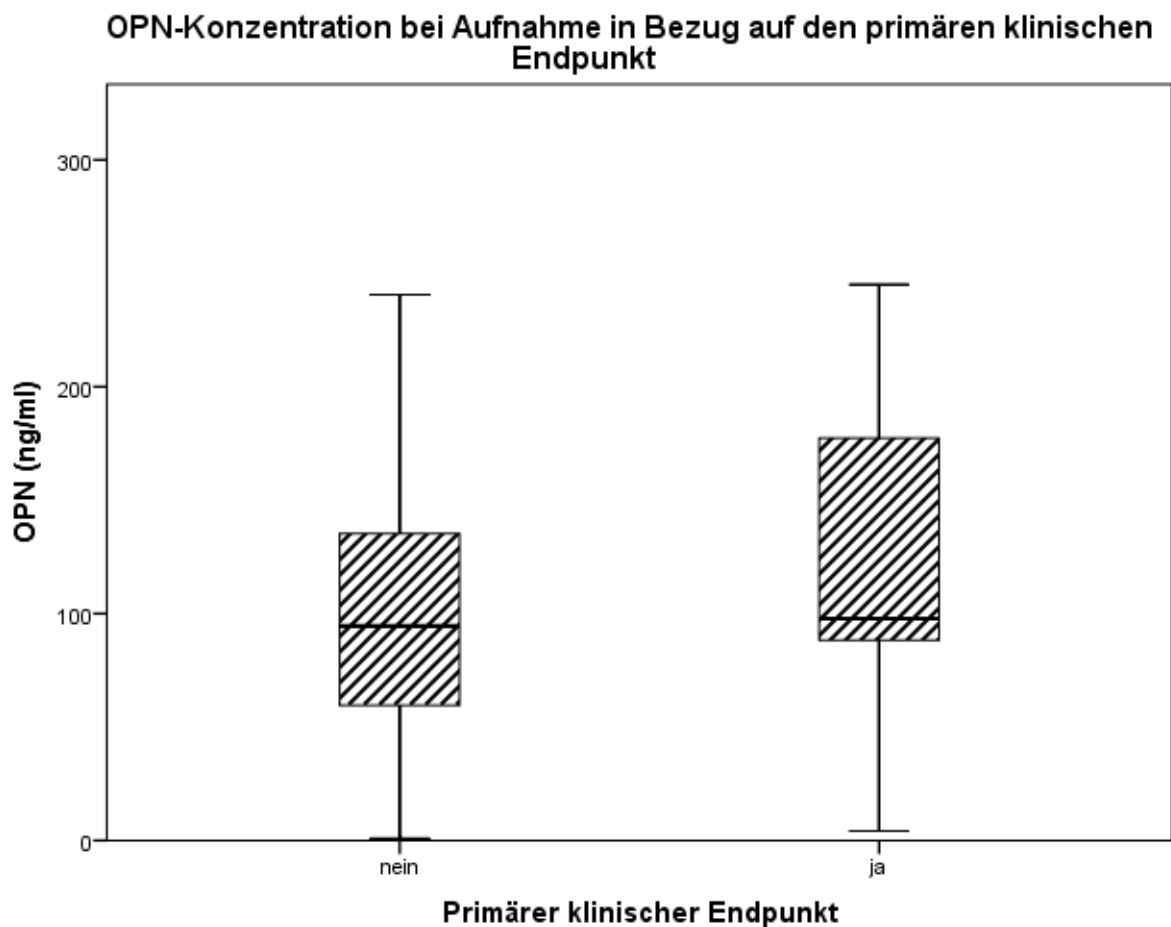


Abbildung 12, Boxplot, Verteilung der OPN-Werte in Bezug auf den primären Endpunkt. Extreme Ausreißer wurden aus Übersichtsgründen nicht dargestellt, jedoch bei Berechnungen immer berücksichtigt.

<b>Ereignis in Akutphase</b>	<b>vorhanden</b>	<b>nicht vorhanden</b>	<b>p-Wert</b>
Katecholaminpflichtigkeit, n=19 (5,4%)	97,82 (67,60– –159,18)	94,70 (59,69– 138,11)	0,30
CPR, n=7 (2%)	91,81(60,07– 97,82)	95,52 (61,21– 141,95)	0,75
Intubation/Beatmung, n=20 (5,7%)	145,02 (88,56– 201,20)	94,32 (59,69– 134,7)	0,02
Lungenembolie-bezogener Tod, n=6 (3,4 %)	92,53 (60,07– 148,65)	95,47 (61,28– 139,87)	0,82
Lyse, n=42 (12%)	81,92 (50,15– 131,20)	96,40 (65,43– 141,95)	0,12
Chirurgische Embolektomie, n=5 (1,4%)	131,20 (97,82– 141,71)	94,70 (61,21– 139,87)	0,54

Tabelle 12, OPN-Konzentration bei Ereignis in Akutphase (Angabe von Median, 25. und 75. Perzentil)

Als signifikante Prädiktoren für einen ungünstigen kurzfristigen Verlauf stellten sich in dieser Studienpopulation eine Synkope, eine Hypoxie, eine Tachykardie, eine rechtsventrikuläre Dysfunktion und eine paradoxe Septumbewegung in der Echokardiographie, ein NT-proBNP-Wert oberhalb des cut-offs ( $\geq 600$  pg/ml) und ein hs-TnT oberhalb des etablierten cut-offs ( $\geq 14$  pg/ml) dar. Neben den eben genannten Risikofaktoren war auch ein Alkoholabusus Prädiktor bei Aufnahme für das Erreichen

des primären Endpunkts (siehe hierzu auch Tabelle 13). Zudem ist in Tabelle 14 die prognostische Performance der Prädiktoren zusammengefasst.

<b>Risikofaktor bei Aufnahme (n/N)</b>	<b>OR (95% KI)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter über 75 Jahren (6/27)	0,6 (0,21–1,54)	0,389
Alkoholabusus (2/5)	8,9 (1,4–57,8)	0,05
Chronische Niereninsuffizienz (3/26)	1,33 (0,38–4,69)	0,72
Anämie (14/27)	1,9 (0,87–4,19)	0,15
Chronische Herzinsuffizienz (7/26)	2,07 (0,83–5,18)	0,16
Koronare Herzerkrankung (6/26)	1,41 (0,54–3,66)	0,44
Hypoxie (13/24)	3,81 (1,63–8,93)	0,00
Tachykardie (17/26)	3,9 (1,68–9,1)	0,00
Vorherige TVT/LE (2/27)	0,2 (0,04–0,66)	0,00
Krebserkrankung (9/27)	2,39 (1,02–5,6)	0,07
Synkope (9/26)	3,76 (1,57–9,0)	0,05
RV-Dysfunktion (17/22)	4,71 (1,67–13,24)	0,00
Paradoxe Septumbewegung (9/12)	5,12 (1,33–19,68)	0,01
NT-pro BNP, $\geq 600$ pg/ml (21/25)	4,53 (1,51–13,58)	0,01
Hs-TnT, $\geq 14$ pg/ml (25/26)	16,3 (2,18–121,92)	0,00

Tabelle 13, Darstellung der Risikofaktoren im Hinblick auf das Erreichen des primären Endpunkts

<b>Prädiktoren bei Aufnahme</b>	<b>Sensitivität (%)</b>	<b>Spezifität (%)</b>	<b>PPW (%)</b>	<b>NPW (%)</b>
Alkoholabusus	12,5	98,4	40	93
Hypoxie	54,2	76,4	16,7	95,0
Tachykardie	65,4	67,4	13,9	96,0
Vorherige TVT/LE	7,4	65,7	1,8	89,5
Synkope	34,6	87,7	18,4	94,4
RV-Dysfunktion	77,3	58,0	16,5	96,0
Paradoxe Septumbewegung	75,0	63,1	13,4	97,1
NT-pro BNP (≥600 pg/ml)	84,0	46,3	13,8	96,6
Hs-TnT (≥14 pg/ml)	96,2	39,5	12,0	99,2

Tabelle 14, Prognostische Performance im Hinblick auf den primären Endpunkt

Zur Evaluation des prognostischen Werts von OPN wurden weitere Analysen vorgenommen. Mithilfe einer ROC-Analyse konnte eine Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,62 (95% KI: 0,50–0,73) für OPN bei Aufnahme im Hinblick auf den primären Endpunkt berechnet werden (Abbildung 9). Somit konnte keine hohe Klassifizierungsfähigkeit für OPN nachgewiesen werden.

Anhand des Youden-Index konnte ein optimierter Grenzwert von OPN-Konzentrationen  $\geq 91,18$  ng/ml als Prädiktor für das Erreichen des primären Endpunktes ermittelt werden (OR=2,7, 95% KI: 1,1–6,61, p=0,03). Dabei bot dieser Grenzwert eine Sensitivität von 74,1% und eine Spezifität von 48,8%. Der positive prädiktive Wert lag bei 10,8% und der negative prädiktive Wert bei 95,8%.



Nach Adjustierung auf drei Variablen mit dem größten Einfluss auf die OPN-Konzentration (Malignom, Anämie, Immobilisation, siehe Tabelle 9) war der prognostische Wert nicht mehr signifikant (OR=1,95, 95% KI: 0,75–5,1, p=0,17).

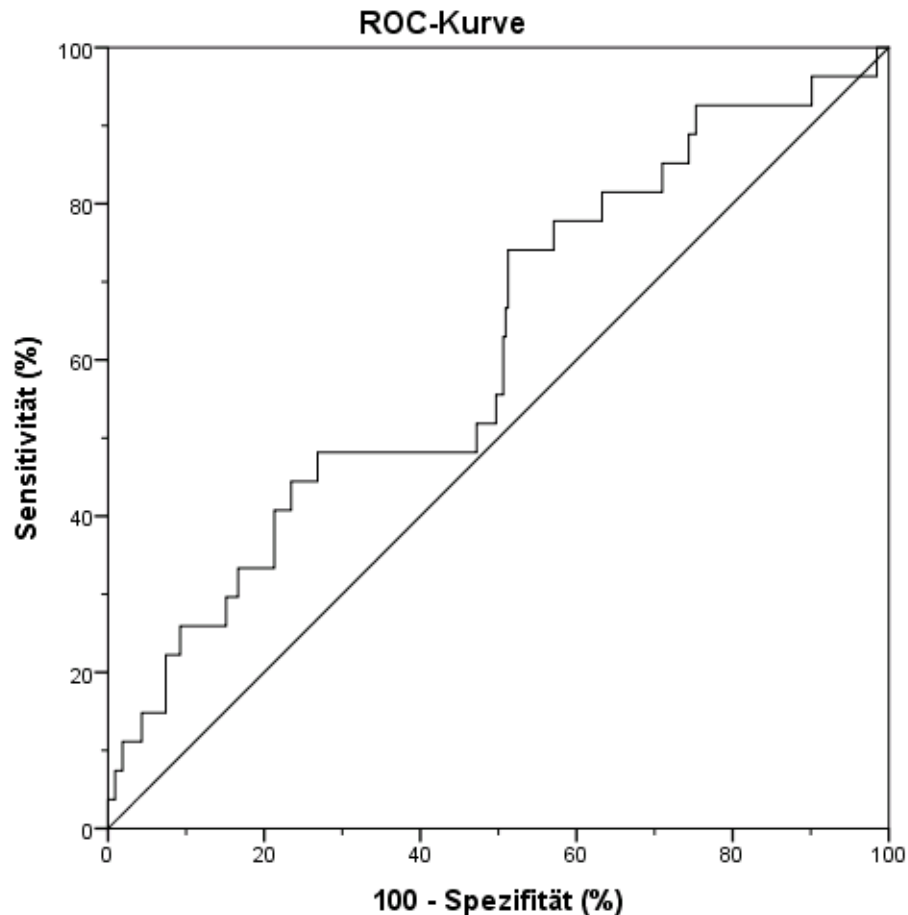


Abbildung 13, ROC-Kurve für die OPN-Konzentrationen bei Aufnahme in Bezug auf den primären Endpunkt

##### 5. Prognostischer Wert von OPN im Langzeitverlauf

Bei 95 (28,2%) Patienten mit Lungenembolie konnte eine mediane OPN-Konzentration von 55,85 (IQR 37,53–77,56) ng/ml nach Ablauf von sechs Monaten nach Diagnose gemessen werden. Die OPN-Konzentrationen unterlagen auch zu diesem Zeitpunkt keiner Normalverteilung.

Der sekundäre Endpunkt ist in dieser Dissertation definiert als Tod aufgrund jeglicher

Ursache nach Ablauf von 30 Tagen innerhalb des Beobachtungszeitraums nach Entlassung aus dem Krankenhaus. Von initial 351 eingeschlossenen Patienten überlebten 96,6 % die Akutphase. 67 Patienten (19,1%) erreichten den sekundären Endpunkt. Von diesen verstarben 59 Patienten nach Ablauf von sechs Monaten. Von 15 (4.3%) Patienten konnten keine Aussage über den Langzeitverlauf getroffen werden. Sechs Patienten verstarben im Verlauf primär an der Lungenembolie. Ein Todesfall war traumatisch bedingt, ein Patient beging Suizid. 29 Patienten verstarben an einer Krebserkrankung, zwei Patienten erlagen einer Rezidiv-Lungenembolie. Eine kardiale Genese war Todesursache bei acht Patienten. Zwei Patienten verstarben an einer zerebralen Ischämie. Bei elf Patienten war ursächlich für das Versterben eine Infektion, bei fünf Patienten eine pulmonale Erkrankung. Zwei Patienten verstarben an einer Blutung. Bei zwölf Patienten konnte die Todesursache nicht ermittelt werden.

<b>Todesursache</b>	<b>N (%)</b>
Trauma	1 (1,27%)
Suizid	1 (1,27%)
Krebserkrankung	29 (36,7%)
Rezidiv-Lungenembolie	2 (2,53%)
Kardiale Genese	8 (10,12%)
Pulmonale Genese	5 (6,3%)
Zerebrale Ischämie	2 (2,53%)
Infektion	11 (13,9%)
Blutung	2 (2,53%)
Todesursache unklar/nicht ermittelbar	12 (15,2%)
Lungenembolie-bedingt	6 (7,6%)

Tabelle 15, Todesursachen

Patienten, welche im Langzeitverlauf verstarben, hatten bei Aufnahme einen signifikant höheren OPN-Wert als Patienten, die nicht verstarben (125,34 (IQR 72,7–174,42) vs. 91,1 (IQR 56,23–128,88) ng/ml,  $p=0,001$ ). Weiterhin hatten Patienten, die im Langzeitverlauf verstarben, einen höheren OPN-Wert bei der Verlaufsuntersuchung, jedoch war dies nicht signifikant (70,38 (IQR 47,94–135,36) vs. 53,93 (IQR 36,1–75,11) ng/ml,  $p=0,06$ ). Die Sterblichkeit war nach sechs Monaten 17% (59 von 348). Die mediane Überlebenszeit betrug 531 Tage (IQR 240-1368).

Unter den echokardiographischen Parametern der rechtsventrikulären Dysfunktion war kein Parameter geeignet zur Prädiktion eines niedrigeren Langzeitüberlebens. Weitere signifikante Prädiktoren für eine Sterblichkeit wurden mittels univariabler Cox-Regression ermittelt. Diese sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

<b>Prädiktor bei Aufnahme</b>	<b>HR (95% KI)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter über 75 Jahren	1,8 (1,1–2,9)	0,02
Chronische Herzinsuffizienz	2,3 (1,3–3,9)	0,00
Chronische Lungenerkrankung	2,1 (1,21–3,63)	0,00
Koronare Herzerkrankung	3,2 (1,95–5,25)	0,00
Chronische Leberinsuffizienz	5,9 (1,76–19,49)	0,00
Anämie	2,0 (1,24–3,26)	0,00
Chronische Niereninsuffizienz	2,1 (1,21–4,0)	0,02
Krebserkrankung	4,0 (2,46–6,51)	0,00
Hypoxie	1,83 (1,06–3,15)	0,03
NT-pro BNP ( $\geq 600$ pg/ml)	1,88 (1,08–3,29)	0,03
Hs-TnT ( $\geq 14$ pg/ml)	3,01 (1,60–5,92)	0,00

Tabelle 16, Prädiktoren für den sekundären Endpunkt (Langzeitüberleben)

<b>Prädiktor bei Aufnahme</b>	<b>Sensitivität (%)</b>	<b>Spezifität (%)</b>	<b>PPW (%)</b>	<b>NPW (%)</b>
Alter über 75 Jahren	71,4	83,1	26,7	16,9
Chronische Herzinsuffizienz	26,9	86,9	34,0	82,7
Chronische Lungen- erkrankung	25,4	87,4	33,0	82,5
Koronare Herzerkrankung	38,8	86,6	41,9	85,5
Chronische Leberinsuffizienz	6	98,4	50,0	80,0
Anämie	65,8	52,2	27,6	84,7
Chronische Niereninsuffizienz	17,9	92,9	38,7	82,0
Krebserkrankung	44,8	89,6	51,7	86,7
Hypoxie	33,9	78,0	28,6	81,9
NT-pro BNP ( $\geq 600$ pg/ml)	68,4	48,7	27,7	84,3
Hs-TnT ( $\geq 14$ pg/ml)	82	41,3	25,1	90,5

Tabelle 17, Prognostische Performance im Hinblick auf den sekundären Endpunkt

Zur weiteren Evaluation der prognostischen Wertigkeit wurde eine ROC-Analyse durchgeführt. Diese ergab eine Fläche unter der Kurve von 0,63 (95% KI: 0,55-0,70) für die OPN-Konzentration bei Aufnahme. Mittels Youden-Index resultierte ein optimierter Grenzwert für OPN hinsichtlich des Langzeitüberlebens von 150 ng/ml (HR=2,65, 95% KI: 1,62–4,35, p=0,000).

Dieser Grenzwert war mit einer Sensitivität von 38,8%, Spezifität von 83,3%, einem positiven prädiktiven Wert von 36,6% und einem negativen prädiktiven Wert 15,5% verbunden.

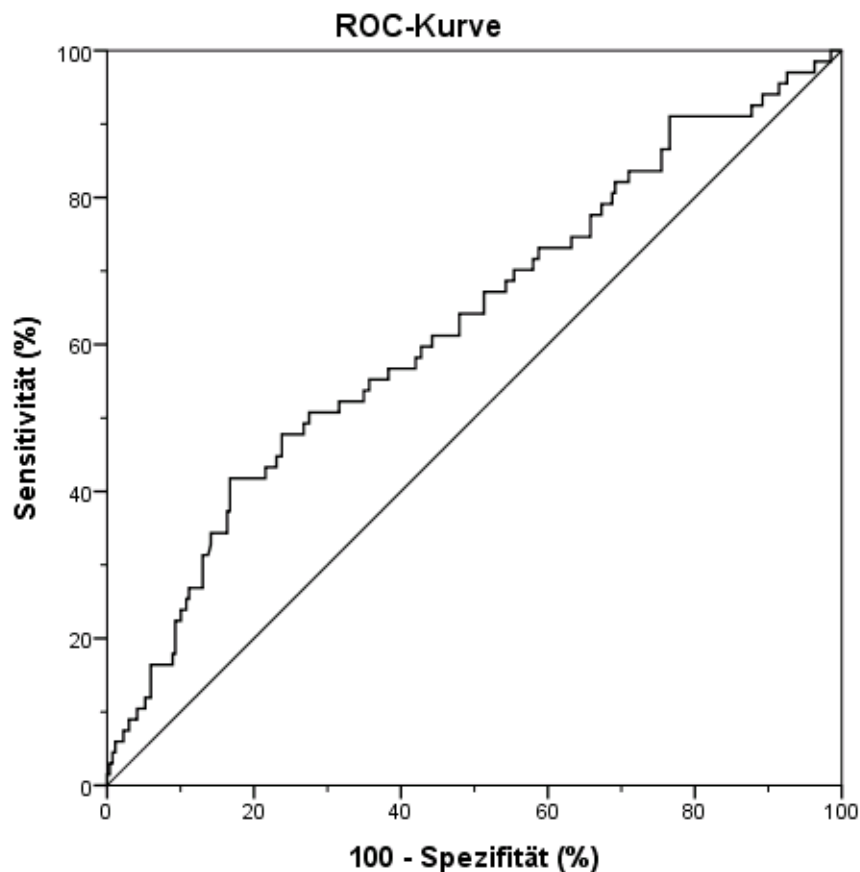


Abbildung 14, ROC-Kurve für OPN-Konzentrationen bei Aufnahme in Bezug auf den sekundären Endpunkt (Langzeitüberleben)

Anhand der Kaplan-Meier-Kurve konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem

OPN-Wert von  $\geq 150$  ng/ml eine signifikant niedrige Wahrscheinlichkeit für ein Langzeitüberleben hatten ( $p=0,00$ , siehe Abbildung 11).

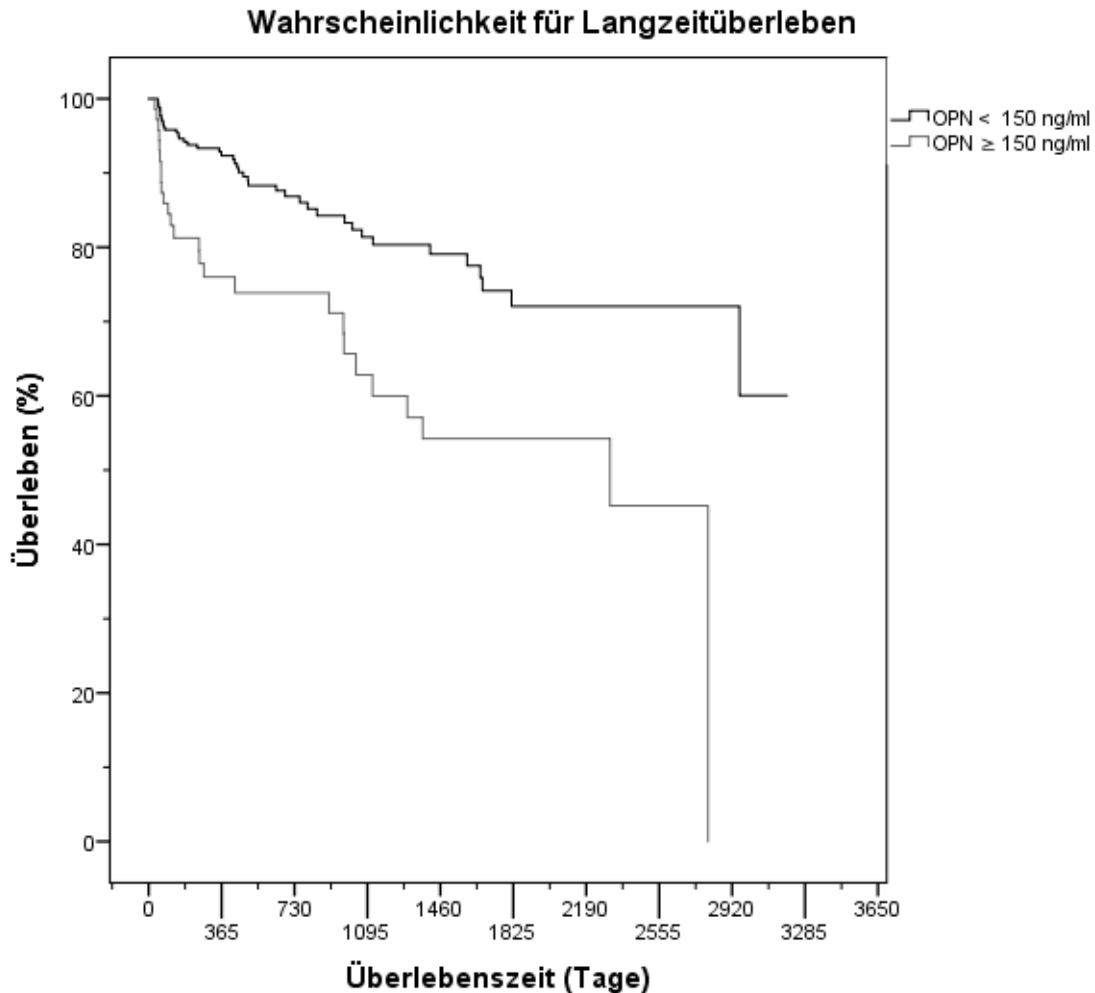


Abbildung 15, Kaplan-Meier-Kurve für OPN-Konzentrationen bei Aufnahme in Bezug auf den sekundären Endpunkt (Langzeitüberleben)

In einer multivariablen Analyse mit Integration von fünf Variablen (Anämie, hormonelle Kontrazeption, Z. n. Immobilisation, vorherige venöse Thromboembolie, aktive Krebserkrankung), welche Einfluss auf die OPN-Konzentration hatten (siehe Tabelle 9), stellte sich OPN weiterhin als unabhängiger Prädiktor heraus (HR 2,04, 95% KI: 1,1–3,75,  $p=0,02$ ). Unter Einschluss von Variablen (chronische Herzinsuffizienz, chronische Lungenerkrankung, koronare Herzerkrankung, chronische

Leberinsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz und Krebserkrankung), welche bei Aufnahme in der univariablen Analyse die höchsten Hazard Ratios boten, war der Grenzwert von OPN ( $\geq 150$  ng/ml) nicht mehr signifikant (HR 1,65, 95% KI: 0,89–3,04,  $p=0,11$ ).

Das Vorhandensein einer Krebserkrankung (HR 5,32, 95% KI: 2,91–9,74,  $p=0,00$ ), einer koronaren Herzerkrankung (HR 1,96, 95% KI: 1,03–3,75,  $p=0,04$ ), einer chronischen Lungenerkrankung (HR 2,13, 95% KI: 1,06–4,29,  $p=0,03$ ) und einer chronischen Leberinsuffizienz (HR 5,23, 95% KI: 1,44–18,95,  $p=0,01$ ) hatten einen unabhängigen Stellenwert für das Langzeitüberleben.

#### 6. Prognostischer Wert von OPN für die Diagnose einer CTEPH

Als tertiärer Endpunkt dieser Studie ist das Auftreten einer (CTEPH) während des Beobachtungszeitraums definiert. Bei 6 von 119 Patienten (5,04%) konnte die Diagnose einer CTEPH im Verlauf gestellt werden. Von diesen Patienten wurden vier initial der Gruppe mit intermediär-hohem Risiko und zwei der Gruppe mit intermediär-niedrigem Risiko zugeordnet. Es vergingen median 166 (IQR 44–326) Tage bis zum Diagnosezeitpunkt für die CTEPH.

Diese Patienten hatten bei Aufnahme eine OPN-Konzentration von 51,81 (IQR 29,85–54,77) ng/ml. Vergleichsweise stellt sich ein signifikant höherer medianer Wert von 94,31 (IQR 55,31–125,65,  $p=0,05$ ) ng/ml für Patienten ohne diese Diagnose dar. Klinische, laborchemische und echokardiographische Charakteristika der Patienten bei Aufnahme mit Diagnose einer CTEPH im Verlauf sowie echokardiographische Parameter der Rechtsherzfunktion während der Verlaufsuntersuchung sind in Tabelle 18 und 19 zusammengefasst.

<b>Parameter</b>	<b>Median bzw. Anzahl (n/N)</b>
Alter (Jahre)	69 (51-72)
Geschlecht männlich	4/6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,51 (20,28-25,25)
<b>Begleiterkrankung</b>	<b>Anzahl (n/N)</b>
Chronische Niereninsuffizienz	1/6
Anämie	1/6
Chronische Herzinsuffizienz	3/6
Koronare Herzerkrankung	0/6
Chronische Lungenerkrankung	5/6
Vorherige TVT/LE	1/6
Krebserkrankung	0/6
<b>Symptome und echokardiographische Parameter</b>	<b>Median bzw. Anzahl (n/N)</b>
Hypoxie	1/6
Tachykardie	2/6
Synkope	2/6
RV-Dysfunktion	2/5
Paradoxe Septumbewegung	3/4
RV/LV-Verhältnis $\geq 1$	2/5
Stau V. cava inferior	2/5
RVEDD (mm), n=6	34,5 (29,0-40,0)
abgeschätzter sys. PA-Druck (mmHg), n=6	75 (52,0-76,0)
TAPSE (mm), n=6	22 (17-26)



<b>Laborchemische Parameter</b>	<b>Median bzw. Anzahl (n/N)</b>
NT-pro BNP $\geq 600$ pg/ml	5/5
hs-TnT $\geq 14$ pg/ml	3/6

Tabelle 18, Charakteristika bei Diagnose einer CTEPH im Verlauf

<b>Klinische und echokardiographische Parameter bei der Verlaufsuntersuchung</b>	<b>Wert bzw. Patienten mit CTEPH (n/N)</b>
Dyspnoe	5/5
TAPSE (mm), n=6	21 (19-22)
geschätzter PA-Druck (mmHg), n=6	67,5 (64-79)
RVEDD ( $>30$ mm), n=6	25 (25-25)
Paradoxe Septumbewegung	1/5
RV/LV-Verhältnis $\geq 1,0$	0/6
Stau V. cava inferior	1/6

Tabelle 19, Echokardiographische Parameter bei der Verlaufsuntersuchung bei Patienten mit CTEPH

Mit einer Fallzahl von sechs Patienten mit einer CTEPH im Langzeitverlauf ist die statistische Aussagekraft eingeschränkt. Dennoch wurde eine ROC-Analyse für OPN für den tertiären Endpunkt durchgeführt. Die Fläche unter der Kurve (AUC) für OPN bei Aufnahme betrug 0,26 (95% KI: 0,08–0,44). Als Patientenkollektiv optimierter Grenzwert konnte eine OPN-Plasmakonzentration von  $\leq 55$  ng/ml bei Aufnahme für die Diagnose einer CTEPH im Verlauf berechnet werden (siehe Abbildung 12). Dieser war mit einem 15-fach erhöhten Risiko verbunden (OR 15,2, 95% KI: 1,7–135,5,  $p=0,02$ ). Mit diesem Grenzwert ergab sich eine Sensitivität von 83,3%, eine Spezifität von

75,2%, ein positiver prädiktiver Wert von 15,2% sowie ein negativer prädiktiver Wert von 98,8%. Weitere signifikante Prädiktoren für die Diagnose einer CTEPH im Verlauf konnten in diesem Patientenkollektiv nicht beobachtet werden.

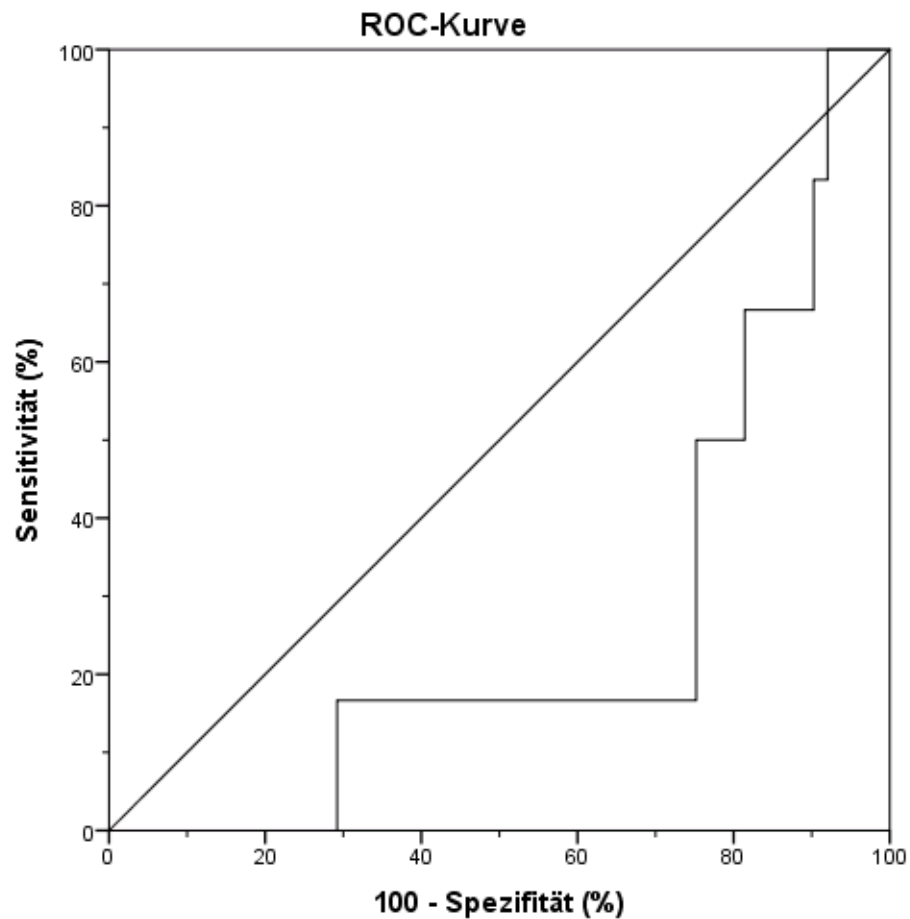


Abbildung 16, ROC-Kurve für OPN-Konzentrationen bei Aufnahme in Bezug auf den tertiären Endpunkt

## **VIII. Diskussion**

OPN ist ein Protein der Extrazellulärmatrix sowie ein lösliches Zytokin und wurde in Tiermodellen im Zusammenhang mit der Regulation myokardialer Adaptation sowie des myokardialen Remodellings u.a. bei pulmonaler Hypertonie beschrieben [5-8]. Zudem wurden in klinischen Studien erhöhte OPN-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit präkapillärer pulmonaler Hypertonie (u.a. Patienten mit CTEPH) in Assoziation mit dem Schweregrad der Erkrankung und hämodynamischen Parametern der rechtsventrikulären Funktion evaluiert und lieferten prognostischen Wert bezüglich des Langzeitüberlebens [10, 11]. Bislang lagen keine Daten über zirkulierende OPN-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit Lungenembolie vor [108].

### **1. OPN bei Patienten mit akuter Lungenembolie**

Insgesamt war der überwiegende Anteil der in dieser Dissertation analysierten Studienpopulation klinisch dyspnoisch (86%), hatte Brustschmerzen (56,9%) oder war tachykard (35,1%). Dies deckt sich mit den Literaturangaben [45, 47].

Der ermittelte Wert von OPN war bei Aufnahme erhöht (Mittelwert 120,04 ng/ml vs. 96,2 ng/ml [108]). Der mediane OPN-Wert lag bei 95,26 (IQR 61,2–141,71) ng/ml. Gemäß Herstellerangaben des OPN-Assays liegt in der gesunden Bevölkerung der durchschnittliche OPN-Wert bei 96,2 ng/ml für Heparin-Plasma (n= 40, Spannweite 53,4–195 ng/ml, Standardabweichung 26,7 ng/ml) [108]. Des Weiteren findet sich in der Literatur ein medianer Wert von OPN für gesunde Vergleichsgruppen zwischen 45,5 ng/ml und 68,0 ng/ml [109-111]. Somit war die Konzentration bei Patienten mit Lungenembolie erhöht.

Auch zeigten sich im Durchschnitt signifikant höhere Konzentrationen bei Einordnung in die höchste eingeschlossene Risikokategorie (intermediär hoch nach Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie verglichen mit dem restlichen Kollektiv (135,2 ng/ml vs. 104,8 ng/ml, p=0,03). Daher konnte weiter angenommen werden,

dass die OPN-Konzentration auch mit der Akutprognose bei hämodynamisch stabiler Lungenembolie assoziiert ist und ein Zusammenhang zur Mortalität bei dieser Patientengruppe besteht.

Patienten mit Anämie, aktiver Krebserkrankung sowie Z. n. Immobilisation hatten signifikant höhere OPN-Konzentrationen. Auch dieses ist nachvollziehbar. OPN fungiert bereits bei vielen malignen Erkrankungen als Biomarker [18].

Im Gegensatz dazu war eine orale Kontrazeption sowie eine vorherige venöse Thromboembolie mit niedrigeren OPN-Spiegeln assoziiert.

Bei Patienten mit atrialer Arrhythmie und Lungenembolie waren die OPN-Werte bei Aufnahme höher. In diesem Zusammenhang kann vermutet werden, dass ein erhöhter OPN-Wert bei Patienten mit Lungenembolie und atrialer Arrhythmie auch Ausdruck der atrialen Fibrose ist [25].

Die OPN-Konzentrationen korrelierten schwach mit den gemessenen Werten für das c-reaktive Protein ( $r=0,37$ ,  $p<0,00$ ). Das c-reaktive Protein dient als akute Phase Protein als Marker für den Schweregrad einer Entzündung, sodass diese Korrelation in Bezug auf die proinflammatorische Kapazität von OPN schlüssig erscheint [19].

Auf der Grundlage der Literatur mit erhöhten OPN-Konzentrationen bei chronischer Rechtsherzbelastung [10, 11, 112] wurde angenommen dass die OPN-Konzentration auch im Patientenkollektiv mit akuter Lungenembolie mit echokardiographischen Parametern der Rechtsherzbelastung korreliert. Im Tiermodell wurde gezeigt, dass während einer Drucküberlastung des rechten Ventrikels bei pulmonal arterieller Hypertonie die Expression von Messenger-RNA für OPN ausgelöst wird [7].

Patienten mit Lungenembolie zeigten keine Unterschiede in der Verteilung der OPN-Konzentration hinsichtlich verschiedener echokardiographischer Parameter der rechtsventrikulären Dilatation oder Dysfunktion. Zudem waren Patienten mit paradoxer Septumbewegung signifikant häufiger in der Gruppe mit nach Median dichotomisierten geringerem OPN-Wert vertreten. Auch korrelierten echokardiographische Parameter

wie RVEDD ( $r=0,05$ ,  $p=0,66$ ), TAPSE ( $r=-0,14$ ,  $p=0,54$ ), oder der abgeschätzte systolische PA-Druck ( $r=-0,17$ ,  $p=0,05$ ) nicht mit den OPN-Konzentrationen.

Ebenso korrelierten laborchemische Biomarker der Volumenüberladung (NT-proBNP,  $r=0,12$ ,  $p=0,03$ ) und der Myokardschädigung (hs-TnT,  $r=0,07$ ,  $p=0,22$ ) nicht mit OPN. Diesbezüglich konnte eine grundlegende Hypothese der Dissertation nicht bestätigt werden. Die bei Aufnahme bestimmten OPN-Konzentrationen korrelierten nicht mit echokardiographischen Parametern oder kardialen Biomarkern der rechtsventrikulären Dysfunktion.

Die der Hypothese dieser Dissertation zugrunde liegende Studie evaluierte die Dilatation des rechten Ventrikels auf dem Boden einer Erweiterung des basalen rechten Ventrikels  $>42$  mm im apikalen 4-Kammer-Blick. Die rechtsventrikuläre Dysfunktion wurde anhand einer pathologischen Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) und einer systolischen Gewebs-Doppler Geschwindigkeit des Trikuspidal-Annulus Annular Systolic (TASV) festgelegt [10]. Im Gegensatz hierzu wurde in dieser Dissertation eine rechtsventrikuläre Dysfunktion bei Vorhandensein einer Dilatation des rechten Ventrikels (parasternal lange oder kurze Achse) mit Messung des enddiastolischen Durchmessers  $>30$  mm oder einem Verhältnis von rechtem zu linkem Ventrikel  $\geq 1,0$  von apikal oder subcostal kombiniert mit einem Fehlen des inspiratorischem Kollaps der V. cava inferior attestiert.

Gemäß den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Diagnose und zum Management der akuten Lungenembolie sind die Darstellung eines vergrößerten rechten Ventrikels in der parasternal langen Achse, ein erhöhtes RV/LV-Verhältnis ( $\geq 1$ ) im apikalen 4-Kammer-Blick, ein abgeflachtes interventrikuläres Septum in der parasternal kurzen Achse, eine erweiterte V. cava inferior von subcostal, eine verminderte TAPSE ( $<16$ mm) und eine verminderte TASV im apikalen 4-Kammer-Blick empfohlene Parameter zur Evaluation einer rechtsventrikulären Druckbelastung [113].

Ein potentieller Grund für die nicht reproduzierbare Korrelation von OPN-Werten mit Parametern der rechtsventrikulären Dysfunktion und Dilatation bei Patienten mit akuter Lungenembolie liegt somit in der Wahl verschiedener echokardiographischer Parameter.

## 2. OPN hat keinen prognostischen Stellenwert für die Akutprognose bei Lungenembolie

Insgesamt zeigte sich, dass auch bei optimierten Grenzwert die prognostische Wertigkeit von OPN für Lungenembolie im Kurzzeitverlauf den etablierten Risikofaktoren unterlegen war (OR=2,7, 95% KI: 1,1–6,6, p=0,03, Sensitivität 74,1%, Spezifität 48,8%, PPV 10,8%, NPV 95,8%).

Weiterhin war der optimierte Grenzwert von 91,18 ng/ml (OR=1,95, 95% KI: 0,75–5,1, p=0,17) in einer multivariaten Analyse nicht mehr signifikant.

Für die Akutprognose nach Lungenembolie relevante laborchemische Determinanten stammen aus dem Spektrum der myokardialen Schädigung, geben in der Bildgebung eine rechtsventrikuläre Dysfunktion wider oder sind Ausdruck der kardiopulmonalen Funktionseinschränkung im Zusammenhang mit der Lumen-Obstruktion. In dieser Arbeit bestätigt sich die Relevanz von klinischen Parametern wie Hypoxie (OR 3,8 95% KI: 1,6–8,9, p =0,00), Tachykardie (OR 3,9 95% KI:1,7–9,1, p=0,00), Synkope (OR 3,8, 95% KI: 1,6–9,0, p=0,05) und von hochsensitivem Troponin (OR 16,3, 95% KI: 2,2–121,9, p=0,00) und nt-pro BNP (OR 4,5, 95% KI: 1,5–13,6, p=0,01) als Marker für eine erhöhte Kurzzeitmortalität. Ebenso hatte die rechtsventrikuläre Dysfunktion (OR 4,7, 95% KI: 1,7–13,2, p=0,00) sowie die paradoxe Septumbewegung (OR 5,1 95% KI: 1,3–19,7, p=0,01) in der Echokardiographie prognostische Relevanz für das Kurzzeitüberleben [84].

Wie schon beschrieben, korrelierten die OPN-Konzentrationen nicht mit den Prädiktoren für ein unerwünschtes Ereignis innerhalb von 30 Tagen. Eine mögliche

Erklärung wäre, dass zirkulierende OPN-Konzentrationen erst im Rahmen chronischer Adaptationsprozesse detektierbar werden, zumal im Tiermodell Signalwege mittels “transforming growth factor 1 b” und Matrix-Metallo-Proteasen für die Myofibroblasten Differenzierung vorbeschrieben sind [5-8].

### 3. OPN hat einen prognostischen Stellenwert für den Langzeitverlauf

Bei Patienten mit Lungenembolie, welche im Beobachtungszeitraum verstarben, war bei Aufnahme eine signifikant höhere OPN-Konzentration zu verzeichnen (125,34 (IQR 72,7–174,42) vs. 91,1 (IQR 56,23–128,88) ng/ml,  $p=0,001$ ). Im Beobachtungszeitraum sank dieser Wert wieder, war jedoch im Vergleich der beiden Gruppen unterschiedlich (70,38 (IQR 47,94–135,36) vs. 53,93, (IQR 36,1–75,11) ng/ml,  $p=0,06$ , HR=2,65, 95% KI: 1,62–4,35,  $p=0,00$ ).

Es konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass OPN in der univariablen Analyse mit einem Grenzwert von 150 ng/ml (AUC 0,63, 95% KI: 0,55–0,70,  $p=0,00$ ) als signifikanter Biomarker zur Prädiktion der Langzeitmortalität geeignet ist. Dieser Grenzwert war mit einer Sensitivität von 38,8%, Spezifität von 83,3%, einem positiven prädiktiven Wert von 36,6% und einem negativen prädiktiven Wert 15,5% assoziiert.

Für den Langzeitverlauf nach Lungenembolie signifikante Prädiktoren waren weiterhin ein Alter über 75 Jahren (HR 1,8, 95% KI: 1,1–2,9,  $p=0,02$ ), eine chronische Herzinsuffizienz (HR 2,3, 95% KI: 1,3–3,9;  $p=0,00$ ), eine chronische Lungenerkrankung (HR 2,1 95% KI: 1,21–3,63,  $p=0,00$ ), eine koronare Herzerkrankung (HR 3,2, 95% KI: 1,95–5,25,  $p=0,00$ ), eine chronische Leberinsuffizienz (HR 5,9, 95% KI: 1,76–19,49,  $p=0,00$ ), eine Anämie (HR 2,0 95% KI: 1,2–3,26,  $p=0,00$ ), eine chronische Niereninsuffizienz (HR 2,1 95% KI: 1,2–4,0,  $p=0,02$ ), eine Krebserkrankung (HR 4,0, 95% KI: 2,46–6,51,  $p=0,00$ ), eine Hypoxie (HR 1,83, 95% KI: 1,06–3,15,  $p=0,03$ ), ein erhöhter NT-pro BNP-Wert ( $\geq 600$  pg/ml; HR 1,88, 95% KI: 1,08–3,29,  $p=0,03$ ) und ein erhöhter hs-TnT-Wert ( $\geq 14$  pg/ml; HR 3,01, 95% KI: 1,60–5,92,  $p=0,00$ ).

Insgesamt konnte damit gezeigt werden, dass OPN ein potentiell neuer Biomarker für die Risikostratifizierung der Lungenembolie ist, auch wenn die pathophysiologischen Zusammenhänge noch unklar bleiben. Mitunter kann diese Wertigkeit von OPN einer systemischen Inflammation auf dem Boden multipler Komorbiditäten zugeschrieben werden, welche die Mortalität im Langzeitverlauf bestimmt. OPN ist bei der Zellaktivierung, der Angiogenese und beim Tumorwachstum in die Pathophysiologie vieler Erkrankungen involviert [9].

#### 4. OPN hat einen prognostischen Stellenwert für die Diagnose einer CTEPH

Die Lungenembolie ist die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung in industrialisierten Ländern und geht einher mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität, auch im Langzeitverlauf [31, 114].

Nichtsdestotrotz ist aufgrund der bislang nicht vollkommen verstandenen Pathophysiologie der CTEPH noch kein Algorithmus zur Identifizierung unter Risiko stehender Patienten etabliert [86]. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, welche bei Aufnahme einen OPN-Wert von  $\leq 55$  ng/ml aufwiesen, ein 15-fach erhöhtes Risiko für die Diagnose einer CTEPH besitzen. Darüber hinaus wurde in der Arbeitsgruppe von Frau PD Dr. Lankeit die Wertigkeit dieses interessanten Biomarkers auch in einem Patientenkollektiv mit CTEPH untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit CTEPH die OPN-Konzentration im Vergleich zu Patienten mit Lungenembolie erhöht ist. Außerdem fand sich OPN im Gewebematerial nach PEA überwiegend in profibrotischen und Myofibroblasten-reichen Anteilen. Frühe Stadien muriner Thrombenauflösung waren reich an für OPN-anfärbbaren Zellen [115]. Demzufolge kann angenommen werden, dass OPN in der Entstehung einer CTEPH aufgrund einer fehlgeleiteten Thrombusauflösung involviert ist.



## 5. Limitationen

In der Literatur wurden OPN-Konzentrationen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie bislang auf der Grundlage von ELISA-Messungen (Immuno Biological Laboratories (IBL), Hamburg, Germany) aus EDTA-Plasma bestimmt [10]. In dieser Doktorarbeit wurde Heparin-Plasma mit einem anderen ELISA-Kit genutzt. Gemäß den Angaben des Herstellers ist das von uns genutzte ELISA-Kit der Firma R&D Systems sowohl für EDTA-Plasma als auch für Heparin-Plasma empfohlen. Laut Hersteller ergeben sich mittlere Konzentrationen von 94,8 ng/ml (EDTA-Plasma, 49,2-175, SD 24,9 ng/ml) und von 96,2 ng/ml (Heparin-Plasma, 53,4-195, SD 26,7 ng/ml) in einer gesunden Kohorte (n=40) [108]. Inwiefern die angenommenen Hypothesen unter Nutzung dieses ELISA nicht vollständig umzusetzen waren, bleibt offen.

Nicht berücksichtigt wurde in dieser Arbeit auch der Einfluss des Therapieregimes unter Einbezug von Katecholaminen und Antikoagulation.

Ziel dieser Arbeit war die Risikostratifizierung der Patienten aus dem Nicht-Hoch-Risiko-Kollektiv zu untersuchen, dementsprechend sind die positiven Ergebnisse für OPN in Bezug auf die Entwicklung einer CTEPH somit nicht auf die allgemeine Population der Lungenemboliepatienten übertragbar. Die geringe Anzahl an Patienten, welche eine CTEPH entwickelten, limitiert die statistische Aussagekraft ebenso.

## 6. Ausblick

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass das pleiotrope Protein OPN nicht mit echokardiographischen Zeichen der rechtsventrikulären Dysfunktion oder laborchemischen Parametern der myokardialen Schädigung bei Lungenembolie korreliert. Ein Stellenwert für die Akutprognose konnte nicht erhoben werden. Allerdings finden sich Hinweise für einen prognostischen Wert hinsichtlich Diagnose einer CTEPH im Verlauf, sodass es sinnvoll erscheint OPN-Konzentrationen in einer repräsentativen Population hinsichtlich des Auftretens einer CTEPH zu evaluieren.

## **IX. Zusammenfassung**

OPN ist ein multifunktionales Protein und besitzt pleiotrope regulative Funktionen u. a. im Rahmen von fibrotischem Organumbau, Inflammation sowie Angiogenese und wurde in verschiedenen Tiermodellen im Zusammenhang mit der Regulation myokardialer Adaptation sowie myokardialen remodellings beschrieben [6-9]. Erhöhte OPN-Plasmakonzentrationen wurden auch bei Patienten mit präkapillärer pulmonaler Hypertonie (u.a. Patienten mit CTEPH) in Assoziation mit dem Schweregrad der Erkrankung und hämodynamischen Parametern der rechtsventrikulären Funktion (mittlerer pulmonaler Druck (PAP) 45,5 mmHg) beschrieben und boten prognostischen Wert bezüglich des Langzeitüberlebens [10, 11].

In diesem Zusammenhang wurde in der vorliegenden Dissertation die Hypothese untersucht, ob OPN-Plasmakonzentrationen mit dem Ausmaß einer akuten RV-Dysfunktion bei Patienten mit akuter Lungenembolie korrelieren und prognostischen Stellenwert hinsichtlich eines komplizierten Verlaufes innerhalb der ersten 30 Tage nach akuter Lungenembolie haben. Weiterhin wurde der Stellenwert von OPN bei Patienten mit akuter Lungenembolie für die Langzeitmortalität und die Diagnose einer CTEPH untersucht.

Die mediane OPN-Plasmakonzentration von 351 Patienten mit akuter Lungenembolie betrug bei Aufnahme 95,26 (IQR 61,21-141,71) ng/ml und war damit erhöht. Patienten der höchsten untersuchten Risikokategorie (intermediär hoch) hatten durchschnittlich höhere OPN-Plasmakonzentrationen als Patienten mit geringerem Risiko (135,2 ng/ml vs. 104,8 ng/ml,  $p=0,03$ ). OPN-Plasma-Konzentrationen korrelierten nicht mit Biomarkern der Myokardschädigung oder echokardiographischen Parametern der rechtsventrikulären Dysfunktion.

Patienten, welche den primären Endpunkt (Komplikation innerhalb von 30 Tagen bzw. während des Krankenhausaufenthalts) erreichten, hatten bei Aufnahme höhere OPN-Plasmakonzentrationen als Patienten ohne eine solche Komplikation (97,8 vs. 94,5

ng/ml  $p=0,045$ ). OPN-Plasmakonzentrationen zeigten zum Zeitpunkt der Aufnahme (AUC: 0,62) keine gute Klassifizierungsfähigkeit in der ROC-Analyse als prognostische Marker für einen komplizierten Verlauf innerhalb der ersten 30 Tage. In der univariablen logistischen Regressionsanalyse war ein Grenzwert von  $\geq 91,18$  ng/ml mit Komplikationen innerhalb 30 Tagen assoziiert (OR 2,7, 95% KI: 1,1-6,61,  $p=0,03$ ).

In einer multivariablen Analyse mit insgesamt 4 Variablen stellte sich dieser als nicht signifikant dar (OR 1,95, 95% KI: 0,75-5,1,  $p=0,17$ ).

Demgegenüber stellte sich OPN in der univariablen Analyse als ein prognostischer Marker für die Langzeitmortalität heraus. OPN-Konzentrationen  $\geq 150$  ng/ml zum Zeitpunkt der Aufnahme (HR 2,65, 95% KI: 1,62-4,35  $p=0,000$ ) waren mit einem erhöhten Risiko für die Langzeitmortalität assoziiert.

Von 119 Patienten, die an einer klinischen Nachuntersuchung teilnahmen, wurden sechs Patienten (5,04%) mit einer CTEPH diagnostiziert. Diese Patienten hatten bei Aufnahme signifikant niedrigere OPN-Plasmakonzentrationen als Patienten, die nicht an einer CTEPH erkrankten (51,81 (IQR 29,85–54,77) ng/ml vs. 94,31 (IQR 55,31–125,65 ng/ml  $p=0,05$ ) ng/ml).

OPN-Plasmakonzentrationen zum Zeitpunkt der Aufnahme zeigten in der ROC-Analyse (AUC: 0,26, 95% KI: 0,04-0,44) eine geringe Klassifizierungsfähigkeit als prognostische Marker für die Diagnose einer CTEPH im Langzeitverlauf. Der Patientenkollektiv-optimierte Grenzwert von  $\leq 55$  ng/ml bei Aufnahme konnte als Prädiktor für die Diagnose einer CTEPH im Langzeitverlauf identifiziert werden (OR 15,2, 95% KI: 1,7-135,5  $p=0,02$ ). Limitierend ist die geringe Fallzahl, nichtsdestotrotz deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass OPN möglicherweise ein geeigneter Biomarker für die Identifizierung von Lungenemboliepatienten ist, die im Verlauf mit einer CTEPH diagnostiziert werden.

## X. Literaturverzeichnis

1. G., R., *Thrombosis: a major contributor to the global disease burden*. J Thromb Haemost, 2014. **12**(10): p. 1580-90.
2. Konstantinides, S., et al., *2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism*. Eur Heart J, 2014. **35**(43): p. 3033–3073.
3. Wilkens, H., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension - A position paper*. Dtsch Med Wochenschr, 2014. **139**: p. 155-165.
4. Lang, I.M., et al., *Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding*. Eur Respir J, 2013. **41**(2): p. 462-468.
5. Xie, Z., et. al., *Osteopontin modulates myocardial hypertrophy in response to chronic pressure overload in mice*. Hypertension, 2004. **44**(6): p. 826-831.
6. Lenga, Y., et al., *Osteopontin expression is required for myofibroblast differentiation*. Circ Res, 2008. **102**(3): p. 319-327.
7. Schafer, S., et al., *Chronic inhibition of phosphodiesterase 5 does not prevent pressure-overload-induced right-ventricular remodelling*. Cardiovasc Res, 2009. **82**(1): p. 30-39.
8. Saker, M., et al., *Osteopontin, a Key Mediator Expressed by Senescent Pulmonary Vascular Cells in Pulmonary Hypertension*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2016. **36**(9): p. 1879-1890.
9. Waller, A.H., et al., *Osteopontin in cardiovascular disease: a potential therapeutic target*. Cardiol Rev, 2010. **18**(3): p. 125-131.
10. Rosenberg, M., et al., *Osteopontin predicts adverse right ventricular remodelling and dysfunction in pulmonary hypertension*. Eur J Clin Invest, 2012. **42**(9): p. 933-942.
11. Rosenberg, M., et al., *Osteopontin (OPN) improves risk stratification in pulmonary hypertension (PH)*. Int J Cardiol, 2012. **155**(3): p. 504-505.
12. Franzen A, H.D., *Isolation and characterization of two sialoproteins present only in bone calcified matrix*. Biochem J 1985. **232** (1): p. 715-724.
13. Fisher, L.W., et al., *Flexible structures of SIBLING proteins, bone sialoprotein, and osteopontin*. Biochem Biophys Res Commun, 2001. **280**(2): p. 460-465.
14. Denhardt DT, G.X., *Osteopontin: a protein with diverse functions* FASEB J 1993. **7** (1): p. 1475-1482.
15. O'Regan A, B.J., *Osteopontin: a key cytokine in cell-mediated and granulomatous inflammation*. International Journal of Experimental Pathology, 2000. **81**: p. 373-390.
16. Young MF, K.J., Termine JD, Wewer UM, Wang MG, McBride OW, Fisher LW, *cDNA cloning, mRNA distribution and heterogeneity, chromosomal location and RFLP analysis of human osteopontin*. Genomics, 1990. **7** (4): p. 491-502.

17. Singh, M., et al., *Osteopontin: role in extracellular matrix deposition and myocardial remodeling post-MI*. J Mol Cell Cardiol, 2010. **48**(3): p. 538-543.
18. Gimba, E.R. and T.M. Tilli, *Human osteopontin splicing isoforms: known roles, potential clinical applications and activated signaling pathways*. Cancer Lett, 2013. **331**(1): p. 11-17.
19. Scatena, M., et. al., *Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007. **27**(11): p. 2302-2309.
20. Katagiri YU, S.J., Fujii H, Herrlich P, Hotta H, Tanaka K, Chikuma S, Yagita H, Okumura K, Murakami M, Saiki I, Chambers AF, Uede T, *CD44 variants but not CD44s cooperate with beta1- containing integrins to permit cells to bind to osteopontin independently of arginine-glycine-aspartic acid, thereby stimulating cell motility and chemotaxis*. Cancer Res 1999. **59**: p. 219-226.
21. Mukherjee BB, N.M., Beninati S, Cordella-Miele E, Singh K, Chackalaparampil I, Shanmugam V, and M.A.I. DeVouge MW, *Interaction of osteopontin with fibronectin and other extracellular matrix molecules*. Ann NY Acad Sci 1995. **7**: p. 201-212.
22. Kaartinen MT, P.A., Linnala-Kankkunen A, Maenpaa PH. , *Transglutaminase-catalyzed crosslinking of osteopontin is inhibited by osteocalcin*. J Biol Chem, 1997. **272**: p. 22736-22741.
23. Martin, S.M., et al., *Enhancing the biological activity of immobilized osteopontin using a type-1 collagen affinity coating*. J Biomed Mater Res A, 2004. **70**(1): p. 10-19.
24. Okamoto, H., *Osteopontin and cardiovascular system*. Mol Cell Biochem, 2007. **300**(1-2): p. 1-7.
25. Lopez, B., et al., *Osteopontin-mediated myocardial fibrosis in heart failure: a role for lysyl oxidase?* Cardiovasc Res, 2013. **99**(1): p. 111-120.
26. Rosenberg, M., et al., *Osteopontin, a new prognostic biomarker in patients with chronic heart failure*. Circ Heart Fail, 2008. **1**(1): p. 43-49.
27. Nazzareno Galie and M. Humbert, *2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*. European Heart Journal, 2015. **46**(4): p. 903-975.
28. Lund, S.A., C.M. Giachelli, and M. Scatena, *The role of osteopontin in inflammatory processes*. J Cell Commun Signal, 2009. **3**(3-4): p. 311-322.
29. Kaleta, B., *The role of osteopontin in kidney diseases*. Inflamm Res, 2019. **68**(2): p. 93-102.
30. Heit, J.A., *The epidemiology of venous thromboembolism in the community*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008. **28**(3): p. 370-372.

31. Cohen, A.T., et al., *Venous thromboembolism in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality.* Thromb Haemost, 2007. **98** (4): p. 756–764.
32. Bagot CN, A.R., *Virchow and his triad: a question of attribution.* Br J Haematol, 2008. **143**(2): p. 180-190.
33. Timp JF, B.S., Versteeg HH, Cannegieter SC, *Epidemiology of cancer associated venous thrombosis.* Blood 2013. **122**(10): p. 1712–1723.
34. Blom JW, D.C., Osanto S, Rosendaal FR, *Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis.* JAMA 2005. **293**(6): p. 715–722.
35. Khorana AA, K.N., Culakova E, Lyman GH, Francis CW, *Development and validation of a predictive model for chemotherapy- associated thrombosis.* Blood, 2008. **111**(10): p. 4902–4907.
36. Rogers, M.A., et al., *Triggers of hospitalization for venous thromboembolism.* Circulation, 2012. **125**(17): p. 2092-2099.
37. Sweetland, S., et al., *Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study.* J Thromb Haemost, 2012. **10**(11): p. 2277-2286.
38. Smeeth, L., et al., *Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting.* The Lancet, 2006. **367**(9516): p. 1075-1079.
39. Clayton, T.C., M. Gaskin, and T.W. Meade, *Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database.* International Journal of Epidemiology, 2011. **40**(3): p. 819-827.
40. Anderson, F.A.J., Spencer, F. A., *Risk factors for venous thromboembolism.* Circulation, 2003. **107**: p. 9-16.
41. Konstantinides, S., Geibel, A., Kasper, W. and M. Olschewski, Blumel, L., Just, H., *Patent Foramen Ovale Is an Important Predictor of Adverse Outcome in Patients With Major Pulmonary Embolism.* Circulation, 1998. **97**(19): p. 1946-1951.
42. Harjola, V.P., et al., *Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology.* Eur J Heart Fail, 2016. **18**(3): p. 226-241.
43. Konstantinides, S., *Pulmonary embolism: impact of right ventricular dysfunction.* Curr Opin Cardiol, 2005. **20**(6): p. 496-501.
44. Barco, S., et al., *Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis.* Eur Heart J, 2018. **00**: p. 1-10.

45. Stein PD, H.J., *Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes*. Chest 1997. **112**(4): p. 974–979.
46. Miniati M, P.R., Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allesscia G, and P. M, *Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **159**(3): p. 864-871.
47. Pollack, C.V., et al., *Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department*. J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(6): p. 700-706.
48. Thames MD, A.J., Dalen JE, *Syncope in patients with pulmonary embolism*. JAMA 1977. **238**(23): p. 2509–2511.
49. Pierre-Justin, G., Pierard, L. A., *Management of mobile right heart thrombi: a prospective series*. Int J Cardiol, 2005. **99**(3): p. 381-388.
50. Pruszczyk P, T.A., Kuch-Wocial A, Szulc M, Pacho R, *Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism*. Heart 2001. **85**(6): p. 628–634.
51. Torbicki, A., Pruszynski, Bogdan, Chlebus, Maciej, Kuch-Wocial, Agnieszka, and H. Gurba, Pruszczyk, Piotr, Pacho, Ryszard, *Noninvasive Diagnosis of Suspected Severe Pulmonary Embolism*. Chest, 1997. **112**(3): p. 722-728.
52. Wells PS, A.D., Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J, *Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism*. Ann Intern Med 1998. **129**(12): p. 997–1005.
53. Wells PS, A.D., Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J, *Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer*. Thromb Haemost 2000. **83**(3): p. 416–420.
54. Le Gal G, R.M., Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A, *Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score*. Ann Intern Med 2006. **144**(3): p. 165–171.
55. Klok FA, M.I., Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV, *Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism*. Arch Intern Med 2008. **168**(19): p. 2131–2136.
56. Le Gal, G., et al., *A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients*. Thromb Haemost, 2006. **95**(6): p. 963-966.
57. Elias, A., et al., *Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism*. Thromb Haemost, 2004. **91**(1): p. 187-195.

58. Righini M., L.G., Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Kossovsky M, and M.G. Bressollette L, Perrier A, Bounameaux H, *Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism*. J Thromb Haemost, 2009. **7**(3): p. 406–412.
59. Aujesky, D., et al., *Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **172**(8): p. 1041-1046.
60. Kucher N, R.E., De Rosa M, Goldhaber SZ, *Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher*. Arch Intern Med 2005. **165**(15): p. 1777–1781.
61. Coutance, G., et al., *The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis*. Crit Care, 2011. **15**(2): p. 1-10.
62. ten Wolde M, S.M., Quak E, Mac Gillavry MR, *Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism*. Arch Intern Med 2004. **164**(15): p. 1685-1689.
63. Sanchez, O., et al., *Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review*. Eur Heart J, 2008. **29**(12): p. 1569-1577.
64. Torbicki, A., et al., *Right heart thrombi in pulmonary embolism*. J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(12): p. 2245-2251.
65. Logeart, D., et al., *Biomarker-based strategy for screening right ventricular dysfunction in patients with non-massive pulmonary embolism*. Intensive Care Med, 2007. **33**(2): p. 286-292.
66. Becattini, C., et al., *Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test*. Eur Heart J, 2011. **32**(13): p. 1657-1663.
67. Becattini, C., et al., *Computed tomography to assess risk of death in acute pulmonary embolism: a meta-analysis*. Eur Respir J, 2014. **43**(6): p. 1678-1690.
68. Henzler, T., et al., *Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction*. Eur Respir J, 2012. **39**(4): p. 919-926.
69. Klok, F.A., I.C. Mos, and M.V. Huisman, *Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **178**(4): p. 425-430.
70. Lankeit, M., et al., *Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism*. Eur Respir J, 2014. **43**(6): p. 1669-1677.
71. Kostrubiec, M., et al., *Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism*. Eur Heart J, 2005. **26**(20): p. 2166-2172.



72. Vuilleumier, N., et al., *Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study*. J Thromb Haemost, 2009. **7**(3): p. 391-398.
73. Becattini, C., M.C. Vedovati, and G. Agnelli, *Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis*. Circulation, 2007. **116**(4): p. 427-433.
74. Jimenez, D., et al., *Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis*. Chest, 2009. **136**(4): p. 974-982.
75. Lankeit, M., et al., *Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism*. Eur Heart J, 2010. **31**(15): p. 1836-1844.
76. Puls, M., et al., *Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism*. Eur Heart J, 2007. **28**(2): p. 224-229.
77. Dellas, C., et al., *Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(19): p. 2150-2157.
78. Dellas, C., et al., *A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism*. Thromb Haemost, 2014. **111**(5): p. 1-7.
79. Dellas, C., et al., *Risk stratification of acute pulmonary embolism based on clinical parameters, H-FABP and multidetector CT*. Int J Cardiol, 2018. **265**: p. 223-228.
80. Kostrubiec, M., et al., *Assessment of renal dysfunction improves troponin-based short-term prognosis in patients with acute symptomatic pulmonary embolism*. J Thromb Haemost, 2010. **8**(4): p. 651-658.
81. Kostrubiec, M., et al., *The Prognostic Value of Renal Function in Acute Pulmonary Embolism-A Multi-Centre Cohort Study*. Thromb Haemost, 2019. **119**(1): p. 140-148.
82. Jimenez D, A.D., Moores L, Gomez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, and M.A. Monreal M, Yusen RD, *Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism*. Arch Intern Med 2010. **170**(15): p. 1383-1389.
83. Meyer, G., et al., *Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism*. N Engl J Med, 2014. **370**(15): p. 1402-1411.
84. Konstantinides, S.V., et al., *Management of Pulmonary Embolism: An Update*. J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(8): p. 976-990.
85. Huisman, M.V., et al., *Pulmonary embolism*. Nat Rev Dis Primers, 2018. **4**: p. 1-18.
86. Sista, A.K. and F.A. Klok, *Late outcomes of pulmonary embolism: The post-PE syndrome*. Thromb Res, 2018. **164**: p. 157-162.

87. Klok, F.A., M. Delcroix, and H.J. Bogaard, *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension from the perspective of patients with pulmonary embolism*. J Thromb Haemost, 2018. **16**(6): p. 1040-1051.
88. Fedullo PF, A.W., Kerr KM, Rubin L, *Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. N Engl J Med, 2001. **45**(20): p. 1465-1472.
89. Klok, F.A., et al., *Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism*. Haematologica, 2010. **95**(6): p. 970-975.
90. Klok, F.A., et al., *Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism*. J Thromb Haemost, 2016. **14**(1): p. 121-128.
91. Ende-Verhaar, Y.M., et al., *Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature*. Eur Respir J, 2017. **49**(2): p. 1-11.
92. Guerin, L., et al., *Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism*. Thromb Haemost, 2014. **112**(3): p. 598-605.
93. Gall, H., et al., *An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan*. Eur Respir Rev, 2017. **26**(143): p. 1-10.
94. Delcroix, M., et al., *Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry*. Circulation, 2016. **133**(9): p. 859-871.
95. Alias, S., et al., *Defective Angiogenesis Delays Thrombus Resolution: A Potential Pathogenetic Mechanism Underlying Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014. **34**(4): p. 810–819.
96. Bonderman, D., et al., *Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 2009. **33**(2): p. 325-331.
97. Mayer, E., et al., *Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **141**(3): p. 702-710.
98. Madani, M.M., et al., *Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients*. Ann Thorac Surg, 2012. **94**(1): p. 97-103.
99. Jenkins, D., et al., *State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management*. Eur Respir Rev, 2012. **21**(123): p. 32-39.
100. Feinstein, J.A., et al., *Balloon Pulmonary Angioplasty for Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. Circulation, 2001. **103**(1): p. 10-13.

101. Mizoguchi, H., et al., *Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012. **5**(6): p. 748-755.
102. Kataoka, M., et al., *Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012. **5**(6): p. 756-762.
103. Ghofrani, H.A., et al., *Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. *N Engl J Med*, 2013. **369**(4): p. 319-329.
104. Jaïs X D'Armini AM, J.P., Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ; *Bosentan for Treatment of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension BE NEFiT, a randomized controlled trial*. *J Am Coll Cardiol* 2008. **52**(25): p. 2127-2134.
105. Suntharalingam J, T.C., Doughty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR, Sheares KK, Hughes R, Morrell NW, Pepke-Zaba J, *Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. *Chest*, 2008. **134**: p. 229–236.
106. Torbicki, A., et al., *Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)*. *Eur Heart J*, 2008. **29**(18): p. 2276-22315.
107. Lankeit, M., et al., *Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study*. *Circulation*, 2011. **124**(24): p. 2716-2724.
108. Systems, R., *OPN-Quantikine Human Osteopontin (OPN) Immunoassay*. Catalogue, 2012. **1**: p. 1-10.
109. Chagan-Yasutan, H., et al., *Elevated levels of full-length and thrombin-cleaved osteopontin during acute dengue virus infection are associated with coagulation abnormalities*. *Thromb Res*, 2014. **134**(2): p. 1-15.
110. Francia, P., et al., *Plasma osteopontin reveals left ventricular reverse remodelling following cardiac resynchronization therapy in heart failure*. *Int J Cardiol*, 2011. **153**(3): p. 306-310.
111. Han, S.S., et al., *Plasma osteopontin is a useful diagnostic biomarker for advanced non-small cell lung cancer*. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2013. **75**(3): p. 104-110.
112. Lorenzen, J.M., et al., *Osteopontin in patients with idiopathic pulmonary hypertension*. *Chest*, 2011. **139**(5): p. 1010-1017.

113. Konstantinides, S.V., et al., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)*. Eur Heart J, 2019. **0**: p. 1-61.
114. Cohen AT, A.G., Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, and H.J. Heit JA, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M., *Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality*. Thromb Haemost, 1998. **98(4)**(4): p. 756–764.
115. Kolmel, S., et al., *Potential Involvement of Osteopontin in Inflammatory and Fibrotic Processes in Pulmonary Embolism and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. Thromb Haemost, 2019. **119**(8): p. 1332-1346.

## XI. Anhang

### Datenerfassungsbogen Lungenembolie

Studiennummer A

#### Patientendaten

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.19\_\_\_\_ Geschlecht: m  w

Aufnahmedatum: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.20\_\_\_\_

Entlassungs-/Todesdatum: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.20\_\_\_\_ (entlassen von Station \_\_\_\_\_)

Größe: \_\_\_\_\_ cm      Gewicht: \_\_\_\_\_ kg      BMI: \_\_\_\_\_

Hausarzt:

\_\_\_\_\_

Aufklärung über FU:      ja  nein  ; einverstanden: ja  nein

Telefonnr. \_\_\_\_\_ privat: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

#### Teilnahme an klinischen Studien

Der Patient wurde außerdem in eine klinische Studie eingeschlossen      ja  nein

wenn ja, welche Studie: \_\_\_\_\_

#### Initiale Risikostratifizierung

**Einteilung\***: Hoch-Risiko  Nicht-hoch-Risiko

\*Definition:

Die Risikostratifizierung erfolgt anhand des Blutdrucks bei Aufnahme bzw. vor Beginn einer Therapie.

Als Hoch-Risiko Patienten werden Patienten definiert, die einen systolischen RR <90 mmHg bzw. einen

Blutdruckabfall um  $\geq 40$  mmHg in  $> 15$  min erleiden, insofern dieser nicht durch eine neu

aufgetretene Arrhythmie, Hypovolämie oder Sepsis erklärbar ist. Dazu zählen auch alle Patienten, die vor Beginn einer Therapie reanimiert wurden bzw. eine prähospital Lyse erhalten haben.

Nicht-hoch-Risiko sind alle Patienten mit einem syst. RR  $\geq 90$  mmHg.

## **Weiterführende Risikostratifizierung**

**Einteilung\*:** Niedrig-Risiko  Mittleres-Risiko

\*Definition:

Als Mittleres-Risiko Patienten werden Patienten definiert, bei denen Zeichen der Rechtsherzbelastung in der Echokardiographie oder im CT und / oder erhöhte Biomarker Plasmakonzentrationen (hoch sensitives Troponin T  $\geq 14$  pg/ml, oder Troponin I  $\geq 13$  ng/l weibl. /  $\geq 33$  ng/l männl., BNP  $\geq 100$  pg/ml oder NT-proBNP  $\geq 1000$  pg/ml) zum Zeitpunkt der Aufnahme nachgewiesen werden können.

Als Niedrig-Risiko werden Patienten definiert, die weder eine mit bildgebenden Verfahren nachgewiesene Rechtsherzbelastung noch erhöhte Biomarkerkonzentrationen aufweisen.

### **Rechtsherzbelastung:**

Echokardiographie: ja  nein

Spiral-CT: ja  nein

**Biomarker:** (gemessen im Aufnahmelabor)

hs Troponin T (P): \_\_\_\_\_ ng/l

BNP (P): \_\_\_\_\_ ng/l = pg/ml

### **Klinische Wahrscheinlichkeit einer LE: Wells Score**

Klinische Charakteristik	ja	nein	Score
1. Klinische Charakteristik einer TVT			3,0

2. LE wahrscheinlicher als andere Diagnose			3,0
3. Herzfrequenz >100/ min.			1,5
4. Immobilisation oder OP (in den vergangenen 4 Wochen)			1,5
5. Frühere TVT oder LE			1,5
6. Hämoptysen			1,0
7. Krebserkrankung (aktiv oder in den vergangenen 6 Monaten)			1,0
<b>Wahrscheinlichkeit einer LE</b>	<b>Score</b>		
gering (<2,0) = 1 / mittel (2,0-6,0) = 2 / hoch (>6,0) = 3			

### Klinische Wahrscheinlichkeit einer LE: Revidierter Genfer Score

Klinische Charakteristik	ja	nein	Score
1. Alter >65 Jahre			+1
2. Frühere TVT oder LE			+3
3. OP oder Knochenfraktur innerhalb des letzten Monats			+2
4. aktive Krebserkrankung			+2
5. Symptom: einseitiger Beinschmerz			+3
6. Symptom: Hämoptyse			+2
7. Herzfrequenz (bei Aufnahme/Diagnosestellung) 75-94/min			+3
8. Herzfrequenz (bei Aufnahme/Diagnosestellung) $\geq 95$ /min			+5
9. Schmerzen entlang tiefer Beinvene, einseitiges Ödem			+4
<b>Wahrscheinlichkeit einer LE</b>	<b>Score</b>		
gering (0-3) = 1 / mittel (4-10) = 2 / hoch ( $\geq 11$ ) = 3			

### Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) Score

Parameter	ja	nein	Score
Alter			Alter in Jahren
Männliches Geschlecht			+10
Krebserkrankung			+30
Herzinsuffizienz			+10
Chronische Lungenerkrankung			+10
Herzfrequenz $\geq 110/\text{min}$			+20
Systolischer RR $< 100 \text{ mmHg}$			+30
Atemfrequenz $\geq 30/\text{min}$			+20
Temperatur $< 36 \text{ }^\circ\text{C}$			+20
Neuaufgetretene Psychische Auffälligkeit*			+60
Arterielle $\text{O}_2$ -Sättigung $< 90\%^{\S}$			+20
<b>Summe:</b> _____ ; <b>Klasse:</b> _____			
<b>Klasse I: <math>\leq 65</math>, Klasse II: 66-85, Klasse III: 86-105, Klasse IV: 106-125, Klasse V: <math>&gt; 125</math></b>			
<b>Punkte</b>			
*definiert als Verwirrtheit, Lethargie, Stupor, Koma			
$\S$ mit oder ohne $\text{O}_2$ -Gabe			
nach Aujesky et al., Am J Resp Crit Care Med 2005; 172:1041-1046			



**simplifizierter PESI (sPESI) Score**

Parameter	ja	nein	Score
Alter >80 Jahre			+1
Krebserkrankung			+1
Herzinsuffizienz und / oder chronischen Lungenerkrankung			+1
Herzfrequenz $\geq 110$ /min			+1
Systolischer Blutdruck <100 mmHg			+1
Arterielle O <sub>2</sub> -Sättigung <90% <sup>§</sup>			+1
<b>Summe:</b> _____ ; <b>low-risk (0 Punkte)</b> <input type="checkbox"/> <b>high-risk (<math>\geq 1</math> Punkt(e))</b> <input type="checkbox"/>			
§mit oder ohne O <sub>2</sub> -Gabe			
nach Jiménez et al., Arch Intern Med 2010; 170:1383-1389			

**CRUSADE** (risk for in-hospital major bleeding in NSTEMI)

Parameter		ja	nein	Score
Baseline Hkt (%)	<31			+9
	31 – 33,9			+7
	34 – 36,9			+3
	37 – 39,9			+2
	≥40			0
GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	≤15			+39
	>15 – 30			+35
	>30 – 60			+28
	>60 – 90			+17
	>90 – 120			+7
	>120			0
HF/min	≤70			0
	71 – 80			+1
	81 – 90			+3
	91 – 100			+6
	101 – 110			+8
	111 – 120			+10
	≥121			+11
Syst. Blutdruck (mmHg)	≤90			+10
	91 – 100			+8
	101 – 120			+5
	121 – 180			+1
	181 – 200			+3
	≥201			+5
Geschlecht	weiblich			+8
Linksherzinsuffizienzzeichen				+7
Gefäßerkrankung*				+6
Diabetes Mellitus				+6
<b>Summe: _____ Einteilung: _____</b>				

**Sehr niedriges Risiko: 1 ( $\leq 20$ ); niedriges Risiko: 2 (21-30); mittleres Risiko: 3 (31-40);  
hohes Risiko: 4 (41-50); sehr hohes Risiko: 5 ( $> 50$ )**

\* definiert als Apoplex oder pAVK in der Vergangenheit

nach Subherwal et al., Circulation 2009; 119:1873-1882

**HEMORR<sub>2</sub>HAGES** (risk of hemorrhage in elderly patients with atrial fibrillation)

Parameter	ja	nein	Score
Leber- und/oder Nierenerkrankung			+1
Alkoholabusus			+1
Krebserkrankung (aktiv oder in den vergangenen 6 Monaten)			+1
Alter >75 Jahre			+1
Thrombozytenfunktionsstörung (Thrombozyten <100.000/ $\mu$ l und/oder gestörte Thrombozytenfunktion*)			+1
Vorheriges Blutungsereignis (insb. GI Blutung)			+2
Arterieller Hypertonus			+1
Anämie			+1
Genetische Prädisposition (z.B. CYP 2C9 Polymorphismus)			+1
Erhöhte Sturzneigung			+1
Z.n. Apoplex			+1

**Summe:** \_\_\_\_\_ **Einteilung:** \_\_\_\_\_

**Niedriges Risiko: 1 (0-1 Punkte); mittleres Risiko: 2 (2-3 Punkte); hohes Risiko: 3 ( $\geq 4$  Punkte)**

\* definiert als angeborene Thrombozytenfunktionsstörung (z.B. von-Willebrand-Syndrom)

nach Gage et al., Am Heart J 2006;151:713-719

vgl. auch Kearon et al., ELATE, N Engl J Med 2003;349:631-639, Nieuwenhuis et al., Blood 1991;78:2337-2343 (risk of bleeding in VTE patients), Landefeld et al., Am J Med 1987;89:569-578.

**HAS-BLED** (1-year-risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation)

Parameter	ja	nein	Score
Hypertension* (systolischer Blutdruck >160 mmHg)			+1
Niereninsuffizienz**			+1
Leberinsuffizienz***			+1
Z.n. Apoplex			+1
Blutung (Z.n. Blutung, Anämie)			+1
labiler INR (TTR <60%)			+1
Alter >65 Jahre			+1
Medikamente (Thrombozytenaggregationshemmer, NSAR)			+1
Alkoholabusus			+1
<b>Summe:</b> _____ ; <b>low-risk (0-2 Punkte)</b> <input type="checkbox"/> <b>high-risk (&gt;2 Punkte)</b> <input type="checkbox"/>			
<p>* bek. aHTN oder RR syst. &gt;160 mmHg bei Aufnahme</p> <p>** definiert als Hämodialyse, Z.n. Nieren-Transplantation, Kreatinin &gt;200 µmol/l = 2,273 mg/dl</p> <p>*** definiert als chron. Lebererkrankung, Billirubin gesamt &gt;2,4mg/dl <i>und</i> AST &gt;93 U/l oder ALT &gt;102 U/l</p> <p>nach Pisters et al., Chest 2010;138:1093-1100</p>			

unprovozierte\* LE  provozierte LE

\* definiert als keine OP; kein Trauma; keine Immobilisation; keine Reise; keine Kontrazeptiva/ Hormontherapie; keine Schwangerschaft /postpartal; keine Thrombophilie (bekannt oder neu diagnostiziert)

**Anamnese**

**Risikofaktoren für LE**

Z.n. tiefer Beinvenenthrombose ja  nein  ; wann \_\_\_\_\_

Z.n. Lungenembolie	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; wann _____
Nikotin	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; py ____ bis wann _____
Z.n. OP (innerhalb der letzten 4 Wochen)	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Immobilisierung (innerhalb der letzten 4 Wochen)	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Z.n. Trauma (innerhalb der letzten 4 Wochen)	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Port / ZVK / SM / ICD	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; welche _____
Gravidität / postpartum (6 Wochen)	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; SSW _____
Reise	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
bekannte Hyperkoagulabilität	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; welche _____
Krebserkrankung	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; welche _____
-Metastasen	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
-aktuelle Chemotherapie	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>

### **Vorerkrankungen**

Herzinsuffizienz	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Koronare Herzkrankheit	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Z.n. ACS	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; wann _____
COPD / Asthma / PAH	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; welche _____
Arterieller Hypertonus	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
pAVK	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Z.n. Apoplex / PRIND / TIA	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; wann _____
Hyperlipoproteinämie	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Diabetes mellitus	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; Typ _____
Niereninsuffizienz	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; akut <input type="checkbox"/> chronisch <input type="checkbox"/>
Lebererkrankung (Fibrose, Hepatitis)	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; welche _____
Alkoholabusus	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Z.n. Blutung (z.B. GI Blutung)	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; welche _____

Erhöhte Sturzneigung ja  nein

Chron. inflamm. Darmerkrankung ja  nein  ; welche \_\_\_\_\_

Rheumatoide Erkrankung ja  nein  ; welche \_\_\_\_\_

### Vormedikation

Kontrazeptiva / Hormonpräp. ja  nein  ; welche \_\_\_\_\_

therapeutische Antikoagulation ja  nein  ; welche \_\_\_\_\_

VKA  Rivaroxaban  Apixaban  Dabigatran  NMH  Fondaparinux  UFH

prophylaktische Antikoagulation ja  nein  ; welche \_\_\_\_\_

Rivaroxaban  Apixaban  Dabigatran  NMH  Fondaparinux  UFH

ASS ja  nein  ; welche \_\_\_\_\_

thrombozytäre ADP P2Y12 Inhibitoren ja  nein

Cortison / Immunsupp. ja  nein

Sonstige: \_\_\_\_\_

### Symptomatik

Beginn der Symptomatik:  keine  innerh. 24h (~ \_\_\_ h.v.A.)  1-4d  4-14d  >14d

Beinschwellung ja  nein

Beinschmerzen ja  nein

thorakale Schmerzen ja  nein

Dyspnoe ja  nein

Hämoptysen ja  nein

Synkope ja  nein

Herzrhythmusstörungen ja  nein  ; supraventriklär  ventrikulär

kardiogener Schock (nach Definition) ja  nein

Herzstillstand / Reanimation ja  nein

reduzierter mentaler Zustand ja  nein

(Desorientierung, Lethargie, Koma, Somnolenz, Stupor)

Apoplex / PRIND / TIA ja  nein

paradoxe arterielle Embolie ja  nein

## **Klinischer Status bei Diagnose**

Puls \_\_\_\_/min ( NA) RR \_\_\_\_/\_\_\_\_ mmHg ( NA) Atemfrequenz \_\_\_\_/min ( NA)

SaO<sub>2</sub> \_\_\_\_% ohne O<sub>2</sub>-Gabe ( NA) SaO<sub>2</sub> \_\_\_\_% unter \_\_\_\_l O<sub>2</sub> ( NA)

PO<sub>2</sub> (art.) \_\_\_\_ mmHg ohne O<sub>2</sub>-Gabe PO<sub>2</sub> \_\_\_\_ mmHg unter \_\_\_\_l O<sub>2</sub>

PCO<sub>2</sub> (art.) \_\_\_\_ mmHg Temperatur \_\_\_\_°C

## **Diagnostik**

### **Echokardiographie** (Befund kopieren und archivieren)

durchgeführt ja  nein  ; Datum, Uhrzeit: \_\_\_\_\_

RV-Dilatation (RV>LV) ja  nein

RVD1,2,3(<42,35,86) \_\_\_\_, \_\_\_\_, \_\_\_\_ mm

RVEDD: \_\_\_\_\_ mm (bis 30mm normal)

LVEDD: \_\_\_\_\_ mm

paradoxe Septumbewegung ja  nein

VCI gestaut ja  nein

TR-Jet Geschwindigkeit: \_\_\_\_\_ m/s

TI ja  nein  ; Grad \_\_\_\_° ( MI \_\_\_\_°, AI \_\_\_\_°)

geschätzter PAPsys: \_\_\_\_\_ mmHg

TAPSE \_\_\_\_\_ mm

LV-Funktion normal  eingeschränkt  EF \_\_\_\_%

alternativ: leichtgradig  / mittelgradig  / hochgradig  eingeschränkt

**RHB** (nach Definition) ja  nein

intrakardiale Thromben ja  nein  ; wenn ja, TTE  TEE  CT

PFO ja  nein

**Elektrokardiogramm (EKG)** (bei Aufnahme, Befund kopieren und archivieren)

SIQIII-Typ ja  nein

T-Negativierung V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub> ja  nein

Rechtsschenkelblock ja  nein  wenn ja:  komplett  inkomplett

atriale Arrhythmien ja  nein

nicht verwertbar (LSB, SM) ja  nein

**Lungenembolie bzw. TVT gesichert durch (Befund kopieren und archivieren)**

Pulmonalisangiographie ja  nein

Kompressions-Sonographie ja  nein  ; TVT ja  nein  ; wo \_\_\_\_\_

Phlebographie ja  nein  ; TVT ja  nein  ; wo \_\_\_\_\_

Lungenzintigramm ja  nein  ; Segmente \_\_\_\_\_

**Spiral-CT** (Befund kopieren, archivieren und in Kommentar eintragen)

durchgeführt ja  nein  ; Datum, Uhrzeit: \_\_\_\_\_

Diagnose: \_\_\_\_\_

CT Venen ja  nein  ; TVT ja  nein  ; wo \_\_\_\_\_

RV-Dilatation (RV>LV) ja  nein

**Thrombophiliediagnostik** (Befund kopieren und archivieren)

durchgeführt ja  nein

Diagnose: \_\_\_\_\_



**Komplikationen** (während des stationären Aufenthaltes oder innerhalb der ersten 30 Tage)

Rezidiv-LE / TVT ja  nein  wenn ja: LE  TVT  ; wann:

\_\_\_\_\_

Sepsis / Infarktpneumonie ja  nein

ANV / MOV ja  nein

Apoplex / PRIND / TIA ja  nein

paradoxe arterielle Embolie ja  nein

Blutungen ja  nein

1a – **severe bleeding** (tödlich, lebensbedrohlich, mit hämodynamischer Instabilität und Notfalltransfusion / -OP, Katecholamine, jede intrakranielle Blutung)

1b – **moderate bleeding** (Notwendigkeit von EKs, jedoch keine Lebensgefahr oder hämodynamische Instabilität)

2 – **minor bleeding** (Hb-relevant (2g/dl) Einblutung / Blutverluste ohne EK Substitution)

Auftreten (*Datum, Uhrzeit*: \_\_\_\_\_) ; ggf. Stunden nach Lyse \_\_\_\_\_h

Anzahl der substituierten EKs: \_\_\_\_\_

Katecholamingabe ja  nein  (außer Dopamin  $\leq$  5 Gamma)

Intubation ja  nein  Anzahl der Tage: \_\_\_\_\_

Reanimation ja  nein  neuroprotektive Kühlung ja  nein

Tod ja  nein  wenn ja: Datum: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

Obduktion ja  nein  Todesursache:

\_\_\_\_\_

**Therapie**

Thrombolyse ja  nein

*Datum, Uhrzeit*: \_\_\_\_\_ ; prähospital  initial (<24h)  spät (>24h)

Thrombusdefragmentation ja  nein  ; *Datum, Uhrzeit*: \_\_\_\_\_

operative Thrombektomie ja  nein  ; *Datum, Uhrzeit*: \_\_\_\_\_

Cava Schirm ja  nein

therapeutische AK (initial) ja  nein  ; wenn ja:

UFH  NMH  Fondaparinux  sonstige: \_\_\_\_\_

therapeutische AK (Entlassung) ja  nein  ; wenn ja:

VKA  Rivaroxaban  Apixaban  Dabigatran  NMH  sonstige: \_\_\_\_\_

wenn keine therap. Antikoagulation, bitte in Kommentar schreiben warum!!!

**Kopieren und archivieren:**

*Labor (gesamter Aufenthalt) + Thrombophiliediagnostik*

*radiologische / nuklearmedizinische Bildgebung*

*Echokardiographie, EKG, Herzkatheter Bericht, sonstige Befunde; Entlassungsbrief*

*Notarzt Protokoll, Aufnahmebogen (initial), Stammdatenblatt, ggf. Pflegekurven*

## Einverständniserklärung

### Einverständniserklärung zur Studie

#### **„Lungenembolieregister Göttingen“**

(„Pulmonary Embolism Registry Göttingen (PERGO)“)

Version 4.0 vom 08.07.2016

Hiermit bestätige

Ich \_\_\_\_\_ (geboren am \_\_\_\_\_).

dass ich von der unterzeichnenden Ärztin/dem unterzeichnenden Arzt über die Art, die Bedeutung, Risiken und Nutzen sowie den Umfang der o.g. wissenschaftlichen Studie mündlich aufgeklärt wurde. Ich habe die schriftliche Patienteninformation gelesen und verstanden und hatte Gelegenheit, Fragen zu stellen und alle Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet. Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einverständniserklärung erhalten. Ich wurde darüber informiert, dass meine Teilnahme an der o.g. wissenschaftlichen Studie für mich mit keinem direkten Risiko und mit keinem unmittelbaren Nutzen verbunden ist.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an o.g. wissenschaftlicher Studie zu entscheiden und meine Einwilligung erfolgt freiwillig. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf meine ärztliche Behandlung oder medizinische Betreuung auswirken wird.

- **Mir ist bekannt und ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen dieses Forschungsvorhabens personenbezogene Daten erhoben und Blutproben von mir archiviert werden, die in pseudonymisierter (verschlüsselter) Form aufgezeichnet, gespeichert und ausgewertet werden.**
- **Ich stimme der Aufbewahrung der personenbezogenen Daten (Patientendaten und Identifizierungsschlüssel für 15 Jahre, Blutproben für 10 Jahre) zu.**
- **Ich wurde darüber informiert und ich gebe mein Einverständnis, dass die Entschlüsselung der Patientendaten nur durch die verantwortlichen Studienärzte möglich ist und dass die Weitergabe meiner pseudonymisierten Daten an Dritte (beispielsweise zur statistischen Auswertung durch einen Statistiker) erfolgen kann.**
- **Zur Erhebung von Informationen zum Verlauf meiner Erkrankung entbinde ich meinen betreuenden Hausarzt / weiterbehandelnden Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht.**

- Ich weiß, dass ich mein Einverständnis zur Speicherung der personenbezogenen Daten jederzeit widerrufen kann. Im Falle des Widerrufs werden alle personenbezogenen Daten auf meinen Wunsch gelöscht.

Hiermit erkläre ich meine freiwillige Einwilligung zu einer Teilnahme an der o.g. wissenschaftlichen Studie. Ich bin mit der Datenerhebung, der pseudonymisierten Speicherung und Datenweitergabe in beschriebener Art und Weise einverstanden.

\_\_\_\_\_, den \_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift der Patientin / des Patienten

\_\_\_\_\_, den \_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift der Ärztin / des Arztes

## **XII. Danksagung**

Meine Danksagung wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

### **XIII. Tabellarischer Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.