

Aus dem Zentrum für Kardiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Das multidisziplinäre Pulmonary Embolism Response Team (PERT)
Erfahrungen eines nationalen universitären Zentrums

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

Vorgelegt von

Barbara Ścibior
aus Lublin

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees

1. Gutachter: PD Dr. med. Lukas Martin Alois Hobohm

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Christian Labenz

Tag der Promotion: 14. April 2026

Nachnutzungslizenz: CC-BY-NC-ND-4.0

Die Inhalte der vorliegenden Arbeit wurden publiziert:

Original Artikel

Sagoschen I*, Scibior B*, Farmakis IT, Keller K, Graafen D, Griemert EV, Vosseler M, Treede H, Münzel T, Knorr M, Gori T, Konstantinides S, Hobohm L. A multidisciplinary pulmonary embolism response team (PERT): first experience from a single center in Germany. Clin Res Cardiol. 2023 Dec 19. doi: 10.1007/s00392-023-02364-4. Epub ahead of print. PMID: 38112742. (* geteilte Erstautorenschaft)

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	V
1 Einleitung/Ziel der Dissertation	1
1.1 Einleitung.....	1
1.2 Ziele der Dissertation	2
2 Hintergrund und Literatordiskussion	3
2.1 Akute Lungenembolie.....	3
2.1.1 Allgemeine Definition und Epidemiologie	3
2.1.2 Geschichte der Thrombose- und Lungenembolieforschung.....	4
2.1.3 Pathophysiologie und prädisponierende Faktoren	5
2.1.3.1 Hämodynamische Veränderungen bei Patienten mit akuter Lungenembolie.....	10
2.1.4 Symptomatik und Diagnosestellung der akuten Lungenembolie.....	13
2.1.4.1 Klinische Präsentation von Patienten mit akuter Lungenembolie	13
2.1.4.2 D-Dimer-Test.....	13
2.1.4.2.1 D-Dimere in der Schwangerschaft.....	14
2.1.4.2.2 Weitere Ursachen einer Erhöhung der D-Dimer-Level	16
2.1.4.3 Weiterführende Diagnostik und bildgebende Verfahren.....	19
2.1.4.4 Biomarker und Laborparameter in der Diagnostik der Lungenembolie.....	21
2.2 Risikostratifizierung von Patienten mit akuter Lungenembolie.....	23
2.2.1 Bedeutung der Risikostratifizierung und Kategorisierung der akuten Lungenembolie	23
2.2.2 Der Pulmonary Embolism Severity Index (PESI).....	23
2.2.3 Der Bova-Score	25
2.2.4 Der modifizierte FAST-Score.....	26
2.2.5 Klassifizierung des Schweregrades der akuten Lungenembolie	27
2.3 Therapie der akuten Lungenembolie.....	30
2.3.1 Therapieempfehlungen nach aktueller Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Behandlung von Patienten mit akuter Lungenembolie	30
2.3.1.1 Allgemeine Therapiemaßnahmen	30
2.3.1.2 Initiale Antikoagulation	32
2.3.1.3 Reperfusionstherapie	34
2.3.1.3.1 Systemische Thrombolyse.....	34
2.3.1.3.2 Perkutane Katheter-gesteuerte Therapieoptionen.....	35
2.3.1.3.3 Vena Cava-Filter	39
2.3.1.3.4 Chirurgische Embolektomie.....	40

2.3.1.3.5	Risikoadaptierte Akuttherapie der akuten Lungenembolie	40
2.4	Multidisziplinäre Expertenteams in der Entscheidungsfindung	41
2.4.1	Gründe für die Einführung der Pulmonary Embolism Response Teams	41
2.4.2	Erste Erfahrungen mit Pulmonary Embolism Response Teams.....	43
2.4.3	Therapieentscheidungen des PERT	45
2.4.4	Unterschiede in der Zusammensetzung und Ausführung des PERT	46
2.4.5	Lernkurve und Akzeptanz des PERT	49
3	Material und Methoden	51
3.1	Das multidisziplinäre Pulmonary Embolism Response Team (PERT) an der Universitätsmedizin Mainz.....	51
3.2	Studienablauf	51
3.2.1	Definition der Endpunkte	51
3.2.2	Datenerhebung	52
3.2.3	Statistik	52
4	Ergebnisse	54
4.1	Beschreibung des PERT-Patientenkollektivs	54
4.1.1	Allgemeine Baseline-Charakteristika und Risikofaktoren	54
4.1.2	Klinische Präsentation, Bildgebung und Laborparameter.....	56
4.1.3	Risikoklassifikation nach ESC und sPESI	59
4.1.4	Charakteristika des PERT sowie die vom Expertenteam empfohlene Therapie .	59
4.1.5	Klinischer Verlauf.....	62
4.2	Beschreibung der Patienten der PERT-Kohorte, welche während ihres stationären Krankenhausaufenthalts verstarben.....	65
4.2.1	Allgemeine Baseline-Charakteristika und Risikofaktoren	65
4.2.2	Klinische Präsentation, Bildgebung und Laborparameter.....	67
4.2.3	Risikoklassifikation nach ESC und sPESI	70
4.2.4	Charakteristika des PERT sowie die vom Expertenteam empfohlene Therapie .	70
4.2.5	Klinischer Verlauf.....	73
4.2.6	Mortalitätsassoziationen von Lungenemboliepatienten während des stationären Aufenthaltes	74
4.3	Vergleich der Patientenkollektive der PERT- und der Prä-PERT-Ära	77
4.3.1	Allgemeine Baseline-Charakteristika und Risikofaktoren	83
4.3.2	Klinische Präsentation, Bildgebung und Laborparameter.....	86
4.3.3	Therapie im Krankenhaus und weiterer klinischer Verlauf	89
4.3.4	Risikostratifizierung der Patienten	91
4.3.5	Auswirkungen der Implementierung eines PERT an der Universitätsmedizin Mainz auf die Mortalitätsrate.....	94
5	Diskussion.....	95
5.1	Vergleich: Prä-PERT-Ära und PERT-Ära an der Universitätsmedizin Mainz sowie in anderen Einrichtungen	96

5.1.1	Vergleich der Patientenpopulationen	96
5.1.1.1	Baseline-Charakteristika und Risikoklassifikation	96
5.1.1.1.1	Prä-PERT-Ära versus PERT-Ära an der Universitätsmedizin Mainz.....	96
5.1.1.1.2	PERT-Ära an der Universitätsmedizin Mainz versus in anderen Einrichtungen	97
5.1.1.2	Risikoklassifikation eingeschlossener Patienten	98
5.1.1.2.1	PERT-Ära an der Universitätsmedizin Mainz versus in anderen Einrichtungen	98
5.1.1.3	Verteilung der Risikofaktoren und klinische Präsentation	100
5.1.1.3.1	Prä-PERT-Ära versus PERT-Ära an der Universitätsmedizin Mainz.....	100
5.1.1.3.2	PERT-Ära an der Universitätsmedizin Mainz versus in anderen Einrichtungen	101
5.1.1.4	Befunde diagnostischer Maßnahmen und Laboruntersuchungen der Prä- PERT-Ära versus der PERT-Ära an der Universitätsmedizin Mainz	102
5.1.2	Erstlinientherapie	104
5.1.2.1	Prä-PERT-Ära versus PERT-Ära an der Universitätsmedizin Mainz	104
5.1.2.2	PERT-Ära an der Universitätsmedizin Mainz versus in anderen Einrichtungen 105	
5.1.3	Klinische Outcomes und weiterer Verlauf des Krankenhausaufenthaltes	106
5.1.3.1	Prä-PERT-Ära versus PERT-Ära an der Universitätsmedizin Mainz	106
5.1.3.2	PERT-Ära an der Universitätsmedizin Mainz versus in anderen Einrichtungen 108	
5.1.4	Nachsorge der Patienten	110
5.2	Vergleich: Struktur des PERT an der Universitätsmedizin Mainz und in anderen Einrichtungen	111
5.2.1	Datenerhebung und Methodik der jeweiligen Studien	111
5.2.2	Zusammensetzung des PERT	112
5.2.3	Aktivierungskette und weiterer Ablauf	114
5.2.3.1	Ort der Aktivierung.....	114
5.2.3.2	Aktivierungskette	115
5.3	Bedeutung der Studie.....	117
5.3.1	Limitationen der Studie	117
5.3.2	Ausblick und Weiterentwicklung des PERT	119
5.3.2.1	Überlegungen zur optimalen Zusammensetzung eines PERT	119
5.3.2.2	Mögliche modifizierte Alarmierungskette eines PERT	121
5.3.2.3	Der „ExPERTe“ – Bündelung der Kompetenzen	123
6	Zusammenfassung	125
7	Literaturverzeichnis	127

8	Danksagung.....	146
---	-----------------	-----

Abkürzungsverzeichnis

ANP	Atriales natriuretisches Peptid
BNP	Brain natriuretisches Protein
CKD	Chronic kidney disease; chronische Nierenerkrankung
CPR	Cardiopulmonary Resuscitation; Kardiopulmonale Reanimation
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CTH	Centrum für Thrombose und Hämostase
CTPA	CT-Pulmonalisangiographie
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
H-FABP	Heart-type fatty acid-binding protein
HFmEF	Heart failure with mildly reduced ejection fraction; Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion
HFREF	Heart failure with reduced ejection fraction; Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
IQR	Interquartile range; Interquartilsabstand
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
KI	Konfidenzintervall
LE	Akute Lungenembolie
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MGH	Massachusetts General Hospital
NIV	Nicht-invasive Ventilation
NOAK	Neues orales Antikoagulans
NT-proBNP	N-terminales Fragment des BNP
NYHA	New York Heart Association

OR	Odds Ratio
PAP	Pulmonary artery pressure; pulmonalarterieller Druck
PERT	Pulmonary Embolism Response Team
PESI	Pulmonary Embolism Severity Index
POCUS	point-of-care-Ultraschall
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RRsys	Systolischer Blutdruck
rtPA	Recombinant tissue-type plasminogen activator
RV	Rechter Ventrikel
SaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
sPESI	Simplified Pulmonary Embolism Severity Index
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
VCF	Vena cava-Filter
VTE	Venöse Thromboembolie
ZVD	Zentralvenöser Druck

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entstehung eines Thrombus, Abbildung aus Wakefield et al., Mechanisms of venous thrombosis and resolution, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008, DOI: 10.1161.	6
Abbildung 2: Gerinnungskaskade und Ansatzpunkte von Antikoagulantien, Abbildung aus Peracaula et al., Decoding Pulmonary Embolism: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment, Biomedicines. 2024 Aug 23;12(9), DOI: 10.3390.....	7
Abbildung 3: Abwärtsspirale der hämodynamischen Dekompensation bei akuter Lungenembolie (<i>HZV</i> Herzzeitvolumen, <i>RV</i> rechtsventrikulär, <i>LV</i> linksventrikulär), Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Autoren aus Konstantinides S, Mavromanoli A, Hobohm L. Diagnostik und Therapie der Lungenembolie [Diagnosis and treatment of pulmonary embolism]. Herz. 2021 [31]	10
Abbildung 4: Mögliche Zusammensetzung des Pulmonary Embolism Response Teams (Abbildung modifiziert nach Witkin et al., 2016)	47
Abbildung 5: Ablauf der Aktivierung des Pulmonary Embolism Response Teams (Abbildung modifiziert nach Witkin et al., 2016)	48
Abbildung 6: Studien-Flow-Chart	51
Abbildung 7: Risikostratifizierung der akuten Lungenembolie der 88 Patienten der PERT-Ära nach dem ESC-Algorithmus	59
Abbildung 8: Ort des Erstkontaktes mit dem PERT	60
Abbildung 9: Am PERT beteiligte Kerndisziplinen bei Erstkontakt.....	61
Abbildung 10: Weitere am PERT beteiligte Fachdisziplinen bei Erstkontakt	61
Abbildung 11: Initial vom PERT empfohlene Erstlinientherapie	62
Abbildung 12: Häufigkeit des Auftretens von Blutungskomplikationen in absoluten Zahlen	64
Abbildung 13: Risikostratifizierung der im Krankenhaus verstorbenen Patienten der PERT-Ära nach dem ESC-Algorithmus 2019	70
Abbildung 14: Ort des PERT-Erstkontaktes der im Krankenhaus verstorbenen Patienten..	71
Abbildung 15: Am PERT beteiligte Fachdisziplinen zum Zeitpunkt des Erstkontaktes.....	71
Abbildung 16: Weitere am PERT beteiligte Fachdisziplinen zum Zeitpunkt des Erstkontaktes	72
Abbildung 17: Initial vom PERT empfohlene Erstlinientherapie	72
Abbildung 18: Erstlinientherapie der PERT- und Prä-PERT-Kohorten	89
Abbildung 19: Absolute Häufigkeiten der dokumentierten Todesursachen.....	91
Abbildung 20: Risikostratifizierung der Patienten der PERT-Kohorte anhand des sPESI und des ESC-Algorithmus	92
Abbildung 21: Risikostratifizierung der Patienten der Prä-PERT-Kohorte anhand des sPESI und des ESC-Algorithmus	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abbildung 22: Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse aufgeteilt nach Risikokategorie innerhalb der ersten 30 Tage nach Lungenembolieereignis im PERT-Kollektiv	93
Abbildung 23: Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse aufgeteilt nach Risikokategorie innerhalb der ersten 30 Tage nach Lungenembolieereignis im Prä-PERT-Kollektiv	93
Abbildung 24: Einstufung der am PERT beteiligten Fachdisziplinen nach ihrer Relevanz	120
Abbildung 25: Mögliche modifizierte Alarmierungskette eines PERT unter Einbezug der Erkenntnisse aus verschiedenen Studien sowie des technologischen Fortschrittes	122

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Risikofaktoren nach Rezidivrisiko eines thromboembolischen Ereignisses (Abbildung modifiziert nach Konstantinides et al. 2019).....	9
Tabelle 2: Ursprünglicher Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) und vereinfachte Version (sPESI) (Abbildung modifiziert nach Konstantinides et al. 2019, Aujesky et al. 2005 und Jiménez et al. 2010).....	24
Tabelle 3: Modifizierter Bova-Score als prognostisches Mittel für Lungenembolie-assoziierte Komplikationen innerhalb von 30 Tagen nach Einsetzen der Symptome (Tabelle modifiziert nach Bova et al. 2014)	25
Tabelle 4: Ursprünglicher und modifizierter FAST-Score als prognostisches Tool hinsichtlich des Auftretens Lungenembolie-assoziiierter Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage nach Symptombeginn (Tabelle modifiziert nach Lankeit et al. 2013 und Hobohm et al. 2016)	26
Tabelle 5: Klassifizierung des Lungenembolierisikos und einer frühen (im Krankenhaus oder innerhalb von 30 Tagen) Lungenembolie-assoziierten Mortalität (Abbildung modifiziert nach Konstantinides et al. 2019).....	28
Tabelle 6: Dosierungsschemata parenteraler Antikoagulanzen (Tabelle modifiziert nach Therapiehandbuch Kardiologie, Kapitel 21, Hobohm und Konstantinides, Elsevier, 2023 [160])	33
Tabelle 7: Kontraindikationen für den Einsatz systemischer Thrombolyse nach den Empfehlungen der aktuellen ESC-Leitlinien (Konstantinides et al. 2019).....	34
Tabelle 8: Klinische Charakteristika der 88 im PERT besprochenen Lungenemboliepatienten zum Zeitpunkt der Aufnahme	54
Tabelle 9: Klinische Präsentation, Bildgebung und Laborparameter der 88 PERT-Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme	57
Tabelle 10: Weiterer klinischer Verlauf sowie währenddessen aufgetretene Komplikationen	63
Tabelle 11: Baseline-Charakteristika und Lungenembolie-assoziierte Risikofaktoren derjenigen Patienten des PERT-Kollektivs, welche während ihres initialen Krankenhausaufenthaltes verstarben.....	65
Tabelle 12: Symptome, klinische Präsentation, Bildgebung und Laborparameter bei Aufnahme derjenigen Patienten des PERT-Kollektivs, welche während ihres initialen Krankenhausaufenthaltes verstarben.....	68
Tabelle 13: Weiterer klinischer Verlauf sowie währenddessen aufgetretene Komplikationen	73
Tabelle 14: Assoziation von Parametern bezogen auf die Mortalität bei Patienten mit einer akuten Lungenembolie	75
Tabelle 15: Gepoolte Ergebnisse aller Patienten der PERT- und Prä-PERT-Ära.....	78

Tabelle 16: Vergleich der Baseline-Charakteristika aller Patienten der PERT- und Prä-PERT-Kohorten.....	83
Tabelle 17: Symptome, klinische Präsentation, Bildgebung und Laborparameter bei Aufnahme der Patienten des PERT- und Prä-PERT-Kollektives.....	87
Tabelle 18: Weiterer klinischer Verlauf sowie aufgetretene Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes der PERT- und Prä-PERT-Kohorten	90

1 Einleitung/Ziel der Dissertation

1.1 Einleitung

Die akute Lungenembolie (LE) stellt die folgenschwerste Komplikation der venösen Thromboembolie (VTE) dar. Dabei kommt es zu einem vollständigen oder partiellen Verschluss einer oder mehrerer Lungenarterien durch embolisierte Thromben. Die Inzidenz der Lungenembolie ist weltweit unterschiedlich, so reicht sie von 39 Fällen pro 100.000 Einwohner in Hong Kong bis hin zu 115 Fällen pro 100.000 Einwohner in den USA und steigt mit dem Alter an [1]. Zwar sind der Herzinfarkt und der Schlaganfall als führende kardiovaskuläre Todesursachen weltweit im Bewusstsein der Bevölkerung präsenter als die Lungenembolie, dies spiegelt jedoch keineswegs die klinische Relevanz dieser Erkrankung wider [1, 2]. In ihrer Analyse aktueller Daten der Mortalitätsdatenbank der WHO aus den Jahren 2000 bis 2015 beobachteten Barco et al. die Entwicklung Lungenembolie-assoziiierter Todesfälle im europäischen Raum, dessen Gesamtbevölkerung insgesamt aus 650.950.921 Einwohnern besteht. Innerhalb der drei Jahre von 2013 bis 2015 stellten sie durchschnittlich 38.929 Lungenembolie-assoziierte Todesfälle in den 41 Mitgliedsstaaten fest. Dabei ließen sich in der Gruppe der 15- bis 55-Jährigen 8-13 pro 1.000 Todesfälle bei den Frauen auf die akute Lungenembolie zurückführen, bei den Männern 2-7 pro 1.000 Todesfälle [3]. Somit stellt die akute Lungenembolie die dritthäufigste kardiovaskuläre Todesursache insgesamt und die häufigste vermeidbare Todesursache bei hospitalisierten Patienten dar [1, 2, 4]. Ähnliche Tendenzen hinsichtlich der Mortalität lassen sich auch in den USA und Kanada im Zeitraum von 2000-2018 bzw. 2000-2017 beobachten [5].

Eine besondere Gefährdung von Lungenemboliepatienten stellt die hämodynamische Instabilität dar, welche sich durch eine frühe und hohe Mortalität bis zu 85 % auszeichnet [6]. Daher benötigen hämodynamisch instabile Hochrisiko-Patienten eine therapeutische Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin (UFH) als Bolus mit anschließender Dauerinfusion, kreislaufunterstützende Maßnahmen und/oder eine unverzügliche Reperfusionstherapie in Form einer systemischen Thrombolyse. Alternativ kommen bei Kontraindikationen gegen eine systemische Thrombolyse eine chirurgische Embolektomie oder eine kathetertechnische Thrombusaspiration/-fragmentation in Betracht. Darüber hinaus kann die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) eine therapeutische Option zur Stabilisierung der Hämodynamik und somit Gewinnung von Zeit vor Zuführung einer definitiven Therapie darstellen. Die gravierenden Auswirkungen der hämodynamischen Instabilität machen daher eine Optimierung und Beschleunigung des therapeutischen Managements von eben diesen Lungenemboliepatienten notwendig, um ihr Outcome zu verbessern. Auch sich rasant entwickelnde neue Therapieverfahren und die daraus resultierende stetig zunehmende

Komplexität der Therapie der Lungenembolie stellen neue Herausforderungen im klinischen Alltag dar. Daher werden in US-amerikanischen Krankenhäusern, aber auch zunehmend in Europa, interdisziplinäre „Pulmonary Embolism Response Teams“ (PERT) eingerichtet. Eine zeitnahe Aktivierung dieses aus mehreren Fachdisziplinen bestehenden Expertenteams ermöglicht eine konsensuelle Entscheidungsfindung, welche unter Einbezug aller zur Verfügung stehenden Ressourcen die bestmögliche individualisierte Therapie des einzelnen Patienten erlaubt [7]. Erste Erfahrungen weltweit bezüglich des Outcomes von Patienten, nachdem ihnen eine individualisierte Therapie im Rahmen des PERT zukam, sind vielversprechend, sodass die Etablierung solcher Expertenteams mit Rufbereitschaft nach Überwindung logistischer Herausforderungen auch in Deutschland eine Bereicherung für die individualisierte Therapie von Patienten mit hohem oder intermediär-hohem Risiko darstellen kann [8, 9].

1.2 Ziele der Dissertation

Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, den Einsatz eines multidisziplinären Expertenteams bei der Behandlung von Patienten mit akuter Lungenembolie an der Universitätsmedizin Mainz zu analysieren und hierbei Rückschlüsse auf seine Effizienz und Entwicklung zu ziehen. Dafür sollen Patienten, die bereits in den letzten Jahren mit einer akuten Lungenembolie und mit Hilfe einer PERT-Entscheidung behandelt wurden, in einem eigens dafür angelegten Register erfasst werden.

Die Auswertungen sollen dazu beitragen, die Behandlung und die Risikostratifizierung von Patienten mit akuter Lungenembolie und hämodynamischer Kompromittierung (Reanimation, Schock, respiratorische Insuffizienz, RV-Dysfunktion oder Biomarkererhöhung) zu optimieren und damit möglicherweise das therapeutische Outcome zu verbessern.

Darüber hinaus werden die Patienten, welche im multidisziplinären Ansatz des PERT behandelt wurden, mit nach Alter, Geschlecht, sPESI und ESC-Risikostratifizierung gematchten Patienten mit diagnostizierter akuter Lungenembolie vor Etablierung des PERT verglichen. Hierbei sollen die therapeutischen Entscheidungen sowie die Outcomes der Patientenkollektive miteinander verglichen werden, um mögliche Rückschlüsse auf Effektivität und Therapieerfolg des PERT zu ziehen.

2 Hintergrund und Literaturdiskussion

2.1 Akute Lungenembolie

2.1.1 Allgemeine Definition und Epidemiologie

Im Laufe des 20. Jahrhunderts haben kardiovaskuläre Erkrankungen die infektiösen Krankheiten als häufigste Todesursache abgelöst. Am häufigsten handelt es sich hierbei um thromboembolische Ereignisse, welche in arterielle und venöse Ereignisse unterteilt werden können. Die öfter auftretenden arteriellen Ereignisse äußern sich bei einer Verlegung der Koronararterien als Myokardinfarkt oder bei einer Verlegung von arteriellen Gefäßen im Gehirn als Schlaganfall. Bei den venösen thromboembolischen Ereignissen hingegen handelt es sich um die tiefe Beinvenenthrombose (TVT), bei der sich venöse Thromben zu über 90 % in den Venen der unteren Extremität bilden [1]. Die schwerwiegendste Komplikation hierbei ist die akute Lungenembolie, welche als partielle oder vollständige Verlegung einer oder mehrerer Lungenarterien durch embolisierte Thromben, welche zuvor im Rahmen einer TVT entstanden, definiert ist. Die Mortalität der akuten Lungenembolie ist dabei beachtlich. In einem epidemiologischen Modell aus dem Jahr 2004 konnten in sechs europäischen Ländern mit einer Gesamtbevölkerung von 454,4 Millionen Einwohnern mehr als 370.000 Tode auf eine akute Lungenembolie zurückgeführt werden [10].

Die Inzidenz der TVT ist global unterschiedlich, reicht aber nach einer Analyse von Wendelboe et al. von 79 Fällen pro 100.000 Einwohnern in Hong Kong bis 279 Fällen pro 100.000 Einwohnern in Dänemark. Die Inzidenz steigt hierbei mit dem Alter und verhält sich geschlechterabhängig. Während bei Patienten, die jünger als 55 Jahre alt sind, mehrheitlich Frauen erkranken, sind in der Altersgruppe zwischen 60 und 80 Jahren überwiegend Männer betroffen. Im Alter von über 80 Jahren erkranken wieder vorwiegend Frauen an der TVT, dies sei laut den Autoren jedoch wahrscheinlich auf die höhere Lebenserwartung von Frauen im Vergleich zu Männern zurückzuführen [1].

Als besonders kritisch stufen Wendelboe et al. ein, dass die TVT und somit auch die Lungenembolie in der Wahrnehmung der Bevölkerung trotz ihrer relevant hohen Inzidenz und der potenziellen Schwere der Erkrankungen nicht so präsent seien wie beispielsweise der Myokardinfarkt [1]. Dies sei besonders gravierend, da die akute Lungenembolie als häufigste präventable kardiovaskuläre Todesursache bei Krankenhauspatienten gilt [11], weshalb in den letzten Jahren versucht wurde, das Bewusstsein von Bevölkerung und medizinischen Personal zu steigern und somit das Outcome der Patienten zu verbessern [12].

Dies ist besonders wichtig, da die Inzidenz von Lungenembolien in den letzten Jahrzehnten anstieg, was aus einer Analyse von Keller et al. hervorgeht. In den Jahren 2005 bis 2015 wurde

in Deutschland bei insgesamt 885.806 Patienten eine akute Lungenembolie diagnostiziert, von denen 54,1 % weiblich waren. Im Mittel betrug die Inzidenz im gesamten Zeitraum 88,6 Fälle auf 100.000 Einwohner. Während sie 2005 noch bei 85,3 Fällen pro 100.000 Einwohnern lag, stieg die Inzidenz 2015 auf 108,7 Fälle pro 100.000 Einwohner an. Dies sei laut Keller et al. mutmaßlich unter anderem auf die alternde Bevölkerung in Deutschland zurückzuführen, was sich auch darin widerspiegelt, dass die Anzahl an absoluten Fällen von Lungenembolien nach der vierten Lebensdekade anstieg. Eine weitere mögliche Ursache liege im verstärkten Einsatz höherauflösender bildgebender Methoden, welche die Diagnose zunehmend kleinerer Thromben ermöglichen [12].

Während die Inzidenz anstieg, beobachteten Keller et al. jedoch einen Abfall der Mortalität. Im gesamten Zeitraum von 2005 bis 2015 lag die Mortalität bei 16,6 %. Lag sie im Jahr 2005 noch bei 20,4 %, sank sie 2015 in Deutschland auf 13,9 %. Die Autoren vermuten, dies könne auf eine verbesserte und verstärkt risikoadaptierte Therapie sowie auf eine frühere Diagnosestellung zurückzuführen sein [12]. Die Schwere der Diagnose einer akuten Lungenembolie wird besonders durch die Tatsache verdeutlicht, dass sich in der Analyse von Keller et al. 30 % aller Todesfälle am Tag der Krankenhausaufnahme ereigneten. Bei Patienten, welche im Rahmen ihrer Erkrankung eine kardiopulmonale Reanimation (CPR) benötigten oder im Schock waren und somit als hämodynamisch instabil galten, ereigneten sich sogar 40,7 % aller Todesfälle am Tag der Krankenhausaufnahme. 67,9 % der Todesfälle bei hämodynamisch instabilen Patienten ereigneten sich laut Keller et al. in den ersten fünf Tagen nach Hospitalisierung, wodurch die schwerwiegenden akuten Folgen einer Lungenembolie verdeutlicht werden. Als Indikatoren für eine besonders schwer ausgeprägte Lungenembolie und ein erhöhtes Risiko für Mortalität verzeichneten Keller et al. die klinische Präsentation einer Tachykardie und/oder eines Schocks, ein (vorangegangenes) Herzversagen oder eine aktive Krebserkrankung [12], sodass Patienten mit diesen Ausprägungen besonders von einer optimal auf sie zugeschnittenen Therapie profitieren.

2.1.2 Geschichte der Thrombose- und Lungenembolieforschung

Bereits im 18. Jahrhundert schrieb der britische Chirurg John Hunter (1728-1793) basierend auf seinen Erfahrungen und Beobachtungen als Militärarzt erste, in der damaligen Zeit als revolutionär geltende Erkenntnisse über die Inflammation und einen möglichen Zusammenhang mit einer Thrombenbildung nieder, welche posthum im Jahre 1794 veröffentlicht wurden. Neben der Beschreibung der Kardinalsymptome einer Entzündung, der Entstehung und Bedeutung von Eiter sowie Beobachtungen zur Wundheilung, beschreibt Hunter auch den Vorgang von Koagulation des Blutes und Adhäsion an die entzündeten Flächen. Zuvor hatte er bereits in einem Vortrag mit dem Titel „On the inflammation of the

internal coats of veins“ aus dem Jahr 1784 eine Entzündungstheorie der Thrombose aufgestellt und erstmals wandadhärente Gerinnsel auf dem Boden einer Entzündung beschrieben [13-16]. Etwa zur gleichen Zeit beschrieben multiple Wissenschaftler, darunter auch der italienische Arzt und Anatom Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) das Vorhandensein großer Gerinnsel in den Lungenarterien bei akut verstorbenen Patienten, jedoch ohne die zugrundeliegende Pathophysiologie näher zu beleuchten [17]. Der französische Arzt und Pathologe Jean Baptiste Cruveilhier (1791-1874), welcher zu Lebzeiten die erste Professur für Pathologie an der Universität von Paris innehatte, schloss sich den Annahmen Hunters an. So zitiert Rudolf Virchow (1821-1902) später Cruveilhiers Aussage, dass im Rahmen der nun als Phlebitis bezeichneten Entzündung der Venen das Blutgerinnsel „den Anfang des Prozesses überhaupt bezeichne(..)“. Darüber hinaus sah Cruveilhier dies als Ursprung verschiedenster Krankheiten an [18, Seite 177]. Jedoch identifizierten weder Hunter noch Cruveilhier die Thrombose als Bestandteil der Gerinnungskaskade. Erst im Verlauf gelang es Rudolf Virchow die genauen Abläufe, welche zu einer Thrombose führen, in seiner mittlerweile aus den Lehrbüchern nicht mehr wegzudenkenden Virchow Trias zu vereinen und damit die Forschung auf dem Gebiet der Gerinnungsphysiologie weiter anzustoßen [15]. Auf die Virchow Trias und mit ihr verbundene pathophysiologische Veränderungen, welche das Auftreten einer Lungenembolie begünstigen können, wird im Verlauf der Arbeit näher eingegangen. Ferner gelang es Virchow als Erstem, einen Zusammenhang zwischen der tiefen Beinvenenthrombose und einer daraus resultierenden Lungenembolie herzustellen. So beschreibt er, dass „so oft (er) Pfröpfe in den Lungenarterien gefunden habe“, (es ihm) „stets gelungen (sei), auch Pfröpfe im Stromgebiete des venösen Blutes, (...) wozu wohl aber das rechte Herz gehöre, nachzuweisen“ [19, Seite 224].

2.1.3 Pathophysiologie und prädisponierende Faktoren

Bereits im Jahr 1856 definierte Rudolf Virchow drei Risikofaktoren, welche ausschlaggebend für die Entstehung einer TVT sind. Die sogenannte Virchow-Trias setzt sich demnach aus der Hyperkoagulabilität, der Endothelschädigung sowie einem gestörten Blutfluss zusammen. Letztlich entsteht ein Thrombus bei einem gestörten Gleichgewicht zwischen Blutgerinnung und körpereigenen Mechanismen zur Antikoagulation und Fibrinolyse. Ein venöser Thrombus besteht dabei überwiegend aus Fibrin, Erythrozyten und Thrombozyten und entsteht meist an einer Stelle im Gefäß mit einer Endothelschädigung oder einer Stase des Blutflusses, wie man sie beispielsweise im rechten Vorhof finden kann. Nachfolgend ist in Abbildung 1 schematisch die Entstehung venöser Thromben dargestellt. Auf eine Schädigung des Gefäßendothels folgt eine Aktivierung von Endothelzellen und Thrombozyten, was wiederum zu einer Expression von Zelladhäsionsmolekülen – beispielsweise P-Selectin oder E-Selectin - führt. Dieser

Mechanismus ermöglicht eine Verlangsamung des Leukozytenflusses, wodurch diese zunächst an der Gefäßwand mit reduzierter Geschwindigkeit entlangrollen. Schließlich kommt es zur Leukozytenadhäsion und -aktivierung, wodurch eine lokale Inflammation und nachfolgend auch Thrombosierung ausgelöst werden können [20].

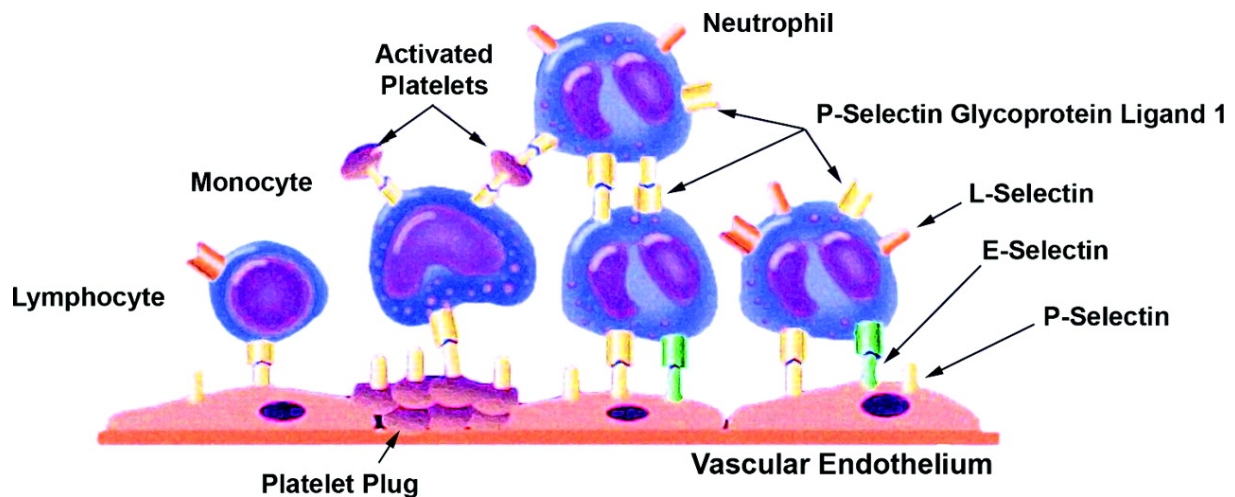


Abbildung 1: Entstehung eines Thrombus, Abbildung aus Wakefield et al., Mechanisms of venous thrombosis and resolution, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008, DOI: 10.1161.

Auf molekularer Ebene wird im Zuge der Thrombosierung die Gerinnungskaskade ausgelöst, welche aus einem komplexen Zusammenspiel verschiedener Gerinnungsfaktoren besteht. Der vereinfacht dargestellte Ablauf der Gerinnungsaktivierung kann nachfolgend der Abbildung 2 entnommen werden. Hauptsächlich sind die Faktoren XII, XIIa, IXa, VIIIa, Xa und XIIIa am Geschehen beteiligt, woraus die Komplexität des Prozesses deutlich wird. Mehrere Bestandteile der Kaskade bieten Ansatzpunkte für ein therapeutisches Eingreifen mittels Antikoagulantien. So verstärkt Heparin beispielsweise die Aktivität des Antithrombin III, welches in seiner aktiven Form Thrombin und Faktor Xa hemmt und hierdurch seine antikoagulatorische Wirkung entfaltet. Warfarin als Vertreter der Vitamin-K-Antagonisten, zu denen auch das in Deutschland häufiger gebräuchliche Phenprocoumon zählt, hemmt die Synthese der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X und verringert somit die Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Faktoreninhibitoren wie Rivaroxaban oder Apixaban hemmen hingegen direkt selektiv die Wirkung einzelner Gerinnungsfaktoren [21].

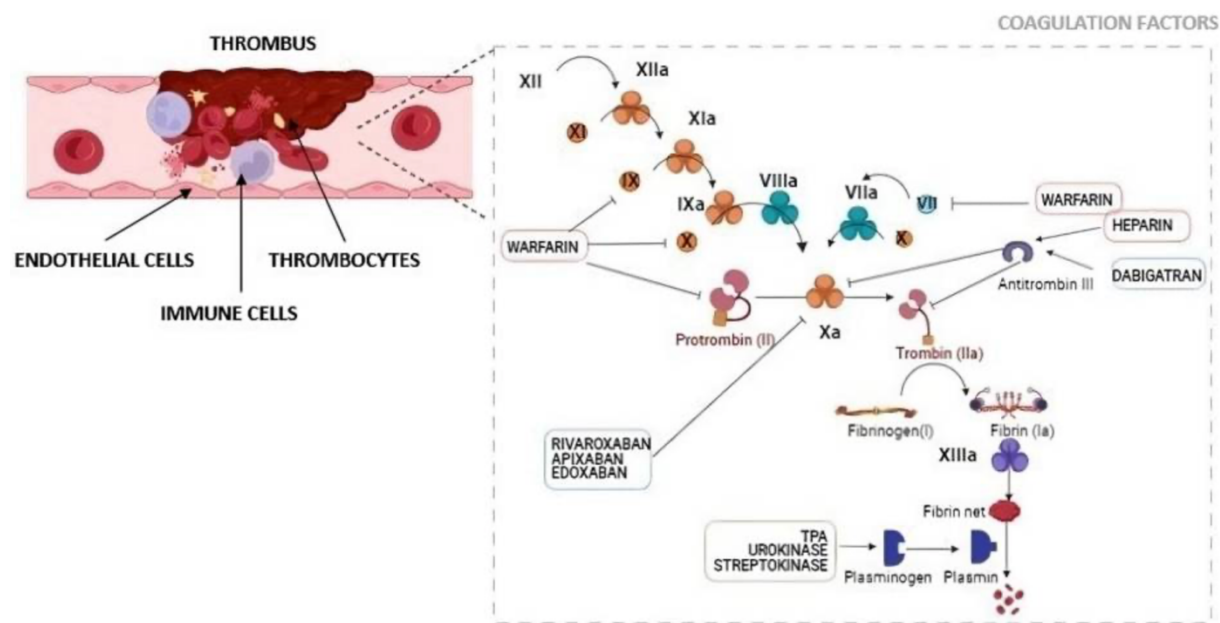


Abbildung 2: Gerinnungskaskade und Ansatzpunkte von Antikoagulantien, Abbildung aus Peracaula et al., Decoding Pulmonary Embolism: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment, Biomedicines. 2024 Aug 23;12(9), DOI: 10.3390.

Manche - vor allem kleine - Thromben werden vom Körper spontan aufgelöst, andere hingegen persistieren oder breiten sich in andere Gefäße aus. Die Thromben entstehen zumeist in den tiefen Beinvenen, seltener ist allerdings auch die Bildung in Beckenvenen, Venen der oberen Extremitäten oder den Nierenvenen möglich [22]. Löst sich ein Thrombus vom Ort seiner Entstehung ab, so folgt er dem Blutfluss über die Vena Cava in die rechte Herzkammer, bis er in die Lungenarterien gelangt und ihr Lumen dort als Embolus verlegt [23]. In der Lunge angekommen kann der Thrombus in mehrere kleine Fragmente zerbrechen, welche aufgrund ihres geringeren Umfangs in periphere Lungenarterien gelangen, während größere Thromben sich bereits in den größerlumigen zentralen Arterien verfangen. Bei einer Okklusion peripherer Arterien besteht die Gefahr einer pulmonalen Infarzierung, welche zur Komplikation der pulmonalen Pneumonie führen kann [22].

Aus der Pathophysiologie lassen sich Risikofaktoren für die TVT und somit schlussfolgernd auch die Lungenembolie ableiten [24]. Laut Wendelboe et al. seien hierbei allen voran ein kürzlich zurückliegender Krankenhausaufenthalt, eine kürzlich zurückliegende Operation, eine aktive Krebserkrankung oder eine kürzlich zurückliegende Immobilisation als bedeutend hervorzuheben. Eine genetische Prädisposition im Sinne einer Mutation von an der Gerinnungskaskade beteiligten Proteinen wie dem Protein C oder Protein S sei zwar ebenfalls möglich, Wendelboe et al. ordnen diese aufgrund eines Auftretens von lediglich 7-22 % in ihrer Analyse aber als eher selten ein. Als weitere mögliche Risikofaktoren benennen die Autoren östrogen- und progesteronhaltige Medikamente sowie Autoimmunerkrankungen wie den

Lupus erythematoses und entzündliche Darmerkrankungen. Obwohl noch weitere Risikofaktoren bekannt sind, ließen sich in 20-30 % aller Fälle dennoch keine Risikofaktoren für das Auftreten einer TVT ausfindig machen [1]. Die International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) teilt die VTE in provoziert oder unprovoziert und ihre Risikofaktoren als transient oder persistierend ein [25]. Diese Unterscheidung hat wichtige prognostische und therapeutische Auswirkungen. Handelt es sich um eine provozierte VTE durch einen starken Risikofaktor, wie beispielsweise eine große Operation, so ist das Risiko eines erneuten thromboembolischen Ereignisses nach Absetzen der Antikoagulation nur gering [26, 27]. Umgekehrt ist das Risiko des Wiederauftretens bei einem persistierenden Risikofaktor wie einer aktiven Krebserkrankung hoch [28, 29]. Einen Überblick darüber bietet Tabelle 1.

Tabelle 1: Einteilung der Risikofaktoren nach Rezidivrisiko eines thromboembolischen Ereignisses (Abbildung modifiziert nach Konstantinides et al. 2019)

Geschätztes Risiko für erneute TVT ^a	Risikofaktorkategorie für die Lungenembolie	Beispiele für Risikofaktoren
Gering (< 3 % pro Jahr)	Eindeutig transiente oder reversible Risikofaktoren mit > 10-fach erhöhten Risiko für erstmaliges thromboembolisches Ereignis (verglichen mit Patienten ohne diesen Risikofaktor)	<ul style="list-style-type: none"> - Operation mit Allgemeinanästhesie > 30 min - (Strikte) Bettruhe im Krankenhaus für ≥ 3 Tage aufgrund einer akuten Erkrankung oder einer akuten Exazerbation einer chronischen Erkrankung - Trauma mit Frakturen
Mäßig (3-8 % pro Jahr)	Transiente oder reversible Risikofaktoren mit ≤ 10-fach erhöhten Risiko für erstmaliges thromboembolisches Ereignis	<ul style="list-style-type: none"> - Kleinere Operation (Allgemeinanästhesie < 30 min) - Krankenhausaufenthalt < 3 Tage mit einer akuten Erkrankung - Östrogentherapie/hormonale Kontrazeption - Schwangerschaft oder Puerperium - (Strikte) Bettruhe außerhalb des Krankenhauses für ≥ 3 Tage bei akuter Erkrankung - Beinverletzung (ohne Fraktur), die mit reduzierter Mobilität für ≥ 3 Tage assoziiert ist - Langstreckenflug
	Nicht maligne persistierende Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> - Chronisch-entzündliche Darmerkrankung - Aktive Autoimmunerkrankung
	Nicht identifizierbare Risikofaktoren	
Hoch (> 8 % pro Jahr)		<ul style="list-style-type: none"> - Aktive Krebserkrankung - Eine oder mehrere vorausgegangene VTE-Episoden ohne Hochrisiko- oder transienten Risikofaktor - Antiphospholipidsyndrom
^a Wenn Antikoagulation nach den ersten drei Monaten beendet wird [30]		

2.1.3.1 Hämodynamische Veränderungen bei Patienten mit akuter Lungenembolie

Die akute Lungenembolie hat vor allem Auswirkungen auf den Kreislauf und den Gasaustausch des Organismus. Die Ausbildung einer Arrhythmie, ein stark ausgeprägtes Rechtsherzversagen oder das gleichzeitige Vorliegen beider Komplikationen können zu einem akut einsetzenden hämodynamischen Zusammenbruch führen. Die Abwärtsspirale der hämodynamischen Dekompensation wird nachfolgend in Abbildung 3 dargestellt [31].

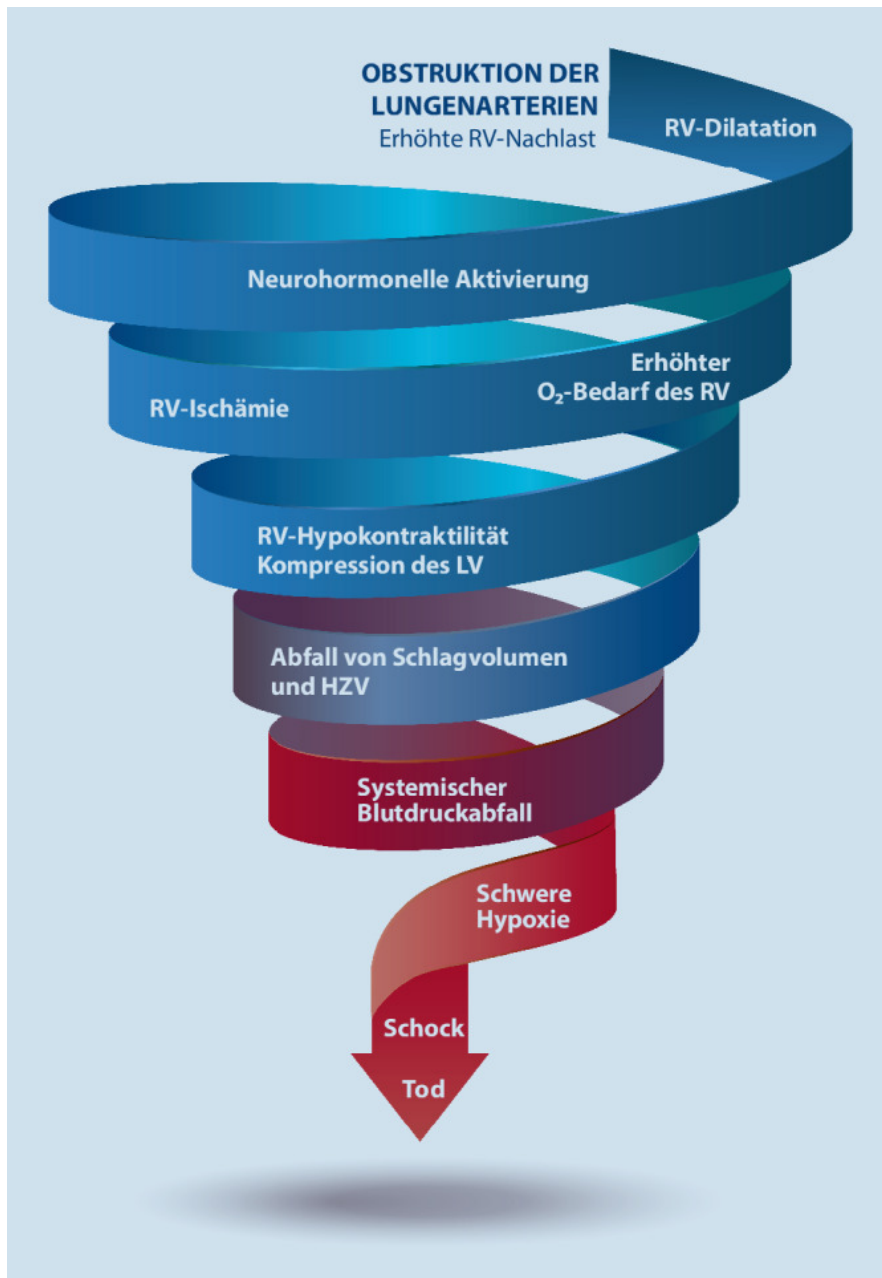


Abbildung 3: Abwärtsspirale der hämodynamischen Dekompensation bei akuter Lungenembolie (HZV Herzzeitvolumen, RV rechtsventrikulär, LV linksventrikulär), Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Autoren aus Konstantinides S, Mavromanoli A, Hobohm L. Diagnostik und Therapie der Lungenembolie [Diagnosis and treatment of pulmonary embolism]. Herz. 2021 [31]

Diese Vorgänge können im Verlauf zur arteriellen Minderversorgung der Organe und somit schlussendlich zum Tod führen [22]. Dabei stellt das Rechtsherzversagen die Haupttodesursache im Rahmen der akuten Lungenembolie dar, was auf die erhebliche Bedeutung des rechten Ventrikels für den Organismus zurückzuführen ist [32-34]. Dieser pumpt die Gesamtheit des zum Herzen fließenden venösen Blutes in den Lungenkreislauf und ermöglicht so dessen Oxygenierung und damit den Gasaustausch [35]. Im physiologischen Zustand herrscht im pulmonalen Kreislauf ein niedriger Widerstand, der korrespondierende rechte Ventrikel hat daher eine dünne Wand und besitzt im Vergleich zum linken Ventrikel nur geringe kontraktile Fähigkeiten [22, 36]. Deshalb findet der Blutfluss in Richtung Lungenkreislauf während der Systole und der frühen Diastole statt und es kommt zu keiner isovolumetrischen Relaxation [35, 37]. Bei einer akuten Lungenembolie hingegen führt die mechanische Obstruktion der Pulmonalarterien durch den Embolus zu einer erhöhten Nachlast des rechten Ventrikels und dadurch auch zur Erhöhung des enddiastolischen Volumens. Dies wird auch durch die obstruktionsassoziierte Vasokonstriktion verstärkt, welche durch aus Endothelzellen und Thrombozyten ausgeschüttete Mediatoren wie Thromboxan A₂ und Serotonin vermittelt wird [35, 38, 39]. Die mechanische Obstruktion der Lungenarterien sowie die hypoxische Vasokonstriktion führen zu einem Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes und einem proportionalen Abfall der arteriellen Compliance [40]. Dadurch kommt es zu einem schlagartigen Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes sowie infolgedessen zu einer Dilatation des rechten Ventrikels. Die dadurch ausgelöste Dehnung des rechten Ventrikels führt zum Anstieg des B-Typ natriuretischen Protein (BNP) sowie des Troponins [41, 42]. Um die gestiegene Nachlast verarbeiten zu können, wird auch die Kontraktilität des rechten Ventrikels dementsprechend erhöht [22]. Dies wird durch Aktivierung neurohumoraler Systeme erzielt, zu denen das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und das sympathische Nervensystem zählen. Auch die Ausschüttung von Vasopressin und dem atrialen natriuretischen Peptid (ANP) sowie die Aktivierung des Frank-Starling-Mechanismus dienen der Steigerung der Kontraktilität des rechtsventrikulären Myokards [22]. Der Anstieg von rechtsventrikulärem Druck und Volumen erhöht sowohl die kardiale Wandspannung als auch die Dehnung der Myozyten. Dadurch verlängert sich die Kontraktionsdauer des rechten Ventrikels. Gemeinsam mit der systemischen Vasokonstriktion führen diese Mechanismen zur Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes und somit zu einer temporären Aufrechterhaltung des pulmonalen Blutflusses und systolischen Blutdrucks (RR_{sys}), wodurch die hämodynamische Stabilität des Patienten zunächst erhalten bleibt [43, 44]. Falls diese Mechanismen sich nicht als ausreichend erweisen, sinkt die Nachlast und es kommt zu einem Abfall des systolischen Blutdrucks, welcher wiederum die Ausschüttung von Katecholaminen sowie eine weitere Aktivierung des Nervensystems nach sich zieht [45]. Dies bewirkt seinerseits eine inotrope und chronotrope Stimulation. Die

Kompensationsmechanismen des rechten Ventrikels können jedoch aufgrund seiner Masse nur begrenzt gesteigert werden [22]. So kann der pulmonalarterielle Druck (Pulmonary artery pressure, PAP), welcher im Normalzustand 8-15 mmHg beträgt, bei gesunden Menschen ohne erweiterten rechten Ventrikel nur auf bis zu 40 mmHg gesteigert werden [43]. Eine weitere Steigerung ist nicht möglich und es kommt zum Rechtsherzversagen [22]. Bereits 1974 dokumentierte McIntyre den Krankheitsverlauf von 20 Patienten mit akuter Lungenembolie und beobachtete hierbei insbesondere die hämodynamischen Auswirkungen bei diesen Patienten. Eine Erhöhung des PAP, welche bereits ab einer Obstruktion von 25-30 % der Pulmonalarterien auftreten kann, zeigte sich bei 70 % seines untersuchten Kollektives [43]. Diese Ergebnisse konnten seither in neueren Studien reproduziert werden. So präsentierten sich in einer Ende des 20. Jahrhunderts von Ribeiro et al. untersuchten Kohorte bestehend aus 126 Lungenemboliepatienten insgesamt 96 Erkrankte und somit 76 % der Population mit einem erhöhten PAP [46]. Auch Keller et al. fanden bei über 60 % aller im Rahmen ihrer Studie aus dem Jahr 2016 untersuchten Patienten mit akuter Lungenembolie einen erhöhten pulmonalarteriellen Druck und bringen diesen darüber hinaus mit dem Vorliegen einer rechtsventrikulären Dysfunktion in Zusammenhang [47]. Die Kompensationsmechanismen gelten als unzureichend und erschöpft, wenn kein ausreichender Perfusionsdruck mehr erzielt werden kann und infolgedessen kein ausreichender Gasaustausch mehr gelingt [33]. Dadurch kann es zur hämodynamischen Instabilität kommen, deren Diagnose gestellt werden kann, sofern sich eines der folgenden Kriterien klinisch präsentiert:

- Herzstillstand mit Notwendigkeit einer kardiopulmonalen Reanimation
- Obstruktiver Schock mit einem systolischen Blutdruck < 90 mmHg oder der Notwendigkeit des Einsatzes von Vasopressoren, um einen systolischen Blutdruck von ≥ 90 mmHg trotz adäquaten Füllungsstatus aufrechtzuerhalten, und Hypoperfusion der Endorgane (diese kann in Form eines veränderten mentalen Status, kalter und feuchter Haut, Anurie bzw. Oligurie oder eines erhöhten Serumlactatspiegels manifest werden)
- Persistierende Hypotension mit einem systolischen Blutdruck < 90 mmHg oder einem Abfall des systolischen Blutdrucks um ≥ 40 mmHg, welcher länger als 15 Minuten anhält und nicht durch eine neu aufgetretene Arrhythmie, Hypovolämie oder einen Schock verursacht wurde [35, 48-50]

Hinsichtlich des Gasaustausches kommt es im Rahmen einer Lungenembolie durch die beeinträchtigte Perfusion des Lungenkreislaufs zu einer Minderung der Sauerstoffversorgung, welche durch eine reduzierte Koronarperfusion und die gleichzeitig vorliegende Hypoxämie bedingt ist [22]. Entsprechend dem Euler-Liljestrand-Mechanismus führt der erniedrigte Sauerstoffpartialdruck in den Alveolen reflektorisch zu einer Vasokonstriktion der zuführenden Blutgefäße. Hierdurch wird zur Aufrechterhaltung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses zunächst die Menge des Blutes reduziert, welches an nicht ausreichend belüfteten Alveolen

vorbeiströmt und somit nicht adäquat am Gasaustausch teilnehmen kann. Langfristig führt dieser Kompensationsmechanismus jedoch zu einer Erhöhung des Gefäßwiderstandes und somit einem erhöhten Druck im Lungenkreislauf [51]. Die Hypoxämie, von welcher 19 von 20 seiner Patienten betroffen waren, stellte bei McIntyres Untersuchungen die häufigste hämodynamische Auswirkung der akuten Lungenembolie dar. Eine Hypoxämie als alleiniges Zeichen einer Lungenembolie trat nur bei einer Obstruktion von weniger als 25 % auf und konnte schon bei einer Obstruktion von nur 13 % des Lumens beobachtet werden [43].

2.1.4 Symptomatik und Diagnosestellung der akuten Lungenembolie

2.1.4.1 Klinische Präsentation von Patienten mit akuter Lungenembolie

Die klinische Präsentation von Patienten mit einer akuten Lungenembolie ist vielseitig und reicht von asymptomatischen Zufallsbefunden bis hin zu akut lebensbedrohlichen Verläufen, welche unverzügliche Sofortmaßnahmen wie eine Intubation oder den Einsatz von extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) erforderlich machen. Die häufigsten Symptome sind akut einsetzende Dyspnoe und/oder die Verschlechterung einer bereits bestehenden Dyspnoe (>85 %), thorakale Schmerzen (>50 %), Husten (20 %) und/oder Hämoptysen (7 %) sowie eine Synkope (14 %) [52]. Auch Symptome einer zugrundeliegenden TVT, wie beispielsweise eine Schwellung und/oder Schmerzen der unteren Extremität, können bei einem Teil der Patienten beobachtet werden. Bei Patienten mit bereits manifester Dyspnoe im Rahmen einer Vorerkrankung wie einer Herzinsuffizienz oder einer chronischen Lungenerkrankung kann sich diese verstärken. Eine weitere mögliche klinische Präsentation stellt das Vorhandensein von Hypoxämie und/oder Hyperkapnie dar, jedoch weisen nicht alle Patienten diese Symptome auf. Keines der Symptome ist pathognomonisch für die Lungenembolie und erlaubt somit als alleiniges Kriterium die Diagnosestellung. Vielmehr erfordert es zur Sicherung der Diagnose Lungenembolie eine Zusammenschau aus klinischer Präsentation, Bildgebung, Laborparametern und im Idealfall der medizinischen Vorgeschichte des Patienten, um potenzielle Risikofaktoren zu identifizieren [24].

2.1.4.2 D-Dimer-Test

D-Dimere sind Abbauprodukte des Fibrins, welche im Rahmen der Fibrinolyse entstehen, wenn ein Thrombus abgebaut wird. Somit können sie bei der Lungenembolie im Blut nachgewiesen werden. Hierfür werden Enzyme-linked immunosorbent Assays (ELISA) sowie immunturbidimetrische Assays verwendet [53]. Damit stellt der D-Dimer-Test ein wenig invasives, schnelles und kostengünstiges Instrument in der Lungenemboliediagnostik dar [54]. D-Dimer-Tests sollten nur in Verbindung mit der klinischen Prätestwahrscheinlichkeit beurteilt

werden. Dazu eignet sich beispielsweise der Wells-Score. Bei diesem werden neben für die TVT typischen Symptomen weitere Aspekte wie die Herzfrequenz oder eine vor Kurzem stattgehabte Immobilisierung abgefragt und für ihr Vorhandensein Punkte vergeben. Je nach erreichter Punktzahl kann somit die Wahrscheinlichkeit für eine TVT als niedrig, mittel oder hoch eingestuft werden [53]. Der D-Dimer-Test sollte hierbei nur bei Patienten mit niedriger oder mittlerer Prätestwahrscheinlichkeit eingesetzt werden, bei Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit hingegen sollte direkt eine weiterführende Diagnostik erfolgen [53, 55, 56]. In systemischen Reviews zeigte sich dabei eine Sensitivität von über 95 %, die Spezifität lag hingegen nur bei 40 % [57]. Damit haben auch D-Dimere nur eine eingeschränkte diagnostische Aussagekraft. Während ein negativer D-Dimer-Test eine Lungenembolie mit einer Wahrscheinlichkeit von bis zu 94 % ausschließt, kann ein positiver D-Dimer-Test eine Lungenembolie nicht beweisen [48]. Den hohen Stellenwert beschrieben auch Carrier et al. in einer systemischen Review. Sie untersuchten, ob ein negativer D-Dimer-Test bei Patienten mit einer niedrigen Prätestwahrscheinlichkeit zum sicheren Ausschluss einer Lungenembolie herangezogen kann. Die niedrige Prätestwahrscheinlichkeit legten sie mittels Wells-Score oder Geneva-Score fest. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass bei insgesamt 5.622 untersuchten Patienten mithilfe des D-Dimer-Test eine Lungenembolie zu 40 % sicher ausgeschlossen werden konnte. Patienten, welche basierend auf einem negativen D-Dimer-Test unbehandelt blieben, wiesen innerhalb von drei Monaten ein Risiko von lediglich 0,14 % auf, ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden [58]. Insgesamt stellt der D-Dimer-Test somit neben der klinischen Präsentation des Patienten ein wichtiges Mittel zur Abschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit dar [24, 59].

2.1.4.2.1 D-Dimere in der Schwangerschaft

Der D-Dimer-Wert ist jedoch auch von weiteren Faktoren - wie einer eingeschränkten Nierenfunktion, einer Schwangerschaft oder vom Vorhofflimmern - abhängig und kann in diesen Situationen auch ohne Vorliegen einer Lungenembolie erhöht sein [24, 60, 61]. Ein solch minimalinvasives und schnelles Verfahren wie der D-Dimer-Test ist dennoch in der Schwangerschaft, während welcher bildgebende Verfahren wie die CT aufgrund ihrer Strahlungsemissionen nur zurückhaltend und bei fehlenden Alternativen eingesetzt werden, von besonderer Bedeutung. Nicht zuletzt liegt dies darin begründet, dass auch die Schwangerschaft selbst einen Risikofaktor für die Entstehung einer TVT und somit auch einer Lungenembolie darstellt [24, 62]. Auch ist die Lungenembolie eine der führenden mütterlichen Todesursachen in den westlichen Ländern [63-66]. Zur Abschätzung der klinischen Vortestwahrscheinlichkeit einer Lungenembolie bei Schwangeren und der Vermeidung einer Überdiagnostik können die YEARS-Kriterien herangezogen werden. Diese gelten als erfüllt,

wenn zusätzlich zu einem D-Dimer-Spiegel von ≥ 500 ng/dl mindestens eines der folgenden drei Kriterien erfüllt ist:

- Klinische Zeichen einer tiefen Beinvenenthrombose
- Hämoptysen
- Lungenembolie als wahrscheinlichste Diagnose.

Bei positiven YEARS-Kriterien ist die Durchführung einer CT-Angiografie empfohlen. Bei fehlendem Vorliegen von mindestens einem der drei Kriterien ist eine CT-Angiografie erst ab einem D-Dimer-Wert ≥ 1.000 ng/dl empfohlen. In einer Studie von van der Pol et al. konnte durch die Anwendung der schwangerschaftsadaptierten YEARS-Kriterien das Vorliegen einer Lungenembolie in allen drei Trimenen sicher ausgeschlossen werden, wobei sich im ersten Trimenon der höchste Nutzen durch den Einsatz des Algorithmus ergab. Eine Überdiagnostik mittels CT-Angiografie konnte bei 65 % der Patientinnen im ersten Trimenon und 32 % der Patientinnen im dritten Trimenon vermieden werden [67]. Eine weitere Studie von van der Hulle et al. zeigte darüber hinaus, dass die Anzahl der CT-Untersuchungen alters- und subgruppenübergreifend um 14 % reduziert werden konnte, wenn als Diagnosekriterien anstelle eines bisher üblichen D-Dimer-Grenzwertes < 500 ng/dl sowie der Wells-Kriterien die Diagnose der Lungenembolie entsprechend dem YEARS-Algorithmus gestellt wurde. Bei den 2.946 Patientinnen der untersuchten Kohorte, bei welchen das Vorliegen einer Lungenembolie nach YEARS-Kriterien ausgeschlossen wurde und welche dementsprechend keine Antikoagulation erhielten, wiesen lediglich 18 Patientinnen in einer Folgeuntersuchung nach drei Monaten Zeichen eines stattgehabten thromboembolischen Ereignisses auf. Somit bewerten die Autoren die YEARS-Kriterien als geeignetes Mittel zum sicheren Ausschluss einer Lungenembolie bei Schwangeren und betonen hierbei insbesondere den Vorteil der Reduktion einer strahlungsbasierten Überdiagnostik [68].

Eine weitere diagnostische Herausforderung während der Schwangerschaft ergibt sich daraus, dass manche Symptome der TVT und LE, wie beispielsweise eine Veränderung der Atmung, physiologischen Veränderungen während der Schwangerschaft ähneln [54, 69]. Deshalb haben Bellisini et al. in einer systematischen Review und Analyse die Sicherheit des D-Dimer-Tests zum Ausschluss der akuten TVT bei Schwangeren mit klinischem Verdacht auf eine TVT oder Lungenembolie untersucht. Die Dreimonats-Inzidenz der TVT bei Schwangeren, welche aufgrund eines negativen D-Dimer-Tests unbehandelt blieben, betrug in ihren Untersuchungen lediglich 0,32 %. Die Sensitivität betrug 99,5 % und der negative prädikative Wert für die akute Lungenembolie lag bei 100 %, sodass die Autoren aus der Zusammenschau der Befunde schlussfolgerten, dass ein negativer D-Dimer-Test auch bei Schwangeren sicher zum Ausschluss der TVT und somit der Lungenembolie eingesetzt werden könne [54].

2.1.4.2.2 Weitere Ursachen einer Erhöhung der D-Dimer-Level

Die Erhöhung der D-Dimere beschränkt sich nicht auf thromboembolische Ereignisse und tritt auch im Rahmen anderer pathologischer Vorgänge im Körper auf [70].

Traumatische Verletzungen

So führt zum einen das Vorliegen traumatischer Verletzungen, wie beispielsweise im Rahmen von Knochenfrakturen, zu einer Aktivierung der Gerinnungskaskade, welche im Verlauf mit der Bildung von Gerinnseln und bei deren Auflösung zu einem Anstieg der D-Dimere führt. Laut Meissner et al. sei dies zum einen dadurch begründet, dass schwere traumatische Gewebsverletzungen einen direkten Endothelschaden herbeiführten. Unabhängig davon fanden sie bereits 2003 erhöhte Werte von Prothrombin und D-Dimeren bei schwerverletzten Patienten ohne das Vorliegen einer tiefen Beinvenenthrombose oder Lungenembolie und werteten dies als Hinweis für eine Aktivierung der Gerinnung im Sinne einer systemischen Antwort auf ein Trauma [71]. Diese Ergebnisse decken sich mit denen vorheriger Studien von Engelman et al. und Boldt et al., in denen eine Gerinnungsaktivierung bei kritisch kranken Patienten bzw. jenen mit traumatischen Verletzungen nachgewiesen werden konnte [72, 73]. Weiterführend zeigten Zhang et al. in einer neueren Untersuchung orthopädischer Traumapatienten, dass die D-Dimer-Spiegel bei Vorliegen von Frakturen erhöht sind. Hierbei ließen sich Unterschiede hinsichtlich der Art des Traumas feststellen, sodass Patienten mit akuter Fraktur deutlich höhere D-Dimer-Werte aufwiesen als solche mit einer länger bestehenden Fraktur. Auch das Vorliegen multipler Frakturen korrelierte in ihrer Untersuchung mit höheren D-Dimer-Leveln. Die Autoren führen ihre Ergebnisse unter anderem auf die Ausbildung von Hämatomen bei traumatischen Verletzungen zurück. Gleichzeitig würden sich hieraus Schwierigkeiten für das Heranziehen der D-Dimere bei posttraumatischen Lungenemboliepatienten ergeben, da die Erhöhung wie erörtert durch das Trauma erklärt und daher nicht verlässlich auf ein hiervon abweichendes thromboembolisches Ereignis zurückzuführen sei. Daher betonen Zhang et al. die Bedeutung weiterführender diagnostischer und bildgebender Maßnahmen zur Diagnosefindung [74].

Infektionen und Sepsis

Eine weitere Ursache für die Erhöhung von D-Dimeren stellen Infektionen bzw. das Vorliegen einer Sepsis dar. Die Sepsis resultiert aus der überschießenden Reaktion des Immunsystems mit einer Entzündungsreaktion auf Erregerbestandteile [75]. Im Rahmen von schweren Infektionen oder der Sepsis kommt es zudem zu einer systemischen Aktivierung der Gerinnung und somit auch zur Bildung von Mikrothromben. Beim Abbau dieser lassen sich

ebenfalls als Korrelat der entstehenden Fibrin-Fibrinogen-Spaltprodukte erhöhte Werte von D-Dimeren nachweisen [76, 77]. Daher existieren multiple Analysen mit der Fragestellung, inwieweit sich die D-Dimere als prognostischer Faktor hinsichtlich des Outcomes eines septischen Geschehens eignen. Rodelo et al. fanden einen linearen Zusammenhang zwischen der Höhe der D-Dimere und der Mortalität im Rahmen eines septischen Geschehens, sodass die Autoren die D-Dimere als geeigneten prognostischen Parameter werten [78]. Diese Ergebnisse decken sich mit jenen vorheriger Studien [79, 80]. Auch Schupp et al. beurteilen eine Erhöhung der D-Dimer-Level und die Ausbildung einer disseminierten intravasalen Gerinnung als geeignetes diagnostisches Kriterium für das Vorliegen eines septischen Schocks, sodass sich hieraus ein Hindernis für die Wertigkeit der D-Dimere in der Diagnosestellung und Risikostratifizierung der Lungenembolie bei septischen Patienten ergibt [81].

Tumorerkrankungen

Tumorerkrankungen können ebenfalls zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems und damit im Verlauf zu einer Erhöhung der D-Dimere führen. Dies basiert auf komplexen Wechselwirkungen der Tumorzellen mit dem Gerinnungssystem, sodass prokoagulatorische Faktoren überwiegen. Zurückzuführen ist dies zum einen auf die Expression hämostatischer Proteine der Tumorzellen, hierunter beispielsweise des Tissue Factors und des Cancer Procoagulants, oder auch die Produktion inflammatorischer Zytokine mit folgender Aktivierung der Endothelzellen. Zum anderen fördern das Tumorwachstum, die damit einhergehende Neoangiogenese sowie ein ständiges Feedback auf die Gerinnungskaskade die Thrombogenität [82]. Diese Veränderungen können das Risiko für thromboembolische Ereignisse bei Tumorkranken erhöhen und besitzen somit einen ungünstigen prognostischen Wert hinsichtlich des Therapieansprechens sowie auch Patientenoutcomes [83-86]. Gleichzeitig wird hierdurch die teils limitierte Aussagekraft der D-Dimere in der Lungenemboliediagnostik bei gleichzeitigem Vorliegen einer malignen Erkrankung deutlich.

Lebererkrankungen und -funktionseinschränkungen

Darüber hinaus geht das Vorliegen einer Leberzirrhose ebenfalls mit erhöhten D-Dimer-Werten einher. Dies ist einerseits durch die abnehmende Leberfunktion und einen daraus resultierenden verminderten Abbau der D-Dimere bedingt, andererseits kommt es im Rahmen der Leberzirrhose auch unabhängig davon zu einer Aktivierung von Gerinnung und Fibrinolyse und somit zur Entstehung von D-Dimeren [87]. Insbesondere bei Patienten mit Aszites oder einer anderweitig manifesten dekompensierten Leberzirrhose scheinen die D-Dimere häufig

erhöht zu sein und korrelieren somit mit dem Schweregrad der Leberzirrhose [88]. So zeigte sich in einer Studie von Spadaro et al. ein Absinken der D-Dimere bei erfolgreicher Behandlung und Reduktion des zuvor vorhandenen Aszites [89]. Daher erwägen verschiedene Autoren den Aszites selbst als Ursache der gesteigerten Fibrinolyse. Ein möglicher Pathomechanismus hierbei sei ein Austausch und damit einhergehender aktiver Verbrauch von Fibrinogen, Plasminogen und Antiplasmin zwischen Aszites und Plasma [90-92]. Aufgrund dieser Erkenntnisse diskutieren verschiedene Wissenschaftler die prognostische Aussagekraft von D-Dimeren bei Patienten mit Leberzirrhose im Hinblick auf Komplikationen wie Blutungskomplikationen und Gesamtmortalität [88, 93].

Weitere kardiovaskuläre Erkrankungen

Auch im Rahmen anderer kardiovaskulärer Erkrankungen können sich Patienten mit erhöhten D-Dimere präsentieren. Ein Beispiel hierfür stellt die Herzinsuffizienz dar. Dies ist auf eine Aktivierung der Gerinnungskaskade zurückzuführen, so lassen sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz erhöhte Plasmakonzentrationen verschiedener Marker für Plättchenaktivierung oder auch prokoagulatorischer Faktoren nachweisen. [94, 95]. Doch auch eine direkte Schädigung des Endothels sowie die chronische Entzündungsaktivität tragen zu diesem Zustand bei [96-98]. Insbesondere bei Patienten mit ungünstigen Langzeitverläufen der Herzinsuffizienz und auftretenden Komplikationen zeigten sich in multiplen Untersuchungen erhöhte D-Dimer-Level. Laut Huang et al. würde sich die Bestimmung dieses Laborparameters und sein absoluter Wert daher zur prognostischen Einschätzung von Patienten mit Herzinsuffizienz eignen [99]. Dieser Schluss kann auch basierend auf den Resultaten anderer Studien nachvollzogen werden [100-102], verdeutlicht jedoch erneut die reduzierte Aussagekraft der D-Dimere zur Diagnose einer Lungenembolie.

Neben den ausführlicher aufgeschlüsselten Ursachen erhöhter D-Dimere sind noch zahlreiche weitere Erkrankungen mit solchen pathophysiologischen Normabweichungen vergesellschaftet. Daher bedarf es zur korrekten Interpretation und Einordnung erhöhter D-Dimere einer genauen Kenntnis möglicher Ursachen, insbesondere wenn diese im Rahmen einer möglichen Lungenembolie als Entscheidungshilfe oder diagnostisches Mittel eingesetzt werden sollen.

2.1.4.3 Weiterführende Diagnostik und bildgebende Verfahren

Den Goldstandard zum Nachweis einer Lungenembolie stellt die CT-Pulmonalisangiographie (CTPA) dar. Laut Wilbur et al. liege der positive prädikative Wert, welcher bei Patienten mit einer Intermediär- bis Hochrisiko-Lungenembolie mit einer CT-Angiographie erzielt werden kann, bei 92-96 % [24]. Der diagnostische Nutzen der CTPA liegt insbesondere in der Möglichkeit der direkten Darstellung des Embolus in den Lungenarterien [103]. Zudem können Zeichen der Rechtsherzbelastung nachgewiesen werden [24]. Diese sind in der CT-Bildgebung als Vergrößerung des Truncus pulmonalis über 29 mm, ein vergrößertes Verhältnis des rechten zum linken Ventrikel > 1 , die Abflachung oder inverse Biegung des interventrikulären Septums sowie Kontrastmittelreflux in die Lebervenen und die Vena cava inferior erkennbar [103]. In der Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) II Studie beobachteten die Autoren eine Sensitivität von 83 % und eine Spezifität von 96 % der CT-Angiographie für alle eingeschlossenen Lungenemboliepatienten [104]. So besitzt die CT-Angiographie auch in den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) einen hohen Stellenwert und wird als bildgebende Methode der Wahl empfohlen [48], nicht zuletzt auch aufgrund ihrer Möglichkeit, Differentialdiagnosen klar darzustellen [105].

Eine weitere, häufig angewandte diagnostische Option stellt die transthorakale, selten auch transösophageale Echokardiographie (TTE bzw. TEE) dar. Hiermit lassen sich bei einem Teil der Patienten Zeichen der Rechtsherzbelastung oder frei flottierende Thromben ausfindig machen [106]. Rechtsherzbelastungszeichen in der TTE sind einerseits einfache Messwerte wie die Ventrikelgröße oder die Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), welche die Kontraktionsfähigkeit des rechten Ventrikels wiedergibt. Des Weiteren deuten auch Zeichen wie paradoxe Septumbewegungen oder das D-Sign und das McConell-Zeichen auf eine vorliegende Rechtsherzbelastung hin [107, 108]. Während Fields et al. in ihrer Metaanalyse eine durchgehend hohe Spezifität von 83 % für den Einsatz der TEE in der Diagnostik der Lungenembolie beschrieben, ist die Sensitivität mit 53 % gering. Somit eigne sich die TEE als schnelle und nicht-invasive Diagnostik in Notfallsituationen oder bei kritisch kranken Patienten auf der Intensivstation, bei denen der Verdacht einer Lungenembolie besteht und welche keiner weiteren bestätigenden Bildgebung zugeführt werden können. Als alleinige diagnostische Maßnahme sei die TTE nicht zuletzt wegen ihrer Untersucherabhängigkeit jedoch ungeeignet [107]. In der Akutsituation und hier insbesondere bei hämodynamisch instabilen Patienten kann die Echokardiografie auch im Sinne eines point-of-care-Ultraschalls (POCUS) direkt am Patientenbett durchgeführt werden. Eine mögliche Erweiterung stellt die Kombination aus Echokardiografie, Lungensonographie und Kompressionssonografie der tiefen Beinvenen dar (Triple-POCUS). Während eine verminderte Komprimierbarkeit sowie der eventuelle Nachweis eines Thrombus in den tiefen

Beinvenen Hinweise auf den Ursprung liefern können, können im Lungenscanning subpleurale Lungenkonsolidierungen nachweisbar sein [109]. Nazerian et al. untersuchten, inwiefern eine Kombination aus sonographischer Darstellung von Herz, Lunge und Gefäßsystem die Diagnose einer Lungenembolie ermögliche. Sie kamen zu dem Schluss, dass die Zusammenschau der hieraus gewonnenen Ergebnisse die Sensitivität der Diagnosestellung verglichen mit der sonographischen Darstellung eines einzelnen Organsystems erhöhe. So könne mittels Triple-POCUS eine Sensitivität von 90 % erzielt werden, während diese für eine einzeln durchgeführte Lungensonografie (60,9 %), Echokardiografie (32,7 %) oder Kompressionssonografie (52,7 %) niedrigere Werte ergebe [110]. Auch Zhu et al. betonen die Eignung eines multiorganbasierten POCUS zu einer ersten Einschätzung kritisch kranker Patienten. Zudem werde hiermit ermöglicht, alternative Ursachen für die klinische Präsentation des Patienten abseits der Lungenembolie, wie beispielsweise eine Herzbeuteltamponade, aufzudecken und somit die führende Arbeitsdiagnose entsprechend anzupassen [111]. Auch die Ergebnisse multipler weiterer Studien betonen die Eignung des Einsatzes eines POCUS zum schnellen Ausschluss einer klinisch möglich erscheinenden Lungenembolie [112, 113]. Aufgrund der schnellen Verfügbarkeit dieser Methoden eignen sich diese somit zusammenfassend zur Abschätzung einer klinischen Prätestwahrscheinlichkeit und damit einhergehend zur Planung des weiteren Vorgehens bei hämodynamisch instabilen Patienten. In einigen Fällen können die hierbei erhobenen Befunde bereits eine Indikation zur Therapieeinleitung darstellen. So untersuchten Dresden et al. in einer prospektiven Beobachtungsstudie Patienten mit der Verdachtsdiagnose einer Lungenembolie bei moderater bis hoher Vortestwahrscheinlichkeit. Nach Ansicht der Autoren sei das Vorliegen von Rechtsherzbelastungszeichen in einer am Patientenbett durchgeführten Echokardiografie hochspezifisch für das Vorhandensein einer Lungenembolie. Deshalb schlussfolgern sie, dass bei diesen Patienten noch vor definitiver Diagnosestellung mittels weiterführender Bildgebung der Beginn einer Antikoagulation erwogen werden sollte [114].

Dem EKG kommt bei Patienten mit einer Lungenembolie zwar nur eine eingeschränkte Aussagekraft zu [115], Rechtsherzbelastungszeichen sind aber auch im EKG im Sinne eines Rechtsschenkelblocks oder des S1Q3-Typen darstellbar [24, 116]. Weitere mögliche Veränderungen sind die Tachykardie oder das Vorliegen atrialer Arrhythmien. Dennoch schlussfolgern Thomson et al., dass Rechtsherzbelastungszeichen im EKG bei einem Patienten mit Luftnot und ohne Vorgeschichte einer kardiorespiratorischen Erkrankung das Vorliegen einer Lungenembolie implizieren. Auch der Befund eines S1Q3-Typen weise laut den Autoren eine hohe Spezifität für eine akute Lungenembolie auf, präsentiere sich in ihrer Studie allerdings nur selten [115].

2.1.4.4 Biomarker und Laborparameter in der Diagnostik der Lungenembolie

Einige Biomarker und Laborparameter im Blut können auf eine Schädigung des Myokards hinweisen. Jedoch ist keiner dieser Werte allein als Diagnosekriterium für die akute Lungenembolie ausreichend. Erst eine Zusammenschau der Befunde und die Integration dieser in die gesamte klinische Darstellung des Patienten mit zusätzlichen diagnostischen und bildgebenden Maßnahmen erlauben die Diagnose der akuten Lungenembolie [24].

Einer dieser Biomarker ist das Troponin. Hierbei handelt es sich um einen Bestandteil des kontraktilen Apparates skelettaler und kardialer Myozyten. Gemeinsam reguliert es mit Calcium die Interaktion zwischen Aktin- und Myosinfilamenten bei der Muskelkontraktion. Kardiales Troponin besteht aus drei Bestandteilen. Troponin T verankert den Troponinkomplex am Aktinfilament, an Troponin C bindet Calcium und Troponin I verhindert die Interaktion mit Myosinköpfchen, wenn nicht ausreichend Calciumionen vorhanden sind. Während Troponin C sowohl in skelettalen als auch in kardialen Myozyten synthetisiert wird, sind Troponin I und Troponin T spezifisch für kardiale Myozyten. Die Erhöhung des Troponins im Blut kann auf eine Schädigung des Myokards hinweisen [117]. Ein erhöhtes Troponin ist zudem mit einer schlechteren Prognose eines Patienten mit diagnostizierter Lungenembolie in der akuten Phase der Erkrankung assoziiert. Ein erhöhtes kardiales Troponin I oder T ist definiert als ein Troponinwert oberhalb üblicher Grenzen, welche abhängig vom eingesetzten Messverfahren variieren können [118]. 30 % aller Patienten mit einer akuten Lungenembolie haben beim Einsatz konventioneller Messverfahren erhöhte Troponinwerte [118, 119]. Mit dem Einsatz hochsensitiver Assays erhöht sich dieser Anteil auf bis zu 60 % [120, 121].

Ein weiterer Biomarker, der auf eine Dysfunktion des rechten Ventrikels und somit auf eine Rechtsherzbelastung hinweist, ist das B-Typ natriuretische Protein (BNP). BNP ist ein Peptid, welches bei Dehnung der Myozyten oder zu hohem Druck im Ventrikel synthetisiert wird. Es wird sowohl als aktives BNP als auch in seiner inaktiven Form als N-terminales Fragment (NT-proBNP) freigesetzt [122]. Die BNP-Werte spiegeln den Schweregrad der rechtsventrikulären Dysfunktion und der hämodynamischen Einschränkung von Patienten mit akuter Lungenembolie wider [123]. Eine Metaanalyse von Klok et al. zeigte, dass 51 % von 1132 unselektierten Patienten mit einer akuten Lungenembolie erhöhte BNP- oder NT-proBNP-Plasmaspiegel aufwiesen. Bei diesen Patienten lag die Wahrscheinlichkeit eines frühzeitigen Todes bei 10 % und die eines anderen unerwünschten klinischen Outcomes bei 23 % [41]. Während die Höhe der BNP- oder NT-proBNP-Spiegel keine genaue Aussage über den Schweregrad der Lungenembolie zulässt, sind niedrige Plasmaspiegel ein negativer Prädiktor für unerwünschte klinische Outcomes und schließen diese mit hoher Sensitivität aus [124].

Ein Laborparameter, welcher das Ungleichgewicht zwischen Angebot und Nachfrage des Sauerstoffs im Gewebe darstellt, ist das Lactat. Häufig ist es bei Patienten mit einer Hochrisiko-Lungenembolie oder hämodynamischer Kompromittierung erhöht. Vanni et al. beschrieben in mehreren Analysen eine Korrelation zwischen Lactatwerten über 2 mmol/L und Lungenembolie-assoziierten Komplikationen. Diese würden unabhängig von dem Vorliegen weiterer Risikofaktoren wie Schock, Hypotension oder Zeichen einer Rechtsherzbelastung gehäuft auftreten (Hazard Ratio 8,14). So liege laut Autoren die Gesamtmortalität derjenigen Patienten mit erhöhten Lactatwerten über 2 mmol/L bei 17,3 %. Demgegenüber betrage die Gesamtmortalität des Patientenkollektivs mit niedrigeren Lactatwerten lediglich 1,6 %. [125-127]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Ebner et al. im Rahmen einer prospektiven Untersuchung der prognostischen Aussagekraft von Lactatwerten bei 419 Patienten mit einer Lungenembolie. Hierbei zeigte sich eine Korrelation zwischen erhöhten Lactatwerten von über 3,3 mmol/L und dem Auftreten von Komplikationen (Odds Ratio 11,0) sowie einer erhöhten Gesamtmortalität (Odds Ratio 3,8 %) [128]. Basierend auf den Ergebnissen einer weiteren Studie beschreiben Ebner et al. einen möglichen Nutzen, welcher aus einer Anpassung des Cut-off-Wertes für Lactat resultieren könne. Hierbei wurden neben der Gesamtkohorte bestehend aus Patienten mit einer Lungenembolie verschiedene Subgruppen definiert, darunter Patienten mit bzw. ohne Herzstillstand, obstruktivem Schock oder persistierender Hypotension. Die Autoren beschreiben, dass eine bloße Erhöhung des Lactats über den als Norm geltenden Wert von 2,3 mmol/L nicht ausreichend geeignet sei, um Komplikationen bei Lungenemboliepatienten vorherzusagen. Stattdessen sehen sie Vorteile darin, den Cut-off-Wert mit 3,8 mmol/L höher anzusiedeln, da dieser eine bessere prognostische Vorhersagekraft hinsichtlich dem Auftreten von Komplikationen sowohl bei der Gesamtkohorte als auch bei den definierten Subgruppen der Patienten besitze [129]. Somit eignet sich das Lactat als prognostischer Parameter hinsichtlich im Verlauf auftretender Komplikationen bis hin zur Mortalität.

2.2 Risikostratifizierung von Patienten mit akuter Lungenembolie

2.2.1 Bedeutung der Risikostratifizierung und Kategorisierung der akuten Lungenembolie

Sowohl die Entscheidung zur Therapie als auch das Outcome der Patienten werden maßgeblich vom Schweregrad der Lungenembolie beeinflusst. Daher ist eine zuverlässige Einordnung der Patienten in Kategorien von abgestuften Schweregraden unerlässlich [130]. Die Risikostratifizierung hilft weiterhin dabei, jene Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine Lungenembolie-assoziierte Morbidität und Mortalität zu identifizieren und somit proaktiv angemessene therapeutische Maßnahmen einleiten zu können [23].

2.2.2 Der Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)

Während viele unterschiedliche Scores und Indices zur Risikostratifizierung der akuten Lungenembolie entwickelt wurden, empfehlen die aktuellen europäischen Leitlinien der ESC zur Risikostratifizierung den Pulmonary Embolism Severity Index (PESI), welcher auch in einer vereinfachten Version als simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) existiert [48]. Beide Scores wurden entwickelt, um die 30-Tage-Mortalität von Patienten mit einer akuten Lungenembolie vorherzusagen [130-132]. Die prognostische Aussagekraft des vereinfachten sPESI wurde in beobachtenden Kohortenstudien bestätigt [133, 134]. Die genaue Zusammensetzung des PESI sowie sPESI ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Ursprünglicher Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) und vereinfachte Version (sPESI) (Abbildung modifiziert nach Konstantinides et al. 2019, Aujesky et al. 2005 und Jiménez et al. 2010)

Parameter	PESI [131]	sPESI [132]
Alter	Alter in Jahren	1 Punkt (falls Alter > 80)
Männliches Geschlecht	+ 10 Punkte	-
Aktive Krebserkrankung	+ 30 Punkte	1 Punkt
Chronische Herzinsuffizienz	+ 10 Punkte	1 Punkt
Chronische Lungenerkrankung	+ 10 Punkte	
Puls > 100/min	+ 20 Punkte	1 Punkt
RRsys < 100 mmHg	+ 30 Punkte	1 Punkt
Atemfrequenz > 30/min	+ 20 Punkte	-
Temperatur < 36 °C	+ 20 Punkte	-
Veränderter kognitiver Status	+ 60 Punkte	-
SaO ₂ < 90 %	+ 20 Punkte	1 Punkt
Risikostratifizierung basierend auf Punktzahl		
Klasse I: ≤ 65 Punkte Sehr niedriges 30-Tage-Mortalitätsrisiko (0 – 1,6 %)		0 Punkte = 30-Tage-Mortalitätsrisiko 1,0 %
Klasse II: 66 – 85 Punkte Niedriges 30-Tage-Mortalitätsrisiko (1,7 – 3,5 %)		
Klasse III: 86- 105 Punkte Moderates 30-Tage-Mortalitätsrisiko (3,2 – 7,1 %)		≥ 1 Punkt = 30-Tage-Mortalitätsrisiko 10,9 %
Klasse IV (106 – 125 Punkte) Hohes 30-Tage-Mortalitätsrisiko (4,0% - 11,4 %)		
Klasse V (≥ 125 Punkte) Sehr hohes 30-Tage-Mortalitätsrisiko (10,0 – 24,5 %)		

2.2.3 Der Bova-Score

Als weiteres prognostisches Mittel zur Risikoabschätzung bei normotensiven Patienten mit einer Lungenembolie existiert der Bova-Score. Dieser eignet sich insbesondere zur Evaluation derjenigen Patienten, welche initial aufgrund einer stabilen hämodynamischen Lage mittels sPESI einer niedrigeren Risikogruppe zugeordnet werden, bei welchen im Verlauf jedoch aufgrund weiterer Parameter dennoch mit dem Auftreten von Komplikationen zu rechnen ist. Die einzelnen Bestandteile des inzwischen modifizierten Bova-Scores sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die Einteilung der Schweregrade erfolgt nach erzielter Punktzahl in Bova Grad I (0-2 Punkte), Grad II (3-4 Punkte) und Grad III (> 4 Punkte). Bova et al. sehen die Stärken des Scores insbesondere in der einfachen Berechnung der Gesamtpunktzahl ohne Notwendigkeit von Spezialdiagnostik [135].

Tabelle 3: Modifizierter Bova-Score als prognostisches Mittel für Lungenembolie-assoziierte Komplikationen innerhalb von 30 Tagen nach Einsetzen der Symptome (Tabelle modifiziert nach Bova et al. 2014)

Parameter	Punkte
Systolischer Blutdruck < 100 mmHg	2
Erhöhtes kardiales Troponin	2
Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion (in der Echokardiografie oder CT)	2
Herzfrequenz \geq 110 /min	1

Inzwischen bestätigen mehrere klinische Untersuchungen die prognostische Aussagekraft des Bova-Scores. So beschreiben Bova et al. in einer 2018 veröffentlichten prospektiven Untersuchung eine starke Korrelation zwischen Bova-Risikograden und dem Auftreten von Lungenembolie-assoziierten Komplikationen (Grad I: 2,9 %, Grad II: 17 %, Grad III: 27 %) [136]. Bereits zuvor gelang der Nachweis einer Korrelation in mehreren retrospektiv durchgeführten Studien [126, 137, 138].

2.2.4 Der modifizierte FAST-Score

Mit dem modifizierten FAST-Score existiert darüber hinaus ein weiteres Tool mit prognostischer Aussagekraft hinsichtlich des Auftretens Lungenembolie-assoziiierter Komplikationen bei normotensiven Patienten. Verglichen mit den zuvor genannten Scores wird für die Bestimmung des originalen FAST-Scores jedoch die Messung des heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) benötigt, welches einen nicht routinemäßig verfügbaren kardialen Biomarker darstellt [139]. Dieses Hindernis wird durch die modifizierte Version des FAST-Scores beseitigt, in welchen anstelle des H-FABP nun der Wert des breiter verfügbaren hochsensitiven Troponin T einfließt [140]. Die genaue Zusammensetzung des Scores wird in Tabelle 4 veranschaulicht. Die Risikostratifizierung erfolgt anhand der erreichten Punktzahl, wobei die Entwickler ab einem Punktwert von ≥ 3 Punkten von einem erhöhten Risiko ausgehen.

Tabelle 4: Ursprünglicher und modifizierter FAST-Score als prognostisches Tool hinsichtlich des Auftretens Lungenembolie-assoziiierter Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage nach Symptombeginn (Tabelle modifiziert nach Lankeit et al. 2013 und Hobohm et al. 2016)

Parameter	Punkte
H-FABP (<i>FAST-Score</i>)	1,5
Hochsensitives Troponin T (<i>Modifizierter FAST-Score</i>)	
Tachykardie (HF ≥ 110 /min)	2
Synkope	1,5

Mehrere Analysen bestätigen die prognostische Aussagekraft des modifizierten FAST-Scores bei normotensiven Lungenemboliepatienten [141]. So traten beispielsweise Lungenembolie-assoziierte Komplikationen in einer Untersuchung von Hobohm et al. häufiger bei denjenigen Patienten auf, welche einen höheren Punktwert im modifizierten FAST-Score erzielten (Patienten mit ≥ 3 Punkten: 18,9 %, Patienten mit < 3 Punkten: 1,4 %). Zudem wird für die Berechnung des Scores kein Nachweis einer rechtsventrikulären Dysfunktion mittels TEE benötigt, was aufgrund der teils uneinheitlichen Definitionen und potenziellen Untersucherabhängigkeit von Vorteil sein könne [140].

2.2.5 Klassifizierung des Schweregrades der akuten Lungenembolie

Üblicherweise werden Patienten mit einer Lungenembolie in drei Kategorien eingeteilt: Hochrisiko-, Intermediärrisiko- und Niedrigrisikolungenembolie [130]. Diese abstuftende Klassifizierung besitzt eine Aussagekraft hinsichtlich der unterschiedlich hohen Mortalität der einzelnen Gruppen. Während die Mortalität bei Patienten mit einer Niedrigrisiko-Lungenembolie zwischen 1-5 % beträgt, liegt sie bei Patienten mit einer Intermediärrisiko-Lungenembolie bei 10-15 % und steigt bei Patienten mit einer Hochrisiko-Lungenembolie auf über 30 % [142-145]. In Analysen von Stein et al. betrug sie im Jahr 2017 in den USA 49,8 % [146]. Auch Keller et al. untersuchten die Outcomes von 885.806 Lungenemboliepatienten in einem Zeitraum zwischen 2005 und 2015 in Deutschland. Hierbei fanden sie, dass 76,6 % aller Patienten, welche noch während des initialen Krankenhausaufenthaltes verstarben, sich als hämodynamisch instabil präsentierten. Verglichen damit verstarben in der Subpopulation der hämodynamisch stabilen Patienten lediglich 10,8 % während der stationären Behandlung [12]. Zudem kommen bei hämodynamisch instabilen Patienten häufiger kreislaufunterstützende Maßnahmen zum Einsatz. So präsentierten sich laut einer Auswertung von Hobohm et al. diejenigen Patienten, welche im Verlauf einer ECMO-Therapie zugeführt wurden, häufiger mit Zeichen der Kreislaufinstabilität als Patienten ohne Notwendigkeit einer ECMO-Therapie (Tachykardie 14,5 % vs. 2,8 %, Schock 55,5 % vs. 3,8 %, Notwendigkeit einer CPR 45,2 % vs. 6,5 %) [6]. Da die Todesursache bei einer Lungenembolie auf die Folgen des auftretenden Rechtsherzversagens und eines obstruktiven Schocks aufgrund einer erhöhten rechtsventrikulären Nachlast zurückzuführen ist [38], bilden die hämodynamische Präsentation des Patienten sowie die rechtsventrikuläre Funktion die Grundlage der Einteilung in verschiedene Schweregrade der Lungenembolie [130, 147]. Die nachfolgende Tabelle 5 bietet eine Übersicht über die Klassifizierung des Schweregrades der akuten Lungenembolie.

Tabelle 5: Klassifizierung des Lungenembolierisikos und einer frühen (im Krankenhaus oder innerhalb von 30 Tagen) Lungenembolie-assoziierten Mortalität (Abbildung modifiziert nach Konstantinides et al. 2019)

Frühes Mortalitätsrisiko		Risikofaktoren			
		Hämodynamische Instabilität ^a	Klinische Parameter einer schweren Lungenembolie und/oder Komorbidität: PESI Kategorie III-V oder sPESI ≥ 1	Rechtsventrikuläre Dysfunktion im TTE oder CTPA	Erhöhte Plasmaspiegel von kardialen Troponin
Hoch		+	(+) ^b	+	+
Intermediär	Intermediär-hoch	-	+	+	+
	Intermediär-niedrig	-	+	Eines oder keines vorliegend	
niedrig		-	-	-	Bestimmung optional; falls bestimmt, dann negativ

^aEine der folgenden Ausprägungen: Herzstillstand, obstruktiver Schock (RRsys < 90 mmHg oder Einsatz von Vasopressoren notwendig, um einen RRsys ≥ 90 mmHg zu erzielen, trotz adäquaten Füllungsstatus und Hypoperfusion der Endorgane), persistierende Hypotension mit einem systolischen Blutdruck < 90 mmHg oder einem Abfall des systolischen Blutdrucks um ≥ 40 mmHg, für > 15 Minuten, nicht verursacht durch neu aufgetretene Arrhythmie, Hypovolämie oder Schock

^bDas Vorliegen einer hämodynamischen Instabilität bei bestätigter Diagnose einer Lungenembolie mittels Bildgebung ist ausreichend, um einen Patienten in die Hochrisikokategorie einzustufen. Weder die Berechnung des PESI noch die Bestimmung der Troponinlevel ist in diesen Fällen notwendig.

Die Hochrisiko-Lungenembolie wird maßgeblich durch die hämodynamische Instabilität des Patienten bestimmt, deren Definition bereits im Kapitel 1.1 erwähnt wurde. Die 90-Tage Mortalität von Patienten mit akuter Hochrisiko-Lungenembolie reicht in verschiedenen Untersuchungen von 9-85 % [130, 143, 148, 149]. Diese hohe Mortalität verdeutlicht die Dringlichkeit einer für den individuellen Patienten adäquaten Therapie [130].

Die Lungenembolie mit intermediärem Risiko wird als das bildgebende oder laborchemische Vorliegen von Zeichen einer Rechtsherzbelastung ohne das gleichzeitige Vorliegen hämodynamischer Instabilität definiert. Ebenfalls werden in diese Kategorie Patienten mit einem PESI der Klassen III-V oder mit einem sPESI-Score ≥ 1 eingeteilt [130]. Die Mortalität dieser Patienten reicht von 2,9 % bis hin zu 14,7 % [130, 143, 149-151]. Darüber hinaus verschlechtert sich der klinische Zustand von 5 % dieser Patienten, sodass auch sie im Verlauf Zeichen der hämodynamischen Instabilität entwickeln. Diese Verschlechterung ist meistens innerhalb der ersten 48 Stunden zu beobachten, kann jedoch bis zu fünf Tage nach Symptombeginn eintreten [130, 151]. Die aktuellen Leitlinien der ESC teilen die Kategorie der Lungenembolie mit intermediärem Risiko weiterhin in die Subgruppen „intermediär-hohes“ und „intermediär-niedriges“ Risiko auf. Dabei fallen Patienten mit gleichzeitigem Vorliegen von sowohl bildgebenden als auch laborchemischen Zeichen der Rechtsherzbelastung in die Kategorie der Lungenembolie mit einem intermediär-hohen Risiko, während Patienten, die entweder nur bildgebende oder nur laborchemische Zeichen der Rechtsherzbelastung aufweisen, der Kategorie Lungenembolie mit einem intermediär-niedrigen Risiko zugeordnet werden [48].

Die Niedrigrisiko-Lungenembolie ist definiert als das Fehlen von hämodynamischer Instabilität und laborchemischer und bildgebender Zeichen der Rechtsherzbelastung. Des Weiteren werden Patienten der PESI-Kategorien I-II sowie mit einem sPESI-Score von 0 dieser Gruppe zugeteilt [48]. Die Mortalität dieser Patientengruppe wird auf 0,5 % geschätzt [150].

2.3 Therapie der akuten Lungenembolie

2.3.1 Therapieempfehlungen nach aktueller Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Behandlung von Patienten mit akuter Lungenembolie

2.3.1.1 Allgemeine Therapiemaßnahmen

Empfehlungen für die Therapie von Patienten mit einer akuten Lungenembolie können der aktuellen Leitlinie der ESC aus dem Jahr 2019 entnommen werden [48]. Um der möglichen hämodynamischen und respiratorischen Instabilität der Patienten entgegenzuwirken, welche in der akuten Phase das Hauptsymptom darstellt, empfiehlt die ESC eine Sauerstofftherapie bei Patienten, deren arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂) weniger als 90 % beträgt. Jedoch weist die ESC darauf hin, dass die respiratorische Insuffizienz in Extremfällen wie beispielsweise einem begleitenden Myokardinfarkt nicht ohne Reperfusion behoben werden kann. Aufgrund der Gefahr eines starken Blutdruckabfalls sollen Intubation und maschinelle Beatmung nicht regelhaft eingesetzt werden, stattdessen soll wenn möglich auf nicht-invasive Sauerstoffzufuhr in Form von beispielsweise Nasenbrillen oder O₂-Reservoirmasken zurückgegriffen werden. Intubation und maschinelle Beatmung sollen nur eingesetzt werden, wenn eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Patienten ohne diese Maßnahmen nicht erreicht werden kann [48].

Rechtsherzversagen und infolgedessen ein insuffizienter systemischer Auswurf sind die führende Todesursache bei Patienten mit einer Hochrisiko-Lungenembolie [38, 130, 147]. Die Therapie dieser Auswirkung der Lungenembolie ist somit ein essenzieller Bestandteil des Managements betroffener Patienten. Die ESC empfiehlt bei Vorliegen eines erniedrigten zentralvenösen Druckes (ZVD) eine vorsichtige Applikation von Flüssigkeit von weniger als 500 ml über einen Zeitraum von 15 bis 30 Minuten, wobei ein exzessiver Einsatz der Volumentherapie das Rechtsherzversagen verschlechtern kann. Bei Bedarf wird der Einsatz von Katecholaminen und Vasopressoren empfohlen, speziell Norepinephrin in einer Dosierung von 0,2-1,0 µg/kg/min oder Dobutamin in einer Dosierung von 2-20 µg/kg/min. Obwohl Norepinephrin die Koronardurchblutung und die ventrikuläre systolische Funktion verbessern kann, kann der Einsatz das Missverhältnis aus Ventilation und Perfusion verstärken, indem der Blutfluss von (teilweise) verlegter in Richtung freier Gefäßabschnitte gefördert wird. Sein Einsatz sollte deshalb auf Patienten mit einem kardiogenen Schock beschränkt werden. Die letzte Stufe der Therapieeskalation umfasst den Einsatz von veno-arterieller ECMO oder extrakorporaler Lebenserhaltung. Dies sollte gemäß der ESC-Leitlinie von 2019 nur bei Patienten mit einer Hochrisiko-Lungenembolie und kardiogenem Schock oder Herzkreislaufstillstand angewandt werden [48]. Dabei dient die ECMO-Therapie als Überbrückungsmaßnahme bei hämodynamisch instabilen Patienten, während der Therapieerfolg einer systemischen beziehungsweise mechanischen Thrombolyse abgewartet

wird [152, 153]. In einer retrospektiven Analyse, welche im Jahr 2022 publiziert wurde, untersuchten Hobohm et al. Lungenemboliepatienten, die im Zeitraum zwischen 2005 - 2018 in Deutschland mittels ECMO behandelt wurden. In dieser Zeit wurde die ECMO bei 0,2 % aller Lungenemboliepatienten therapeutisch eingesetzt. Dies war als Aufwärtstrend zu verzeichnen, was die Autoren auf eine breitere Verfügbarkeit von notwendigen Ressourcen und gleichzeitig eine verbesserte intensivmedizinische Therapie in Deutschland zurückführten. Insgesamt blieb das Mortalitätsrisiko mit 61,8 % auf einem hohen Niveau. Dennoch beschrieben die Autoren ein niedrigeres Mortalitätsrisiko während des Krankenhausaufenthaltes bei denjenigen Patienten, welche einen Herzstillstand erlitten und mittels VA-ECMO behandelt wurden, unabhängig davon, ob sie zusätzlich eine Reperfusionstherapie erhielten oder nicht. Die alleinige Thrombolyse senkte das Mortalitätsrisiko dieser Patienten hingegen nicht. Wenngleich die Autoren daraus schlussfolgerten, die ECMO-Therapie könne für Patienten mit einem Herzstillstand von Nutzen sein, wenn eine systemische Thrombolyse kontraindiziert oder gescheitert sei, fanden sie keinen Einfluss der ECMO-Therapie bei Patienten mit kardiogenem Schock [6]. Zu beachten ist jedoch, dass der Einsatz der ECMO laut Weinberg et al. mit einem hohen Blutungsrisiko von bis zu 35 % bei der VA-ECMO einhergehe [154]. Auch Hobohm et al. fanden in ihrer retrospektiven Analyse hohe Raten an Blutungskomplikationen. Während der Anteil an schwerwiegenden Blutungskomplikationen in ihrer Untersuchung 89,7 % betrug, traten intrakranielle Blutungen, welche von den Autoren als schwerwiegendste und meist fatale Komplikation eingestuft wurden, seltener auf als in vorausgehenden Studien [6, 155]. Des Weiteren legen die Ergebnisse einer Auswertung von Farmakis et al. aus dem Jahr 2024 an Patienten mit einer Hochrisiko-Lungenembolie nahe, dass der alleinige Einsatz der ECMO ohne zusätzliche Reperusionsstrategien mit einer erhöhten Gesamtmortalität einhergehe (adjustierte OR 1,6). Die Autoren konnten hingegen kein gehäuftes Auftreten fulminanter Blutungskomplikationen feststellen [156].

Neben den oben genannten Therapiemaßnahmen zur Aufrechterhaltung der hämodynamischen und respiratorischen Stabilität der Patienten empfiehlt die ESC auch Maßnahmen zur Antikoagulation und Reperfusion, auf welche im Folgenden einzeln eingegangen wird.

2.3.1.2 Initiale Antikoagulation

Eine suffiziente Antikoagulation stellt den vermutlich wichtigsten Bestandteil der Therapie von Patienten mit akuter Lungenembolie dar. Die ESC empfiehlt bei Patienten, die eine hohe oder mittlere klinische Wahrscheinlichkeit haben, an einer Lungenembolie erkrankt zu sein, den Beginn einer antikoagulativen Therapie noch vor dem Vorliegen bildgebender und diagnostischer Ergebnisse. Dies geschieht üblicherweise in Form einer subkutanen, gewichtsadaptierten Applikation von niedrigmolekularem Heparin oder Fondaparinux und der intravenösen Applikation von unfraktioniertem Heparin. Niedermolekulares Heparin und Fondaparinux werden bevorzugt gegenüber unfraktioniertem Heparin eingesetzt, da hierbei das Risiko einer Blutungskomplikation oder einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie niedriger ist [157-159]. Nachfolgend finden sich in Tabelle 6 mögliche Dosierungsschemata parenteraler Antikoagulanzen für die Therapie der Lungenembolie.

Tabelle 6: Dosierungsschemata parenteraler Antikoagulanzen (Tabelle modifiziert nach Therapiehandbuch Kardiologie, Kapitel 21, Hobohm und Konstantinides, Elsevier, 2023 [160])

Präparat	Wirkstoff	Dosierung/Applikationsintervall	Bemerkungen
UFH	Unfraktioniertes Heparin	Bolus 80 IE/kg KG i. v. u. folgend kontinuierlich 18 IE/kg KG/h	Ziel: 1,5- bis 2-fache Verlängerung der aPTT
Niedermolekulare Heparine			
Clexane®	Enoxaparin	2 ×/d 1,0 mg/kg KG s. c.	Kreatininclearance < 30 ml/Min.: Dosisreduktion auf 1 ×/d 1,0 mg/kg KG s. c.
Fragmin®	Dalteparin	1 ×/d 200 IE/kg KG s. c. o. 2 ×/d 100 IE/kg KG s. c.	ED < 18.000 IE; keine spezifischen Dosisanpassungen, bei renaler Insuffizienz jedoch Anti-FXa-Messungen empfohlen
Mono- Embolex®	Certoparin	2 ×/d 8000 IE s. c.	Anwendungsbeschränkung bereits bei leichter bis moderater Nierenfunktionseinschränkung
Fraxiparin®	Nadroparin	2 ×/d 86 IE/kg KG s. c.	Anwendungsbeschränkung bereits bei leichter bis moderater Nierenfunktionseinschränkung
Fraxodil®®	Nadroparin	1 ×/d 171 IE/kg KG s. c.	Anwendungsbeschränkung bereits bei leichter bis moderater Nierenfunktionseinschränkung
Innohep®	Tinzaparin	1 ×/d 175 IE/kg KG s. c.	Kreatininclearance < 30 ml/Min., keine spezifischen Dosisanpassungen, jedoch Anti-FXa-Messungen
Heparinanalogen			
Arixtra®	Fondaparinux	• 1 ×/d 7,5 mg/kg KG • < 50 kg: 5 mg/kg KG • > 100 kg: 10 mg/kg KG	KI: GFR ≤ 30 ml/Min./kg KG; Dosisreduktionen bereits bei moderater renaler Einschränkung (GFR ≤ 30 ml/min/kg KG)
ED Erhaltungsdosis			

2.3.1.3 Reperfusionstherapie

Im Vergleich zur alleinigen therapeutischen Antikoagulation besteht auch die Möglichkeit zur Reperfusion, welche wiederum verschiedene Optionen beinhaltet.

2.3.1.3.1 Systemische Thrombolyse

Zunächst ist die systemische Thrombolyse zu nennen. Hierbei können der rekombinant hergestellte gewebspezifische Plasminogenaktivator (recombinant tissue-type plasminogen activator, rtPA), Streptokinase oder Urokinase eingesetzt werden. Der Einsatz der systemischen Thrombolyse führe nach Expertenkonsens der ESC zu einer schnelleren Verbesserung der pulmonalen Obstruktion als die alleinige Antikoagulation, was sich auch in einer Reduktion der rechtsventrikulären Dilatation äußere. Absolute und relative Kontraindikationen für eine systemische Thrombolyse stellen Zustände oder Vorerkrankungen des Patienten dar, welche mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen. Die Kontraindikationen gemäß der aktuellen ESC-Leitlinien sind in der nachfolgenden Tabelle 7 abgebildet [48].

Tabelle 7: Kontraindikationen für den Einsatz systemischer Thrombolyse nach den Empfehlungen der aktuellen ESC-Leitlinien (Konstantinides et al. 2019)

Kontraindikationen der systemischen Thrombolyse	
Absolut	<ul style="list-style-type: none"> - Hämorrhagischer Schlaganfall oder Schlaganfall unklarer Genese in der Vorgeschichte - Ischämischer Schlaganfall innerhalb der letzten sechs Monate - Neoplasie des zentralen Nervensystems - Großes Trauma bzw. große Operation oder Kopfverletzung innerhalb der letzten drei Wochen - Blutungsneigung - Aktive Blutung
Relativ	<ul style="list-style-type: none"> - Transiente ischämische Attacke innerhalb der letzten sechs Monate - Orale Antikoagulation - Schwangerschaft oder erste Woche post-partum - Nicht-komprimierbare Einstichstellen - Traumatische Reanimation - Refraktärer Hypertonus (RRsys > 180 mmHg) - Fortgeschrittene Lebererkrankung - Infektiöse Endokarditis - Aktive peptische Ulcera

Nach einer Untersuchung von Daniels et al. könnten die besten Effekte erzielt werden, wenn die Thrombolyse innerhalb der ersten 48 Stunden nach Einsetzen der Symptome angewendet werde. Ein Therapieerfolg sei allerdings auch noch bei solchen Patienten möglich, die seit 6-14 Tagen Symptome einer Lungenembolie aufweisen [161]. Dennoch bliebe die Thrombolyse in 8 % der Fälle erfolglos, was sich nach der Definition von Meneveau et al. in der Persistenz der klinischen Symptomatik und unveränderter rechtsventrikulärer Dysfunktion in der Echokardiographie nach 36 Stunden äußere [162]. Marti et al. untersuchten in einer Metaanalyse von 2014 15 randomisierte kontrollierte Studien, welche das Outcome von Patienten mit systemischer Thrombolyse zusätzlich zur therapeutischen Antikoagulation mit alleiniger Antikoagulation verglichen. In den Studien waren bei insgesamt 2057 Patienten auch solche mit einer Hochrisiko-Lungenembolie eingeschlossen. Marti et al. beschrieben durch den Einsatz thrombolytischer Therapien eine Reduktion von Gesamtmortalität, Lungenembolie-assoziiierter Mortalität sowie dem Wiederauftreten einer Lungenembolie. Gleichzeitig beobachteten sie einen Anstieg von Blutungskomplikationen. In 9,9 % der Fälle kam es zu schweren und in 1,7 % der Fälle zu intrakraniellen Blutungen [163]. In der Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) Studie untersuchten Meyer et al. die Auswirkungen einer thrombolytischen Therapie in normotensiven Patienten mit einer Intermediärrisiko-Lungenembolie, welche sie als das Vorliegen rechtsventrikulärer Dysfunktion und erhöhten Troponinspiegeln definierten. Hier zeigte sich zwar eine Reduktion der hämodynamischen Dekompensation, gleichzeitig kam es allerdings ebenfalls zu einem Anstieg der Blutungskomplikationen [151]. Während die PEITHO Studie wenige Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach Krankenhausaufnahme in beiden Patientenkollektiven verzeichnete, weisen Metaanalysen darauf hin, dass eine systemische Thrombolyse Lungenembolie-assoziierte Todesfälle bei Patienten mit einer Intermediärrisiko-Lungenembolie um bis zu 50-60 % reduzieren kann [162, 163].

2.3.1.3.2 Perkutane Katheter-gesteuerte Therapieoptionen

Eine weitere Methode der Reperfusion ist das Vorschieben eines Katheters in die Pulmonalarterien über einen femoralen Zugang. Je nach Katheter kommt es dann zur Thrombusaspiration oder einer kombinierten ultraschallgesteuerten und mechanischen Fragmentierung des Thrombus mit Durchführung einer in situ Thrombolyse [48]. Bei letzterer kommt es entweder zu einem reinen Absaugen, zur mechanischen Fragmentierung des Thrombus oder zur lokalen Infusion eines thrombolytischen Agens in reduzierter Dosis unmittelbar in die okkludierte Pulmonalarterie [164, 165]. Letzteres ermöglicht den Einsatz einer hohen Dosis des thrombolytischen Agens lokal an dem Ort, an dem es benötigt wird, und gleichzeitig eine niedrigere Dosis der systemischen Thrombolyse [165-167]. Zusätzlich können die Katheter-gestützten Therapien mit dem Einsatz von Ultraschall kombiniert werden. Dabei

werden hochfrequente (2 MHz) und niedrigerenergetische Ultraschallwellen eingesetzt, wodurch die Auflösung des Thrombus beschleunigt wird [165, 168]. Dieses Vorgehen wird aktuell für Hochrisiko-Lungenemboliepatienten empfohlen, bei denen eine systemische Lyse kontraindiziert oder zuvor gescheitert ist. Des Weiteren können Katheter-gesteuerte Therapien auch als Rescue-Therapie bei Patienten in Betracht gezogen werden, die zwar noch hämodynamisch stabil sind, allerdings Zeichen der Rechtsherzbelastung aufweisen und drohen, sich hämodynamisch zu verschlechtern - also sogenannten Patienten mit einer Intermediär-Hochrisiko-Lungenembolie [48, 165]. Die Effektivität der Katheter-gesteuerten Therapie wurde in einer Metaanalyse von Bajaj et al. auf 87 % geschätzt [169]. Eine Metaanalyse von Tafur et al. über 24 Studien, welche den Einsatz von Katheter-gesteuerter Reperfusion auswerteten, untersuchte das Outcome der Patienten und die Komplikationen einer solchen Therapie. Hierbei betrug die Mortalität 9 % und die Komplikationsrate 6 % bei allen Katheter-gesteuerten Therapien. Die ultraschallgesteuerten Katheterinterventionen verzeichneten eine Mortalität von 4 %, während die Mortalität bei Interventionen ohne Ultraschalleinsatz 9 % betrug, wodurch sich eine Überlegenheit der ultraschallgesteuerten Methoden andeutet [170]. Auch Hobohm et al. werteten in einer Analyse Daten des statistischen Bundesamts aus den Jahren 2005 bis 2016 aus. Hierbei verglichen sie Patienten, welche eine Katheter-gesteuerte Therapie erhielten, mit solchen, die mit einer systemischen Thrombolyse beziehungsweise ohne Lyse oder weitere Reperforationsmaßnahmen behandelt wurden. Hierbei zeigte sich deutlich der gegenwärtig seltene Einsatz der Katheter-gesteuerten Therapien. Von 978.094 hospitalisierten Lungenemboliepatienten erhielten 4,3 % eine thrombolytische Therapie. Weiter aufgeschlüsselt setzte sich dies aus einer systemischen Lyse bei 4,2 % aller Patienten zusammen, während nur 0,1 % auf Katheter-gestützte Verfahren entfielen. Dabei beschrieben die Autoren jedoch, Patienten mit einem kardiogenen Schock hätten ein geringeres Mortalitätsrisiko, wenn sie statt einer systemischen Lyse eine Katheter-gesteuerte Therapie erhielten. Dieser Trend setzte sich auch bei Patienten mit einer Intermediärrisiko-Lungenembolie fort. Hierbei wiesen hämodynamisch stabile Patienten mit Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion, die mit einer Katheter-gestützten Therapie behandelt wurden, ein niedrigeres Mortalitätsrisiko als Patienten auf, welchen diese Therapie nicht zukam und die stattdessen eine systemische Lyse oder sogar keine thrombolytische Therapie erhielten. Auch wenn diese Ergebnisse vielversprechend seien, weisen die Autoren auf die möglichen Komplikationen dieser Behandlung hin. Das Risiko von intrakraniellen Blutungen betrug in ihrer Analyse bei Patienten, welche mit einer Katheter-gesteuerte Therapie behandelt wurden, 1,2 % und sei damit nicht vernachlässigbar - nicht zuletzt, weil es über dem Risiko derjenigen Patienten lag, welche keine thrombolytische Therapie erhielten [164]. Wie aus einer Zusammenschau multipler Studien von Hobohm et al. hervorgeht, zeigt auch der Einsatz Katheter-gestützter Methoden in Kombination mit Ultraschallapplikation

vielversprechende Resultate [165]. Beispielsweise verglichen Kucher et al. die Outcomes von Patienten mit Intermediär-Hochrisiko-Lungenembolie, die eine alleinige Antikoagulation mit Heparin erhielten, mit solchen, die zusätzlich eine Katheter-gestützte Therapie in Kombination mit Ultraschall erhielten. Sie fanden, dass letztere der alleinigen Antikoagulation überlegen war. Gleichzeitig konnten sie keine Zunahme von Blutungskomplikationen registrieren [171]. Ähnlich positive Ergebnisse erzielten bei der Auswertung ihrer Studien auch Tapson et al. und Piazza et al. [172, 173]. Zusätzlich zu diesen retrospektiven Beobachtungen, welche die mechanische Thrombektomie und die neuere kathetergestützte Thrombolyse gegenüberstellten, wurde nun erstmals im Rahmen der PEERLESS-Studie eine randomisierte kontrollierte Studie zu eben dieser Fragestellung durchgeführt. Das multizentrische Design schloss insgesamt 550 Patienten ein, welche ein mittleres Lungenembolierisiko und Zeichen der rechtsventrikulären Dysfunktion aufwiesen. Diese wurden mit Large-Bore mechanischer Thrombektomie oder einer kathetergestützten lokalen Thrombolyse behandelt und insbesondere auf Gesamtmortalität, Blutungskomplikationen sowie den klinischen Verlauf mit eventueller Notwendigkeit einer Therapieeskalation untersucht [174]. Die ersten Auswertungen der PEERLESS-Studie von Jaber et al. ergaben die Überlegenheit einer Behandlung mittels mechanischer Thrombektomie verglichen mit einer kathetergestützten Thrombolyse (Win ratio 5,01) sowie geringere Raten an postinterventioneller, klinischer Verschlechterung (1,8 % vs. 5,4 %). Zudem kam es beim Einsatz der mechanischen Thrombektomie seltener zu der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Weiterbehandlung. Während 41,6 % der mittels mechanischer Thrombektomie behandelten Patienten intensivmedizinischer Betreuung bedurften, waren es im Kollektiv der lokalen Thrombolyse 98,6 %. Zudem verbrachten 64,5 % dieser Patienten mehr als 24 Stunden auf der Intensivstation, während dies lediglich auf 19,3 % der Patienten aus der Gruppe der mechanischen Thrombektomie zutraf. Hingegen konnten keine Unterschiede hinsichtlich Gesamtmortalität oder dem Auftreten von Blutungskomplikationen festgestellt werden [175]. Prof. Felix Mahfoud, Direktor der Kardiologie am Universitätsspital Basel, leitete daraus in einem Expertenkommentar zur PEERLESS-Studie insbesondere aufgrund fehlender Unterschiede bei Gesamtmortalität und Auftreten von Blutungskomplikationen ab, dass beide Methoden gleichermaßen sicher seien. Die Überlegenheit der mechanischen Thrombektomie verglichen mit der lokalen Lyse in Hinblick auf die Unterschiede in der Nachbehandlung erklärte er mit den „unterschiedlichen Behandlungsstrategien“, da die meisten Zentren nach Durchführung einer Lyse standardmäßig von einer intensivmedizinischen Überwachung Gebrauch machen würden, während nach einer mechanischen Thrombektomie häufig hierauf verzichtet werde. Dies geschehe primär standardisiert und somit unabhängig von der tatsächlichen, patientenindividuellen Notwendigkeit einer Überwachung. Auch die heterogenen Systeme der kathetergestützten Thrombolyse sowie die Angleichung der

Patientenoutcomes nach 30 Tagen seien laut Prof. Mahfoud nicht zu vernachlässigen und würden in Richtung einer Gleichwertigkeit der Methoden weisen. Übereinstimmend mit weiteren Experten auf diesem Fachgebiet sehe er daher die Notwendigkeit für weiterführende Untersuchungen, welche die interventionelle Therapie der bisherigen Standardtherapie bestehend aus konservativer Antikoagulation oder systemischer Lyse gegenüberstellen würden. Aktuell würden mehrere Studien durchgeführt werden, welche dieser Fragestellung nachgingen, darunter PEERLESS-II, HI PEITHO und STORM PE [176]. So hat die weiterführende Studie PEERLESS-II das Ziel, einen Vergleich zwischen einer alleinigen mechanischen Thrombektomie sowie einer Kombination aus mechanischer Thrombektomie und Antikoagulation in Hinblick auf unter anderem 30-Tage-Gesamtmortalität, klinische Verschlechterung nach der Intervention sowie weiteren klinischen Parametern zu ziehen. Giri et al. hoffen, mithilfe dieser prospektiven Untersuchung an voraussichtlich 1200 Patienten mit einer Lungenembolie mittleren Risikos neue Erkenntnisse zur optimalen Durchführung der mechanischen Thrombektomie gewinnen und hieraus zukünftige Empfehlungen zur Behandlung ableiten zu können [177]. Die Higher-risk Pulmonary Embolism Thrombolysis Studie (HI-PEITHO) hingegen vergleicht den kombinierten Einsatz aus ultraschallunterstützter, kathetergesteuerter, niedrig dosierter Fibrinolyse mit der alleinigen Anwendung der Antikoagulation. Ziel der multizentrischen, prospektiven und randomisiert-kontrollierten Studie seien neben einem verbesserten Verständnis der Lungenembolie mit intermediär-hohem Risiko sowie einer verbesserten Risikostratifizierung die erleichterte Identifizierung solcher Patienten, welche von einem interventionellen Vorgehen profitieren würden. Nachfolgend soll dies einen erleichterten Zugang zu eben diesen Therapieoptionen ermöglichen. Als Kollaborationsprojekt der Universitätsmedizin Mainz und der Boston Scientific Corporation erfolge die Durchführung an in etwa 544 teilnehmenden Zentren in Europa und den USA und befinde sich laut Klok et al. Stand Mai 2022 in der Rekrutierungsphase [178-180]. In einer weiteren, sich aktuell in der Rekrutierungsphase befindenden Studie mit dem Namen STORM-PE soll der Einsatz einer alleinigen Antikoagulation mit dem kombinierten Ansatz aus Antikoagulation und computer-assistierter Vakuumthrombektomie verglichen werden. Hierdurch sollen der Nutzen dieser interventionellen Methode evaluiert und gegebenenfalls daraus zukünftige Handlungsempfehlungen entwickelt werden. Ein möglichst hohes Maß an Reliabilität und Übertragbarkeit der Ergebnisse soll laut der Studienkoordinatoren durch das prospektive, randomisierte Studiendesign sowie ein multizentrisches Vorgehen erreicht werden. Die Wirksamkeit der Intervention soll laut Rosovsky et al. primär durch eine Besserung der bestehenden rechtsventrikulären Dysfunktion der in die Studie eingeschlossenen Patienten nachgewiesen werden. Weitere sekundäre Endpunkte seien jedoch auch das Auftreten von Komplikationen im weiteren Verlauf, das post-interventionelle Funktionsniveau der Patienten,

die Gesamtmortalität sowie eine symptomatische Rekurrenz der Lungenembolie [181]. So bleibt aktuell abzuwarten, welche Ergebnisse sich aus den skizzierten Studien ableiten lassen und welche Konsequenzen dies für den Einsatz neuerer interventioneller Therapien verglichen mit den bisherigen Standardtherapien bei Patienten mit einer Lungenembolie haben wird.

2.3.1.3.3 Vena Cava-Filter

Eine seltene und meist nur Einzelfällen vorbehaltene Therapieoption liegt in der Implantation eines sogenannten Vena cava-Filters (VCF) in die inferiore Hohlvene. Aus einem selbstexpandierenden Drahtgeflecht bestehend wird hiermit das Ziel verfolgt, die Verschleppung eines Thrombus aus den tiefen Beinvenen in die Lunge zu verhindern. Die Implantation gelingt kathetergesteuert in der Regel über die Vena femoralis communis [182]. Diese Therapieoption dient der Prophylaxe einer Lungenembolie bei rezidivierenden, therapierefraktären Verläufen und wird insbesondere bei einem unzureichenden Therapieansprechen auf oder Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation eingesetzt. Auch Blutungskomplikationen oder Kontraindikationen weiterer alternativer Therapiemaßnahmen stellen mögliche Einsatzgebiete dar, insgesamt bestehen jedoch Unsicherheiten bezüglich des optimalen Einsatzes der VCF. Laut Rezaei-Kalantari et al. lasse sich dies einerseits auf mangelnde Studien zur Wirksamkeit der VCF zurückführen, andererseits jedoch auch auf gehäufte Berichte über einen signifikanten Anstieg VCF-assoziiierter Komplikationen zu Beginn des 21. Jahrhunderts, weshalb sie in einer Übersichtsarbeit die Angemessenheit des Einsatzes von VCF und möglichen Herausforderungen näher beleuchteten. Einen Grund für die widersprüchliche und unklare Indikationsstellung liege laut Rezaei-Kalantari et al. im fehlenden Konsens bezüglich der tatsächlichen Wirksamkeit der VCF, welche in verschiedenen Studien angezweifelt werde [183]. So beschreibt eine Studie der PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) Study Group aus dem Jahr 2005 zwar einen Rückgang der Inzidenz von Lungenembolien, gleichzeitig aber einen Anstieg der Rate an TVTs sowie einen ausbleibenden Effekt auf das Gesamtüberleben. Die Autoren leiten daraus ab, dass mit Ausnahme von Hochrisikopatienten keine Empfehlung für den Einsatz von VCF in der Gesamtpopulation der Lungenemboliepatienten ausgesprochen werden könne [184]. Diese Einschätzung teilen multiple weitere Autoren [185, 186]. Auch eine Metaanalyse von Bikdeli et al. aus dem Jahr 2017 wies nach Auswertung von elf Studien ein reduziertes Lungenembolierisiko bei gleichzeitig vermehrten Auftreten tiefer Beinvenenthrombosen nach [187]. Des Weiteren gehe die Technik laut Rezaei-Kalantari et al. mit nicht unerheblichen Komplikationsrisiken einher, von denen exemplarisch eine Vena cava-Perforation oder auch diverse Filtermalfunktionen zu nennen seien [183]. Auch bei einer Entfernung des Filters, welche generell als einfacher Eingriff betrachtet werde, könne es neben technisch anspruchsvollen Verläufen auch zu gravierenden Komplikationen bis hin zum Tod

kommen [188]. Verglichen mit dem Einsatz im Rahmen eines therapeutischen Konzepts würden diese insbesondere bei dem Einsatz von VCF zur Prophylaxe weiterer thromboembolischer Ereignisse gehäuft auftreten, was die Notwendigkeit einer strengen Indikationsstellung begründe [189]. Auch unklare Empfehlungen hinsichtlich der Auswahl eines geeigneten Modells sowie die fehlende eindeutige Evidenz einer möglichen Explantation des Filters würden den zurückhaltenden Einsatz begründen, woraus Rezaei-Kalantari et al. die Notwendigkeit zielgerichteter Leitlinien ableiten. Bis dahin stelle der VCF jedoch aufgrund der zuvor diskutierten Schwierigkeiten eine nur selten genutzte Therapieoption dar [183]. Die Verwendung neuerer, biologisch abbaubarer Filter habe an diesem Trend bisher nichts ändern können [190].

2.3.1.3.4 Chirurgische Embolektomie

Zuletzt besteht die Möglichkeit, den Thrombus chirurgisch zu entfernen. Dies geschieht über einen kardiopulmonalen Bypass, wobei auf den Einsatz einer Aorten-Kreuzklemme und eines kardioplegen Herzstillstandes verzichtet wird. Nach einer Inzision der beiden Pulmonalarterien wird der Thrombus bzw. werden die Thromben entfernt [48]. Mehrere Analysen berichten von guten Ergebnissen bei Patienten mit einer Hochrisiko-Lungenembolie und ordnen die chirurgische Embolektomie als gleichwertige Alternative bei Kontraindikationen zur systemischen Thrombolyse ein [191-193].

2.3.1.3.5 Risikoadaptierte Akuttherapie der akuten Lungenembolie

Nicht alle verfügbaren Therapieoptionen kommen gleichermaßen bei allen Patienten mit einer diagnostizierten Lungenembolie zur Anwendung. Die Therapie der Wahl richtet sich hierbei unter anderem auch nach der Risikokategorie, in welche der individuelle Patient eingestuft wird. Patienten mit einer Niedrigrisiko-Lungenembolie wird eine antikoagulative Therapie mit niedermolekularem oder unfraktioniertem Heparin, Fondaparinux oder einem neuen oralen Antikoagulans (NOAK) sowie eine frühe Entlassung oder gegebenenfalls eine ausschließlich ambulante Behandlung empfohlen. Patienten mit einer Lungenembolie mit intermediär-niedrigen Risiko sollen ebenfalls nur therapeutisch antikoaguliert werden, die stationäre Aufnahme wird jedoch regelhaft empfohlen. Weitere Therapieoptionen sind gemäß den Leitlinien erst ab der Stufe der Lungenembolie mit intermediär-hohen Risiko vorgesehen. Neben der therapeutischen Antikoagulation und einem Monitoring über mindestens 48 Stunden sollte bei hämodynamischer Instabilität eine Reperfusion in Erwägung gezogen werden. Patienten mit einer Hochrisiko-Lungenembolie sollen zusätzlich zur therapeutischen Antikoagulation bei Fehlen von Kontraindikationen und klinischer Notwendigkeit eine systemische Thrombolyse erhalten. Alternativ stehen bei Kontraindikationen hierfür die chirurgische Thrombektomie oder Katheter-gestützte Verfahren zur Verfügung [48].

2.4 Multidisziplinäre Expertenteams in der Entscheidungsfindung

2.4.1 Gründe für die Einführung der Pulmonary Embolism Response Teams

Obwohl die Mortalität von Patienten mit Lungenembolien in Deutschland innerhalb der letzten Jahre kontinuierlich abnahm [12], bleibt die Mortalität insbesondere bei Patienten mit einer Hochrisiko-Lungenembolie nach wie vor hoch. Laut Analysen von Stein et al. wurden in den Jahren 1999 bis 2017, das Jahr 2015 hierbei ausgeschlossen, 58.784 Patienten in den USA mit der vordergründigen Diagnose einer Hochrisiko-Lungenembolie hospitalisiert. Betrug die Mortalität im Jahr 1999 noch 72,7 %, so sank sie 2017 zwar auf 49,8 % [146], verblieb somit jedoch weiterhin auf einem hohen Niveau. Obwohl entsprechende kardiologische Gesellschaften Therapieempfehlungen aussprechen, sind diese eher allgemein gehalten und für das breite Patientenkollektiv formuliert. Die Wahl der optimalen Therapie für den einzelnen Patienten ist oft kontrovers. Auch stellt sich der konventionelle Therapieansatz, bei dem ein monodisziplinäres Ärzteteam primär für die Therapie eines Patienten zuständig ist und sich konsiliarischen Rat von anderen Fachdisziplinen einholt, besonders in sich rasch verändernden Notfallsituationen als ungeeignet dar, da der Wissensaustausch und die gemeinsame Entscheidungsfindung in solchen Situationen viel Zeit in Anspruch nehmen [145, 194]. Zur Optimierung der Behandlung von Patienten mit einer Hochrisiko-Lungenembolie wurde deshalb zunächst 2012 im Massachusetts General Hospital in den USA [195] und seither auch in weiteren Einrichtungen in den USA, Europa und Asien das Prinzip eines multidisziplinären Expertenteams zum Management eben dieser Patienten eingeführt. Der Einsatz dieser sogenannten „Pulmonary Embolism Response Teams“ (PERT) wird auch von der ESC in ihrer aktuellen Leitlinie zur Therapieoptimierung von Patienten mit einer Hochrisiko-Lungenembolie und in einzelnen Fällen auch von Patienten mit einer Intermediärrisiko-Lungenembolie empfohlen [48]. Besonders bei Patienten mit einer Hochrisiko-Lungenembolie, bei denen mehrere unterschiedliche und fraglich gleichwertige invasive Therapieoptionen indiziert sind, kann ein solcher multidisziplinärer Ansatz zur schnellen und optimalen Entscheidungsfindung beitragen und klinische Abläufe sowie das Outcome von Patienten verbessern [145]. Die schnelle Erreichbarkeit von Spezialisten und damit auch invasiver Therapien ist hierbei besonders wichtig, da sich der Zustand von Patienten mit einer Hochrisiko-Lungenembolie rapide verschlechtern kann und somit eine zügige Reevaluation und ein unverzügliches Eingreifen erforderlich werden [194].

Das Konzept des PERT basiert auf bereits bestehenden multidisziplinären Expertenteams wie beispielsweise dem Heart-Team [196]. Mit der voranschreitenden Entwicklung medizinischer Hilfsmittel und dem stetig wachsenden Informationszugewinn aus klinischen Studien werden einzelne Patienten immer komplexer, gleichzeitig nimmt auch die Anzahl zur Verfügung stehender Therapien zu. Zwar gibt es mit den herausgegebenen Leitlinien

Handlungsempfehlungen für einzelne Erkrankungen, eine Unsicherheit, wie diese auf den einzelnen Patienten anzuwenden sind, kann allerdings weiterhin bestehen bleiben. Somit zielt der verstärkte Einsatz solcher multidisziplinären Teams auf eine Verbesserung des Managements von komplexen Patienten und auf die gemeinsame Beseitigung im Rahmen der Behandlung auftretender Unsicherheiten ab [197]. Dem Heart-Team, bestehend aus konservativen sowie interventionellen Kardiologen und Herzchirurgen, kommt in der modernen Herz-Kreislauf-Therapie und der individualisierten Therapie eines Patienten ein hoher Stellenwert zu [198]. Sein Einsatz wurde 2010 erstmalig in den Leitlinien der ESC und der European Society for Cardio-Thoracic Surgery zur Therapie der myokardialen Revaskularisierung verankert und wird seitdem auch von der ESC zur Behandlung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebungen ausdrücklich empfohlen [199-201].

Die Behandlung im Rahmen multidisziplinärer Teams, insbesondere in Zentren mit einem hohen Aufkommen an zu behandelnden Lungenembolien, kann zu einem besseren Outcome der Patienten beitragen. Jiménez et al. stellten in einer Analyse von 2019 fest, dass die Lungenembolie-assoziierte 30-Tage-Mortalität bei Patienten, die in einem Krankenhaus aufgenommen wurden, welches mehr als 40 Fälle von Lungenembolien jährlich behandelte, um 44 % niedriger war als bei vergleichbaren Patienten, welche in Krankenhäusern aufgenommen wurden, die weniger als 15 Lungenemboliefälle pro Jahr behandelten [202]. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen bereits 2008 auch Aujesky et al. [203]. Dieser Unterschied im Outcome der Patienten beschränkt sich allerdings nicht nur auf die Krankensebene. Lin et al. beobachteten einen Unterschied in der 30-Tage-Mortalität von Patienten mit einer Lungenembolie in Abhängigkeit von der Erfahrung des behandelnden Arztes. Wurden die Patienten von einem Arzt behandelt, der zuvor mehr als sieben Patienten mit einer Lungenembolie behandelte, so betrug ihre 30-Tage-Mortalität 8,4 %, während sie bei Ärzten, die zuvor 3-6 Patienten mit einer Lungenembolie behandelten, bei 13,3 % lag. Patienten, welche von Ärzten behandelt wurden, die zuvor weniger als drei Patienten mit einer Lungenembolie behandelten, wiesen mit 19,0 % die höchste 30-Tage-Mortalität innerhalb der beobachteten Gruppe auf [204]. Die Zusammenschau dieser Ergebnisse legt nahe, dass Patienten deutlich von einer Behandlung in erfahrenen Zentren und von erfahrenen Ärzten profitieren können. Der Ansatz eines spezialisierten Teams im Sinne eines PERT könnte somit das Outcome von Patienten verbessern, da die Entscheidung zur Therapie von erfahrenen Teams getroffen wird. Die entscheidenden Expertenteams können somit auch ihre Quote an behandelten Lungenemboliepatienten erhöhen und gewinnen dadurch schneller an Erfahrung und Routine. So können klinische Abläufe und bestenfalls im weiteren Verlauf das Outcome der Patienten optimiert werden.

2.4.2 Erste Erfahrungen mit Pulmonary Embolism Response Teams

2012 wurde im Massachusetts General Hospital in den USA das erste PERT etabliert. Die Initiatoren verfolgten mit dieser Neuerung das Ziel, verschiedene Perspektiven der unterschiedlichen Fachdisziplinen in die Therapiefindung und das Management von Patienten mit einer Lungenembolie mit einem hohen und intermediär-hohen Risiko einzubeziehen und somit langfristig das Outcome der Patienten zu verbessern [195]. Eine Analyse der ersten 30 Monate des PERT dokumentierte 394 Aktivierungen des multidisziplinären Expertenteams, wobei die Aktivierungen nach Einführung des PERT sukzessive anstiegen. Während mit 58 % die meisten Aktivierungen aus der Notaufnahme heraus geschahen, wurde das PERT zu 20 % von der Intensivstation aus, zu 14 % von einer Normalstation aus und zu 5 % von anderen Bereichen des Krankenhauses aus aktiviert [205]. Nebenbefundlich fanden Karbhel et al. in ihrer oben erwähnten Analyse des Massachusetts General Hospital eine hohe Mortalität bei Patienten mit einer Niedrigrisiko-Lungenembolie und solchen Patienten, bei denen kein PERT aktiviert wurde. Obwohl sich das PERT in erster Linie auf Hochrisiko-Lungenembolie-Patienten fokussiert, schlussfolgerten sie, dass das PERT für diese Patienten eine Möglichkeit darstellen könne, die Mobilisierung von solchen Ressourcen zu ermöglichen, welche sonst nur kritisch kranken Patienten zur Verfügung stünden und somit auch das Outcome dieser Patienten zu verbessern [205]. Zu diesem Schluss kamen auch Sławek-Szmyt et al. nach ihrer 1-Jahres-Analyse aus Poznań. Sie argumentierten, das PERT könne auch bei jenen Niedrigrisiko-Lungenembolie-Patienten von Vorteil sein, welche an Komorbiditäten leiden oder Kontraindikationen für die standardmäßig empfohlene antikoagulative Therapie aufweisen und deshalb ein komplexeres Vorgehen erfordern. Auch bei Patienten mit einer Niedrigrisiko-Lungenembolie, bei denen sich der Thrombus in besonders zentralen Abschnitten der Lunge befindet, könne das PERT bei der Entscheidungsfindung helfen. In diesen Fällen berichteten die Autoren von einer Unsicherheit der behandelnden Ärzte bezüglich der Wahl der für den Patienten richtigen Therapie, wobei die Erfahrungen des PERT helfen können [9].

Besondere Vorteile könnten sich durch das PERT für Patienten mit Intermediär- und Hochrisiko-Lungenembolien ergeben. Hier wird der Einsatz eines multidisziplinären Expertenteams mit verbesserten Outcomes assoziiert, zu denen eine niedrigere 30-Tage Mortalität, eine geringere Rate an Blutungskomplikationen sowie eine verkürzte Zeit von Aufnahme bis Therapiebeginn zählen [145, 206]. Dies zeigte sich beispielsweise in einer Analyse von Annabathula et al. Sie verglichen die Prä-PERT-Ära, welche sie als Zeitraum von Januar 2010 bis September 2015 definierten, mit dem Zeitraum nach Etablierung des PERT am Krankenhaus der University of Kentucky ab Oktober 2015 bis Dezember 2018. Während die Krankenhausmortalität von Lungenemboliepatienten vor Einführung des PERT bei 16,5 % lag, sank sie in der sogenannten Post-PERT-Gruppe auf 9,6 %. Diese gesunkene Mortalität ließ sich trotz vergleichbarer eingesetzter Therapien beobachten und wurde von den Autoren

auf das frühere Erkennen von Patienten mit einer Hochrisiko-Lungenembolie aufgrund des strukturierten Ansatzes des PERT zurückgeführt. Auch die mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer sowie die mittlere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation waren nach Etablierung des PERT kürzer. Diese Entwicklung war auch bei der maschinellen Beatmung zu beobachten. Bei Patienten der Post-PERT-Ära zeigte sich bezüglich einer im Verlauf notwendig werdenden invasiven Beatmung eine absolute Risikoreduktion von 29 %. Gleichzeitig verkürzte sich die mediane maschinelle Beatmungszeit um mehr als zwei Tage [147]. Myc et al. beschrieben in ihrer Analyse aus dem Krankenhaus der University of Virginia eine signifikante Senkung der 30-Tage-Wiederaufnahmeraten in der Post-PERT-Ära [207]. Zudem fanden sich in der Analyse von Sławek-Szmyt et al. nach Entlassung aus dem Krankenhaus keine Todesfälle in der Gruppe der Patienten mit einer Hochrisiko-Lungenembolie, was die Bedeutung einer schnellen Implementierung und Konsultation des PERT hervorhebt [9]. Auch Rosovsky et al. untersuchten in einer 10-Jahres-Analyse die Unterschiede zwischen Patienten vor Etablierung des PERT in den Jahren 2006 - 2012 sowie nach seiner Etablierung im Zeitraum zwischen 2012 und 2016. Hier konnten sie jedoch keine Unterschiede in der Mortalität vor und nach der Etablierung des PERT feststellen. Trotz des häufigeren Einsatzes invasiver Therapieoptionen blieb die Rate an Blutungskomplikationen unverändert [8]. Diese Beobachtung machten auch Mahar et al. in ihrer Analyse, welche ihre Erfahrungen aus den ersten zwei Jahren nach Einführung des PERT an der Cleveland Clinic beschrieb [208] und Sławek-Szmyt et al. bei ihrer 1-Jahres-Analyse aus Poznań [9]. Mahar et al. sahen, dass bei Patienten, welche mit 100 mg systemischer rtPA behandelt wurden, schwere Blutungskomplikationen ausblieben, obwohl ihre eigenen vorherigen Studien nahelegten, dass nach einer systemischen Thrombolyse in bis zu 45 % der Fälle mit massiven Blutungskomplikationen zu rechnen sei. Sie hielten es deshalb für möglich, dass durch eine multidisziplinäre Therapieentscheidung im Rahmen des PERT jene Patienten korrekt identifiziert würden, für welche eine systemische Lysetherapie ideal geeignet sei [208].

Carroll et al. konnten im Vergleich zur Prä-PERT-Ära nach der Etablierung des PERT am Harvard Medical Center keinen Unterschied der Lungenembolie-assoziierten Mortalität aller behandelten Lungenembolie-Patienten sowie der Hochrisiko-Patienten feststellen (2,6 % Prä-PERT vs. 2,9 % Post-PERT). Auch blieben die Blutungskomplikationen und der mittlere Krankenhausaufenthalt unverändert [209]. Dennoch sahen Carroll et al. trotz unveränderter Mortalität der Patienten Vorteile in der Implementierung des PERT. Die korrekte Risikostratifizierung biete eine wichtige Grundlage für die Selektion jener Patienten, welche invasiver Therapien benötigen. Sie stellten darüber hinaus häufigere Anforderungen kardialer Biomarker sowie Echokardiographien und Duplex-Sonographien der unteren Extremitäten fest. Dies deuteten die Autoren als einen Hinweis auf verbesserte Kenntnisse des

medizinischen Personals hinsichtlich des diagnostischen Vorgehens. Zudem führte dies auch zu häufigeren Diagnosestellung von Intermediärrisiko-Lungenembolien [209].

Neben den offensichtlichen Vorteilen einer multidisziplinären Befundbeurteilung und Therapieentscheidung bezüglich einer möglichen Verbesserung des Mortalitätsrisikos der Patienten, bietet der Ansatz des PERT auch eine klare Struktur und Orientierungshilfe für die Therapie von kritisch kranken Patienten, welche somit schnell den entsprechenden Spezialisten vorgestellt werden können. Karbhel et al. erkannten darin die Möglichkeit für einen breiteren Einsatz fortgeschrittener invasiver Therapien, welcher sich nicht nur auf das bloße Vorhandensein und die Verfügbarkeit dieser Interventionen beschränke. Die Expertise, welche ein hochspezialisiertes multidisziplinäres Team bietet, verbessere die Identifizierung von Patienten, welche am meisten von fortgeschrittenen Therapien profitierten. Der interdisziplinäre Austausch könne zudem die Wahl der bestmöglichen Therapie aus verschiedenen fachärztlichen Perspektiven ermöglichen und somit ebenfalls zur Optimierung des Outcomes beitragen [205].

2.4.3 Therapieentscheidungen des PERT

In ihrer Analyse der ersten 30 Monate nach Etablierung des PERT beschrieben Karbhel et al. die Häufigkeit der verfügbaren Therapien, welche das PERT für die behandelten Patienten empfahl. In 69 % der Fälle und somit am häufigsten wurde vom PERT eine alleinige therapeutische Antikoagulation empfohlen. Weiter wurde eine Katheter-gesteuerte Thrombolyse in 9 % der Fälle empfohlen, eine systemische Lyse in 5 % der Fälle und eine Thrombektomie in 0,3 % der Fälle [205]. Rosovsky et al. fanden in ihrer 10-Jahres Analyse des Massachusetts General Hospital insgesamt einen Anstieg invasiver Therapien nach Einführung des PERT. Deshalb schlussfolgerten auch sie, dass mit der Etablierung des PERT der Zugang zu fortgeschrittenen Therapien verbessert werde, worin sie eine mögliche Chance für Patienten mit einer Hochrisiko-Lungenembolie sahen [8]. Dieser Anstieg wurde auch von Myc et al. verzeichnet. Während in der Post-PERT-Ära 9,1 % der Patienten mit einer invasiven Therapie behandelt wurden, waren es vor Einführung des PERT nur 2 %. Auch hier war der Anstieg analog zu mehreren bereits oben genannten Analysen nicht mit einer Erhöhung von Blutungskomplikationen assoziiert [207].

Carroll et al. verglichen die Therapien ihrer Patienten vor Etablierung des PERT am Harvard Medical Center mit denen nach dem Einsatz ihres multidisziplinären Teams. Hier zeigte sich im Gegensatz zur Analyse von Rosovsky et al. keine Veränderung in der antikoagulativen Therapie und auch im Einsatz invasiver Therapien konnte insgesamt kein Anstieg verzeichnet werden. Jedoch wurde die systemische Thrombolyse nach Etablierung des PERT seltener

empfohlen (Prä-PERT 3,8 % vs. Post-PERT 2,1 %), während Katheter-gesteuerte Therapien nach der Etablierung häufiger verwendet wurden (Prä-PERT 1,3 % vs. Post-PERT 3,3 %) [209].

2.4.4 Unterschiede in der Zusammensetzung und Ausführung des PERT

Obwohl die Etablierung des PERT in jeder Institution die Optimierung des Managements und Outcomes von Lungenemboliepatienten zum Ziel hat, sind Unterschiede in Zusammensetzung und Ausführung des PERT möglich.

Grundsätzlich können am PERT abhängig vom jeweiligen Krankenhaus unterschiedliche Fachdisziplinen wie beispielsweise die Kardiologie oder die Radiologie beteiligt sein [145]. Die potenziellen Akteure sind in Abbildung 4 dargestellt. Während das PERT in einigen Institutionen aus zwei bis drei Mitgliedern besteht, beraten an anderen Krankenhäusern fünf bis zehn Fachärzte über das bestmögliche Management eines individuellen Patienten [210].

Im Folgenden werden insbesondere der Aufbau und Ablauf der Aktivierung des PERT am Massachusetts General Hospital detaillierter beschrieben, da das dort etablierte PERT als erstes seiner Art besonders hervorzuheben ist. Dort besteht es aus den Fachdisziplinen der Kardiologie, Herz-Thorax-Gefäßchirurgie, Notfallmedizin, Hämatologie, Intensivmedizin und Radiologie [205].

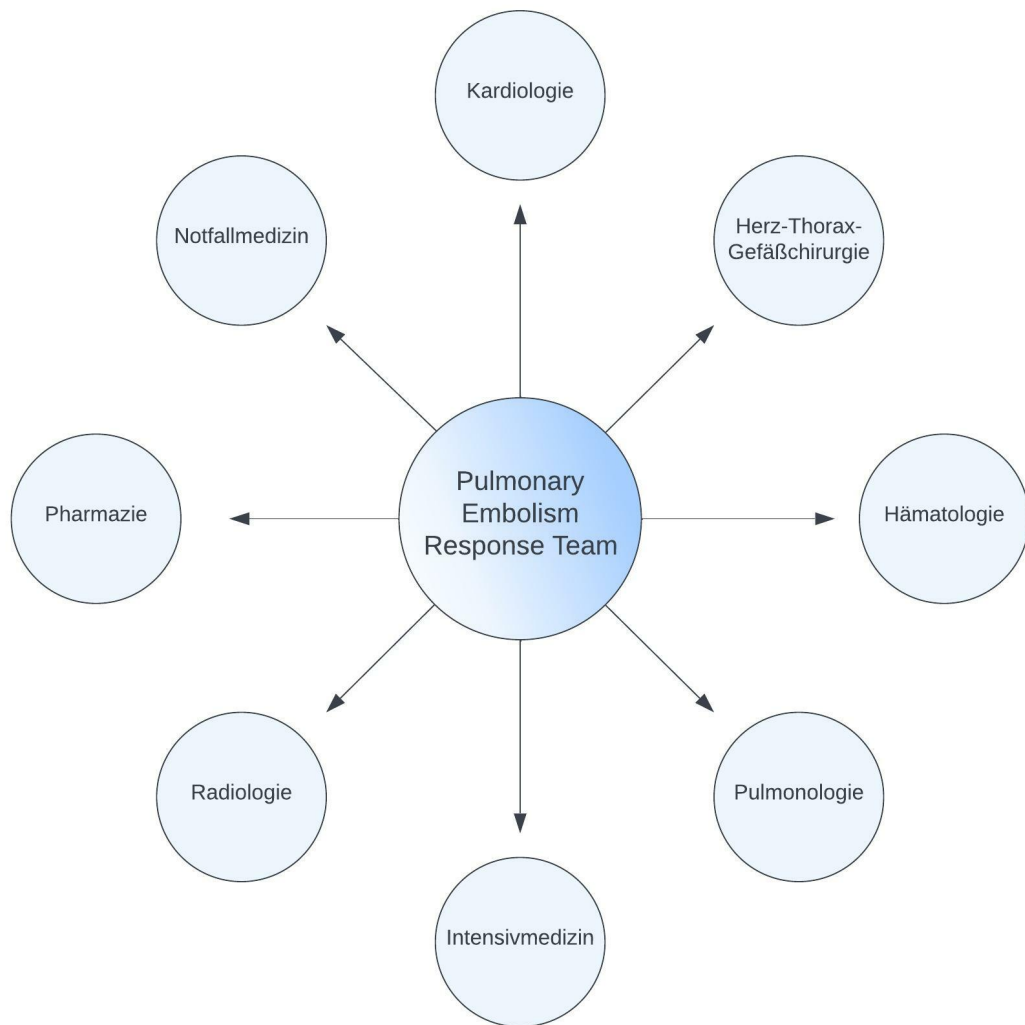


Abbildung 4: Mögliche Zusammensetzung des Pulmonary Embolism Response Teams (Abbildung modifiziert nach Witkin et al., 2016)

Der Ablauf der Aktivierung eines PERT ist ebenfalls von der Einrichtung abhängig. Der mögliche Prozess der PERT-Aktivierung ist beispielhaft in Abbildung 5 dargestellt. Oft wird jedoch ein speziell dafür eingesetztes Telefon oder ein Pager verwendet, über welches bzw. über welchen ein Mitglied des PERT alle relevanten Patientenbefunde erhält [145]. Eine Umfrage unter Institutionen mit einem PERT zeigte, dass in 63 % der Fälle bereits initial das gesamte multidisziplinäre Team auf eine PERT-Aktivierung reagiert, während in 32 % ein zweistufiges Vorgehen praktiziert wird. Bei letzterem untersucht ein einzelner Arzt eingangs den Patienten, worauf eine multidisziplinäre Befundbesprechung und Therapiediskussion folgen [211].

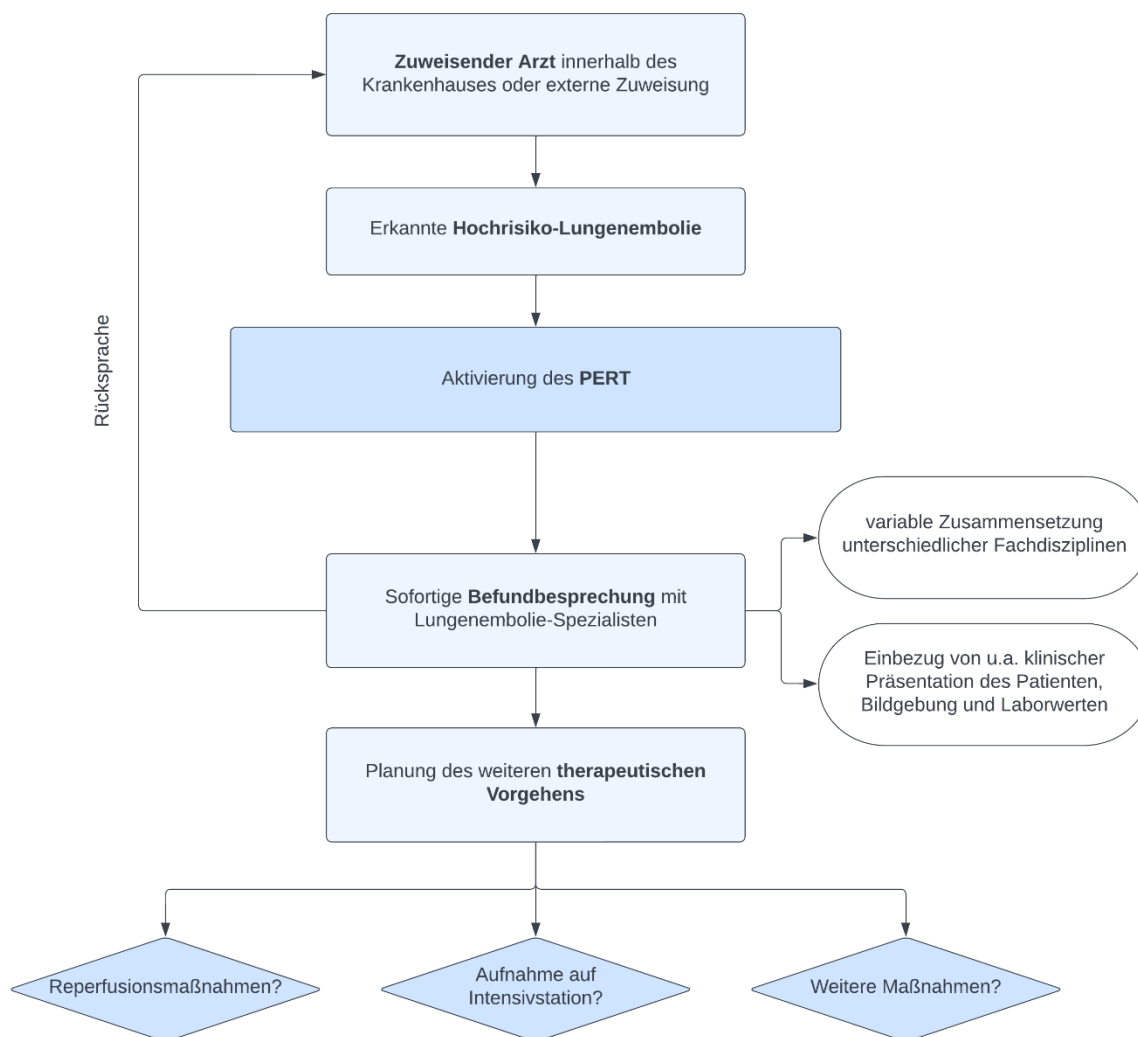


Abbildung 5: Ablauf der Aktivierung des Pulmonary Embolism Response Teams (Abbildung modifiziert nach Witkin et al., 2016)

Am Massachusetts General Hospital können zuweisende Ärzte das PERT für Patienten mit bestätigter oder klinisch sehr wahrscheinlicher Lungenembolie mit dem Anruf einer 24h-verfügbaren Telefonnummer aktivieren. Um die Ärzteschaft für das Vorhandensein des PERT zu sensibilisieren, wurden in der gesamten Klinik auffallende und leicht lesbare Plakate mit der zu wählenden Nummer aufgehängt. Neben der Nummer waren auf den Plakaten auch Indikationen und Anweisungen für die Aktivierung des PERT abgebildet. Nach dem Anruf führt das diensthabende PERT-Mitglied, welches zu dem Zeitpunkt das Telefon bei sich trägt, selbst eine Untersuchung am Patienten durch und sammelt alle weiteren relevanten Informationen über den Patienten. Ergibt sich daraus, dass eine Aktivierung des PERT notwendig ist, werden die restlichen Mitglieder über ein Anfunken oder eine E-Mail über das bevorstehende PERT-Treffen informiert. Idealerweise wird angestrebt, dieses Treffen innerhalb von 90 Minuten nach der initialen Aktivierung des PERT abzuhalten. Hierauf folgt eine gemeinsame

Befundbesprechung, bei der verstärkt auf absolute und relative Kontraindikationen für eine Lysetherapie eingegangen wird. Eine besondere Bedeutung kommt insbesondere dem Blutungsrisiko und in der Vorgeschichte stattgehabten Blutungen zu. Auch werden weitere Informationen gesammelt, um eine bessere Risikostratifizierung des Patienten zu ermöglichen. Hierzu zählen unter anderem die Vitalparameter und das EKG, kardiale Biomarker wie Troponin, BNP und NT-proBNP, sowie weitere diagnostische Befunde wie die Echokardiographie und die Duplexsonografie. Ein Basislabor mit besonderem Fokus auf den Gerinnungsparametern wird ebenfalls zur Entscheidungsfindung herangezogen. Nach dieser multidisziplinären Diskussion wird dem zuweisenden Arzt eine gemeinsame Empfehlung hinsichtlich des weiteren Vorgehens übermittelt. Falls eine Intervention notwendig ist, wird diese ebenfalls vom PERT initiiert [205].

2.4.5 Lernkurve und Akzeptanz des PERT

Damit die Etablierung des PERT rundum erfolgreich ist, benötigt es neben guten Outcomes und Verbesserungen für den Patienten auch der Akzeptanz dieser neuen Struktur im Krankenhaus. Dies ist besonders wichtig, damit die Möglichkeit des PERT von den einzelnen behandelnden Ärzten in Anspruch genommen wird. Eine solche positive Entwicklung zeigte sich am Massachusetts General Hospital. Hier beschrieben Witkin et al. ihre Erfahrungen aus den ersten 30 Monaten nach Einführung des PERT. Alle sechs Monate stiegen die PERT-Aktivierungen demnach um 16 %, was die Autoren auf die steigende Beliebtheit und einen tatsächlich wahrgenommenen Nutzen des PERT zurückführten [145]. Auch in Poznań stieg die Anzahl der PERT-Aktivierungen im ersten Jahr nach dessen Einführung kontinuierlich alle drei Monate an. Dies führten Sławek-Szmyt et al. auf die wachsende Akzeptanz des PERT zurück. Um diese positive Entwicklung weiter voranzutreiben und das Bewusstsein für das PERT im Krankenhaus selbst sowie in der Region zu stärken, boten die Initiatoren mehrere Weiterbildungsangebote in Form von Vorträgen, Artikeln sowie Fallvorstellungen an. Auch die Präsenz in den sozialen Netzwerken wurde über einen Twitter-Account gesteigert, um die Erfahrungen des Expertenteams und neugewonnene Erkenntnisse aus seiner Anwendung zu teilen [9]. Root et al. beschrieben ebenfalls einen vermehrten Einsatz von Vorträgen und Fallvorstellungen, um die Ärzte des Cedar-Sinai Medical Centers für das Vorhandensein des neu implementierten PERT zu sensibilisieren. Weiterhin wurden niederschwellig Hinweise in Form von Screensavern auf Computern eingesetzt, die das medizinische Personal im gesamten Krankenhaus daran erinnerten, das PERT bei Hochrisiko-Lungenemboliepatienten und Patienten mit komplexer Entscheidungsfindung zu aktivieren. Zusätzlich etablierten die Initiatoren eine akkreditierte multidisziplinäre Konferenz, die als Forum für Diskussionen komplexer Fälle und Literatur diente und das Training weiterer Ärzte ermöglichte [196].

Auch Mahar et al. beschrieben eine gute Aufnahme des PERT an der Cleveland Clinic. Um dies zu gewährleisten, sei die Ärzteschaft bereits vor Etablierung des PERT auf die bevorstehende Einführung eben dieses aufmerksam gemacht und über seine Nützlichkeit und die verfolgten Ziele informiert worden. Eine hohe Akzeptanz sei hier von besonderer Bedeutung, da das PERT an der Cleveland Clinic im Gegensatz zu den meisten anderen Einrichtungen lediglich eine konsiliarische Rolle übernehme. Die endgültige Therapieentscheidung treffe das ursprüngliche Behandlungsteam des Patienten. Aufgrund der hohen Akzeptanz und der Tatsache, dass das PERT ein hohes Ansehen als Expertenteam besitze, würden jedoch laut den Autoren die Empfehlungen immer angenommen und somit auch umgesetzt [208].

Karbhel et al. stellten zudem Unterschiede zwischen den Patienten fest, welche dem Expertenteam nach seiner Etablierung vorgestellt wurden. Nachdem dem PERT anfänglich fast ausschließlich Patienten mit einer Hochrisiko-Lungenembolie zur Therapiefindung präsentiert wurden, wurden später zunehmend Empfehlungen für Patienten mit einer Niedrigrisiko-Lungenembolie erbeten. Auch bei komplexen oder instabilen Patienten ohne gesicherte Lungenembolie wurde das PERT zunehmend zur Evaluierung hinzugezogen [205].

Des Weiteren beschrieben Elbadawi et al. in einer Umfrage aus dem Jahr 2018 individuelle Verbesserungen. So stufen sich befragte Ärzte nach der Einführung des PERT im Vergleich zu ihrem vorherigen Wissenstand als kompetenter und selbstsicherer darin ein, Hochrisiko-Lungenembolien zu erkennen. Sie stufen auch ihren Umgang mit eben diesen und ihre Kenntnis der Leitlinien als verbessert ein und gaben an, Indikationen für die verschiedenen Therapieoptionen nun besser zu beherrschen. Auch kam es zu einem Wissenszuwachs hinsichtlich der Verabreichung von Antikoagulantien vor dem Start einer systemischen Thrombolyse [212].

3 Material und Methoden

3.1 Das multidisziplinäre Pulmonary Embolism Response Team (PERT) an der Universitätsmedizin Mainz

Seit 2019 werden Patienten mit der bestätigten Diagnose einer akuten Lungenembolie sowie Zeichen einer hämodynamischen Kompromittierung von einem multidisziplinären Expertenteam namens „PERT“ evaluiert. Dieses Expertenteam, welches sich in der Regel aus einem Kardiologen, einem Herz-Thorax-Gefäßchirurgen, einem Radiologen und einem Anästhesiologen zusammensetzt und in besonderen Fällen durch Ärzte aus anderen Fachdisziplinen ergänzt werden kann, bespricht gemeinsam die klinische Präsentation des Patienten. Dabei betrachtet es relevante diagnostische Befunde wie die Bildgebung mittels CT oder Echokardiographie und Laborparameter. Anschließend gibt das PERT eine Empfehlung bezüglich der Therapie des Patienten ab. Zwischen 2019 und 2022 wurden 88 Patienten innerhalb dieses multidisziplinären Ansatzes besprochen, deren Daten nun ausgewertet werden sollen. Der Ablauf der Studie wird in der nachfolgenden Abbildung 6 abgebildet.



Abbildung 6: Studien-Flow-Chart

3.2 Studienablauf

3.2.1 Definition der Endpunkte

Der primäre Endpunkt (komplizierter Verlauf innerhalb von 30 Tagen) wurde definiert als Tod aufgrund der Lungenembolie oder hämodynamische Instabilität, die die Anwendung von Katecholaminen (ausgenommen Dopamin bis maximal 5 µg/kg/min), eine kardiopulmonale Reanimation oder eine endotracheale Intubation/maschinelle Beatmung notwendig macht. Der sekundäre Endpunkt wurde definiert als Tod jeglicher Ursache innerhalb 30 Tagen und im Langzeitverlauf. Weitere sekundäre Studienendpunkte beinhalten das Auftreten von schweren Blutungen (definiert nach den Kriterien der International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)).

3.2.2 Datenerhebung

Zunächst wurden retrospektiv und pseudonymisiert alle Patienten ≥ 18 Jahren mit der bestätigten Diagnose „akute Lungenembolie“ in der Datenbank „PERT Registry Mainz“ erfasst, welche seit Implementierung des PERT an der Universitätsmedizin Mainz im Jahr 2019 im Rahmen des multidisziplinären Expertenteams behandelt wurden. Die Diagnosestellung basierte auf Symptomatik, klinischer Untersuchung sowie laborchemischen, echokardiographischen, elektrokardiographischen und/oder röntgenologischen Befunden.

Informationen über Symptomatik, Risikofaktoren, Vorerkrankungen, Vormedikation, Ergebnisse der diagnostischen Untersuchungen (Vitalparameter, Labor, EKG, Bildgebung incl. transthorakale Echokardiographie), Therapie und Verlauf (Kurzzeit- und Langzeitverlauf) sowie die Erfassung spezifischer Scores für die Abschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie (Wells-Score, Genfer-Score) und Abschätzung des Risikos für Komplikation/Tod ((s)PESI), Blutungen (HAS-BLED-Score, VTE-BLED-Score) wurden aus den (elektronischen) Patientenakten sowie den Patientendatenmanagementsystemen SAP und COPRA entnommen.

Parallel wurden auf gleiche Weise retrospektiv und pseudonymisiert alle Patienten ≥ 18 Jahren, welche im Jahr 2018 mit der bestätigten Diagnose einer akuten Lungenembolie auf einer Intensivstation der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden, in einer zweiten Datenbank erfasst. Ausgeschlossen wurden hierbei diejenigen Patienten, bei denen die lediglich eine nach sPESI-Score Niedrigrisiko- oder Intermediär-Niedrigrisiko-Lungenembolie vorlag. Hierbei wurden insgesamt 124 Patienten identifiziert, die diesen Kriterien entsprachen. Um eine Vergleichbarkeit der Kohorten zu garantieren, wurde ein Propensity Score Matching nach Alter, Geschlecht, sPESI-Score und Risikostratifizierung nach ESC-Algorithmus von 2019 durchgeführt, sodass ein 88 Patienten umfassendes Prä-PERT-Kollektiv entstand. Dieses stellt gemeinsam mit dem PERT-Kollektiv die Grundlage der nachfolgenden statistischen Analysen dar.

3.2.3 Statistik

Die statistischen Analysen wurden mithilfe der SPSS-Software (Version 21.0; Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Der Exakte Fisher-Test oder der χ^2 -Test wurden zum Vergleich kategorialer Variablen durchgeführt, welche in Form von absoluten Zahlen oder Prozentangaben ausgedrückt werden. Der modifizierte Kolmogorov-Smirnov Test (Lilliefors Test) wurde verwendet, um kontinuierliche Variablen auf das Vorliegen einer Normalverteilung zu testen. Da sie keiner Normalverteilung folgten, wurden die Ergebnisse in Form von

Medianen mit korrespondierenden Interquartilsabständen (IQR; 25 %-75 %) angegeben und mittels des unpaired Mann-Whitney-U-Tests verglichen.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Zusammensetzung des PERT untersucht. Ebenfalls wurden die im Rahmen des PERT behandelten Patienten mit solchen Patienten verglichen, die mit der Diagnose einer akuten Lungenembolie vor der Implementierung des PERT an der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden. Um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurde ein Propensity Score Matching nach Alter, Geschlecht, sPESI-Score und Risikostratifizierung nach ESC-Algorithmus von 2019 durchgeführt.

Zur Erhebung der prognostischen Relevanz der PERT-Ära als auch einzelner Prädiktoren hinsichtlich der Untersuchungsergebnisse wurden univariable logistische Regressionsanalysen durchgeführt, die Ergebnisse sind als Odds Ratios (OR) mit korrespondierenden 95 %-Konfidenzintervallen (KI) dargestellt. Um einen Vergleich der Prä-PERT- und PERT-Ära zu ermöglichen, wurde nach bekannten prädikativen Hochrisikofaktoren für unerwünschte Outcomes adjustiert. Ein zweiseitiges Signifikanzlevel von $\alpha < 0.05$ wurde definiert, um statistische Signifikanz auszudrücken.

4 Ergebnisse

4.1 Beschreibung des PERT-Patientenkollektivs

4.1.1 Allgemeine Baseline-Charakteristika und Risikofaktoren

Insgesamt wurden 88 Patienten mit der klinischen Diagnose einer akuten Lungenembolie in die retrospektive, monozentrische Kohortenstudie eingeschlossen. Bei allen Studienpatienten wurden die Baseline-Charakteristika sowie Risikofaktoren für eine Lungenembolie erfasst. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 45 (51,1 %) Männern und 43 (48,9 %) Frauen zusammen. Das mittlere Alter betrug 68 Jahre (IQR 58-76). Dabei waren 17 (19,3 %) Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme älter als 80. Bezüglich der Risikofaktoren konnte bei 14 (17,3 %; n=81) Patienten anamnestisch eine vorausgegangene Lungenembolie eruiert werden. 14 (17,3 %; n=81) Patienten waren bereits in der Vergangenheit an einer tiefen Beinvenenthrombose erkrankt. 4 (4,9 %; n=81) Patienten litten an einer diagnostizierten CTEPH. Bei 18 (21,7 %; n=83) Patienten konnte mittels Anamnese eine aktive Malignität erhoben werden.

Tabelle 8: Klinische Charakteristika der 88 im PERT besprochenen Lungenemboliepatienten zum Zeitpunkt der Aufnahme

Baseline-Charakteristika	Alle Patienten (n=88)
Geschlecht (männlich)	45 (51,1 %)
Mittleres Alter (IQR)	68 (58-76)
Alter über 80	17 (19,3 %)
Risikofaktoren für eine TVT und Komorbiditäten	
Vorausgegangene LE	14 (17,3 %) (n=81)
Vorausgegangene TVT	14 (17,3 %) (n=81)
Vorausgegangene CTEPH-Diagnose	4 (4,9 %) (n=81)
Kürzlich stattgehabte Hospitalisierung	25 (30,5 %) (n=82)
Kürzlich stattgehabte Operation	18 (22,0 %) (n=82)

Ergebnisse

Kürzlich stattgehabte Immobilisierung	25 (30,5 %) (n=82)
Kürzlich stattgehabte Reise	3 (3,7 %) (n=82)
Kürzlich stattgehabte SARS-CoV-2-Infektion	1 (1,2 %) (n=82)
Schwangerschaft oder Postpartalphase	2 (2,4 %) (n=82)
Aktive Malignität	18 (21,7 %) (n=83)
Herzinsuffizienz mit milde reduzierter Ejektionsfraktion (HFmEF): LVEF 41-49 %	2 (2,5 %) (n=81)
Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFREF): LVEF ≤ 40 %	1 (1,2 %) (n=81)
COPD	6 (7,4 %) (n=81)
Asthma	2 (2,5 %) (n=81)
Atelektasen	1 (1,2 %) (n=81)
Interstitielle Lungenfibrose	1 (1,2 %) (n=81)
Vorhofflimmern	8 (9,8 %) (n=82)
Diabetes mellitus Typ 2	9 (11,0 %) (n=82)
Arterielle Hypertension	58 (68,2 %) (n=85)
Koronare Herzkrankheit	12 (14,6 %) (n=82)
Chronische kardiale oder pulmonale Erkrankung	21 (23,9 %)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1 (1,2 %) (n=81)
Hormonersatztherapie oder Kontrazeptiva	2 (2,5 %) (n=81)
CKD mit GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ²	1 (1,2 %) (n=82)
CKD mit GFR 30-59 ml/min/1,73 m ²	1 (1,2 %) (n=82)
CKD mit GFR 15 ml/min/1,73 m ²	3 (3,7 %) (n=82)
Lebererkrankung Child C	1 (1,2 %) (n=81)
Positives Thrombophiliescreening	11 (13,1 %) (n=84)
Positive Blutungsanamnese	2 (2,5 %) (n=81)

Symptomatische Blutung in kritischem Bereich oder Organ	2 (2,5 %) (n=81)
Schilddrüsenerkrankung	20 (24,1 %) (n=83)

Abkürzungen: LE, Lungenembolie; TVT, tiefe Beinvenenthrombose; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; CKD, Chronic kidney disease

4.1.2 Klinische Präsentation, Bildgebung und Laborparameter

Bei den eingeschlossenen Patienten wurden darüber hinaus die klinische Präsentation, Befunde der bildgebenden Verfahren und Funktionsdiagnostik sowie Laborparameter zum Zeitpunkt ihrer Aufnahme erfasst. Diese Ergebnisse können Tabelle 9 entnommen werden. 20 (24,1 %; n=83) Patienten präsentierten sich bei der Erstdiagnose ihrer Lungenembolie mit einer Synkope. Die Einteilung der Dyspnoe erfolgte anhand der Kategorien der New York Heart Association (NYHA) entsprechend in die Kategorien NYHA I-IV. 14 (16,3 %; n=86) Patienten wiesen eine Dyspnoe der Kategorie NYHA III auf, 12 (14,0 %; n=86) Patienten präsentierten sich mit einer Dyspnoe der Kategorie NYHA IV. 23 (28,8 %; n=80) Patienten hatten zum Zeitpunkt der Aufnahme eine Herzfrequenz > 110 bpm. Bei 12 (15,8 %; n=77) Patienten wurde ein systolischer Blutdruck < 100 mmHg gemessen. Insgesamt 6 (7,9 %; n=76) Patienten hatten einen systolischen Blutdruck < 90 mmHg. Bei 8 (9,8 %; n=82) Patienten war der Einsatz einer CPR zum Zeitpunkt der Aufnahme notwendig. 26 (55,3 %; n=47) Patienten zeigten eine Sauerstoffsättigung < 90 %. 6 (7,9 %; n=79) Patienten benötigten zum Zeitpunkt ihrer Aufnahme eine Versorgung mittels nicht-invasiver Ventilation (NIV). 7 (8,9 %; n=79) Patienten erforderten eine invasive mechanische Beatmung. Bei 62 (84,9 %; n=73) Patienten konnte in einer zum Zeitpunkt der Aufnahme durchgeführten CT ein Verhältnis vom rechten zum linken Ventrikel > 1 nachgewiesen werden. Darüber hinaus wiesen 10 (76,9 %; n=13) Patienten in einer echokardiographischen Untersuchung ein Verhältnis vom rechten zum linken Ventrikel > 1 auf. Zusätzlich erhielten 2 (13,3 %; n=15) Patienten im Rahmen der notärztlichen Erstversorgung noch vor dem Eintreffen im Krankenhaus eine präklinische Thrombolyse. Das mittlere Lactat betrug bei Aufnahme 3,2 mmol/l. Die GFR betrug im Mittel 54 ml/min. Bei 66 Patienten (91,7 %; n=72) waren erhöhte kardiale Biomarker messbar. Insgesamt präsentierten sich 34 (52,3 %; n=65) Patienten mit einem erhöhten Troponinlevel und bei 40 (65,6 %; n=61) Patienten war ein erhöhter BNP-Spiegel nachweisbar.

Tabelle 9: Klinische Präsentation, Bildgebung und Laborparameter der 88 PERT-Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme

Symptome bei Aufnahme	Alle Patienten (n=88)
Synkope	20 (24,1 %) (n=83)
Präsynkope	2 (2,4 %) (n=83)
Beinschwellung	8 (9,5 %) (n=84)
Schmerzen im Bein	4 (4,8 %) (n=84)
Brustschmerz	20 (23,5 %) (n=85)
Dyspnoe NYHA II	8 (9,3 %) (n=86)
Dyspnoe NYHA III	14 (16,3 %) (n=86)
Dyspnoe NYHA IV	12 (14,0 %) (n=86)
Nicht näher bezeichnete Dyspnoe	35 (40,7 %) (n=86)
Klinische Befunde bei Aufnahme	
Herzfrequenz \geq 110 bpm	23 (28,8 %) (n=80)
Systolischer Blutdruck < 100 mmHg	12 (15,8 %) (n=77)
Systolischer Blutdruck < 90 mmHg	6 (7,9 %) (n=76)
CPR bei Aufnahme	8 (9,8 %) (n=82)
SpO ₂ < 90 %	26 (55,3 %) (n=47)
NIV bei Aufnahme	6 (7,6 %) (n=79)
Invasive mechanische Ventilation bei Aufnahme	7 (8,9 %) (n=79)
EKG SIQIII	13 (20,3 %) (n=64)
EKG kompletter Rechtsschenkelblock	7 (11,1 %) (n=63)

Bildgebung bei Aufnahme	
CT bei Aufnahme	83 (95,5 %)
CT RV/LV > 1	62 (84,9 %) (n=73)
IVC-Kontrastmittelreflux	16 (42,1 %) (n=38)
Echokardiographie durchgeführt	68 (78,2 %) (n=87)
Echokardiographie RV/LV > 1	10 (76,9 %) (n=13)
Antikoagulation zum Zeitpunkt der Aufnahme	
Präklinische Thrombolyse	2 (13,3 %) (n=15)
Dauerhafte antithrombotische Medikation: ASS	20 (22,7 %)
Dauerhafte antithrombotische Medikation: Clopidogrel	1 (1,1 %)
Laborparameter bei Aufnahme	
Mittleres Lactat in mmol/l (IQR)	3,2 (2,1-7,9) (n=49)
Mittleres Hämoglobin in g/dl (IQR)	12,5 (10,9-14,2) (n=85)
Mittlere D-Dimere in mg/l (IQR)	2400 (1400-3100)
Mittlere GFR in ml/min (IQR)	54 (51-58) (n=81)
Erhöhte kardiale Biomarker	66 (91,7 %) (n=72)
Erhöhtes Troponin	34 (52,3 %) (n=65)
Erhöhtes BNP	40 (65,6 %) (n=61)
Abkürzungen: RV, rechter Ventrikel; LV, linker Ventrikel	

4.1.3 Risikoklassifikation nach ESC und sPESI

Die eingeschlossenen Patienten wurden basierend auf den in Kapitel 2.2 dargelegten Kriterien nach dem ESC-Algorithmus sowie dem sPESI in Risikokategorien eingeteilt. Dabei erreichten 63 (71,6 %) Patienten einen sPESI-Punktwert ≥ 1 . Die Aufteilung nach der ESC-Klassifikation ist in Abbildung 7 dargestellt.

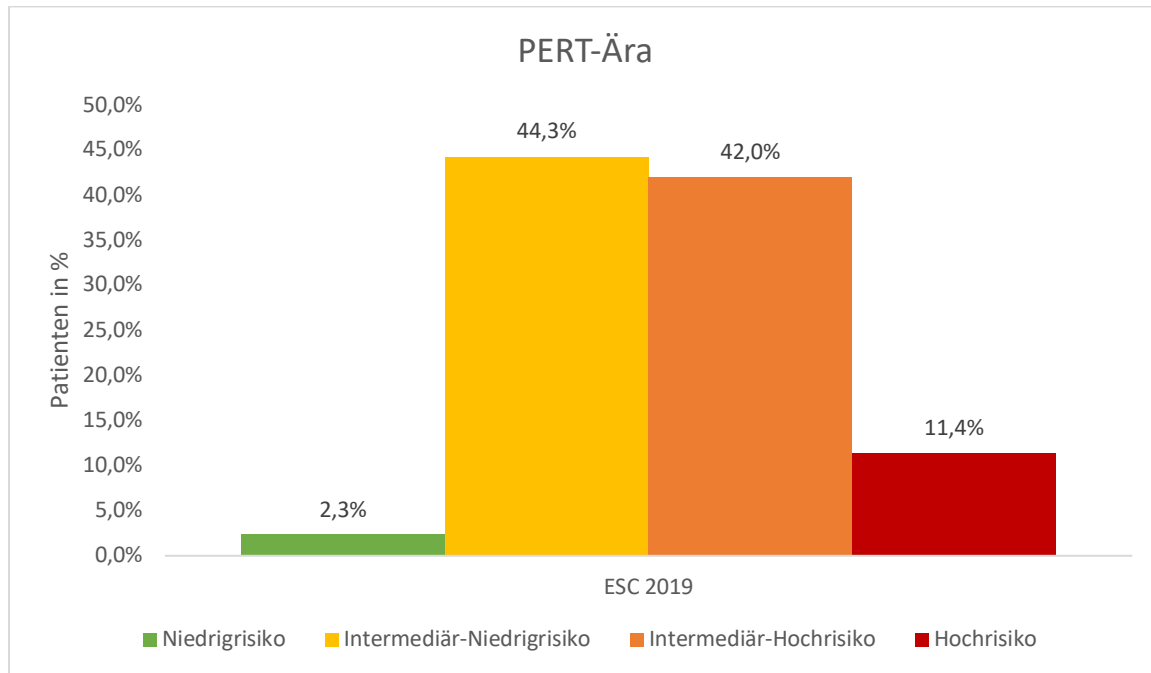


Abbildung 7: Risikostratifizierung der akuten Lungenembolie der 88 Patienten der PERT-Ära nach dem ESC-Algorithmus

4.1.4 Charakteristika des PERT sowie die vom Expertenteam empfohlene Therapie

Bei den 88 Patienten, welche im Rahmen des PERT besprochen wurden, wurden die Details dieser Besprechung erfasst. Dabei wurden der Ort, von dem aus das PERT aktiviert wurde, die am multidisziplinären Team beteiligten Fachdisziplinen sowie die initiale Therapieempfehlung, die vom Expertenteam ausgesprochen wurde, dokumentiert. Eine Aufschlüsselung der Orte, an dem der Erstkontakt des zu evaluierenden Patienten mit dem PERT stattfand, ist in Abbildung 8 dargestellt. Dieser wurde zur genaueren Betrachtung in die Unterkategorien „Intensivstation“, „Chest Pain Unit“, „Notaufnahme“, „Normalstation“ sowie „Andere“ unterteilt.

PERT - Ort des Erstkontaktes

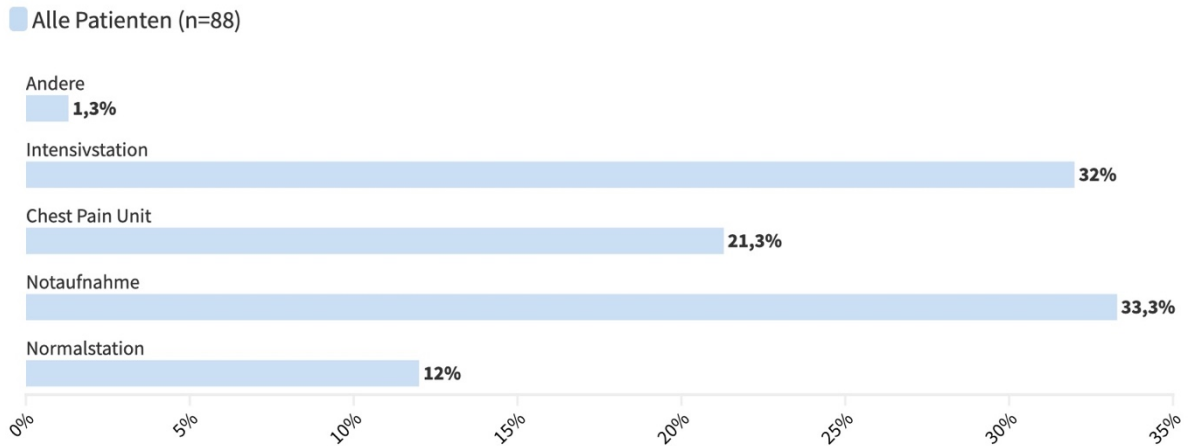


Abbildung 8: Ort des Erstkontaktes mit dem PERT

Diejenigen Fachdisziplinen, aus denen sich das Expertenteam zum Zeitpunkt des Erstkontaktes mit dem Patienten zusammensetzte, sind den Abbildungen 9 sowie 10 zu entnehmen. Diese wurden zur besseren Anschaulichkeit weiterhin in die hier als „Kerndisziplinen des PERT“ bezeichneten Fachdisziplinen (Kardiologie, Herz-Thorax-Gefäßchirurgie, Anästhesiologie sowie Radiologie) wie auch in weitere, dem PERT seltener zugehörige Fachdisziplinen aufgeteilt.

Am PERT beteiligte Fachdisziplinen zum Zeitpunkt des Erstkontaktes

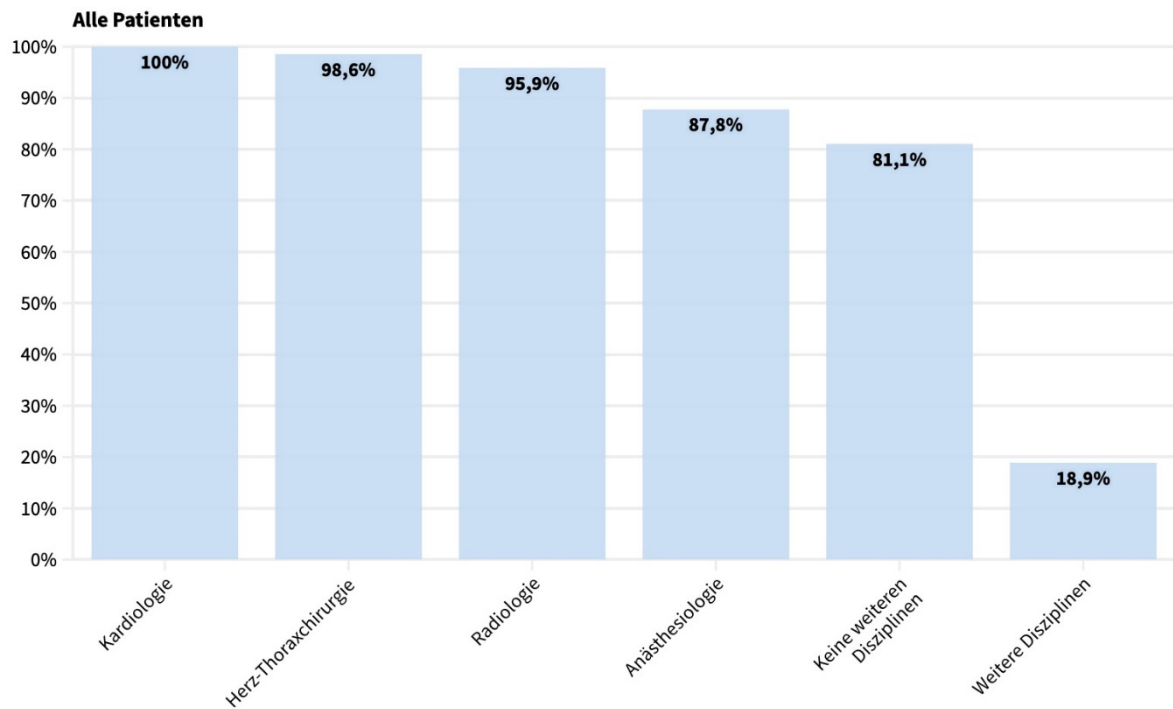


Abbildung 9: Am PERT beteiligte Kerndisziplinen bei Erstkontakt

Weitere am PERT beteiligte Fachdisziplinen zum Zeitpunkt des Erstkontaktes

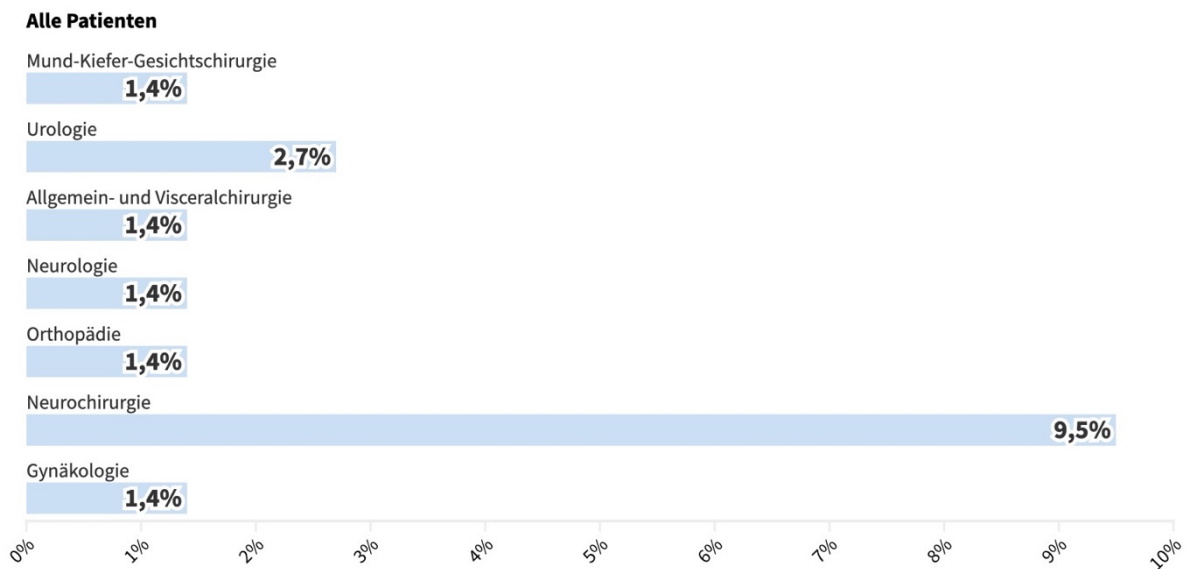


Abbildung 10: Weitere am PERT beteiligte Fachdisziplinen bei Erstkontakt

Die Erstlinientherapie, die zur Behandlung des jeweiligen Patienten vom PERT empfohlen wurde, ist in Abbildung 11 dargestellt (n=87). Hierbei wurde in Anlehnung an die aktuell gültigen ESC-Leitlinien von 2019 zwischen dem Einsatz einer konservativen Therapie, einer Lysetherapie sowie einer (lokalen) Thrombektomie differenziert. Im Mittel erhielten die Patienten innerhalb von 25 Minuten (IQR 9-69) nach dem Zeitpunkt des Erstkontaktes mit dem PERT eine Reperfusionenmaßnahme.

Erstlinientherapie des PERT

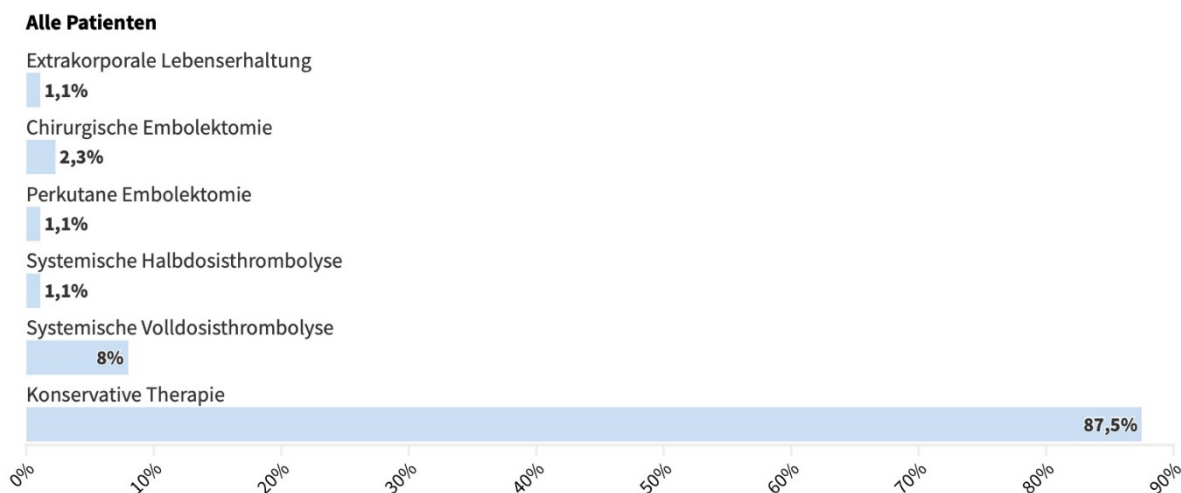


Abbildung 11: Initial vom PERT empfohlene Erstlinientherapie

4.1.5 Klinischer Verlauf

Auch der weitere klinische Verlauf der Patienten wurde dokumentiert und im Rahmen der vorliegenden Studie ausgewertet. Ebenfalls wurden die Komplikationen, welche während des Krankenhausaufenthaltes auftraten, sowie eine mögliche Mortalität näher betrachtet. Die Ergebnisse dieser Erhebung sind in Tabelle 10 zusammengefasst. 63 (73,3 %; n=86) Patienten wurden zur weiteren Behandlung der Empfehlung des PERT folgend auf einer Intensivstation behandelt. Die mittlere Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug 9 Tage (IQR 5-16; n=82). Eine persistierende Lungenembolie, welche nach Therapieversagen den Einsatz einer Zweitlinientherapie erforderte, trat bei 3 (3,5 %; n=74) Patienten auf. 23 (26,1 %) Patienten bedurften während ihres stationären Aufenthaltes des Einsatzes von Katecholaminen. Eine Intubation zur Gewährleistung einer ausreichenden Oxygenierung war bei 18 (20,7 %; n=87) Patienten notwendig. Bei 7 (8,0 %; n=87) Patienten kam es während des stationären Aufenthaltes zu Blutungskomplikationen. Abbildung 12 stellt dar, bei welcher Erstlinientherapie die Blutungen auftraten. Schließlich wurden die Todesursachen der verstorbenen Patienten des PERT-Kollektivs betrachtet. Dabei verstarben 12 (14,1 %; n=85)

Patienten im Rahmen eines akuten Lungenembolieereignisses. 1 (1,2 %; n=85) Patient verstarb an den Folgen eines Blutungsereignisses.

Tabelle 10: Weiterer klinischer Verlauf sowie währenddessen aufgetretene Komplikationen

Organisation des Krankenhausaufenthaltes	Alle Patienten (n=88)
Aufnahme auf die Intensivstation	63 (73,3 %) (n=86)
Mittlere Dauer des Krankenhausaufenthaltes (IQR)	9 (5-16) (n=82)
Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes	
Wiederkehrende LE	2 (2,4 %) (n=85)
Persistierende LE	3 (3,5 %) (n=74)
Zweitlinientherapie (Therapieversagen)	3 (3,5 %) (n=74)
Pneumonie	29 (34,1 %) (n=85)
Einsatz von Katecholaminen	23 (26,1 %)
Nicht-invasive Ventilation	10 (11,4 %)
Intubation	18 (20,7 %) (n=87)
Ventilationsmodus: G5/ASV	4 (25,0 %) (n=16)
Ventilationsmodus: G5/DuoPAP	10 (62,5 %) (n=16)
Ventilationsmodus: Savina300/PC-BIPAP	1 (6,3 %) (n=16)
Ventilationsmodus: G5/PSIMV	1 (6,3 %) (n=16)
Schlaganfall	4 (4,6 %) (n=87)
Paradoxe Embolie	3 (3,4 %) (n=87)
CPR im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes	6 (31,6 %) (n=19)
Blutung: massives Blutungsereignis	1 (1,1 %) (n=87)
Blutung: moderates Blutungsereignis	6 (6,9 %) (n=87)

Todesursache während des Krankenhausaufenthaltes wegen des Lungenembolieereignisses

Akutes Lungenembolie-Ereignis 12 (14,1 %) (n=85)

Blutung 1 (1,2 %) (n=85)

Auftretenshäufigkeit von Blutungen

aufgeschlüsselt nach Therapiemethode in absoluten Zahlen

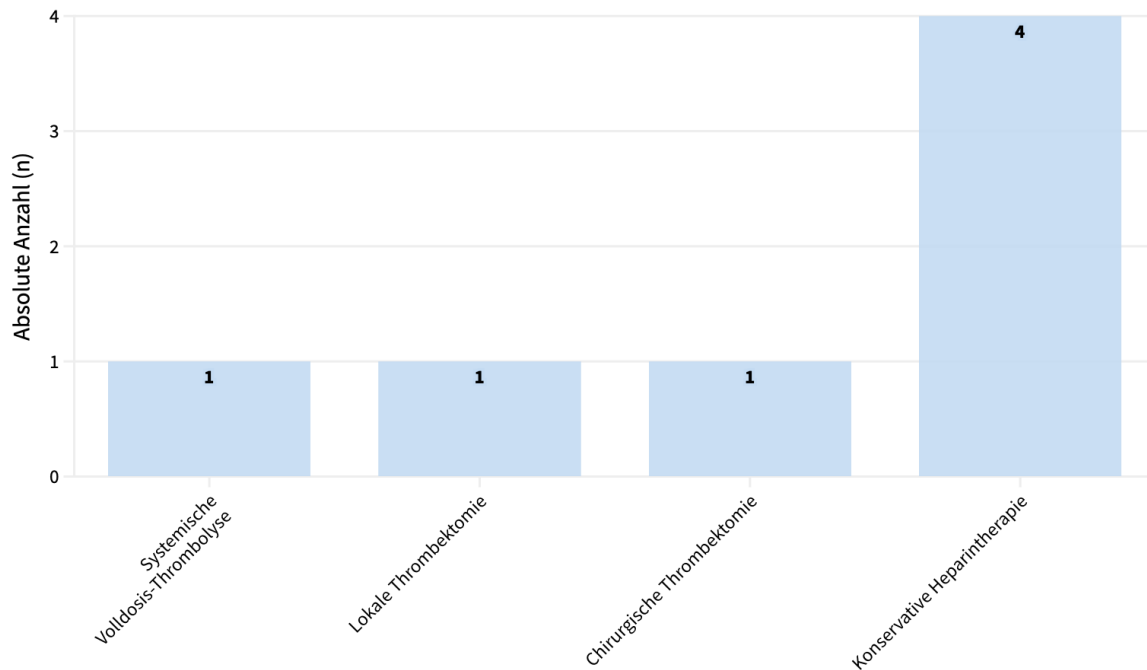


Abbildung 12: Häufigkeit des Auftretens von Blutungskomplikationen in absoluten Zahlen

4.2 Beschreibung der Patienten der PERT-Kohorte, welche während ihres stationären Krankenhausaufenthalts verstarben

4.2.1 Allgemeine Baseline-Charakteristika und Risikofaktoren

Jene Patienten der PERT-Kohorte, welche während des Krankenhausaufenthaltes aufgrund der Lungenembolie verstarben, wurden gesondert betrachtet. Somit wurde ausgehend von den insgesamt 88 Patienten des PERT-Kollektivs eine Subgruppe bestehend aus 13 Patienten definiert. Die Baseline-Charakteristika dieser Patienten sowie mögliche, mit einer Lungenembolie assoziierte Risikofaktoren wurden dabei dokumentiert. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt. 7 (53,8 %) Patienten waren männlich und 6 (46,2 %) Patientinnen waren weiblich. Das mittlere Alter der Patienten betrug 67 Jahre (IQR 58-72). 2 (15,4 %) Patienten waren dabei älter als 80. Hinsichtlich der Risikofaktoren für eine TVT konnte bei 4 (44,4 %; n=9) Patienten anamnestisch eine vorausgegangene Lungenembolie erfasst werden. 3 (33,3 %; n=9) Patienten wiesen eine vorausgegangene TVT auf. Eine vorausgegangene CTEPH-Diagnose war bei 2 (22,2 %; n=9) Patienten bekannt. 4 (44,4 %; n=9) Patienten litten zum Zeitpunkt des Auftretens ihrer Lungenembolie an einer aktiven malignen Erkrankung.

Tabelle 11: Baseline-Charakteristika und Lungenembolie-assoziierte Risikofaktoren derjenigen Patienten des PERT-Kollektivs, welche während ihres initialen Krankenhausaufenthaltes verstarben

Baseline-Charakteristika	Tod während des stationären Aufenthalts (n= 13)
Geschlecht (männlich)	7 (53,8 %)
Mittleres Alter (IQR)	67 (58-72)
Alter über 80	2 (15,4 %)
Mittleres Gewicht in Kilogramm (IQR)	100 (72,5-110) (n=11)
Risikofaktoren für eine TVT und Komorbiditäten	
Vorausgegangene LE	4 (44,4 %) (n=9)
Vorausgegangene TVT	3 (33,3 %) (n=9)

Ergebnisse

Vorausgegangene CTEPH-Diagnose	2 (22,2 %) (n=9)
Kürzlich stattgehabte Hospitalisierung	3 (33,3 %) (n=9)
Kürzlich stattgehabte Operation	2 (22,2 %) (n=9)
Kürzlich stattgehabte Immobilisierung	3 (33,3 %) (n=9)
Kürzlich stattgehabte Reise	0 (0,0 %) (n=9)
Kürzlich stattgehabte SARS-CoV-2-Infektion	0 (0,0 %) (n=9)
Schwangerschaft oder Postpartalphase	0 (0,0 %) (n=9)
Aktive Malignität	4 (44,4 %) (n=9)
Herzinsuffizienz mit milde reduzierter Ejektionsfraktion (HFmEF): LVEF 41-49 %	0 (0,0 %) (n=9)
Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFREF): LVEF ≤ 40 %	0 (0,0 %) (n=9)
COPD	1 (11,1 %) (n=9)
Asthma	0 (0,0 %) (n=9)
Atelektasen	0 (0,0 %) (n=9)
Interstitielle Lungenfibrose	0 (0,0 %) (n=9)
Vorhofflimmern	3 (33,3 %) (n=9)
Diabetes mellitus Typ 2	1 (11,1 %) (n=9)
Arterielle Hypertension	5 (50,0 %) (n=10)
Koronare Herzkrankheit	0 (0,0 %) (n=9)
Chronische kardiale oder pulmonale Erkrankung	1 (7,7 %)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	0 (0,0 %) (n=9)
Hormonersatztherapie oder Kontrazeptiva	0 (0,0 %) (n=9)
CKD mit GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ²	0 (0,0 %) (n=9)
CKD mit GFR 30-59 ml/min/1,73 m ²	1 (11,1 %) (n=9)
CKD mit GFR 15 ml/min/1,73 m ²	1 (11,1 %) (n=9)

Lebererkrankung Child C	0 (0,0 %) (n=9)
Positives Thrombophiliescreening	1 (9,1 %) (n=11)
Positive Blutungsanamnese	0 (0,0%) (n=9)
Symptomatische Blutung in kritischem Bereich oder Organ	0 (0,0 %) (n=9)
Schilddrüsenerkrankung	2 (22,2 %) (n=9)

4.2.2 Klinische Präsentation, Bildgebung und Laborparameter

Nachfolgend wurden die 13 Patienten der PERT-Kohorte, die im Krankenhausaufenthalt verstarben, hinsichtlich ihrer klinischen Präsentation sowie erhobener Untersuchungsbefunde zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme betrachtet. Die Ergebnisse sind Tabelle 12 zu entnehmen. 1 (7,7 %) Patient präsentierte sich initial mit einer Synkope. 2 (15,4 %) Patienten litten unter einer Dyspnoe, welche der NYHA-Kategorie III entsprach, 1 (7,7 %) Patient litt unter einer Dyspnoe der NYHA-Kategorie IV. Bezüglich der weiteren klinischen Präsentation wurde bei 4 (33,3 %; n=12) Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme eine Herzfrequenz ≥ 110 bpm gemessen. Einen systolischen Blutdruck < 100 mmHg wiesen 5 (41,7 %; n=12) Patienten auf. 5 (41,7 %; n=12) Patienten zeigten einen systolischen Blutdruck < 90 mmHg. 7 (53,8 %) Patienten erforderten aufgrund ihrer klinischen Präsentation bei der Aufnahme die Durchführung einer CPR. Bei 3 (60,0 %; n=5) Patienten wurde initial eine Sauerstoffsättigung < 90 % gemessen. 3 (27,3 %; n=11) Patienten benötigten bereits zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme den Einsatz einer NIV. Ebenfalls 3 (27,3 %; n=11) Patienten wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme invasiv mechanisch beatmet. 7 (70,0 %; n=10) Patienten zeigten in der bei Aufnahme durchgeführten CT ein Verhältnis vom rechten zum linken Ventrikel > 1 . Kein Patient zeigte ein solches Verhältnis vom rechten zum linken Ventrikel > 1 in der echokardiographischen Funktionsdiagnostik. 1 Patient (7,7 %) erhielt im Rahmen der notärztlichen Versorgung als therapeutische Maßnahme eine präklinische Thrombolyse. Bei den gemessenen Laborparametern betrug das mittlere Lactat 6 mmol/l (n=9; IQR 4,6-10,3 mmol/l). Die Patienten zeigten eine mittlere glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von 43 ml/min (IQR 34,9-74 ml/min; n=9). 8 Patienten (100,0 %; n=8) präsentierten sich mit erhöhten kardialen Biomarkern. Erhöhte Troponinlevel konnten bei 6 (60,0 %; n=10) Patienten nachgewiesen werden, 5 (71,4 %; n=7) Patienten zeigten erhöhte BNP-Spiegel.

Tabelle 12: Symptome, klinische Präsentation, Bildgebung und Laborparameter bei Aufnahme derjenigen Patienten des PERT-Kollektivs, welche während ihres initialen Krankenhausaufenthaltes verstarben

Symptome bei Aufnahme	Tod während des stationären Aufenthalts (n= 13)
Synkope	1 (7,7 %)
Präsynkope	0 (0,0 %)
Beinschwellung	0 (0,0 %)
Schmerzen im Bein	0 (0,0 %)
Brustschmerz	2 (15,4 %)
Dyspnoe NYHA II	0 (0,0 %)
Dyspnoe NYHA III	2 (15,4 %)
Dyspnoe NYHA IV	1 (7,7 %)
Nicht näher bezeichnete Dyspnoe	5 (38,5 %)
Mittlere Herzfrequenz in bpm (IQR)	95,5 (85,5-112) (n=12)
Herzfrequenz \geq 110 bpm	4 (33,3 %) (n=12)
Mittlerer systolischer Blutdruck in mmHg (IQR)	110,5 (69-144) (n=12)
Systolischer Blutdruck < 100 mmHg	5 (41,7 %) (n=12)
Systolischer Blutdruck < 90 mmHg	5 (41,7 %) (n=12)
CPR bei Aufnahme	7 (53,8 %)
SpO ₂ < 90 %	3 (60,0 %) (n=5)
NIV bei Aufnahme	3 (27,3 %) (n=11)
Invasive mechanische Ventilation bei Aufnahme	3 (27,3 %) (n=11)
EKG SIQIII	0 (0,0 %) (n=7)
EKG kompletter Rechtsschenkelblock	0 (0,0 %) (n=7)

Bildgebung bei Aufnahme	
CT bei Aufnahme	13 (100,0 %)
CT RV/LV > 1	7 (70,0 %) (n=10)
IVC-Kontrastmittelreflux	1 (16,7 %) (n=6)
Antikoagulation zum Zeitpunkt der Aufnahme	
Präklinische Thrombolyse	1 (7,7 %)
Dauerhafte antithrombotische Medikation: ASS	0 (0,0 %)
Dauerhafte antithrombotische Medikation: Clopidogrel	0 (0,0 %)
Laborparameter bei Aufnahme	
Mittleres Lactat mmol/l (IQR)	6 (4,6-10,3) (n=9)
Mittleres Hämoglobin in g/dl (IQR)	10,9 (10,2-13,2) (n=11)
Mittlere D-Dimere in mg/l (IQR)	29,15 (16,205-90,96) (n=7)
Mittlere GFR in ml/min (IQR)	43 (34,9-74) (n=9)
Erhöhte kardiale Biomarker	8 (100,0 %) (n=8)
Erhöhtes Troponin	6 (60,0 %) (n=10)
Erhöhtes BNP	5 (71,4 %) (n=7)

4.2.3 Risikoklassifikation nach ESC und sPESI

Die eingeschlossenen Patienten wurden basierend auf den zuvor in Kapitel 2.2 beschriebenen Kriterien nach dem ESC-Algorithmus 2019 sowie dem sPESI in Risikokategorien eingeteilt. Dabei erreichten 11 (84,6 %) Patienten einen Punktwert im sPESI ≥ 1 . Die Aufteilung nach der ESC-Klassifikation ist in Abbildung 13 dargestellt.

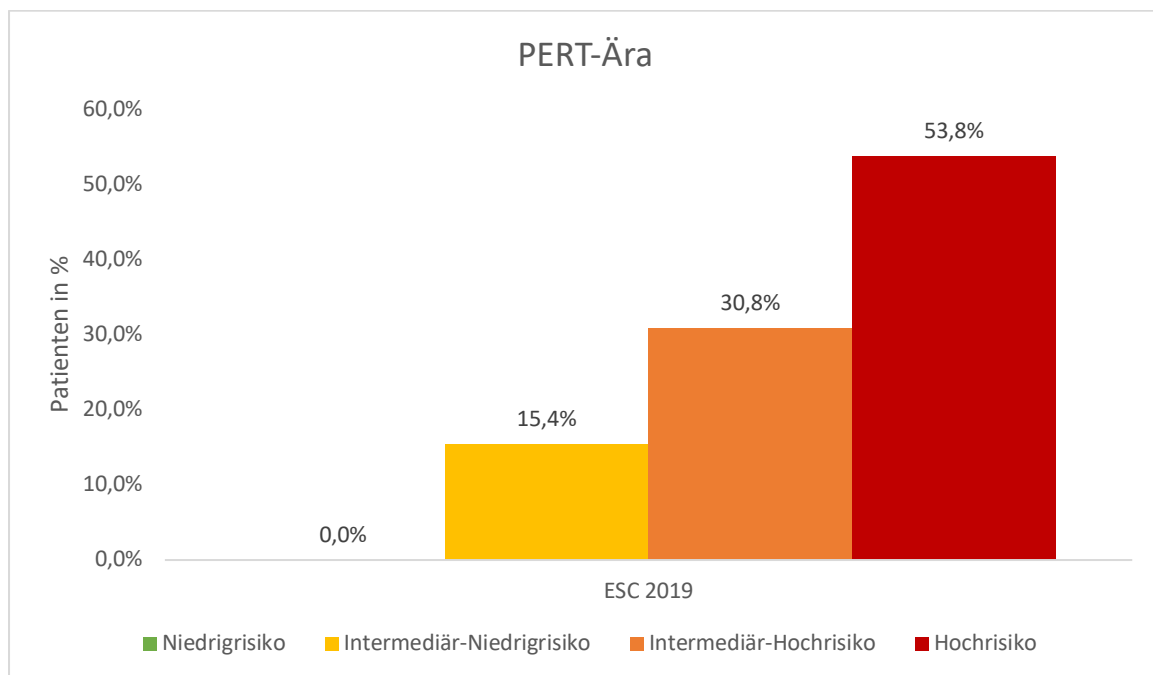


Abbildung 13: Risikostratifizierung der im Krankenhaus verstorbenen Patienten der PERT-Ära nach dem ESC-Algorithmus 2019

4.2.4 Charakteristika des PERT sowie die vom Expertenteam empfohlene Therapie

Wie bei den 88 Patienten der kompletten PERT-Kohorte wurden auch gesondert Daten hinsichtlich des erfolgten PERT bei jenen Patienten erfasst, welche im Verlauf ihres stationären Krankenhausaufenthaltes verstarben. Dabei wurden insbesondere der Ort des Erstkontaktes sowie die am PERT teilnehmenden Fachdisziplinen betrachtet. Der Ort, von dem aus das PERT aktiviert wurde und erstmalig auf den jeweiligen Patienten traf, ist nach seiner Häufigkeit in Abbildung 14 näher aufgeschlüsselt.

PERT - Ort des Erstkontaktes

■ Während Krankenhausaufenthalt verstorbene Patienten (n=13)

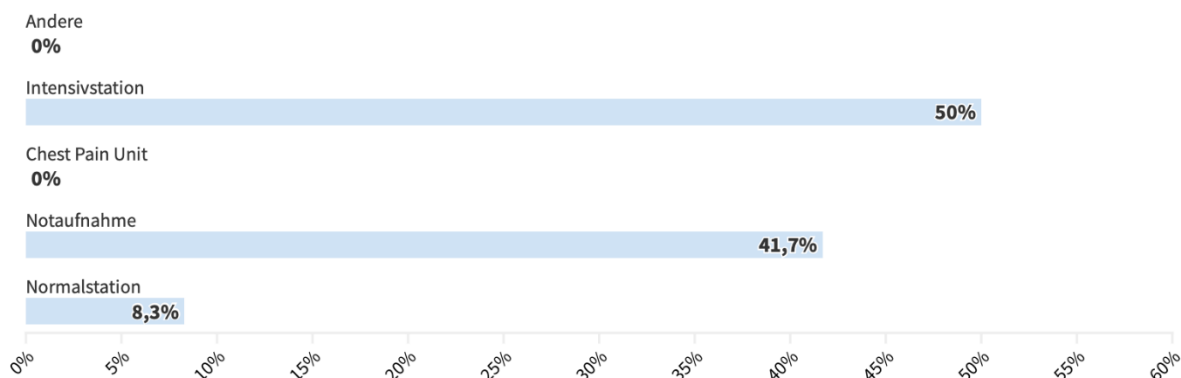


Abbildung 14: Ort des PERT-Erstkontaktes der im Krankenhaus verstorbenen Patienten

Die Disziplinen, welche an der multidisziplinären Fallbesprechung beteiligt waren, können den Abbildungen 15 sowie 16 entnommen werden. Hierbei konzentriert sich Abbildung 15 auf die in Kapitel 4.1.4 als „Kerndisziplinen“ definierten Fachrichtungen, während Abbildung 16 auch die Beteiligung weiterer Fachrichtungen darstellt.

Am PERT beteiligte Fachdisziplinen zum Zeitpunkt des Erstkontaktes

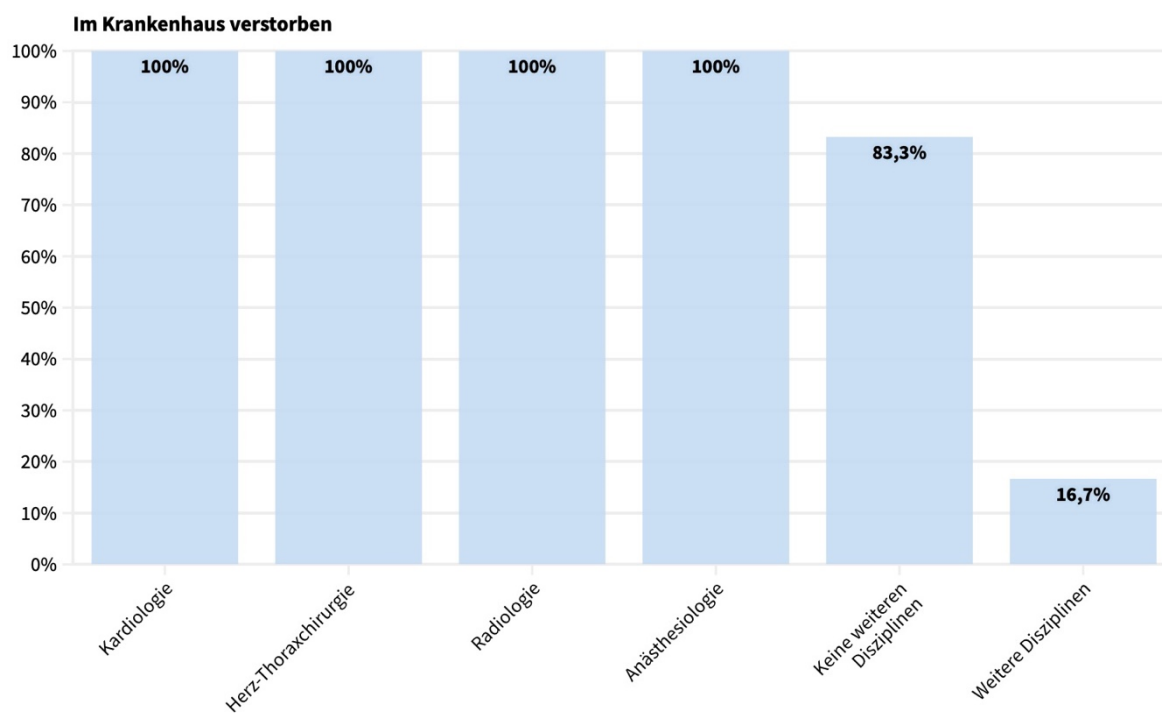


Abbildung 15: Am PERT beteiligte Fachdisziplinen zum Zeitpunkt des Erstkontaktes

Weitere am PERT beteiligte Fachdisziplinen zum Zeitpunkt des Erstkontaktes



Abbildung 16: Weitere am PERT beteiligte Fachdisziplinen zum Zeitpunkt des Erstkontaktes

Die Häufigkeit der jeweiligen Erstlinientherapie, welche vom PERT beschlossen wurde, wird in Abbildung 17 aufgezeigt.

Erstlinientherapie des PERT

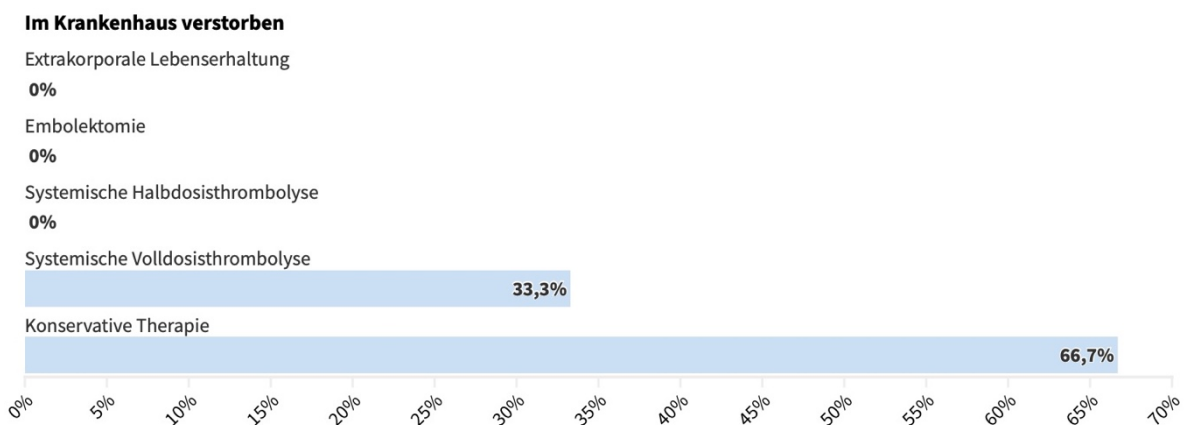


Abbildung 17: Initial vom PERT empfohlene Erstlinientherapie

4.2.5 Klinischer Verlauf

Der weitere klinische Verlauf nach Evaluierung durch das PERT jener 13 Patienten, welche während ihres stationären Krankenhausaufenthaltes verstarben, wurde ebenfalls dokumentiert. Die im Zuge dessen erhobenen Ergebnisse können Tabelle 13 entnommen werden. 10 (83,3 %; n=12) Patienten wurden auf Anraten des PERT zur weiteren stationären Behandlung auf eine Intensivstation aufgenommen. Die mittlere Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug 3,5 Tage (IQR 1,5-9,5; n=12). Bei 0 (0,0 %) Patienten persistierte die Lungenembolie trotz der vom PERT eingeleiteten Erstlinientherapie, sodass auch bei 0 (0,0 %) Patienten eine Zweitlinientherapie bei vermutlichen Therapieversagen der Erstlinientherapie eingeleitet wurde. Bei 11 (84,6 %) Patienten kamen Katecholamine zum Einsatz. Zur Sicherstellung einer ausreichenden Oxygenierung wurden 8 (61,5 %) Patienten intubiert und mechanisch beatmet. 12 (92,3 %) Patienten verstarben an direkten Folgen des erlittenen Lungenembolieereignisses. 1 (7,7 %) Patient verstarb aufgrund einer Blutung.

Tabelle 13: Weiterer klinischer Verlauf sowie währenddessen aufgetretene Komplikationen

Organisation des Krankenhausaufenthaltes	Tod während des stationären Aufenthalts (n= 13)
Aufnahme auf die Intensivstation	10 (83,3 %) (n=12)
Mittlere Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen (IQR)	3,5 (1,5-9,5) (n=12)
Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes	
Wiederkehrende LE	0 (0,0 %)
Persistierende LE	0 (0,0 %)
Zweitlinientherapie (Therapieversagen)	0 (0,0 %)
Pneumonie	4 (30,8 %)
Einsatz von Katecholaminen	11 (84,6 %)
Nicht-invasive Ventilation	2 (15,4 %)
Intubation	8 (61,5 %)
Ventilationsmodus: G5/ASV	2 (25,0 %) (n=8)
Ventilationsmodus: G5/DuoPAP	5 (62,5 %) (n=8)

Ergebnisse

Ventilationsmodus: Savina300/PC-BIPAP	1 (12,5 %) (n=8)
Ventilationsmodus: G5/PSIMV	0 (0,0 %) (n=8)
Schlaganfall	0 (0,0 %)
Paradoxe Embolie	1 (7,7 %)
CPR im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes	6 (100,0 %) (n=6)
Blutung: massives Blutungsereignis	1 (7,7 %)
Blutung: moderates Blutungsereignis	3 (23,1 %)
Todesursache während des Krankenhausaufenthaltes wegen des Lungenembolieereignisses	
Akutes Lungenembolie-Ereignis	12 (92,3 %)
Blutung	1 (7,7 %)

4.2.6 Mortalitätsassoziationen von Lungenemboliepatienten während des stationären Aufenthaltes

Zur Identifizierung von Variablen, die prognostisch mit dem Versterben eines Lungenemboliepatienten während seines stationären Krankenhausaufenthaltes assoziiert sind, wurden multivariable Regressionsanalysen durchgeführt. Die hierbei erhobenen, nach Alter und Geschlecht adjustierten Ergebnisse sind in Tabelle 14 dargestellt. Patienten, welche zuvor an einer vorausgegangenen Lungenembolie erkrankt waren, zeigten ein 5,17-fach erhöhtes Risiko (OR: 5,17; 95 % KI 1,10-24,36; $p=0,038$) für das Versterben während des Krankenhausaufenthaltes. Patienten, bei welchen anamnestisch eine CTEPH-Diagnose bekannt war, wiesen ein 11,25-fach erhöhtes Risiko (OR: 11,25; 95 % KI 1,12-113,19; $p=0,040$) für einen Tod während des stationären Aufenthaltes auf. Das Vorhandensein einer aktiven Malignität erhöhte dieses Risiko um das 5,07-Fache (OR: 5,07; 95 % KI 1,05-24,48; $p=0,043$). Ein bekanntes Vorhofflimmern erhöhte das Risiko des Versterbens 10,02-fach (OR: 10,02; 95 % KI 1,52-66,30; $p=0,017$). Patienten, welche zum Zeitpunkt des Lungenembolieereignisses an einer chronischen Nierenerkrankung litten, hatten ein 1,64-fach erhöhtes Risiko (OR: 1,64; 95 % KI 1,00-2,63; $p=0,048$) zu versterben. Patienten, die sich bei der Aufnahme mit einem systolischen Blutdruck < 90 mmHg präsentierten, hatten ein 46,66-fach erhöhtes Risiko (OR: 46,66; 95 % KI: 4,49-485,13; $p=0,001$) für ein Versterben im Krankenhaus. Die Notwendigkeit einer CPR zum Zeitpunkt der Aufnahme erhöhte dieses Risiko 190,64-fach (OR: 190,64; 95 % KI 11,38-undefiniert; $p<0,001$). Auch diagnostische

Befunde beeinflussten das Risiko, während des Krankenhausaufenthaltes zu versterben. So erhöhte sich eben dieses Risiko 12,4-fach (OR: 12,40; 95 % KI 0,84-184,0; $p=0,067$), wenn sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein frei flottierender Thrombus in der echokardiographischen Funktionsdiagnostik darstellte. Bestimmte während des klinischen Verlaufs auftretende Ereignisse zeigten ebenfalls Assoziationen mit einem erhöhten Risiko für ein Versterben. So erhöhte sich dieses Risiko um das 38,12-Fache (OR: 38,13; 95 % KI 6,41-226,95; $p<0,001$), wenn der Patient zu einem beliebigen Zeitpunkt während seines Krankenhausaufenthaltes eines Einsatzes von Katecholaminen bedurfte. Auch bei der Notwendigkeit einer Intubation erhöhte sich das Risiko 10,21-fach (OR: 10,21; 95 % KI 2,76-37,74; $p<0,001$).

Tabelle 14: Assoziation von Parametern bezogen auf die Mortalität bei Patienten mit einer akuten Lungenembolie

	OR (95 % KI)	P-Wert
Alter über 80	0,70 (0,14-3,58)	0,665
Geschlecht (männlich)	1,17 (0,36-3,84)	0,794
Risikofaktoren für TVT und Komorbiditäten		
Vorausgegangene LE	5,17 (1,10-24,36)	0,038
Vorausgegangene TVT	2,71 (0,58-12,65)	0,204
Vorausgegangene CTEPH-Diagnose	11,25 (1,12-113,19)	0,040
Kürzlich stattgehabte Hospitalisierung	1,37 (0,30-6,24)	0,686
Kürzlich stattgehabte Operation	1,14 (0,21-6,17)	0,883
Kürzlich stattgehabte Immobilisierung	1,27 (0,29-5,67)	0,753
Kürzlich stattgehabte Reise	0,0 (0,0-)	0,999
Kürzlich stattgehabte SARS-CoV-2-Infektion	0,0 (0,0-)	1,000
Schwangerschaft oder Postpartalphase	0,0 (0,0-)	0,999
Aktive Malignität	5,07 (1,05-24,48)	0,043
HFrEF	0,0 (0,0-)	0,999
HFpEF	0,22 (0,03-1,85)	0,164

Ergebnisse

Chronische Lungenerkrankung	0,73 (0,18-2,98)	0,665
Vorhofflimmern	10,02 (1,52-66,30)	0,017
Diabetes mellitus Typ 2	1,19 (0,12-11,44)	0,883
Arterielle Hypertension	0,38 (0,08-1,82)	0,227
Koronare Herzkrankheit	0,0 (0,0-)	0,999
Chronische Nierenerkrankung	1,64 (1,00-2,66)	0,048

Klinische Befunde bei Aufnahme

Beinschwellung	0,0 (0,0-)	0,998
Brustschmerzen	0,52 (0,10-2,60)	0,422
Dyspnoe	0,84 (0,62-1,13)	0,263
Synkope	0,20 (0,03-1,58)	0,127
Herzfrequenz \geq 110 bpm	1,17 (0,30-4,54)	0,820
Systolischer Blutdruck < 100 mmHg	6,77 (1,59-28,83)	0,010
Systolischer Blutdruck < 90 mmHg	46,66 (4,49-485,13)	0,001
Schockparameter	41,30 (6,61-258,25)	<0,001
CPR bei Aufnahme	190,64 (11,38-3193,47)	<0,001
SpO2 unter 90 %	1,35 (0,20-9,26)	0,759
Präklinische Thrombolyse	3584,93 (0,0-)	1,0

Bildgebung bei Aufnahme

Positives D-Sign	126.350.702,20 (0,0-)	0,998
RVD in Echokardiographie	58.591.254,14 (0,0-)	0,998
RVD in Echokardiographie oder CT	0,44 (0,13-1,53)	0,195
Frei flottierender Thrombus	12,40 (0,84-184,00)	0,067

Laborwerte bei Aufnahme

Erhöhtes BNP	1,69 (0,28-10,33)	0,572
Erhöhte kardiale Biomarker	218.309.782,9 (0,0-)	0,999

Einteilung in Risikokategorien		
sPESI Punkte ≥ 1	2,74 (0,54-13,93)	0,244
ESC-Algorithmus 2019	8,48 (2,58-27,85)	<0,001
Therapie während des Krankenhausaufenthalts und unerwünschte Ereignisse		
Persistierende LE	0,0 (0,0-)	0,999
Zweitlinientherapie	0,0 (0,0-)	0,999
Pneumonie	0,85 (0,24-3,07)	0,808
Einsatz von Katecholaminen	38,13 (6,41-226,95)	<0,001
Nicht-invasive Ventilation	1,58 (0,29-8,50)	0,596
Intubation	10,21 (2,76-37,74)	<0,001
Schlaganfall	0,0 (0,0-)	0,999
Paradoxe Embolie	3,11 (0,26-37,57)	0,373
Blutungsereignis	3,09 (1,29-7,37)	0,011
CPR nach Erstlinientherapie	1,778E+10 (0,0-)	1,0

Abkürzungen: OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall

4.3 Vergleich der Patientenkollektive der PERT- und der Prä-PERT-Ära

Um den Effekt beurteilen zu können, welchen die Etablierung eines PERT an der Universitätsmedizin auf das Management und Outcome von Patienten mit einer akuten Lungenembolie hatte, wurden die Patientenkohorten der PERT-Ära und der Prä-PERT-Ära miteinander verglichen. Sowohl aus der PERT-Ära als auch aus der Prä-PERT-Ära wurden jeweils 88 Patienten in die statistischen Analysen eingeschlossen, sodass sich eine insgesamt 176 Patienten umfassende Kohorte ergab. Baseline-Charakteristika, zugeführte Therapien sowie klinischer Verlauf wurden für das gesamte Kollektiv dokumentiert und die Ergebnisse sind analog zu jenen Ergebnissen der PERT-Kohorte aus dem Kapitel 4.2.1 in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Gepoolte Ergebnisse aller Patienten der PERT- und Prä-PERT-Ära

Baseline-Charakteristika	Alle Patienten der PERT- und Prä-PERT- Ära (n=176)
Geschlecht (männlich)	89 (50,6 %)
Mittleres Alter (IQR)	67 (58-77)
Alter über 80	26 (14,8 %)
Risikofaktoren für TVT und Komorbiditäten	
Vorausgegangene LE	19 (11,4 %) (n=167)
Vorausgegangene TVT	23 (13,8 %) (n=167)
Vorausgegangene CTEPH-Diagnose	5 (3,0 %) (n=167)
Kürzlich stattgehabte Hospitalisierung	78 (46,4 %) (n=168)
Kürzlich stattgehabte Operation	65 (38,7 %) (n=168)
Kürzlich stattgehabte Immobilisierung	78 (46,4 %) (n=168)
Kürzlich stattgehabte Reise	8 (4,8 %) (n=168)
Kürzlich stattgehabte SARS-CoV-2-Infektion	1 (0,6 %) (n=168)
Schwangerschaft oder Postpartalphase	3 (1,8 %) (n=168)
Aktive Malignität	46 (27,2 %) (n=169)
Keine HF _r EF (LVEF > 50 %)	154 (93,9 %) (n=164)
Herzinsuffizienz mit milde reduzierter Ejektionsfraktion (HF _m EF): LVEF 41-49 %	5 (3,0 %) (n=164)
Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HF _r EF): LVEF ≤ 40 %	5 (3,0 %) (n=164)
COPD	11 (6,6 %) (n=167)
Asthma	3 (1,8 %) (n=167)
Atelektasen	1 (0,6 %) (n=167)
Interstitielle Lungenfibrose	1 (0,6 %) (n=167)

Ergebnisse

Vorhofflimmern	24 (14,3 %) (n=168)
Diabetes mellitus Typ 2	19 (11,2 %) (n=169)
Arterielle Hypertension	103 (59,9 %) (n=172)
Koronare Herzkrankheit	27 (16,1 %) (n=168)
Chronische kardiale oder pulmonale Erkrankung	45 (25,6 %)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	4 (2,4 %) (n=167)
Hormonersatztherapie oder Kontrazeptiva	2 (1,2 %) (n=167)
CKD mit GFR \geq 90 ml/min/1,73 m ²	1 (0,6 %) (n=162)
CKD mit GFR 30-59 ml/min/1,73 m ²	3 (1,9 %) (n=162)
CKD mit GFR 15-29 ml/min/1,73 m ²	1 (0,6 %) (n=162)
CKD mit GFR 15 ml/min/1,73 m ²	6 (3,7 %) (n=162)
Lebererkrankung Child C	2 (1,2 %) (n=166)
Negatives Thrombophiliescreening	26 (15,3 %) (n=170)
Positives Thrombophiliescreening	13 (7,6 %) (n=170)
Kein Thrombophiliescreening	131 (77,1 %) (n=170)
Positive Blutungsanamnese	13 (7,8 %) (n=167)
Symptomatische Blutung in kritischem Bereich oder Organ	9 (5,4 %) (n=167)
Blutung, die einen Abfall der Hämoglobin-Konzentration um 20 g/l (1,24 mmol/l) oder mehr verursacht, oder die Transfusion von zwei oder mehr Einheiten von Vollblut oder Erythrozyten erfordert	4 (2,4 %) (n=167)
Schilddüsenerkrankung	34 (20,1 %) (n=169)
Symptome bei Aufnahme	
Synkope	32 (19,2 %) (n=167)
Präsynkope	2 (1,2 %) (n=167)
Brustschmerz	33 (19,5 %) (n=169)
Dyspnoe NYHA I	1 (0,6 %) (n=172)
Dyspnoe NYHA II	9 (5,2 %) (n=172)

Ergebnisse

Dyspnoe NYHA III	24 (14,0 %) (n=172)
Dyspnoe NYHA IV	24 (14,0 %) (n=172)
Nicht näher bezeichnete Dyspnoe	74 (43,0 %) (n=172)
Klinische Befunde bei Aufnahme	
Mittlere Herzfrequenz in bpm (IQR)	96 (87-102)
Herzfrequenz \geq 110 bpm	49 (32,5 %) (n=151)
Mittlerer systolischer Blutdruck in mmHg (IQR)	109 (106-112)
Systolischer Blutdruck < 100 mmHg	23 (15,5 %) (n=148)
Systolischer Blutdruck < 90 mmHg	12 (8,2 %) (n=147)
CPR bei Aufnahme	20 (12,2 %) (n=164)
SpO ₂ < 90 %	36 (56,3 %) (n=64)
NIV bei Aufnahme	12 (7,4 %)
Invasive mechanische Ventilation bei Aufnahme	18 (11,0 %) (n=163)
EKG SIQIII	22 (18,5 %) (n=119)
EKG kompletter Rechtsschenkelblock	14 (11,9 %) (n=118)
Bildgebung bei Aufnahme	
CT bei Aufnahme	163 (93,1 %) (n=175)
CT RV/LV > 1	106 (75,2 %) (n=141)
IVC-Kontrastmittelreflux	55 (51,9 %) (n=106)
Echokardiographie durchgeführt	123 (70,3 %) (n=175)
Mittleres RV/LV-Verhältnis in Echokardiographie (IQR)	1,02 (1,00-1,05)
Echokardiographie RV/LV > 1	11 (73,3 %) (n=15)
Antikoagulation zum Zeitpunkt der Aufnahme	
Präklinische Thrombolyse	2 (2,2 %) (n=89)
Dauerhafte antithrombotische Medikation: ASS	33 (20,0 %) (n=165)
Dauerhafte antithrombotische Medikation: Clopidogrel	1 (0,6 %) (n=165)

Laborparameter bei Aufnahme	
Mittleres Lactat in mmol/l (IQR)	2,0 (1,1-3,4) (n=111)
Mittleres Hämoglobin in g/dl (IQR)	12,2 (10,9-14,2) (n=85)
Mittlere D-Dimere in mg/l (IQR)	2300 (1400-2900)
Mittlere GFR in ml/min (IQR)	56 (52-59)
Erhöhte kardiale Biomarker	125 (89,3 %) (n=140)
Erhöhtes Troponin	34 (52,3 %) (n=65)
Erhöhtes BNP	72 (65,5 %) (n=110)
Einteilung in Risikokategorien	
sPESI Punkte \geq 1	132 (75,0 %)
ESC-Algorithmus 2019: Niedriges Risiko	4 (2,3 %)
ESC-Algorithmus 2019: Intermediär-niedriges Risiko	86 (48,9 %)
ESC-Algorithmus 2019: Intermediär-hohes Risiko	60 (34,1 %)
ESC-Algorithmus 2019: Hohes Risiko	26 (14,8 %)
Therapie im Krankenhaus	
Rescue Reperfusion: Systemische Volldosisthrombolyse	19 (11,0 %) (n=172)
Rescue Reperfusion: Systemische Halbdosisthrombolyse	1 (0,6 %) (n=172)
Rescue Reperfusion: Lokale Thrombektomie	7 (4,1 %) (n=172)
Rescue Reperfusion: Thrombektomie	8 (4,7 %) (n=172)
Katheter-gestützte Therapie	1 (0,6 %) (n=172)
Konservative Heparintherapie	173 (98,3 %)
Mittlere Dauer des Krankenhausaufenthaltes in Tagen (IQR)	11 (7-20) (n=170)
Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes	
Wiederkehrende LE	4 (2,3 %) (n=172)
Persistierende LE	6 (3,5 %) (n=172)
Zweitlinientherapie (Therapieversagen)	5 (2,9 %) (n=172)

Ergebnisse

Pneumonie	72 (41,9 %) (n=172)
Einsatz von Katecholaminen	62 (35,8 %) (n=173)
Nicht-invasive Ventilation	25 (14,4 %) (n=174)
Intubation	46 (26,4 %) (n=174)
Ventilationsmodus: G5/ASV	4 (9,3 %) (n=43)
Ventilationsmodus: G5/DuoPAP	35 (81,4 %) (n=43)
Ventilationsmodus: Savina300/PC-BIPAP	1 (2,3 %) (n=43)
Ventilationsmodus: G5/PSIMV	2 (4,7 %) (n=43)
Ventilationsmodus: G5/Spont	1 (2,3 %) (n=43)
Schlaganfall	12 (6,9 %) (n=174)
Paradoxe Embolie	7 (4,1 %) (n=172)
CPR im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes	16 (15,1 %) (n=106)
Blutung: massives Blutungsereignis	13 (7,5 %)
Blutung: moderates Blutungsereignis	16 (9,2 %) (n=174)

Todesursache während des initialen Krankenhausaufenthaltes wegen der

Lungenemboliediagnose

Akutes Lungenembolieereignis	32 (16,7 %) (n=171)
Blutung	2 (1,2 %) (n=171)
Sepsis	2 (1,2 %) (n=171)
Andere Todesursachen	5 (2,9 %) (n=171)

4.3.1 Allgemeine Baseline-Charakteristika und Risikofaktoren

Die jeweils 88 Patienten der PERT- und Prä-PERT Kohorte wurden hinsichtlich ihrer Baseline-Charakteristika sowie Lungenembolie-assoziiertes Risikofaktoren miteinander verglichen. Die Ergebnisse dieses Vergleiches sind in Tabelle 16 dargestellt. Die Geschlechterverteilung der Patientenkollektive war vergleichbar (PERT-Ära 51,1 % versus Prä-PERT-Ära 50,0 %; $p=1,000$). Die PERT-Kohorte war verglichen mit der Prä-PERT-Kohorte älter (68,5 Jahre versus 67 Jahre; $p=0,652$). Des Weiteren waren der PERT-Kohorte mehr Patienten mit einem Alter über 80 Jahren angehörig (19,3 % versus 10,2 %; $p=0,136$). Patienten der PERT-Ära hatten häufiger eine bereits vorausgegangene Lungenembolie in ihrer Krankengeschichte als Patienten der Prä-PERT-Ära (17,3 % versus 5,8 %; $p=0,027$). Ebenfalls konnte bei Patienten der PERT-Ära anamnestisch öfter eine vorausgegangene TVT eruiert werden (17,3 % versus 10,5 %; $p=0,262$). Dies entspricht auch der Diagnose einer CTEPH, welche Patienten der PERT-Ära häufiger aufwiesen als jene der Prä-PERT-Ära (4,9 % versus 1,2 %; $p=0,200$). Hingegen litten Patienten des PERT-Kollektivs seltener an einer aktiven malignen Erkrankung als Patienten des Prä-PERT-Kollektivs (21,7 % versus 32,6 %; $p=0,123$).

Tabelle 16: Vergleich der Baseline-Charakteristika aller Patienten der PERT- und Prä-PERT-Kohorten

Baseline-Charakteristika	PERT (n=88)	Prä-PERT (n=88)	P-Wert
Geschlecht (männlich)	45 (51,1 %)	44 (50,0 %)	1,000
Mittleres Alter (IQR)	68,5 (58-79)	67 (56,5-77)	0,652
Alter über 80	17 (19,3 %)	9 (10,2 %)	0,136
Mittleres Gewicht in Kilogramm (IQR)	85 (72-100) (n=74)	80,5 (70-96)	0,049
Risikofaktoren für TVT und Komorbiditäten			
Vorausgegangene LE	14 (17,3 %) (n=81)	5 (5,8 %) (n=86)	0,027
Vorausgegangene TVT	14 (17,3 %) (n=81)	9 (10,5 %) (n=86)	0,262
Vorausgegangene CTEPH- Diagnose	4 (4,9 %) (n=81)	1 (1,2 %) (n=86)	0,200

Ergebnisse

Kürzlich stattgehabte Hospitalisierung	25 (30,5 %) (n=82)	53 (61,6 %) (n=86)	<0,001
Kürzlich stattgehabte Operation	18 (22,0 %) (n=82)	47 (54,7 %) (n=86)	<0,001
Kürzlich stattgehabte Immobilisierung	25 (30,5 %) (n=82)	83 (61,6 %) (n=86)	<0,001
Kürzlich stattgehabte Reise	3 (3,7 %) (n=82)	5 (5,8 %) (n=86)	0,720
Kürzlich stattgehabte SARS-CoV-2-Infektion	1 (1,2 %) (n=82)	0 (0,0 %) (n=86)	0,488
Schwangerschaft oder Postpartalphase	2 (2,4 %) (n=82)	1 (1,2 %) (n=86)	0,614
Aktive Malignität	18 (21,7 %) (n=83)	28 (32,6 %) (n=86)	0,123
Keine HFrEF (LVEF > 50 %)	78 (96,3 %) (n=81)	76 (91,6 %) (n=83)	0,240
Herzinsuffizienz mit milder reduzierter Ejektionsfraktion (HFmEF): LVEF 41-49 %	2 (2,5 %) (n=81)	3 (3,6 %) (n=83)	0,254
Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF): LVEF ≤ 40 %	1 (1,2 %) (n=81)	4 (4,8 %) (n=83)	0,040
COPD	6 (7,4 %) (n=81)	5 (5,8 %) (n=86)	0,124
Asthma	2 (2,5 %) (n=81)	1 (1,2 %) (n=86)	0,087
Atelektasen	1 (1,2 %) (n=81)	0 (0,0 %) (n=86)	0,540
Interstitielle Lungenerkrankung	1 (1,2 %) (n=81)	0 (0,0 %) (n=86)	0,540
Vorhofflimmern	8 (9,8 %) (n=82)	16 (18,6 %) (n=86)	0,124
Diabetes mellitus Typ 2	9 (11,0 %) (n=82)	10 (11,5 %) (n=87)	1,000
Arterielle Hypertension	58 (68,2 %) (n=85)	45 (51,7 %) (n=87)	0,030
Koronare Herzkrankheit	12 (14,6 %) (n=82)	15 (17,4 %) (n=86)	0,678
Chronische kardiale oder pulmonale Erkrankung	21 (23,9 %)	24 (27,3 %)	0,730

Ergebnisse

Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1 (1,2 %) (n=81)	3 (3,5 %) (n=86)	0,621
Hormonersatztherapie oder Kontrazeptiva	2 (2,5 %) (n=81)	0 (0,0 %) (n=86)	0,234
CKD mit GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ²	1 (1,2 %) (n=82)	0 (0,0 %) (n=80)	0,540
CKD mit GFR 30-59 ml/min/1,73 m ²	1 (1,2 %) (n=82)	2 (2,5 %) (n=80)	0,540
CKD mit GFR 15-29 ml/min/1,73 m ²	0 (0,0 %) (n=82)	1 (1,3 %) (n=80)	0,356
CKD mit GFR 15 ml/min/1,73 m ²	3 (3,7 %) (n=82)	3 (3,8 %) (n=80)	0,797
Lebererkrankung Child C	1 (1,2 %) (n=81)	1 (1,2 %) (n=85)	1,000
Kein Thrombophiliescreening	55 (65,5 %) (n=84)	76 (88,4 %) (n=86)	0,044
Positive Blutungsanamnese	2 (2,5 %) (n=81)	11 (12,8 %) (n=86)	0,018
Symptomatische Blutung in kritischem Bereich oder Organ	2 (2,5 %) (n=81)	7 (8,1 %) (n=86)	0,167
Blutung, die einen Abfall der Hämoglobin-Konzentration um 20 g/l (1,24 mmol/l) oder mehr verursacht, oder die Transfusion von zwei oder mehr Einheiten von Vollblut oder Erythrozyten erfordert	0 (0,0 %) (n=81)	4 (4,7 %) (n=86)	0,035
Schilddüsenerkrankung	20 (24,1 %) (n=83)	14 (16,3 %) (n=86)	0,251

4.3.2 Klinische Präsentation, Bildgebung und Laborparameter

Die PERT- und Prä-PERT-Kollektive wurden miteinander darüber hinaus hinsichtlich ihrer klinischen Präsentation sowie der bildgebenden, funktionsdiagnostischen und laborchemischen Befunde verglichen. Im Folgenden zeigt Tabelle 17 die Ergebnisse dieses Vergleiches. Zum Zeitpunkt der Aufnahme präsentierten sich Patienten der PERT-Ära häufiger mit einer Synkope als Patienten der Prä-PERT-Ära (24,1 % versus 14,3 %, $p=0.048$). Während die Patienten des PERT-Kollektivs häufiger eine Dyspnoe der Kategorie NYHA III aufwiesen (16,3 % versus 11,6 %; $p=0.232$), zeigten sie genauso häufig eine Dyspnoe der Kategorie NYHA IV wie vergleichbare Patienten der Prä-PERT-Kohorte (14,0 % versus 14,0 %; $p=0.670$). Bei Patienten der PERT-Gruppe konnte seltener eine Herzfrequenz ≥ 110 bpm gemessen werden als bei Patienten der Prä-PERT-Gruppe (28,8 % versus 36,6 %; $p=0.384$). Sowohl die eingeschlossenen Patienten des PERT-Kollektivs als auch diejenigen des Prä-PERT-Kollektivs präsentierten sich vergleichbar oft mit einem systolischen Blutdruck < 100 mmHg (15,6 % versus 15,5 %; $p=1,000$). Auch die Anzahl derjenigen Patienten, bei denen ein systolischer Blutdruck < 90 mmHg gemessen wurde, war in der PERT-Gruppe verglichen mit der Prä-PERT-Gruppe ähnlich (7,9 % versus 8,5 %; $p=1,000$). Hingegen erforderten Patienten des PERT-Kollektivs seltener die Durchführung einer CPR zum Zeitpunkt der Aufnahme als die Patienten der Prä-PERT-Kohorte (9,8 % versus 14,6 %; $p=0,475$). Eine vergleichbare Anzahl an Patienten der PERT- sowie der Prä-PERT-Gruppe zeigte sich bei ihrer Aufnahme mit einer Sauerstoffsättigung < 90 % (55,3 % versus 58,8 %; $p=1,000$). Während die Patienten der PERT-Gruppe und der Prä-PERT-Kohorte vergleichbar häufig zum Zeitpunkt der Aufnahme einer NIV bedurften (7,6 % versus 7,1 %; $p=0.778$), kam bei den Patienten der PERT-Ära zum Zeitpunkt der Aufnahme die invasive mechanische Ventilation seltener zum Einsatz (8,9 % versus 13,1 %; $p=0.378$). Bei Patienten der PERT-Kohorte konnte in einer zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme durchgeführten CT häufiger ein Verhältnis vom rechten zum linken Ventrikel > 1 gemessen werden (84,9 % versus 64,7 %; $p=0,006$). Ebenfalls zeigten sie häufiger ein Verhältnis des rechten zum linken Ventrikel > 1 in der echokardiographischen Untersuchung (76,9 % versus 50,0 %; $p=0,476$). Bei Patienten der PERT-Gruppe kam häufiger eine notärztlich eingeleitete präklinische Thrombolyse als therapeutische Maßnahme zum Einsatz (13,3 % versus 0,0 %; $p=0.036$). Die laborchemisch erhobenen Befunde beider Gruppen waren vergleichbar. So betrug das mittlere Lactat der PERT-Gruppe 1,7 mmol/l, während es in der Prä-PERT-Gruppe bei 2,3 mmol/l lag ($p=0,603$). Auch die GFR der Patienten der PERT-Kohorte entsprach in etwa den Werten der Prä-PERT-Kohorte (70,15 ml/min versus 73,0 ml/min; $p=0,589$). Erhöhte BNP-Spiegel fanden sich in der PERT-Gruppe ähnlich häufig wie in der Prä-PERT-Gruppe (65,6 % versus 65,3 %; $p=1,000$).

Tabelle 17: Symptome, klinische Präsentation, Bildgebung und Laborparameter bei Aufnahme der Patienten des PERT- und Prä-PERT-Kollektives

Symptome bei Aufnahme	PERT (n=88)	Prä-PERT (n=88)	P-Wert
Synkope	20 (24,1 %) (n=83)	12 (14,3 %) (n=84)	0,048
Präsynkope	2 (2,4 %) (n=83)	0 (0,0 %) (n=84)	0,566
Brustschmerz	20 (23,5 %) (n=85)	13 (15,5 %) (n=84)	0,244
Dyspnoe NYHA I	0 (0,0 %) (n=86)	1 (1,2 %) (n=86)	0,780
Dyspnoe NYHA II	8 (9,3 %) (n=86)	1 (1,2 %) (n=86)	0,020
Dyspnoe NYHA III	14 (16,3 %) (n=86)	10 (11,6 %) (n=86)	0,060
Dyspnoe NYHA IV	12 (14,0 %) (n=86)	12 (14,0 %) (n=86)	0,210
Mittlere Herzfrequenz in bpm (IQR)	95,5 (80-112) (n=80)	103 (87,5-116,5) (n=71)	0,207
Herzfrequenz \geq 110 bpm	23 (28,8 %) (n=80)	26 (36,6 %) (n=71)	0,384
Mittlerer systolischer Blutdruck in mmHg (IQR)	125 (114-151) (n=75)	122 (110,5-137) (n=71)	0,170
Systolischer Blutdruck < 100 mmHg	12 (15,6 %) (n=77)	11 (15,5 %) (n=71)	1,000
Systolischer Blutdruck < 90 mmHg	6 (7,9 %) (n=76)	6 (8,5 %) (n=71)	1,000
CPR bei Aufnahme	8 (9,8 %) (n=82)	12 (14,6 %) (n=82)	0,475
SpO ₂ < 90 %	26 (55,3 %) (n=47)	10 (58,8 %) (n=17)	1,000
NIV bei Aufnahme	6 (7,6 %)	6 (7,1 %)	0,450
Invasive mechanische Ventilation bei Aufnahme	7 (8,9 %) (n=79)	11 (13,1 %) (n=84)	0,180
EKG SIQIII	13 (20,3 %) (n=64)	9 (16,4 %) (n=55)	0,641
EKG kompletter Rechtsschenkelblock	7 (11,1 %) (n=63)	7 (12,7 %) (n=55)	0,478

Bildgebung bei Aufnahme			
CT bei Aufnahme	84 (95,5 %)	79 (90,8 %) (n=87)	0,248
CT RV/LV > 1	62 (84,9 %) (n=73)	44 (64,7 %) (n=68)	0,006
IVC-Kontrastmittelreflux	16 (42,1 %) (n=38)	39 (57,4 %) (n=68)	0,158
Echokardiographie durchgeführt	68 (78,2 %) (n=87)	55 (62,5 %)	0,031
Mittleres RV/LV-Verhältnis in Echokardiographie (IQR)	1,0741 (1,0-1,1379) (n=14)	1,2802 (0,9318-1,6286) (n=2)	0,817
Echokardiographie RV/LV > 1	10 (76,9 %) (n=13)	1 (50,0 %) (n=2)	0,476
Antikoagulation zum Zeitpunkt der Aufnahme			
Präklinische Thrombolyse	2 (13,3 %) (n=15)	0 (0,0 %) (n=74)	0,020
Dauerhafte antithrombotische Medikation: ASS	20 (22,7 %) (n=88)	13 (16,9 %) (n=77)	0,078
Dauerhafte antithrombotische Medikation: Clopidogrel	1 (1,1 %) (n=88)	0 (0,0 %) (n=77)	0,650
Laborparameter bei Aufnahme			
Mittleres Lactat in mmol/l (IQR)	1,7 (1,0-3,9) (n=49)	2,3 (1,1-3,3) (n=62)	0,603
Mittleres Hämoglobin in g/dl (IQR)	13,1 (11,6-14,7) (n=85)	11,2 (9,5-13) (n=83)	<0,001
Mittlere D-Dimere in mg/l (IQR)	14,940 (5,950- 22,300) (n=66)	7,505 (3,665-17,090) (n=48)	0,077
Mittlere GFR in ml/min (IQR)	70,15 (47,00-88,00) (n=78)	73,00 (45,50-88,00) (n=76)	0,589
Erhöhte kardiale Biomarker	66 (91,7 %) (n=72)	59 (86,8 %) (n=68)	0,418
Erhöhtes BNP	40 (65,6 %) (n=61)	32 (65,3 %) (n=49)	1,000

4.3.3 Therapie im Krankenhaus und weiterer klinischer Verlauf

Sowohl bei dem PERT- als auch dem Prä-PERT-Kollektiv wurden die Erstlinientherapie sowie der weitere klinische Verlauf einschließlich währenddessen auftretender Komplikationen dokumentiert. Die therapeutischen Maßnahmen werden in Abbildung 18 veranschaulicht. Der klinische Verlauf sowie in dieser Zeit aufgetretene Komplikationen können Tabelle 18 entnommen werden. Patienten der PERT-Kohorte wiesen eine kürzere mittlere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus auf als Patienten der Prä-PERT-Kohorte (9 Tage versus 13,5 Tage; $p=0,011$). Bei Patienten des PERT- und Prä-PERT-Kollektives kam es vergleichbar häufig zu einer Persistenz der Lungenembolie (3,5 % versus 3,4 %; $p=1,000$). Bei Patienten der PERT-Gruppe kam es geringfügig häufiger zu einem Einsatz einer Zweitlinientherapie bedingt durch ein Therapieversagen des initialen Therapieregimes (3,5 % versus 2,3 %; $p=0,680$). Patienten, die während der PERT-Ära behandelt wurden, erforderten verglichen mit Patienten der Prä-PERT-Gruppe deutlich seltener einen Einsatz von Katecholaminen (26,1 % versus 49,4 %; $p=0,046$). Ebenfalls kam es in der PERT-Gruppe seltener zu einer Intubation des Patienten (20,7 % versus 32,2 %; $p=0,121$). Darüber hinaus war die Gesamtmortalität in der PERT-Kohorte niedriger als die in der Prä-PERT-Kohorte (14,8 % versus 31,8 %; $p=0,012$). Die absoluten Häufigkeiten der hierbei zugrundeliegenden Todesursachen sind in Abbildung 19 dargestellt.

Erstlinientherapie während des stationären Aufenthaltes

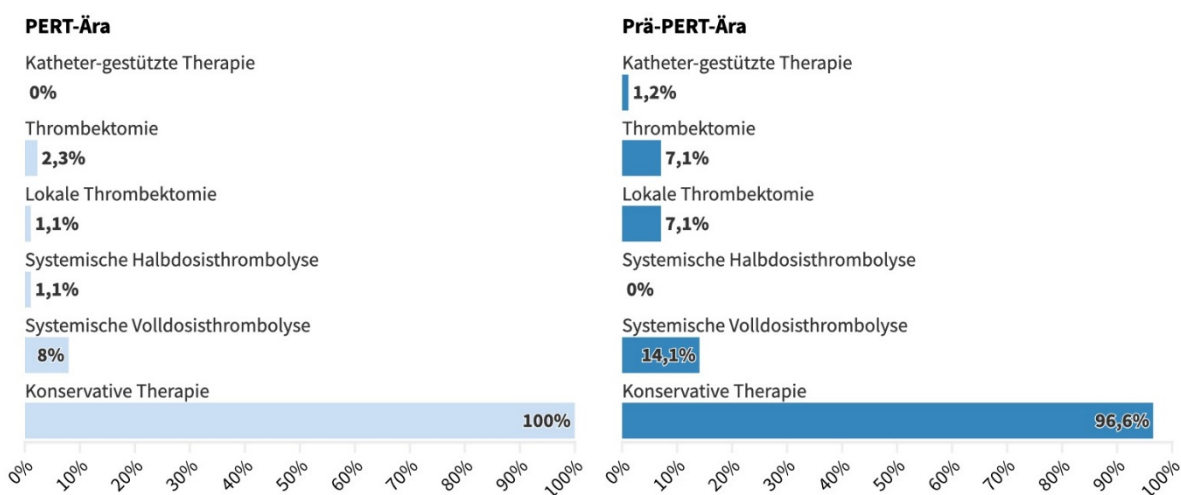


Abbildung 18: Erstlinientherapie der PERT- und Prä-PERT-Kohorten

Tabelle 18: Weiterer klinischer Verlauf sowie aufgetretene Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes der PERT- und Prä-PERT-Kohorten

Klinischer Verlauf	PERT (n=88)	Prä-PERT (n=88)	P-Wert
Mittlere Dauer des Krankenhausaufenthaltes (IQR)	9 (5-16) (n=82)	13,5 (9-26)	0,011
Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes			
Wiederkehrende LE	2 (2,4 %) (n=85)	2 (2,3 %) (n=87)	1,000
Persistierende LE	3 (3,5 %) (n=85)	3 (3,4 %) (n=87)	1,000
Zweitlinientherapie (Therapieversagen)	3 (3,5 %) (n=85)	2 (2,3 %) (n=87)	0,680
Pneumonie	29 (34,1 %) (n=85)	43 (49,4 %) (n=87)	0,046
Einsatz von Katecholaminen	23 (26,1 %)	39 (45,9 %) (n=85)	0,007
Nicht-invasive Ventilation	10 (11,4 %)	15 (17,4 %) (n=86)	0,285
Intubation	18 (20,7 %) (n=87)	28 (32,2 %) (n=87)	0,121
Ventilationsmodus: G5/ASV	4 (25,0 %) (n=16)	0 (0,0 %) (n=27)	0,043
Ventilationsmodus: G5/DuoPAP	10 (62,5 %) (n=16)	25 (92,6 %) (n=27)	0,056
Ventilationsmodus: Savina300/PC-BIPAP	1 (6,3%) (n=16)	0 (0,0 %) (n=27)	0,030
Ventilationsmodus: G5/PSIMV	1 (6,3 %) (n=16)	1 (3,7 %) (n=27)	0,349
Ventilationsmodus: G5/Spont	0 (0,0 %) (n=16)	1 (3,7 %) (n=27)	0,432
Schlaganfall	4 (4,6 %) (n=87)	8 (9,2 %) (n=87)	0,370
Paradoxe Embolie	3 (3,4 %) (n=87)	4 (4,7 %) (n=85)	0,718
CPR im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes	6 (31,6 %) (n=19)	10 (11,5 %) (n=87)	0,038

Blutung: massives Blutungsereignis	1 (1,1 %)	12 (13,8 %)	0,047
Blutung: moderates Blutungsereignis	6 (6,9 %) (n=87)	10 (11,5 %) (n=87)	0,198
Versterben während des Krankenhausaufenthaltes	13 (14,8 %)	28 (31,8 %)	0,012

Todesursache während des Krankenhausaufenthaltes

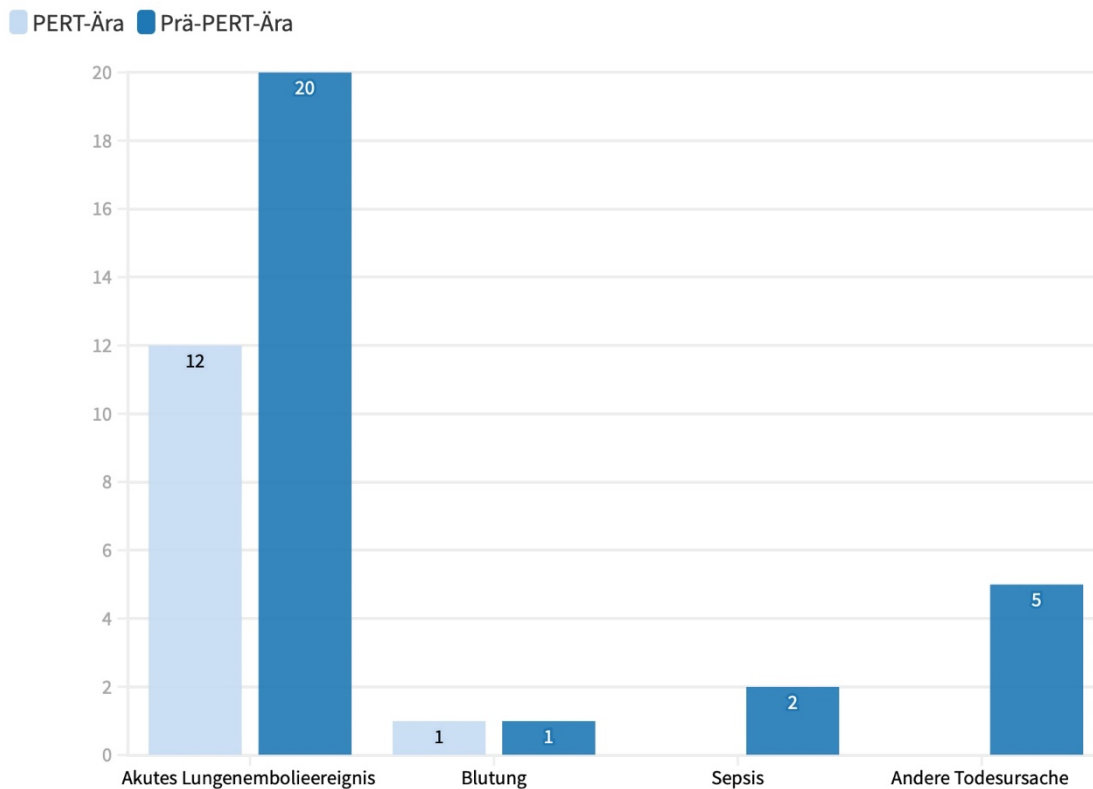


Abbildung 19: Absolute Häufigkeiten der dokumentierten Todesursachen

4.3.4 Risikostratifizierung der Patienten

Sowohl bei Patienten der PERT- als auch der Prä-PERT-Kohorte wurde eine Risikoeinschätzung des Schweregrades ihrer Lungenembolie durchgeführt. Dies erfolgte einerseits mithilfe des sPESI und andererseits anhand aktueller Kriterien der ESC aus dem Jahr 2019. Die Einteilung in Risikokategorien ist in den Abbildung 20 und 21 dargestellt.

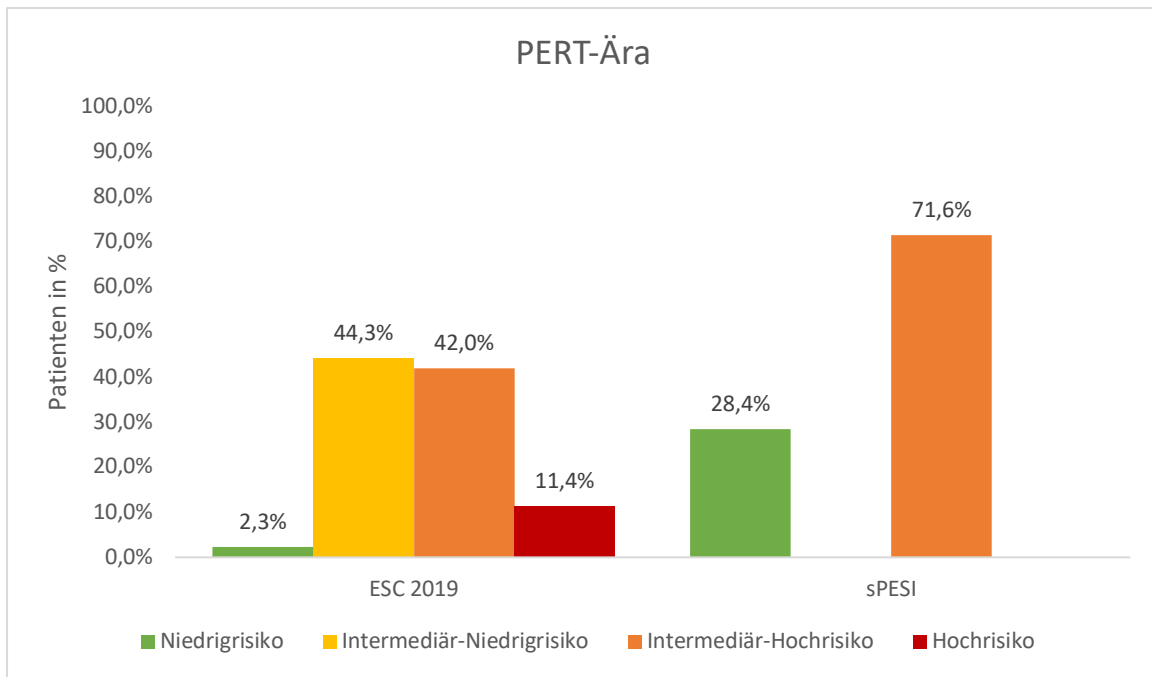


Abbildung 20: Risikostratifizierung der Patienten der PERT-Kohorte anhand des sPESI und des ESC-Algorithmus

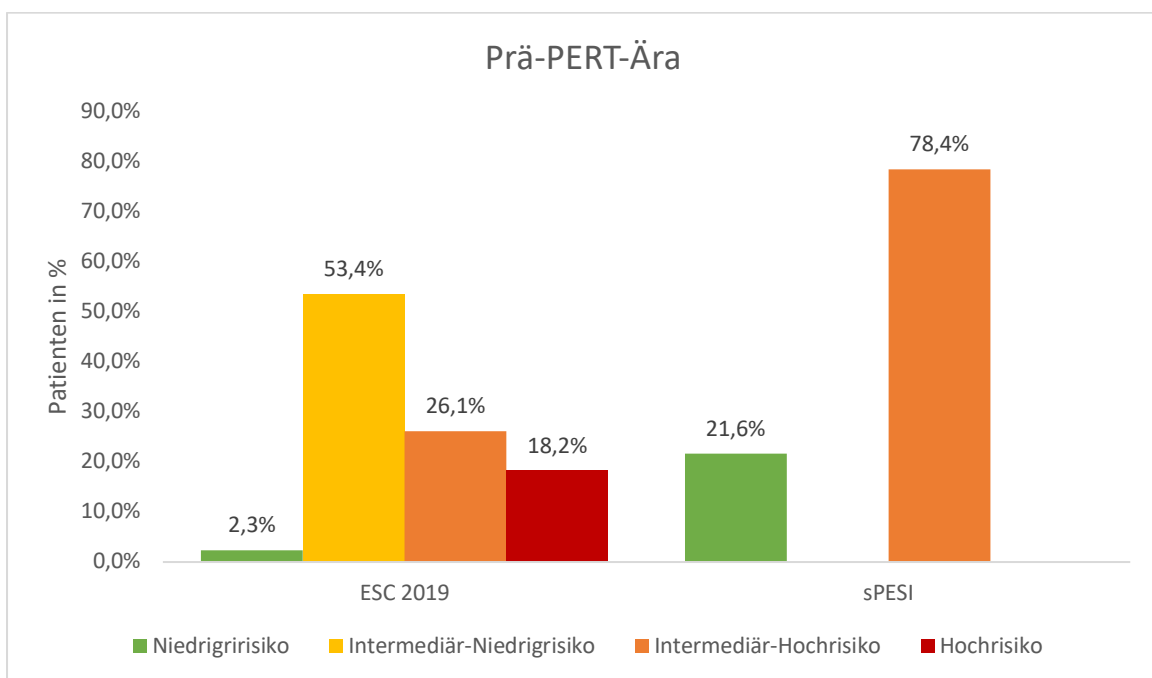


Abbildung 21: Risikostratifizierung der Patienten der Prä-PERT-Kohorte anhand des sPESI und des ESC-Algorithmus

Darüber hinaus wurde getrennt nach den jeweiligen Risikogruppen analysiert, wie häufig es zu unerwünschten Ereignissen innerhalb der ersten 30 Tage nach Auftreten des akuten Lungenembolieereignisses kam. Die Ergebnisse dieser Analyse werden sowohl für die PERT- als auch die Prä-PERT-Kohorte in den Abbildungen 22 und 23 zusammengefasst.

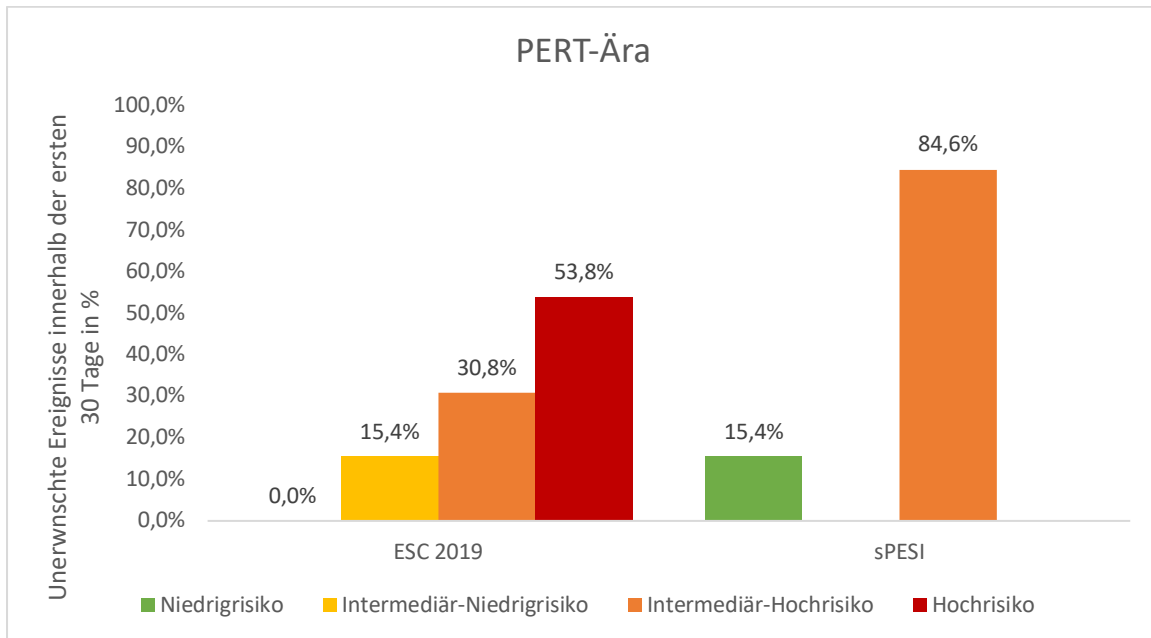


Abbildung 22: Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse aufgeteilt nach Risikokategorie innerhalb der ersten 30 Tage nach Lungenembolieereignis im PERT-Kollektiv

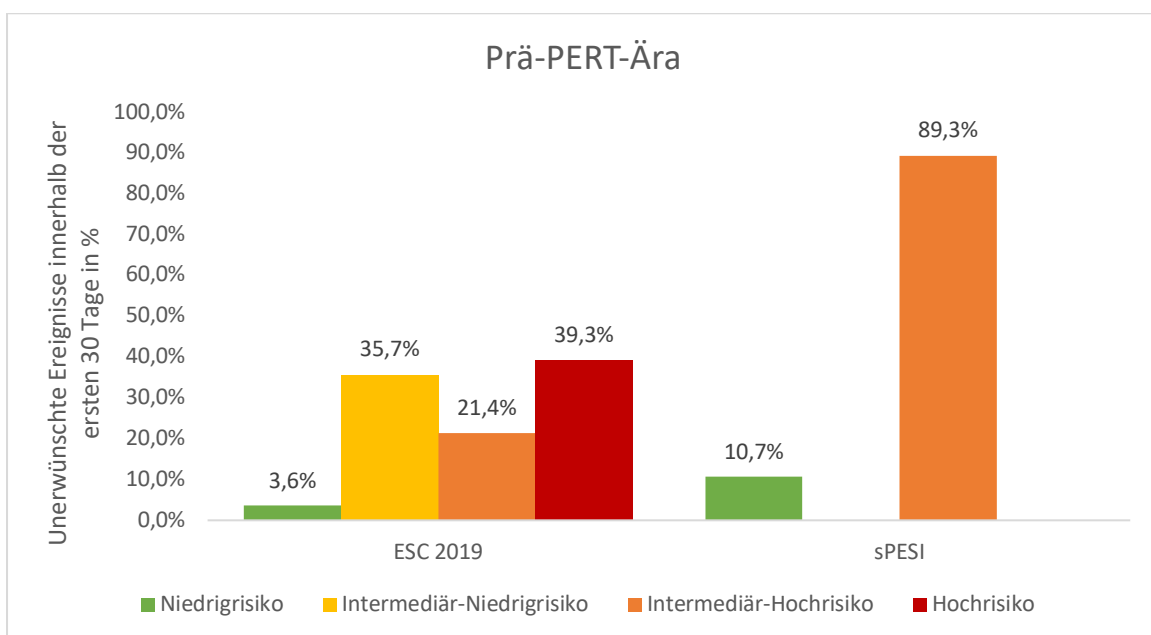


Abbildung 23: Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse aufgeteilt nach Risikokategorie innerhalb der ersten 30 Tage nach Lungenembolieereignis im Prä-PERT-Kollektiv

4.3.5 Auswirkungen der Implementierung eines PERT an der Universitätsmedizin Mainz auf die Mortalitätsrate

Schließlich wurde untersucht, welche Auswirkungen die Implementierung eines PERT an der Universitätsmedizin Mainz auf die Mortalitätsrate von Patienten mit einer akuten Lungenembolie hat. Zunächst wurden hierfür univariable Regressionsanalysen durchgeführt. Diese ergaben, dass Patienten, welche im multidisziplinären Ansatz besprochen und im Anschluss entsprechend der Empfehlungen des PERT therapiert wurden, ein geringeres Mortalitätsrisiko hatten (OR 0,371; 95 % KI 0,177- 0,77; $p=0,009$) als solche Patienten, die vor Implementierung des PERT behandelt wurden. Um die Patientengruppe genauer zu definieren, wurde diese nach verschiedenen relevanten Parametern adjustiert. Hierbei zeigte eine multivariable, alters- und geschlechtsadjustierte Regressionsanalyse ebenfalls, dass die Behandlung im Rahmen des PERT mit einem niedrigeren Risiko des Versterbens assoziiert war (OR 0,367; 95 % KI 0,175-0,773; $p=0,008$). Auch das weitere adjustieren nach Alter, Geschlecht und Aufnahme auf einer Intensivstation sowie nach der Risikostratifikation basierend auf dem ESC-Algorithmus aus dem Jahr 2019 und sPESI bestätigt den Trend, dass eine Behandlung im PERT das Mortalitätsrisiko des einzelnen Patienten reduzierte (OR: 0,359; 95 % KI 0,149-0,865, $p=0,022$). Darüber hinaus wurde der Einfluss der Etablierung eines PERT mit der Lungenembolie-assoziierten Mortalität analysiert. Eine univariable Regressionsanalyse ergab hierbei hinsichtlich einer Therapie im multidisziplinären PERT eine Odds Ratio von 0,537 (95 % KI 0,244-1,179; $p=0,121$), einen Lungenembolie-assoziierten Tod zu erleiden. Zusätzlich wurde die Patientengruppe mit dem Ziel einer genaueren Definition nach verschiedenen, relevanten Parametern adjustiert. Hierbei ergab eine multivariable Regressionsanalyse, welche nach Alter, Geschlecht, Aufnahme auf einer Intensivstation, Schockparametern sowie der Einteilung der Patienten in Risikokategorien nach dem ESC-Algorithmus aus dem Jahr 2019 und dem sPESI adjustiert wurde, hinsichtlich des Lungenembolie-assoziierten Versterbens eine Odds Ratio von 0,597 (95 % KI 0,220-1,520, $p=0,267$).

5 Diskussion

Um bei Patienten mit akuter Lungenembolie ein möglichst gutes Outcome zu erzielen, ist die Wahl einer für den individuellen Patienten optimalen Therapie essenziell. Vor dem Hintergrund der vielfältigen Therapieoptionen und komplexen Handlungsempfehlungen je nach Risikoprofil werden die Herausforderungen deutlich, welche sich daraus im klinischen Alltag ergeben können. Auch der rasante Fortschritt der Medizin sowie die Bereitstellung und Etablierung neuer und moderner, gleichzeitig aber auch technisch anspruchsvollerer Methoden erklären maßgeblich die hierdurch bedingte Notwendigkeit einer fundierten Einschätzung des Patienten und der folgenden Anpassung des Therapiekonzeptes. Naheliegend ist somit eine multidisziplinäre Zusammenarbeit, um Expertise und klinische Aspekte verschiedener Fachdisziplinen zugunsten einer optimalen Patientenversorgung zu vereinen. Dies wird durch die Etablierung des PERT ermöglicht. Neben dem Überwinden anfänglicher logistischer Herausforderungen bei der Implementierung stellt sich zusätzlich die Frage nach dem tatsächlichen Nutzen des Expertenteams für den Patienten, da das Vorgehen unweigerlich mit einem erhöhten Aufwand verbunden scheint. Auch die Ausgestaltung der genauen Modalitäten bietet vielfältige Möglichkeiten, sodass angefangen bei der Zusammensetzung des PERT über die Aktivierungskette bis hin zur Konsensfindung verschiedene Variationen denkbar sind. Trotz des gemeinsamen Ziels aller Institutionen mit einem PERT, die Patientenversorgung zu verbessern, gelingt dies in Hinblick auf Parameter wie Gesamtmortalität und Auftreten von Komplikationen unterschiedlich gut. Zudem zeigen sich Unterschiede in den vom PERT vorgeschlagenen Behandlungsstrategien. An der Universitätsmedizin Mainz zeigte sich nach Implementierung des PERT eine Abnahme invasiver Therapieoptionen wie der systemischen Thrombolyse oder chirurgischen Thrombektomien. Im Gegensatz hierzu verzeichnen die meisten anderen Zentren einen häufigeren Einsatz interventioneller Therapien. Ebenfalls kam es an der Universitätsmedizin Mainz seltener zum Auftreten von Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes und zu einer Senkung der Gesamtmortalität sowie der Lungenembolie-assoziierten Mortalität. Abweichend hiervon liegen unterschiedliche Ergebnisse bezogen auf die Mortalität und das Auftreten von Komplikationen im weiteren Verlauf vor. Während manche Untersuchungen im Einklang mit der vorliegenden Arbeit von einer Abnahme eben dieser berichten, können wiederum andere Studien keine Unterschiede verzeichnen. Umso deutlicher wird dadurch die Notwendigkeit einer näheren Betrachtung des PERT und der erbrachten Ergebnisse, welche im Nachfolgenden diskutiert und mit Erkenntnissen bisheriger Studien verglichen werden soll.

5.1 Vergleich: Prä-PERT-Ära und PERT-Ära an der Universitätsmedizin Mainz sowie in anderen Einrichtungen

5.1.1 Vergleich der Patientenpopulationen

5.1.1.1 Baseline-Charakteristika und Risikoklassifikation

5.1.1.1.1 Prä-PERT-Ära versus PERT-Ära an der Universitätsmedizin Mainz

Diese Studie vergleicht 88 Patienten und deren klinischen Verlauf vor Implementierung eines PERT an der Universitätsmedizin Mainz mit 88 Patienten, welche nach Etablierung des PERT in einem multidisziplinären Setting behandelt wurden. Die Zusammensetzung beider Kohorten war hierbei weitestgehend ähnlich. Zur besseren Vergleichbarkeit der Gruppen wurden bestehende Unterschiede bezogen auf Alter, Geschlecht und klinischem Erscheinungsbild durch ein Propensity Matching weitestgehend verringert. Das Durchschnittsalter in der PERT-Gruppe betrug 68,5 Jahre und in der Prä-PERT-Gruppe 67 Jahre ($p=0,651$). Der Anteil an Patienten, die älter als 80 waren, betrug in der PERT-Gruppe 17 Patienten und in der Prä-PERT-Gruppe 9 Patienten. Der Anteil an männlichen Patienten betrug in der PERT-Gruppe 51,1 % und in der Prä-PERT-Gruppe 50 % ($p=1,0$). In der PERT-Gruppe und in der Prä-PERT-Gruppe erhielten jeweils 2,3 % der Patienten die Diagnose einer Niedrigrisiko-Lungenembolie nach der ESC-Klassifikation von 2019. Der Anteil an Intermediär-Niedrigrisiko-Lungenembolien betrug 44,3 % in der PERT-Gruppe und 53,4 % in der Prä-PERT-Gruppe. In der PERT-Gruppe hatten 42,0 % der Patienten und in der Prä-PERT-Gruppe 26,1 % der Patienten eine Intermediär-Hochrisiko-Lungenembolie. Die Einteilung in die Gruppe der Hochrisiko-Lungenembolie erfolgte in der PERT-Kohorte bei 11,4 % und in der Prä-PERT-Kohorte bei 18,2 % aller Patienten.

Insgesamt war die Zusammensetzung der beiden Patientenkollektive somit vergleichbar, insbesondere hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung, Körpergröße und -gewicht. Ein möglicher Grund dafür kann in der Expertise des PERT liegen, auf welche die zuweisenden Ärzte bei älteren und somit dem Anschein nach komplexeren Patienten zurückgreifen wollten. Auch die prozentualen Anteile der unterschiedlichen Risikoklassen sind in den Gruppen ähnlich. Ein Unterschied besteht darin, dass die in der PERT-Ära behandelten Patienten häufiger der Intermediär-Hochrisiko-Kategorie angehörig waren als in der Prä-PERT-Ära. Hingegen waren in der Prä-PERT-Ära häufiger Patienten mit einer Hochrisiko-Lungenembolie vorzufinden. Es ist denkbar, dass die Ursache für diese Auffälligkeit auf die Datenerhebung zurückzuführen ist. In die statistischen Auswertungen der PERT-Ära flossen alle Patienten mit einer Lungenembolie, welche konsiliarisch vom PERT mitbetreut wurden, ein. Die Prä-PERT-Ära bestand hingegen ausschließlich aus auf der Intensivstation betreuten Patienten. Denkbar wäre deshalb, dass es sich bei diesen Patienten tendenziell um komplexere und kritischer kranke Patienten handelt, worauf der im Vergleich zur PERT-Ära höhere Anteil an Patienten

mit einer Hochrisiko-Lungenembolie hindeuten kann. Zudem fällt auf, dass die Intensivpatienten der Prä-PERT-Ära verglichen mit der PERT-Ära häufiger Grunderkrankungen aus dem chirurgischen Spektrum aufwiesen und somit postoperativ auf einer chirurgischen oder anästhesiologischen Intensivstation behandelt wurden, während Intensivpatienten der PERT-Ära überwiegend internistische Grunderkrankungen aufwiesen und somit auf der internistischen Intensivstation oder IMC behandelt wurden. Hierin kann ein Grund für die Unterschiede im Auftreten von Blutungskomplikationen zwischen den Kohorten liegen. Nichtsdestotrotz weist der überwiegende Einsatz des PERT bei Patienten mit einer Intermediär-Hochrisiko- sowie Hochrisiko-Lungenembolie auf eine adäquate Mobilisierung des Expertenteams hin, da das PERT ursprünglich zur Optimierung der Therapie eben dieser Patienten entwickelt wurde. Patienten mit einer Niedrigrisiko-Lungenembolie bedürfen in den meisten Fällen hingegen keiner Besprechung im Expertenteam und können entsprechend der Leitlinien konservativ und in vielen Fällen auch ambulant behandelt werden.

5.1.1.1.2 PERT-Ära an der Universitätsmedizin Mainz versus in anderen Einrichtungen

Das Durchschnittsalter der PERT-Kohorte in Mainz 68 Jahre. Damit war die Kohorte älter als andere untersuchte Gruppen. Das Durchschnittsalter in der Untersuchung von Annabathula et al. beispielsweise betrug 58,1 Jahre [147]. Araszkievicz et al. berichteten von einem Durchschnittsalter von 57,7 Jahren [213] und auch bei Carroll et al. lag das Durchschnittsalter bei 63,6 Jahren [209]. Multiple weitere Studien berichteten von Patienten mit einem niedrigeren Durchschnittsalter als in der Kohorte der Universitätsmedizin Mainz [8, 207, 208, 214-217]. Insgesamt betrug das Durchschnittsalter aller in der Metaanalyse Hobohm et al. im Rahmen ihrer Metaanalyse ausgewerteten Studien 60 Jahre und lag somit unter dem der PERT-Kohorte in Mainz [218]. Patientenkollektive mit einem ähnlichen Durchschnittsalter von 65 Jahren beschrieben hingegen Sławek-Szmyt et al sowie Sista et al. [9, 219].

Die Geschlechterverteilung in Mainz war ausgewogen. Die Patienten gehörten zu 51,1 % dem männlichen Geschlecht an. Ähnliche Verteilungen waren in anderen Studien vorzufinden. So waren beispielsweise in den Untersuchungen von Chaudhury et al. 52,1 % der Patienten und bei Myc et al 51,9 % männlich [206, 207]. Mehrere weitere Studien berichteten darüber hinaus von einer ausgewogenen Verteilung, bei der die Patienten geringfügig häufiger dem männlichen Geschlecht angehörig waren [8, 208, 214-216, 219]. Es existieren auch Studien, bei denen die Mehrheit der Patienten weiblich war, wie etwa 50,6 % bei Araszkievicz et al. und 53,9 % bei Carroll et al. [209, 213]. Ebenfalls berichteten Chopard et al. von einem Frauenanteil von 53,9 % [217]. Insgesamt waren die Schwankungen dennoch gering und die Fälle aufgetretener Lungenembolien verteilten sich gleichmäßig auf beide Geschlechter.

Das in unserer Studie betrachtete Patientenkollektiv ähnelte in seinen grundsätzlichen Eigenschaften überwiegend den Kollektiven, welche in anderen Studien ausgewertet wurden.

Dadurch ist die Vergleichbarkeit anhand dieser Daten gegeben und die weiteren, darauf aufbauenden Aspekte der jeweiligen Studien einschließlich ihrer Outcomes können gegeneinander abgewogen werden. Dennoch sollte beachtet werden, dass das Patientenkollektiv in Mainz ein höheres Durchschnittsalter als bisherige Studien aufwies, welches teilweise um bis zu zehn Jahre höher lag. Dessen Auswirkungen können zwar nicht zweifelsfrei benannt werden und somit bleibt unklar, inwiefern sich dieser Fund in den weiteren Ergebnissen widerspiegelt. Denkbar wäre jedoch beispielsweise, dass die PERT-Kohorte in Mainz aufgrund ihres erhöhten biologischen Alters vermehrt Risikofaktoren für eine Lungenembolie aufweisen könnte, da die Häufigkeit ihres Auftretens tendenziell im fortgeschrittenen Lebensalter erhöht ist. Darüber hinaus ist auch denkbar, dass das höhere Lebensalter und daraus resultierend gehäuft auftretende Risikofaktoren zu einem schwerer erkrankten Patientenkollektiv mit erhöhtem Risiko für schwerere Verläufe oder unerwünschten Outcomes führen könnte. Diesbezüglich sind weitere Untersuchungen notwendig, um isoliert den Einfluss des Alters eines Patientenkollektivs auf sein Outcome zu untersuchen.

5.1.1.2 Risikoklassifikation eingeschlossener Patienten

5.1.1.2.1 PERT-Ära an der Universitätsmedizin Mainz versus in anderen Einrichtungen

In Mainz waren im PERT-Kollektiv 44,3 % der Patienten der Gruppe der Intermediär-Niedrigrisikolungenembolie, 42,0 % der Patienten der Intermediär-Hochrisiko-Lungenembolie und 11,4 % der Patienten der Hochrisiko-Lungenembolie nach ESC-Kriterien angehörig. Studien anderer Zentren zeigten ähnliche Verteilungen. So gehörten bei Araszkiwicz et al. 42,9 % der PERT-Patienten zur Gruppe der Intermediär-Hochrisikolungenembolie und 10,1 % zur Gruppe der Hochrisiko-Lungenembolie [213]. Auch in der Studie von Mahar et al. gehörten mit 68 % die meisten Patienten zur Gruppe der Intermediärrisiko-Lungenembolien, wohingegen in 19 % der Fälle eine Hochrisiko-Lungenembolie vorlag [208]. Die überwiegende Aktivierung des PERT bei Patienten mit einer Intermediär- und Hochrisiko-Lungenembolie zeigte sich auch übereinstimmend in weiteren Studien [8, 209, 210, 216]. In Mainz handelte es sich bei der Aktivierung eines PERT im Gegensatz zu anderen Studien in lediglich 2,3 % der Fälle um eine Niedrigrisiko-Lungenembolie. So beschrieben Sławek-Szmyt et al. das Vorliegen einer Niedrigrisiko-Lungenembolie bei Aktivierung eines PERT in 11,25 % der Fälle und auch Ergebnisse von Schultz et al., welche eine multizentrische Analyse von acht US-amerikanischen Zentren durchführten, bezifferten diese Gruppe auf 18,75 % [9, 220]. In mehreren weiteren Studien war der Anteil an Niedrigrisiko-Lungenembolien ebenfalls höher als in der vorliegenden Untersuchung [205, 206, 208, 209, 217]. Diese Unterschiede könnten möglicherweise auf den Zeitpunkt der Implementierung des PERT zurückzuführen sein. Während es sich bei den Untersuchungen von Schultz et al. beispielsweise um Daten aus den Jahren 2016 und 2017 handelt, wurde das PERT in Mainz erst im Jahr 2019 etabliert. Denkbar

ist somit, dass die zuweisenden Ärzte in der vorliegenden Analyse der Universitätsmedizin Mainz einen vorhandenen Wissensvorsprung hinsichtlich der Funktionsweise des PERT besaßen. Dadurch waren sie möglicherweise besser in der Lage, die Notwendigkeit einer PERT-Aktivierung korrekt einzuschätzen. Im Vergleich dazu ist es möglich, dass Ärzte in Einrichtungen, welche das PERT früher etabliert haben, eine größere Unsicherheit bezüglich einer entsprechenden Indikationsstellung für ein PERT aufwiesen, sodass das PERT häufiger und auch bei leichteren Fällen einer Lungenembolie aktiviert wurde. Die Vermutung, dass Ärzte in den Anfangsphasen des PERT unsicher waren, ob sie ein PERT aktivieren sollen und stattdessen ihr eigenes Wissen anwenden, äußerten auch Mortensen et al. In ihrer Untersuchung erhielten 35 % aller Patienten mit Intermediärrisiko-Lungenembolie keine Besprechung im PERT, obwohl es sich hierbei ursprünglich um dessen Zielgruppe handelte [195, 221, 222]. Das PERT wurde mit dem Gedanken erschaffen, die Behandlung von Patienten mit einer Intermediär-Hochrisiko- bzw. Hochrisiko-Lungenembolie zu verbessern. Somit ist nicht verwunderlich, dass das PERT bei der Therapie dieser Risikokategorien am häufigsten hinzugezogen wird. Einen gegenläufigen Trend verzeichneten hingegen Kabrhel et al. in ihrer Auswertung am Massachusetts General Hospital. Sie beschrieben eine Zunahme der PERT-Aktivierungen bei Patienten mit einer Niedrigrisiko-Lungenembolie sowie bei komplexen oder instabilen Patienten ohne gesicherte Lungenemboliediagnose. Diese Veränderung führten die Autoren auf die vom PERT geschaffene Bereitstellung an diagnostischen sowie therapeutischen Ressourcen zurück. Von dieser würden neben Patienten mit einer Hochrisiko-Lungenembolie auch solche Patienten profitieren, welche aufgrund ihres Zustandes einer raschen Evaluation und Therapieeinleitung bedürfen, so Kabrhel et al.[205]. Auch Mortensen et al. untersuchten Gründe für die Aktivierung des PERT bei Niedrigrisiko-Patienten. Hierbei fanden sie heraus, dass diese Patienten besonders häufig an kardiovaskulären oder pulmonalen Komorbiditäten vorerkrankt waren, welche einer individualisierten und gegebenenfalls abweichenden Therapie bedurften. Außerdem litten sie häufiger an einer Thrombophilie oder nahmen zum Zeitpunkt der Lungenembolie bereits Antikoagulantien ein. Dabei werteten die Autoren das Auftreten einer Lungenembolie trotz Einnahme von Antikoagulantien als Therapieversagen, was sie als Grund für die Aktivierung des PERT vermuteten. Auch beschrieben sie, dass 37 % der Patienten mit einer Niedrigrisiko-Lungenembolie, die im PERT besprochen wurden, sich mit einer zentralen Lungenembolie präsentierten [221]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Chopard et al. Verglichen mit der vorliegenden Arbeit betrug der Anteil an Patienten mit einer Niedrigrisiko-Lungenembolie in ihrer Untersuchung 21,4 %. Jedoch merkten sie an, dass sich alle Patienten dieser Kategorie in der Bildgebung mit einem anatomisch großen Embolus präsentierten [217]. Während die in der Bildgebung festgestellte Größe und Lage des Embolus nur bedingt mit der Prognose einer Lungenembolie korrelieren, ist dennoch möglich, dass behandelnde Ärzte bei einem großen

oder zentral gelegenen Embolus vorsichtiger agieren und häufiger das PERT aktivieren [223-225]. Daher sind Ergebnisse neuer Studien abzuwarten, um diesen Trend verlässlicher einordnen zu können. Zukünftig sollte das PERT weiterhin wann immer nötig eingesetzt werden, sein Einsatz sollte jedoch nicht überproportional bei leichten Fällen von Lungenembolien erfolgen, bei denen auf einen multidisziplinären Expertenkonsens verzichtet werden kann. Dies ergibt sich aus der Tatsache, dass Patienten mit einer Niedrigrisiko-Lungenembolie gemäß aktueller Leitlinien einzig einer alleinigen Antikoagulation bedürfen und auch eine stationäre Behandlung nicht zwingend erforderlich ist [48].

5.1.1.3 Verteilung der Risikofaktoren und klinische Präsentation

5.1.1.3.1 Prä-PERT-Ära versus PERT-Ära an der Universitätsmedizin Mainz

Sowohl in der PERT-Gruppe als auch in der Prä-PERT-Gruppe waren die gleichen für eine Lungenembolie prädisponierenden Risikofaktoren vorzufinden. Insbesondere hinsichtlich der Risikofaktoren einer Schilddrüsenerkrankung (PERT-Gruppe 24,1 % versus Prä-PERT-Gruppe 16,3 %, $p=0,251$) oder einer koronaren Herzkrankheit (PERT-Gruppe 14,6 % versus Prä-PERT-Gruppe 17,4 %, $p=0,678$) waren die Gruppen ähnlich aufgebaut. Die Verteilung anderer Risikofaktoren zwischen den Gruppen unterlag hingegen Unterschieden. Der Anteil der Patienten, welche an einer arteriellen Hypertonie erkrankt waren, betrug in der PERT-Gruppe 68,2 % und war somit größer als in der Prä-PERT-Gruppe, in der 51,7 % an einer arteriellen Hypertonie litten ($p=0,030$). Andere Risikofaktoren waren häufiger in der Prä-PERT-Gruppe zu finden. Patienten der PERT-Gruppe waren in 30,5 % der Fälle kurz vor ihrem Lungenembolieereignis im Krankenhaus, während dies in der Prä-PERT-Gruppe in 61,6 % der Fälle der Fall war ($p<0,001$). Auch der Anteil an kürzlich vorausgehenden operativen Eingriffen war in der PERT-Ära mit 22 % niedriger als in der Prä-PERT-Ära (54,7 %) ($p<0,001$). Der Anteil an Patienten mit einer malignen Vorerkrankung betrug in der PERT-Gruppe 21,7 % und in der Prä-PERT-Gruppe 32,6 % ($p=0,123$). Der Anteil an Patienten mit einer positiven Blutungsanamnese betrug in der PERT-Gruppe 2,5 % und in der Prä-PERT-Gruppe 12,8 % ($p=0,018$). Der häufigste Risikofaktor in der PERT-Gruppe war das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie, während es in der Prä-PERT-Gruppe ein kürzlich stattgehabter Krankenhausaufenthalt war. Die ungleiche Verteilung der Risikofaktoren zwischen den untersuchten Gruppen ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass die Patienten aus der Prä-PERT-Gruppe anders selektiert wurden. Wie bereits erwähnt bestand diese Gruppe aus Patienten, welche mit der Diagnose einer Intermediär- und Hochrisiko-Lungenembolie auf der Intensivstation behandelt wurden. Hierbei handelte es sich gehäuft auch um Patienten, welche unabhängig von der Diagnose der Lungenembolie andere Indikationen für die Aufnahme auf einer Intensivstation erfüllten, wie beispielsweise eine postoperative Überwachung. Somit ist dies ein möglicher Grund für den öfter dokumentierten kürzlich stattgehabten stationären

Krankenhausaufenthalt in der Anamnese der Prä-PERT-Patienten. Auch für das gehäufte Auftreten der Lungenembolie nach einem operativen Eingriff bietet dies einen erwägenswerten Erklärungsansatz. Die Patientenselektion beeinflusst wohlmöglich auch den vermehrten Befund einer aktiven malignen Erkrankung und einer positiven Blutungsanamnese bei den Patienten der Prä-PERT-Gruppe und bietet wie zuvor die unterschiedliche Risikoklassifikation der Patienten einen Hinweis darauf, dass die Prä-PERT-Gruppe im Vergleich zur PERT-Kohorte komplexere Patienten mit schwerwiegenderen Vorerkrankungen umfassen könnte. Erneut besteht ein möglicher Erklärungsansatz für die häufigere positive Blutungsanamnese in der Prä-PERT-Gruppe darin, dass sich diese gehäuft aus Patienten mit chirurgischen Grunderkrankungen zusammensetzt, bei welchen aufgrund der vorangegangenen operativen Behandlung weitestgehend unabhängig von dem Auftreten der Lungenembolie und ihrer Therapie häufiger mit dem Auftreten von Blutungen zu rechnen ist als bei internistischen Patienten.

Die klinische Präsentation beider Gruppen bei Erstauftreten der Lungenembolie war bedingt vergleichbar. In der PERT-Gruppe litten die Patienten in 80,3 % der Fälle und in der Prä-PERT-Gruppe in 73,3 % der Fälle an Dyspnoe. 23,5 % der PERT-Gruppe und 15,5 % der Patienten in der Prä-PERT-Gruppe berichteten von einem Brustschmerzereignis. Eine Synkope trat in der PERT-Gruppe in 24,1 % und in der Prä-PERT-Gruppe in 14,3 % der Fälle und damit seltener auf. Der mittlere Puls betrug in der PERT-Gruppe 95,5 bpm und in der Prä-PERT-Gruppe 103 bpm ($p=0,207$). Einen Puls mit einer Frequenz von mindestens 110 Schlägen pro Minute wiesen 28,8 % der PERT-Gruppe und 36,6 % der Prä-PERT-Gruppe auf ($p=0,348$). Ein systolischer Blutdruck < 100 mmHg bzw. < 90 mmHg fand sich in der PERT-Gruppe in 15,6 % bzw. 7,9 % und in der Prä-PERT-Gruppe in 15,5 % bzw. 6,8 % der Fälle. Insgesamt betrug der Anteil der Patienten mit vorhandenen Schockparametern 11,4 % in der PERT-Gruppe und 17,0 % in der Prä-PERT-Gruppe ($p=0,338$). Klinisch imponierten die Prä-PERT-Patienten somit verglichen mit den PERT-Patienten als instabiler und komplexer. Eine denkbare Erklärung hierfür ist erneut der zuvor bereits diskutierte Unterschied im Patientenkollektiv.

5.1.1.3.2 PERT-Ära an der Universitätsmedizin Mainz versus in anderen Einrichtungen

Verschiedene Risikofaktoren begünstigen das Auftreten einer Lungenembolie. Besonders prävalent waren in der untersuchten PERT-Gruppe der Universitätsmedizin Mainz insbesondere mit 68,2 % die arterielle Hypertonie, gefolgt von einem kürzlich zurückliegenden stationären Krankenhausaufenthalt mit 30,5 % sowie einer Schilddrüsenerkrankung in 24,1 % der Fälle. In jeweils 22 % der Fälle ließ sich bei den PERT-Patienten auch eine vor kurzem stattgehabte Operation und in 21,7 % eine aktive Krebserkrankung erheben. Damit ähnelt die Verteilung der Risikofaktoren an der Universitätsmedizin Mainz jener, die von anderen Autoren in ihren Studien beschrieben wurde. Sławek-Szmyt et al. beschrieben in ihrer Studie als

häufigsten erhobenen Risikofaktor für das Auftreten einer Lungenembolie die kürzlich zurückliegende Hospitalisierung innerhalb der letzten drei Wochen, welche bei 30 % der Patienten erhoben wurde. Ein kürzlich zurückliegender operativer Eingriff fand sich bei Sławek-Szmyt et al. in 15 % und bei Mahar et al. in 16,1 % der Fälle. 27,5 % der von Sławek-Szmyt et al. untersuchten Patienten litten an einer aktiven malignen Grunderkrankung. Mahar et al. berichteten mit einem Anteil von 23,2 % von ähnlichen Werten [9, 208]. Entsprechende Ergebnisse fanden sich in mehreren anderen Studien [205, 207, 209, 215].

Am häufigsten präsentierte sich das Ereignis der Lungenembolie in der PERT-Kohorte in Mainz mit einer Dyspnoe. Insgesamt wurde dieses Symptom bei 80,3 % der Patienten beschrieben, wovon jeweils 16,3 % bzw. 14,0 % auf eine Dyspnoe der Kategorien NYHA III bzw. NYHA IV entfielen und 40,6 % der Dyspnoen nicht weiter klassifiziert waren. Das zweithäufigste Symptom war mit 24,1 % die Synkope, gefolgt vom Brustschmerz bei 23,5 % der Patienten. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in Studien aus anderen Zentren. Hierbei wurde insbesondere das Überwiegen der Dyspnoe im Vergleich zu seltener auftretenden Synkopen oder Brustschmerzen deutlich. So beschrieben Sławek-Szmyt et al. als häufigste klinische Präsentation der Patienten ebenfalls eine Dyspnoe, welche sie bei 66,25 % der Patienten der Fälle erhoben [9]. Und auch Kabrhel et al. stellten als häufigstes Symptom, welches in 74 % der Fälle auftrat, eine Form der Dyspnoe fest [205]. Brustschmerzen traten bei Sławek-Szmyt et al. in 11,25 % der Fälle bzw. bei Kabrhel et al. in 20 % der Fälle auf, den Anteil an Patienten mit einer Synkope bezifferten Sławek-Szmyt et al. hingegen auf 11,25 % und Kabrhel et al. auf 12 %, womit sich Patienten des Mainzer Kollektivs verglichen mit den erwähnten Studien geringfügig häufiger mit diesen Symptomen präsentierten [9, 205].

5.1.1.4 Befunde diagnostischer Maßnahmen und Laboruntersuchungen der Prä-PERT-Ära versus der PERT-Ära an der Universitätsmedizin Mainz

Ein Großteil (95,5 %) der Patienten der PERT-Gruppe und 90,8 % der Prä-PERT-Patienten erhielten bei ihrer Aufnahme ein CT ($p=0,248$). Bei 84,9 % der PERT-Patienten zeigte sich in der CT ein Verhältnis von rechtem Ventrikel zu linkem Ventrikel > 1 . Dies war bei 64,7 % der Prä-PERT-Gruppe der Fall ($p=0,006$). Bei 78,2 % der PERT-Gruppe wurde beim Erstverdacht auf eine Lungenembolie eine Echokardiographie durchgeführt, in der Prä-PERT-Gruppe lag der Anteil bei 62,5 % ($p=0,031$). In der PERT-Ära bekamen Patienten damit signifikant häufiger eine Echokardiographie. Dies ist einerseits von Bedeutung, da das Miteinbeziehen der TAPSE zur Auskunft über die Kontraktionsfähigkeit des rechten Ventrikels zusätzlich zu anderen Parametern der rechtsventrikulären Dilatation behilflich sein kann, um Patienten mit höherem Risiko für unerwünschte Outcomes zu identifizieren [226]. So liegt nahe, dass diese Messparameter vor Implementierung des PERT nicht in die Entscheidungsfindung

miteinfließen. Andererseits könnte das ein Hinweis darauf sein, dass nicht bei jedem Patienten der Prä-PERT-Gruppe ein Kardiologe konsultiert wurde. Dieser Trend zeigt sich auch bezüglich der CT, jedoch nicht statistisch signifikant. Denkbar ist, dass die Konsultation des PERT zu einem häufigeren Einsatz diagnostischer Maßnahmen führte. Dies könnte möglicherweise auf eine bessere Versorgung sowie einen erleichterten Zugang zu erforderlichen Ressourcen hindeuten. Vorstellbar ist ebenfalls, dass das Einbeziehen des PERT eine klare Struktur für den diagnostischen Ablauf vorgab und im Zuge dessen Maßnahmen standardisierter ergriffen wurden als vor Etablierung des Teams.

Der mediane echokardiographisch gemessene systolische pulmonalarterielle Druck betrug in der PERT-Kohorte 52 mmHg und in der Prä-PERT-Kohorte 39 mmHg ($p=0,009$). Außerdem zeigten 45,7 % der PERT-Gruppe und 31,8 % der Prä-PERT-Gruppe in der Echokardiographie ein D-Sign ($p=0,200$). Bei 13,6 % der Patienten aus der PERT-Gruppe und bei 5,0 % der Patienten aus der Prä-PERT-Gruppe konnte ein frei flottierender Thrombus beobachtet werden ($p=0,269$). Somit wiesen Patienten der PERT-Ära insgesamt vermehrt Zeichen der Rechtsherzbelastung auf. Trotz vermehrten Zeichen der Rechtsherzbelastung verglichen mit der Prä-PERT-Gruppe waren die Outcomes der PERT-Gruppe signifikant besser. Dies ist ein erster Hinweis darauf, dass Patienten, welche im Setting eines PERT versorgt werden, eine bessere Prognose haben könnten und demonstriert, wie wichtig eine Konsultation des Expertenteams für die betroffenen Patienten ist.

In der PERT-Gruppe betrug der mediane Hämoglobinwert 13,1 g/dl und in der Prä-PERT-Gruppe 11,2 g/dl ($p<0,001$). Das CRP betrug durchschnittlich 30 mg/l in der PERT- und 81 mg/l in der Prä-PERT-Gruppe ($p<0,001$). Der mediane Troponinwert lag in der PERT-Gruppe bei 96 pg/ml und in der Prä-PERT-Gruppe bei 59 pg/ml ($p=0,237$). 65,6 % der PERT-Gruppe und 65,3 % der Prä-PERT-Gruppe wiesen erhöhte BNP-Spiegel auf ($p=1,0$). 91,7 % der PERT-Kohorte und 86,8 % der Prä-PERT-Kohorte wies erhöhte kardiale Biomarker auf ($p=0,418$). Erneut zeigte sich hier, dass Patienten der PERT-Kohorte verglichen mit der Prä-PERT-Kohorte auffälliger Laborparameter hatten, die auf eine kardiale Belastung hinwiesen. Einen weiteren alternativen Erklärungsansatz bietet die bereits zuvor erwähnte Häufung an eingeschlossenen, chirurgischen Patienten nach postoperativen Eingriffen, welche sich mit ähnlichen Veränderungen der Laborparameter auch unabhängig von einer Lungenembolie präsentieren können. Ebenfalls weist dies hinsichtlich des besseren klinischen Verlaufs dieser Patienten auf die wichtige Rolle des PERT und damit verbunden eine verbesserte Prognose hin.

5.1.2 Erstlinientherapie

5.1.2.1 Prä-PERT-Ära versus PERT-Ära an der Universitätsmedizin Mainz

Der Einsatz konservativer Therapiemaßnahmen beider Gruppen war vergleichbar. In der PERT-Gruppe erhielten 100,0 % und in der Prä-PERT-Gruppe 96,6 % der Patienten eine konservative Heparintherapie. Bezüglich invasiver Therapieoptionen lässt sich eine Abnahme in der PERT-Ära verglichen mit der Prä-PERT-Ära feststellen. Eine systemische Volldosisthrombolysen erhielten in der PERT-Ära 8,0 % und in der Prä-PERT-Ära 14,1 % der Patienten. Der Anteil an lokalen Thrombektomien betrug in der PERT-Ära 1,1 % und in der Prä-PERT-Ära 7,1 %. Auch der Anteil an offenen chirurgischen Thrombektomien fiel mit 2,3 % in der PERT-Gruppe verglichen mit 7,1 % in der Prä-PERT-Gruppe geringer aus. Zusätzlich zeigte sich, dass fortgeschrittenere und invasivere Reperfusionenmaßnahmen in der Prä-PERT-Gruppe häufiger bei Patienten mit einer Niedrigrisiko- oder Intermediärrisiko-Lungenembolie zum Einsatz kamen als in der PERT-Kohorte. Generell besteht bei der Implementierung eines PERT oftmals die Sorge vor einem überproportional ansteigenden Einsatz invasiver und fortgeschrittener Therapien. Dieser Befürchtung liegen die zahlreichen und auch modernen Ressourcen zugrunde, welche dem PERT zur Verfügung stehen. An der Universitätsmedizin Mainz konnte eine solche Beobachtung nicht gemacht werden. Stattdessen wurde der Einsatz der konservativen Therapie präferiert, was den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien entspricht [48]. Dabei zeichnete sich sogar eine Abnahme invasiver Therapiemaßnahmen ab, was sich als potenziell schonender für den jeweiligen Patienten darstellen kann. Hierbei ist zu beachten, dass zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht alle fortgeschrittenen Therapieverfahren vollends etabliert und routinemäßig im Einsatz waren, was sich seither verändert hat. Dennoch ist somit vorstellbar, dass trotz vorhandener Ressourcen invasive und fortgeschrittene Therapieoptionen nicht leichtfertig vom Expertenteam eingesetzt wurden. Stattdessen ist denkbar, dass das PERT gezielt jene Patienten identifizieren konnte, die besonders von einer invasiven Therapie profitieren würden. Die Ursache für die hohe Rate an invasiven Eingriffen vor Einrichtung des PERT in Mainz bleibt zu diskutieren. Die Möglichkeit einer Übertherapie in der Prä-PERT-Ära sollte kritisch in Betracht gezogen werden. Sollte dies der Fall sein, so zeigt unsere Studie, dass eine Entscheidungsfindung im multidisziplinären Expertenteam einer Übertherapie korrigierend entgegensteuern kann. Einen weiteren möglichen Ansatz bietet hier auch das in der Prä-PERT-Gruppe untersuchte Patientenkollektiv. Wie zuvor erwähnt fanden sich hier mehr Patienten mit schwerwiegenderen Vorerkrankungen und einer kritischeren klinischen Präsentation. Da invasive Therapien bei geeigneter Indikation für kritischere Fälle vorgesehen sind, könnte ihr gehäufter Einsatz in der Prä-PERT-Gruppe somit auch auf Ungleichheiten unter den Kollektiven zurückzuführen sein. Deshalb muss nicht zwingend von einer Übertherapie als Grund für den gehäuften Einsatz invasiver Therapien ausgegangen werden.

5.1.2.2 PERT-Ära an der Universitätsmedizin Mainz versus in anderen Einrichtungen

In Mainz erhielten 87,5 % der PERT-Gruppe eine alleinige konservative Heparintherapie. Verglichen mit anderen Studien lässt sich übereinstimmend feststellen, dass die konservative Heparintherapie auch dort die am häufigsten zum Einsatz kommende Therapie darstellte. So erhielten beispielsweise 80,3 % der von Araszkiwicz et al. untersuchten Patienten eine alleinige konservative Heparintherapie [213]. Auch in den Untersuchungen von Sławek-Szmyt et al. sowie Kabrhel et al. war dieser Trend festzustellen. Hier wurden 75 % respektive 69 % mit einer alleinigen konservativen Heparintherapie behandelt [9, 205]. Diese Ergebnisse waren in Übereinstimmung mit einer Mehrzahl weiterer Studien, die die konservative Heparintherapie als am häufigsten zum Einsatz kommende Therapie benannten [207-209, 214, 216, 217]. Eine zusätzliche systemische Volldosisthrombolysen erhielten in Mainz 8,0 % der Patienten in der PERT-Gruppe. Auch fiel die Rate an lokalen Thrombektomien (Prä-PERT-Ära 7,1 % vs. PERT-Ära 1,1 %) und offen-chirurgischen Thrombektomien (Prä-PERT-Ära 7,1 % vs. PERT-Ära 2,3 %) geringer aus. Weitere Zentren berichteten von einem ähnlichen Einsatz fortgeschrittener Therapien, darunter beispielsweise Carroll et al. und Myc et al. [8, 207, 209, 227]. Jedoch kamen in anderen Einrichtungen verglichen mit der Universitätsmedizin Mainz häufiger fortgeschrittene Therapien zum Einsatz. Welche Therapien im Einzelnen vermehrt eingesetzt wurden und um welchen Anteil ihr Einsatz stieg, war hierbei institutionsabhängig. So beschrieben Araszkiwicz et al. bei 23,2 % der Patienten den Einsatz von mindestens einer weiteren fortgeschrittenen Therapie zusätzlich zur konservativen Heparintherapie, und auch Carroll et al. beobachteten die Zunahme von Katheter-gesteuerten Interventionen in der Therapie der Lungenembolie [209, 213]. Chopard et al. beschrieben eine Zunahme des Anteils an systemischer Thrombolysen nach Implementierung des PERT am Brigham and Women's Hospital in Boston um 5,9 % ($p=0,01$). Darunter stieg insbesondere der Anteil an Thrombolysen, die mit halber Dosis durchgeführt wurden ($p=0,03$). Die Autoren führten dies auf Ängste vor Blutungskomplikationen bei dem Einsatz einer Volldosisthrombolysen zurück. Die Rate an Katheter-gestützten Interventionen blieb hingegen gleich [217]. Offen chirurgische Thrombektomien kamen in mehreren anderen Studien wie in Mainz nur selten zum Einsatz [9, 205, 208, 209, 213]. Des Weiteren berichteten Chopard et al. von einer stetigen Abnahme solcher chirurgischer Thrombektomien von 5,6 % im Jahr 2015 hin zu 1,3 % im Jahr 2019 ($p=0,04$) [217].

Aus diesen Ergebnissen lassen sich mehrere Schlüsse ziehen. Zunächst lässt sich feststellen, dass die Mehrheit der Therapien konservativ mit Antikoagulantien durchgeführt wurde. Dies entspricht den aktuellen ESC-Leitlinien aus dem Jahr 2019 [48]. Während an der Universitätsmedizin Mainz der Anteil invasiver Therapien sank, konnte in andere Studien ein Anstieg eben dieser verzeichnet werden. Die Gründe für diese Beobachtung können vielfältig sein. Einerseits könnten vermehrt zur Verfügung stehende Ressourcen in einigen Zentren

dazu führen, dass invasive Therapien öfter zum Einsatz kommen. Auch ein höherer Anteil an Patienten mit einem entsprechend kritischen Risikoprofil könnte einen verstärkten Einsatz fortgeschrittener Therapieoptionen erfordern. Möglicherweise könnten somit Patienten, die am besten von solchen Therapien profitieren würden, besonders gut vom PERT identifiziert werden.

5.1.3 Klinische Outcomes und weiterer Verlauf des Krankenhausaufenthaltes

5.1.3.1 Prä-PERT-Ära versus PERT-Ära an der Universitätsmedizin Mainz

Die mediane Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug in der PERT-Gruppe neun und in der Prä-PERT-Gruppe 13,5 Tage ($p=0,011$). Die Rate an Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes war in der PERT-Kohorte verglichen mit der Prä-PERT-Kohorte geringer. Die Rate an Pneumonien betrug in der Prä-PERT-Gruppe 49,4 % und in der PERT-Gruppe lediglich 34,1 % ($p=0,046$.) Während in der PERT-Gruppe in 26,1 % der Fälle der Einsatz von Katecholaminen notwendig wurde, kam es in der Prä-PERT-Gruppe hingegen in 45,9 % der Fälle und somit häufiger dazu ($p=0,007$). Die Rate an Blutungen während des Krankenhausaufenthaltes betrug in der PERT-Gruppe 8,0 % und in der Prä-PERT-Gruppe 25,3 %. Dieser Trend setzte sich weiterhin in der Mortalität während des initialen Krankenhausaufenthaltes fort. Diese betrug in der Prä-PERT-Kohorte 31,8 %, in der PERT-Kohorte hingegen nur 14,8 % ($p=0,012$). Die Ursachen für diese Befunde können mannigfaltig sein, sodass ein multifaktorielles Zusammenspiel verschiedener Einflüsse am wahrscheinlichsten erscheint. Dennoch sind verschiedene Erklärungsansätze denkbar. Ein möglicher Grund für die Verbesserungen in den Patientenoutcomes inklusive eines verkürzten Krankenhausaufenthaltes ist die zuvor bereits beschriebene Selektion der Prä-PERT-Gruppe, welche potenziell kritischere Patienten enthält. Nicht verwunderlich wäre es somit, würden diese Patienten aufgrund ihres Ausgangszustandes von vornherein eine schlechtere Prognose haben. Verglichen mit der Prä-PERT-Gruppe hätte die „gesündere“ PERT-Kohorte somit eine höhere Chance für ein positiveres Outcome. Trotz der Unterschiede im Patientenkollektiv ist jedoch auch denkbar, dass die Implementierung eines PERT zumindest teilweise zu den beobachteten Verbesserungen beitragen könnte. In diesem Fall wäre denkbar, dass mit Einführung des PERT die Therapien der einzelnen Patienten optimiert und besser auf den jeweiligen Patienten zugeschnitten werden konnten. Auch könnte aufgrund automatisierter Abläufe bei Aktivierung und Zuständigkeit des PERT und damit einhergehend auch der verbesserten Infrastruktur ein schnellerer Therapiebeginn möglich sein. Eine optimale Therapie könnte somit den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen und wäre dadurch in der Lage, Komplikationen zukünftig häufiger abzuwenden. Dies könnte sich am Beispiel der niedrigeren Rate an behandlungsbedürftigen Pneumonien oder dem gesenkten Einsatz von

Katecholaminen in der PERT-Gruppe verglichen mit der Prä-PERT-Gruppe zeigen. Eine weitere Komplikation, die seltener in der PERT-Gruppe auftrat, waren Blutungsereignisse. Während dies wie eben diskutiert auch auf Vorteile des PERT zurückführbar sein kann, ist hierbei der Einsatz invasiver Therapieoptionen zu berücksichtigen. Diese kamen in der PERT-Gruppe im Vergleich zur Prä-PERT-Gruppe seltener zum Einsatz. Da invasive Therapien mit einem erhöhten Risiko für Blutungsereignisse einhergehen, kann ihr seltenerer Einsatz auch zur Absenkung der Blutungsrate in der PERT-Kohorte beigetragen haben. Die niedrigere Blutungsrate selbst könnte hingegen maßgeblich an der Senkung der Mortalitätsrate beteiligt gewesen sein.

Weiterhin wäre denkbar, dass eine optimierte Therapie und ein komplikationsarmer Krankenhausaufenthalt die Genesung des Patienten beeinflussen und die Möglichkeit einer früheren Entlassung begünstigen. Dadurch könnten möglicherweise Krankenhausaufenthalte effizienter gestaltet und die damit verbundenen personellen und materiellen Kosten gesenkt werden. Somit könnten Ressourcen jeglicher Art geschont und anschließend optimalerweise in den Ausbau der Qualität reinvestiert werden, wovon langfristig mehr Patienten profitieren würden [228]. Neben Vorteilen für das Krankenhaus kann ein kürzerer Krankenhausaufenthalt auch Vorzüge für den Patienten selbst bedeuten. Dieser könnte somit früher in seine gewohnte Umgebung zurückkehren und eigene genesungsfördernde Ressourcen aktivieren, während die medizinische Weiterbehandlung parallel dazu ambulant erfolgen könnte [229, 230]. Letztlich ist es vorstellbar, dass sich all diese Veränderungen auch auf die Mortalitätsrate auswirken und eine Reduktion dieser bedingen, wie auch in unserer Studie festgestellt wurde. So fanden auch López Pardo et al. in einer Untersuchung aus dem Jahr 2016, dass ein verlängerter Krankenhausaufenthalt ein unabhängiger Risikofaktor für das Versterben innerhalb von sechs Monaten nach einer akuten Erkrankung sei [231]. Dennoch sind auch hier die Unterschiede der Patientenkollektive zu berücksichtigen, sodass die Ursachen für den Rückgang als multifaktoriell anzusehen sind und sich aus den oben diskutierten als auch weiteren, unbekannteren Komponenten zusammensetzen, für deren Aufklärung es weiterer Studien und Untersuchungen bedarf.

Hinsichtlich der Thromboembolieprophylaxe bei Entlassung aus dem Krankenhaus unterschieden sich die PERT- und Prä-PERT-Gruppe. 12,9 % der PERT-Gruppe und 10,0 % der Prä-PERT-Gruppe wurden mit Phenprocoumon entlassen. 71,4 % der PERT-Gruppe und 40 % der Prä-PERT-Gruppe wurden mit einem NOAK aus dem Krankenhaus entlassen. Am häufigsten wurde Apixaban bei 45,7 % der PERT-Gruppe und 10,0 % der Prä-PERT-Gruppe verwendet. Rivaroxaban wurde bei 24,3 % der PERT-Gruppe und 25,0 % der Prä-PERT-Gruppe verwendet. Hingegen war eine Abnahme der Entlassung mit Heparin zur Thromboembolieprophylaxe zu verzeichnen. 15,7 % der PERT-Gruppe und 48,3 % der Prä-PERT-Gruppe verließen mit diesem Wirkstoff die Universitätsmedizin Mainz. Somit zeigte sich

hier ein Trend hin zur Verwendung von NOAK anstelle von Heparin oder Warfarin in der Metaphylaxe der akuten Lungenembolie. Einen möglichen Erklärungsansatz bietet das Sicherheitsprofil der NOAK. Verglichen mit Vitamin-K-Antagonisten ist das Blutungsrisiko beim Einsatz von NOAKs laut van Es et al. geringer. Dies schließt das Auftreten von großen Blutungsereignissen, intrakraniellen Blutungen sowie letalen Blutungen mit ein [232]. Im Vergleich zu Heparin ist außerdem die Anwendung der NOAK für den Patienten einfacher. Da dadurch die Compliance der Patienten gesteigert werden könnte, bietet dies ebenfalls eine mögliche Erklärung für den vermehrten Einsatz der NOAK [233].

5.1.3.2 PERT-Ära an der Universitätsmedizin Mainz versus in anderen Einrichtungen

In der vorliegenden Studie zeigte sich ein Trend hin zur Verwendung von NOAK anstelle von Heparin in der Metaphylaxe der akuten Lungenembolie. 71,4 % der PERT-Gruppe und 40 % der Prä-PERT-Gruppe wurden mit einem NOAK aus dem Krankenhaus entlassen. Hingegen wurde 15,7 % der PERT-Gruppe und 48,3 % der Prä-PERT-Gruppe Heparin zur weiteren Anwendung verordnet. Einen ähnlichen Trend verzeichneten auch Chopard et al. Im Laufe der Zeit stieg in ihrer Untersuchung der Anteil der mit verschriebenen NOAK entlassenen Patienten von 45,1 % auf 68,4 %. Gleichzeitig sank der Anteil an Heparinverschreibungen von 32,4 % auf 11,8 % [217]. Carroll et al. beschrieben ebenfalls eine solche Entwicklung. Die Verschreibungen von NOAKs zur Langzeittherapie nach erfolgter Lungenembolie stiegen nach Implementierung des PERT von 13,8 % auf 40,4 % [209]. Dieser Trend könnte möglicherweise auf die in Kapitel 5.1.3.1 genannten Vorzüge von NOAKs verglichen mit Heparin zurückzuführen sein. Darunter sind insbesondere die einfachere Anwendung sowie ein geringeres Blutungsrisiko beim Einsatz von NOAKs anzuführen [232, 233].

Die nach Einführung des PERT erzielten Ergebnisse in Mainz wichen teilweise von in anderen Studien erhobenen Ergebnissen ab. Besonders ersichtlich wird dies beim Betrachten der Mortalität. Während die Mortalität in Mainz in der Prä-PERT-Gruppe 31,8 % betrug, sank sie nach Implementierung des PERT auf 14,8 %. Verglichen damit konnte die Metaanalyse von Hobohm et al., welche neun Studien betrachtete und insgesamt 6.821 Patienten umfasste, keinen Unterschied in der Mortalität zwischen der Prä-PERT-Gruppe und der PERT-Gruppe feststellen. Hingegen fanden die Autoren eine niedrige Sterberate bei Patienten in der PERT-Ära, wenn eine Subgruppe bestehend aus Patienten mit einer Intermediär- oder Hochrisiko-Lungenembolie gebildet wurde, hierbei allerdings ohne statistische Signifikanz [218]. Ein solches Ergebnis wird beispielsweise von Carroll et al. beschrieben, welche von keinem signifikanten Rückgang der Mortalität ihrer Prä-PERT-Gruppe (2,6 %) verglichen mit der PERT-Gruppe (2,9 %) berichteten [209]. Auch in weiteren Untersuchungen konnte keine veränderte Mortalitätsrate festgestellt werden [8, 207, 215, 217]. Einzelne Studien hingegen berichteten jedoch ebenfalls wie in Mainz von sinkenden Mortalitätsraten. So beschrieben Annabathula et al. beispielsweise eine Mortalitätsrate in ihrer Prä-PERT-Gruppe von 16,5 %

und in der PERT-Gruppe von 9,6 % ($p=0,025$) [147]. Während die Mortalitätsrate in Mainz in der PERT-Gruppe bei 14,8 % lag, beschrieben Sławek-Szmyt et al. in ihrer Untersuchung eine noch niedrigere Mortalitätsrate ihrer PERT-Kohorte von nur 8,75 % [9]. Eine ähnlich niedrige Mortalitätsrate von 9 % wurde ebenfalls von Mahar et al. beobachtet [208]. Die Gründe für den deutlichen Rückgang der Mortalitätsrate in der vorliegenden Studie ergeben sich am ehesten aus einem Zusammenspiel multipler Faktoren. Zunächst könnte ein Einfluss durch die Implementierung des PERT anzunehmen sein. Möglicherweise führte ein verbessertes Management der Patienten zu einer optimierten Therapie. Dies könnte wiederum eine schnellere Genesung sowie im Verlauf eine geringere Rate an Komplikationen bedingt und zur Senkung der Mortalität beigetragen haben. So könnte die Reduktion der Mortalitätsrate auch auf die selteneren Blutungskomplikationen zurückzuführen sein [234]. Zu beachten ist hierbei ebenfalls, dass eine fehlende Änderung der Mortalitätsrate keineswegs als ausbleibende Verbesserung interpretiert werden kann. Trotz eines Anstiegs invasiver Therapien an manchen Zentren, blieb die Mortalitätsrate unverändert [209]. Es ist also denkbar, dass das PERT trotz eines Anstiegs invasiver Therapien dazu führte, dass Komplikationen seltener auftraten und dadurch ein zu erwartender Anstieg der Mortalitätsrate nicht eintrat. Dies könnte auf einen gezielten Einsatz und ein optimales Management im Rahmen des PERT zurückgehen. Darüber hinaus muss betrachtet werden, dass die Patienten der Prä-PERT-Ära der Universitätsmedizin Mainz aufgrund der Selektion potenziell kränker waren. Ein Absinken der Mortalität könnte sich hier schon allein aus der Tatsache ergeben, dass die Patienten der PERT-Gruppe unabhängig von der Lungenembolie möglicherweise in einer besseren körperlichen Verfassung waren. Daraus könnten sich ein besseres Risikoprofil sowie eine günstigere Prognose ergeben.

Auch zeigten Hobohm et al., dass in den von ihnen untersuchten Studien kein Unterschied im Auftreten von Blutungen bestand, wohingegen diese in Mainz in der PERT-Gruppe seltener auftraten als in der Prä-PERT-Gruppe [218]. Beispielsweise fanden Carroll et al. in ihrer Studie keinen Unterschied in der Blutungshäufigkeit (Prä-PERT 5,8 % vs. PERT 7,0 %) [209]. Dies war kongruent mit Befunden anderer Studien, die zum Teil gleichzeitig von einem Anstieg invasiver Therapien berichteten [8, 207, 208]. Chopard et al. berichteten darüber hinaus von einer Abnahme der Blutungsrate, insbesondere bei Patienten mit einer Hochrisiko-Lungenembolie [217]. Die Relevanz der Rate an Blutungskomplikationen ergibt sich aus der Überlegung, dass es durch Einsatz des PERT zu einem weiter verbreiteten Einsatz thrombolytischer Therapien und somit schwerwiegender Blutungskomplikationen kommen könnte. Weitere Studien sind notwendig, um einen solchen Zusammenhang sicher beurteilen zu können, jedoch weisen die vorliegende Studie sowie zahlreiche weitere Studien nicht auf eine solche Entwicklung hin. Dies wurde bereits von Mahar et al. beobachtet und wurde von

den Autoren auf eine möglicherweise engmaschigere und standardisierte Überwachung im Anschluss an thrombolytische Therapien zurückgeführt [205, 208].

Die mediane Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug in der PERT-Kohorte neun Tage, in der Prä-PERT-Kohorte hingegen 13,5 Tage ($p=0,011$). Somit war die Dauer des Krankenhausaufenthaltes der vom PERT behandelten Patienten durchschnittlich verkürzt. Ähnliche Ergebnisse zeigte die Metaanalyse von Hobohm et. al, in welcher die Autoren eine Reduktion eben dieses um 1,6 Tage beschrieben [218]. Ein konkretes Beispiel für eine solche Entwicklung bot die Studie von Annabathula et al. Hier berichteten die Autoren von einer durchschnittlich um drei Tage verkürzten Krankenhausaufenthaltsdauer bzw. einen um 1,5 Tage kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation der Patienten ihrer PERT-Gruppe im Vergleich zur Prä-PERT-Gruppe [147]. Auch Melamed et al. beschrieben eine Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes von durchschnittlich 4,78 Tagen auf 2,96 Tage ($p<0,001$) [215]. Diesem Befund könnte eine Verbesserung der Therapie bedingt durch den Einsatz des PERT zugrunde liegen, was in einem kürzeren Krankenhausaufenthalt resultieren könnte. Dennoch gab es auch Untersuchungen, die keine Veränderung in der Dauer des Krankenhausaufenthaltes feststellten [207]. So hatte die Implementierung des PERT beispielsweise am Beth Israel Deaconess Medical Center keinen Einfluss auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes [209].

5.1.4 Nachsorge der Patienten

Nach ihrer stationären Entlassung erhalten Patienten in Mainz bei Bedarf einen Termin zur ambulanten Wiedervorstellung im Rahmen einer Kontrolluntersuchung im universitären Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH). Dort erfolgt eine individuell auf den Patienten zugeschnittene Reevaluation seiner klinischen Situation. Neben einer gegebenenfalls erforderlichen Anpassung der Antikoagulantientherapie kann der Termin zur weiteren Ursachenfindung der Lungenembolie genutzt werden. Auch besteht die Möglichkeit einer Thrombophiliediagnostik, bei der der Patient zum Beispiel auf gängige, gerinnungsfördernde Antikörper wie Cardiolipin-Antikörper getestet oder bei der nach Mutationen wie der Faktor-V-Leiden-Mutation gesucht wird. Daneben kann auf mögliche Spätkomplikationen sowie von der Lungenembolie hervorgerufenen Folgeerkrankungen gescreent und bei Bedarf deren Therapie eingeleitet werden [235]. Eine solche Nachuntersuchung ist ebenfalls in das Management der Patienten am MGH integriert. Mit dem Ziel, die Zeit zwischen stationären Aufenthalt und ambulanter Weiterversorgung zu überbrücken, werden die Patienten ähnlich versorgt wie am CTH der Universitätsmedizin Mainz. Hierzu zählen unter anderem das Forschen nach möglichen Ursachen für die Lungenembolie, Thrombophiliediagnostik,

Krebsscreening sowie die Diagnose und gegebenenfalls im Anschluss die Behandlung möglicher Langzeitkomplikationen der Erkrankung [236].

5.2 Vergleich: Struktur des PERT an der Universitätsmedizin Mainz und in anderen Einrichtungen

5.2.1 Datenerhebung und Methodik der jeweiligen Studien

Die Datenerhebung nach Einführung des PERT in Mainz erfolgte retrospektiv durch die Auswertung von zuvor in den Patientendatenmanagementsystemen SAP und COPRA erfassten Daten. Dementsprechend basieren Vollständigkeit und Korrektheit der Angaben auf den zuvor unabhängig erhobenen Befunden und deren möglichst lückenloser Dokumentation. Auch Studien anderer Institutionen, welche die Implementierung eines PERT untersuchten, wurden basierend auf retrospektiv erhobenen Daten ausgewertet, wie beispielsweise die Studie von Annabathula et al. von der University of Kentucky [147]. Weitere Studien nutzten für ihre Auswertungen ebenfalls retrospektiv erhobene Daten [207, 208, 214-216, 219, 237].

In anderen Studien hingegen wurden die Daten prospektiv erhoben, wie es beispielsweise in der Analyse des PERT ein Jahr nach dessen Implementierung in Poznań der Fall war [9]. Auch weitere Studien bedienten sich für ihre Analysen prospektiv erhobener Daten [8, 209]. Zwar stellt eine prospektive Datenerhebung keinen Garanten für eine lückenlose Dokumentation dar, dennoch wird dadurch die strukturierte Sammlung von vorab festgelegten, potenziell relevanten Parametern ermöglicht. Dabei sind bestenfalls alle Beteiligten über die laufende Datenerhebung in Kenntnis gesetzt worden. Dies könnte die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass relevante Daten auch tatsächlich ausreichend erhoben und darüber hinaus dokumentiert werden. Eine retrospektive Datenerhebung wie in Mainz bietet hingegen die Möglichkeit, zunächst als irrelevant eingestufte Parameter im Nachgang in die Auswertung miteinzubeziehen. Da auf einen breiten Pool an bereits erhobenen Daten zurückgegriffen wird, können so mögliche Zusammenhänge und Hypothesen generiert werden. Die Bestätigung oder das Widerlegen dieser benötigt jedoch eine gezielte und prospektive Datenerhebung in darauffolgenden Untersuchungen.

5.2.2 Zusammensetzung des PERT

Das PERT an der Universitätsmedizin Mainz arbeitet als multidisziplinäres Team an der bestmöglichen Behandlung von Patienten mit einer Lungenembolie. Dabei sind verschiedene Fachdisziplinen im unterschiedlichen Ausmaß am PERT beteiligt. An der Universitätsmedizin Mainz wirken vier Disziplinen standardmäßig am PERT mit. So war in der vorliegenden Untersuchung die Kardiologie in 100 %, die Herz-Thorax-Gefäßchirurgie in 98,6 %, die Radiologie in 95,9 % und die Anästhesiologie in 87,8 % der Fälle am PERT beteiligt. Darüber hinaus wurden in 81,1 % der Fälle keine weitere Fachdisziplin in die Beratungen des PERT involviert. Dies geschah insbesondere in jenen Fällen, in denen Patienten über die Notaufnahme oder die Chest Pain Unit aufgenommen wurden. In 18,9 % der Fälle wurden hingegen auch Ärzte anderer Fachdisziplinen in die Entscheidungsfindung miteinbezogen. Ein solches Vorgehen fand vor allem dann Anwendung, wenn Patienten während eines stationären Aufenthaltes eine Lungenembolie erlitten. Das Hinzuziehen der bereits behandelnden Ärzte ermöglicht den Vergleich der klinischen Präsentation in der Akutsituation mit dem bisherigen Verlauf des Patienten und somit eine bessere Einordnung der Symptomatik. Gleichzeitig können Therapieempfehlungen gezielter an die Vorgeschichte und das bislang angestrebte Therapiekonzept angepasst werden. Beispielsweise waren in 9,5 % der Fälle ein Neurochirurg und in 2,7 % ein Urologe konsiliarisch an der Entscheidung des PERT beteiligt. Auch andere Institutionen, darunter das MGH, bedienen sich so bei Bedarf der Expertise weiterer Fachdisziplinen [236].

Die Zusammensetzung des PERT ist institutionsabhängig und Anzahl sowie Auswahl beteiligter Fachdisziplinen unterliegen Variationen. In einer Metaanalyse fassten Hobohm et al. die Ergebnisse aus 22 Studien zum PERT zusammen. Die Autoren beobachteten eine durchschnittliche Anzahl von 6,5 am PERT beteiligten Disziplinen. Die Spanne erstreckte sich dabei von mindestens zwei bis maximal zehn Fachdisziplinen. Hierbei waren ebenfalls wie in der vorliegenden Studie die Kardiologie (100 %), die Herz-Thorax-Gefäßchirurgie (100 %), die Intensivmedizin (92,9 %) und die Radiologie (71,4 %) am häufigsten vertreten [218]. Eine Analyse von Rosovsky et al. bezifferte die durchschnittliche Teamgröße eines PERT auf drei bis fünf Mitglieder [236]. Eine ähnliche Zusammensetzung des PERT der Universitätsmedizin Mainz fand sich weitestgehend am Weill Cornell Medical College. Sista et al. berichteten hier von der Beteiligung von Ärzten aus Kardiologie, Herz-Thorax-Gefäßchirurgie, Interventioneller Radiologie sowie Intensivmedizin [219]. Gleiches galt für das von Romano et al. vorgestellte PERT des Vancouver General Hospital [216]. Das PERT des Massachusetts General Hospital (MGH) kann als Beispiel für ein mehr Disziplinen umfassendes PERT betrachtet werden. Neben den initial behandelnden Ärzten, welche den Patienten dem PERT als zuweisende Ärzte vorstellen, umfasste das eigentliche PERT mehr Disziplinen als in Mainz. Standardmäßig wurden hier die Herz-Thorax-Chirurgie, die Kardiologie, die Notfallmedizin, die

Hämatologie, die Pulmologie und Intensivmedizin, die Radiologie und die Angiologie zur Besprechung hinzugezogen [145]. Weitere Einrichtungen berichteten ebenfalls von PERTs mit einer höheren Anzahl standardmäßig beteiligter Fachdisziplinen [208, 209].

Verglichen mit anderen Institutionen waren an der Universitätsmedizin in Mainz in den meisten Fällen somit weniger Fachdisziplinen an den Beratungen des PERT beteiligt. Hierbei können sowohl ein größeres als auch ein kleineres PERT vor- und nachteilig sein. Für das Miteinbeziehen von einer größeren Anzahl an Fachdisziplinen könnte ein dadurch entstehender Zugewinn an Expertise und Fachwissen sprechen. So verfügen Angehörige verschiedener Fachdisziplinen über unterschiedliches Wissen und können dieses in die Befunddiskussion und Entscheidungsfindung miteinbringen. Jedoch könnte ein Übermaß an Wissen und unterschiedlichen Einschätzungen eine Entscheidungsfindung auch stören, sodass statt einer einstimmigen Entscheidung auf eine Mehrheitsentscheidung zurückgegriffen werden müsste. In einer Untersuchung aus dem Jahr 2014 fanden Kelleher et al. zudem heraus, dass in zeitkritischen Situationen wie Reanimationen ein zu großes Team negative Auswirkungen auf das Patientenoutcome haben könnte [238]. Das Ausmaß der Übertragbarkeit dieser Erkenntnisse auf das PERT bleibt noch zu prüfen.

Darüber hinaus könnte eine Besprechung in einem größeren Team die Gefahr minimieren, relevante Befunde zu übersehen. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine solche Unstimmigkeit auffällt und zugunsten des Patienten abgewendet werden kann, könnte mit der Anzahl an Teilnehmern steigen. Letzteres funktioniert nur, wenn alle Teammitglieder aktiv an der Besprechung beteiligt sind und sich nicht passiv auf das Mitwirken ihrer Kollegen verlassen [239]. Zwar sollte das im Idealfall nicht eintreten, jedoch könnte die Arbeit im Team dazu verleiten, Informationen nicht kritisch zu hinterfragen, sondern die Einschätzung anderer Beteiligter zu übernehmen. Darüber hinaus sind organisatorische Schwierigkeiten bei dem Zusammenkommen zu beachten. Es erscheint einfacher, einen geeigneten Zeitpunkt und Ort für eine Besprechung des PERT zu vereinbaren, wenn weniger Akteure daran beteiligt sind. Von besonderer Bedeutung ist dies hier, da es sich bei den Teammitgliedern eines PERT um Ärzte handelt, die parallel zu ihrer konsiliarischen Tätigkeit im Expertenteam in die Versorgung anderer Patienten eingebunden sind. Relativieren ließe sich dieses Hindernis durch einen verstärkten Einsatz von Video- oder Telefonkonferenzen, um zumindest die physische Distanz zu überbrücken. Insgesamt lässt sich der Ansatz des PERT jedoch nur bis zu einem gewissen Maße standardisieren, viele Aspekte müssen institutionsabhängig evaluiert werden. Im Zuge dessen werden auch Abweichungen und Anpassungen notwendig, welche sich beispielsweise aus der unterschiedlichen Infrastruktur der verschiedenen Zentren ergeben. Auch verfügen nicht alle Kliniken über dieselben Ressourcen und trotz gleicher Fachbezeichnungen gibt es eine gewisse Varianz in der Expertise der Abteilungen. Dies kann durch unterschiedliche Zeitpunkte der PERT-Etablierung hervorgerufen werden, da Kliniken, welche länger mit einem

PERT arbeiten auf eine größere Menge an Erfahrungen zurückgreifen können und gegebenenfalls schon in der Lage waren, klinikinterne Anpassungen vorzunehmen oder ihre Infrastruktur auszubauen. Gleichzeitig ist denkbar, dass größere Zentren von vornherein über differenziertere und potenziell besser ausgestattete Kapazitäten verfügen als kleinere Krankenhäuser. So kann es beispielsweise sein, dass in manchen Kliniken angiologische Abteilung über eine entsprechende Ausstattung für interventionelle Eingriffe verfügen, während dies in anderen Häusern eher in den Aufgabenbereich der interventionellen Radiologie fallen kann.

5.2.3 Aktivierungskette und weiterer Ablauf

5.2.3.1 Ort der Aktivierung

Patienten, welche dem PERT vorgestellt werden, können aus verschiedenen Abteilungen innerhalb einer Einrichtung stammen. Dabei kann jeder Arzt eine Beratung im multidisziplinären Team anfordern. Dies geschieht, wenn der Verdacht auf eine Intermediär- bis Hochrisiko-Lungenembolie besteht oder es sich um einen komplexen Patienten handelt. An der Universitätsmedizin Mainz betrug der Anteil der Aktivierungen aus der Notaufnahme heraus 33,3 % und bildete somit die Mehrheit der Aktivierungen. 32,0 % der Aktivierungen stammten von der Intensivstation, 21,3 % von der Chest Pain Unit und 12,0 % von einer Normalstation. Die Notaufnahme und Chest Pain Unit stellten hierbei beide eine erste Anlaufstelle für externe Patienten dar, welche in ihrem häuslichen Umfeld Krankheitssymptome einer Lungenembolie entwickelten und sich nicht zuvor stationär im Krankenhaus befanden. Zusammengefasst stammten 54,3 % der Aktivierungen von diesen Anlaufstellen und machten somit etwas mehr als die Hälfte aller PERT-Einsätze aus. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit dem anderer Studien [8, 214, 216, 220]. Auch Araszkiwicz et al. respektive Kabrhel et al. benannten die Notaufnahme mit 44,9 % bzw. 58 % als den Ort, von welchem aus ein PERT am häufigsten aktiviert wurde. Zu beachten ist hierbei, dass die Autoren nicht zwischen Notaufnahme und Chest Pain Unit differenzierten [205, 213].

Auffällig ist, dass mit 32,0 % aller Aktivierungen knapp ein Drittel von einer Intensivstation ausging. In bisherigen Studien stammte ein geringerer Anteil der PERT-Aktivierungen von der Intensivstation als dies in Mainz der Fall war [214]. Beispielsweise berichteten Araszkiwicz et al. von einem Anteil von 6,0 %, in Untersuchungen von Kabrhel et al. betrug dieser 20,0 % [205, 213]. In ihrer Metaanalyse berichteten Hobohm et al., dass über alle miteibezogenen Studien hinweg das PERT in 9,9 % der Fälle von einer Intensivstation aus aktiviert wurde [240]. Unterschiedliche Ursachen für diesen Befund sind denkbar. Während das PERT insbesondere bei Patienten mit Intermediär- und Hochrisiko-Lungenembolien eingesetzt wird, wird es auch zur Besprechung jener Patienten hinzugezogen, die unabhängig von ihrer Risikoklassifikation

als komplex oder kritisch einzustufen sind. Möglicherweise ist dies häufiger der Fall, wenn Patienten vor ihrer Lungenemboliediagnose stationär auf einer Intensivstation behandelt wurden, da deren Gesundheitszustand ohnehin reduziert ist. Ein häufigeres Hinzuziehen des PERT bei Auftreten einer Lungenembolie auf einer Intensivstation wäre somit möglich. Eine mögliche Erklärung, weshalb verglichen mit der Universitätsmedizin Mainz an anderen Institutionen weniger PERT-Aktivierungen von einer Intensivstation aus erfasst wurden, könnte in dem Aufbau der jeweiligen Kliniken liegen. Möglicherweise ist das Verhältnis von Patienten auf der Intensivstation zu in der Notaufnahme behandelten Patienten an diesen Zentren stärker zur Notaufnahme hin verschoben, sodass diese prozentual einen größeren Anteil an PERT-Einsätzen ausmachen. Dies könnte zum Beispiel an einem besonders großen Zuständigkeitsgebiet der jeweiligen Notaufnahme oder gegenteilig an einer kleinen Anzahl von Intensivbetten liegen.

5.2.3.2 Aktivierungskette

Der genaue Ablauf der Aktivierung eines PERT unterliegt institutionsabhängigen Unterschieden. An der Universitätsmedizin Mainz wird der Einsatz eines PERT zentral von der kardiologischen Intensivstation koordiniert. Sofern ein Arzt der Meinung ist, ein Patient sollte aufgrund seiner Präsentation im Rahmen eines PERT besprochen werden, meldet dieser den Patienten der kardiologischen Intensivstation. Von dort aus werden anschließend diensthabende Ärzte der Kardiologie, Herz-Thorax-Gefäßchirurgie, Anästhesiologie und Radiologie über die angeforderte Besprechung im PERT informiert. Daraufhin treffen die einzelnen Mitglieder des PERT am Patientenbett zusammen und beurteilen seine aktuelle klinische Präsentation. Zusätzlich kann ein Arzt einer anderen Fachdisziplin in die Beratung miteinbezogen werden. Beispielsweise kann dies der Fall sein, wenn es sich um einen Patienten handelt, welcher bereits auf einer peripheren Station therapiert wird. Berichte des zuweisenden Arztes über den klinischen Verlauf und das Einsetzen Lungenembolie-typischer Symptome dienen der Besprechung als Basis. Ergänzend werden vorhandene bildgebende Befunde wie CT-Untersuchungen oder funktionelle Verfahren wie eine Echokardiographie begutachtet und auch Ergebnisse von Blutuntersuchungen und Blutgasanalysen werden gesichtet. Anschließend beraten die Mitglieder über den Patienten und sprechen eine gemeinsame Therapieempfehlung aus. Während die Aktivierungskette des PERT grundsätzlich in anderen Einrichtungen ähnlich abläuft, sind dennoch Unterschiede zu dem Ablauf in unserer Studie auffindbar. Nach Aktivierung des PERT kommen in Mainz unmittelbar alle Mitglieder des Teams zusammen und starten ihre Beratung. Einige andere Einrichtungen wählen hierbei ein zweistufiges Vorgehen [9, 145, 196, 208]. So wird in Poznań beispielsweise zunächst ein Mitglied des PERT benachrichtigt, welches allein die notwendigen Befunde einholt und den Patienten hinsichtlich seiner klinischen Präsentation begutachtet. Erst wenn

dieses Mitglied ebenfalls der Ansicht ist, eine Aktivierung im multidisziplinären Team sei erforderlich, wird ein PERT ausgelöst und kommt zur Besprechung zusammen [9]. Abweichend davon beschreiben Mahar et al. zwar ebenfalls, dass nach Aktivierung eines PERT in Cleveland ein Facharzt für Gefäßchirurgie oder Intensivmedizin zunächst allein relevante Informationen einholt. Dieser trifft jedoch keine eigene Entscheidung hinsichtlich der Frage, ob weitere Fachdisziplinen in einem multidisziplinären Team über den Patienten beraten [208]. Alle zum Einsatz kommenden Varianten in der Aktivierung des PERT bieten Vor- und Nachteile. Der in Poznań gewählte Ansatz, zunächst alle Informationen in einem einzelnen, möglichst erfahrenen Teamleader zusammenlaufen zu lassen, kann eine zusätzliche Stufe erschaffen, um redundante Aktivierungen des PERT zu vermeiden. Dies könnte ressourcen- und personalschonender sein. Allerdings ist diese Entscheidung auf die korrekte Einschätzung und ausreichende Expertise einer einzelnen Person angewiesen. Das direkte Miteinbeziehen aller PERT-Mitglieder, so wie es in Mainz der Fall ist, ermöglicht von Beginn an eine multidisziplinäre Besprechung des Patienten. Somit könnte das Risiko minimiert werden, eine notwendige Besprechung im Setting eines PERT zu verpassen. Gleichzeitig werden bei dem in Mainz gewählten Ansatz direkt mehrere Ärzte benötigt, woraus sich ein erhöhter Verbrauch an personellen Ressourcen ergibt, falls sich die Aktivierung des PERT im Nachgang als nicht erforderlich herausstellen sollte.

Auch lassen sich Unterschiede hinsichtlich der eigentlichen Besprechung finden. Während das PERT in Mainz ebenso wie in Poznań persönlich zusammenkommt, um seine Beratung durchzuführen, erfolgen die Besprechungen am MGH sowie in Cleveland komplett virtuell und videogestützt [9, 145, 208]. Bedingt könnte dieses Vorgehen möglicherweise dadurch sein, dass zum PERT des MGH bzw. Krankenhauses in Cleveland mehr Disziplinen gehören als in Mainz. Eine virtuelle Befundbesprechung erleichtert somit potenziell die Koordination der Mitglieder und beschleunigt das Verfahren. Während dies besonders bezogen auf objektive Parameter wie Laborbefunde oder auch bildgebende Verfahren kein Hindernis darstellt, kann sich die klinische Präsentation des Patienten deutlich subjektiver darstellen. Diese wird an der Universitätsmedizin Mainz von mehreren Experten zusammen beurteilt, hingegen basiert die klinische Einschätzung am MGH auf der Evaluation des diensthabenden PERT-Arztes und ist somit möglicherweise anfälliger für Fehleinschätzungen.

In Mainz ist es üblich, dass die vom PERT empfohlene Therapie übernommen wird. Verglichen damit gibt es auch Institutionen, in denen das PERT zwar konsiliarisch zum Einsatz kommt, die finale Therapieentscheidung jedoch vom zuweisenden Arzt getroffen wird [208]. Grundsätzlich berichten aber alle im Rahmen dieser Dissertation gesichteten Studien zur Implementierung des PERT von einer regen Akzeptanz der vom Expertenteam vorgeschlagenen Therapiemaßnahmen [208].

Einen weiteren Unterschied stellt das Monitoring nach erfolgter Besprechung im PERT dar. Einige Einrichtungen, darunter die Universitätsklinik in Poznań, haben in der Aktivierungskette ihres PERT eine feste Reevaluation nach einer bestimmten Zeit verankert. Diese beträgt in Poznań 24 bis 48 Stunden und soll die optimale Versorgung des Patienten und gegebenenfalls eine Therapieanpassung oder -eskalation bei ausbleibendem Ansprechen auf die Therapie oder gar einer klinischen Verschlechterung gewährleisten [9]. Eine solche standardisierte Reevaluation fehlt in Mainz, auch andere Institutionen wie das Abbott Northwestern Hospital sehen von einer fest im Ablauf des PERT verankerten erneuten Beurteilung ab. Jedoch können bei unklaren Fällen bereits im Rahmen des initialen PERT-Treffens eine Reevaluation oder auch eine alternative Therapie bei ausbleibendem Erfolg beziehungsweise klinischer Verschlechterung vereinbart werden [215]. Auch hier bieten beide Ansätze Vor- und Nachteile. Während in Mainz eine erneute Beurteilung nicht standardmäßig erfolgt und dadurch personelle Ressourcen eher geschont werden könnten, bietet ein planmäßiges Follow-Up, wie es in Poznań Anwendung findet, die Möglichkeit zu einer optimalen und individualisierten Therapiefortführung oder -anpassung eines jeden Patienten.

5.3 Bedeutung der Studie

5.3.1 Limitationen der Studie

Trotz sorgfältiger Durchführung hat die vorliegende Studie einige Limitationen, auf die in Folge eingegangen wird. Bei dieser Arbeit handelt es sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie, sondern um retrospektiv erhobene Daten. Somit lassen sich beobachtete Effekte nicht eindeutig den Interventionen des PERT zuordnen. Die Durchführung einer randomisierten kontrollierten Studie zur Untersuchung des Einflusses eines PERT auf das Therapiemanagement und Outcome von Patienten mit einer akuten Lungenembolie wäre wünschenswert, gleichzeitig jedoch unethisch. Das Verweigern eines potenziell Outcome-verbessernden Ansatzes, welchen die Beratung in einem multidisziplinären Team bietet, ist nicht mit ethischen Standards medizinischer Studien zu vereinbaren. Darüber hinaus ist in der Praxis nicht umsetzbar, einen Therapiestandard zu etablieren, bei welchem das PERT keine Beachtung findet. Inzwischen handelt es sich hierbei um einen weit verbreiteten Ansatz, dessen Inhalte im Rahmen von Fortbildungen, internen Klinikstandards und Informationsveranstaltungen regelmäßig an Mitarbeiter vermittelt werden. Die Bereitstellung eines Kollektivs, bei welchem das PERT somit gänzlich fehlt, ginge folglich auch mit dem Untersagen dieser Fortbildungen bezogen auf Änderungen des Standards und medizinischer Fortschritte einher, was einer guten wissenschaftlichen Praxis maßgeblich widersprechen würde. Während diese Untersuchung in der Lage ist, Hypothesen zu Trends bezüglich Komplikationsraten, Mortalität und weiteren Outcomes zu generieren, wird der Langzeitverlauf

der Patienten nicht erfasst. Weitere Untersuchungen hinsichtlich eben dieses sollten folgen, um mögliche langfristige Effekte des PERT zu erkennen. Die Umsetzung dieses Vorhabens gestaltet sich jedoch schwierig, da Patienten nach einer akuten Lungenembolie und nach Aktivierung des PERT nicht systematisch in definierten Zeitintervallen nachuntersucht werden. Eine Möglichkeit, um diese Lücke zu füllen, könnte eine standardisierte und zeitlich genau definierte Kontrolluntersuchung im CTH bieten. Bei einem solchen Kontrolltermin, den viele Patienten bereits in Anspruch nehmen, könnten relevante Parameter weiter erfasst und dokumentiert werden, um so beispielsweise Spätkomplikationen oder Folgeerkrankungen aufzuzeichnen. Darüber hinaus befasst sich die Arbeit mit messbaren Endpunkten wie der Mortalität oder der Verweildauer im Krankenhaus. Untersuchungen zur objektiv schwieriger zu erfassenden und von der subjektiven Wahrnehmung des Patienten abhängigen Lebensqualität nach einer Behandlung im Rahmen des PERT sind anzustreben. Diese könnten die messbaren Endpunkte um eine für den Patienten hochrelevante Komponente ergänzen und somit den Einfluss des PERT ganzheitlich umfassen.

Die Ergebnisse dieser Studie basieren auf den retrospektiv erhobenen Daten, welche in den Patientendatenmanagementsystemen dokumentiert wurden. Trotz der Bemühungen um eine lückenlose Dokumentation ist bei einem solchen Ansatz nicht zu verhindern, dass in Einzelfällen nicht alle relevanten Parameter erhoben oder festgehalten werden. Eine Möglichkeit, den daraus entstehenden Ungenauigkeiten in Zukunft entgegenzuwirken, bietet eine prospektive Datenerhebung, bei der Beteiligte explizit hinsichtlich der Dokumentation benötigter Parameter geschult werden.

Die Etablierung des PERT stieß an der Universitätsmedizin Mainz auf breite Akzeptanz. Dennoch ist es möglich, dass insbesondere zu Beginn einige Patienten keinen Einsatz des PERT auslösten, obwohl sie sich aufgrund ihrer klinischen Präsentation und Zugehörigkeit zu einer entsprechenden Risikokategorie für eine solche Aktivierung qualifizierten. Personal könnte in diesem Fall zukünftig regelmäßig auf das Bestehen des PERT und die Indikationen zu dessen Aktivierung aufmerksam gemacht werden.

Die vorliegende Arbeit beschreibt den Einsatz des PERT und seine Effekte an der Universitätsmedizin Mainz. Wie zuvor erläutert gibt es jedoch institutionsabhängige Unterschiede, unter anderem im Aufbau des PERT und im Ablauf seiner Aktivierung. Darüber hinaus handelt es sich bei dem PERT um ein neues Konzept. Daher sind die Empfehlungen zu seinem Aufbau allgemein statt detailliert formuliert. Deshalb bleibt offen, inwiefern die hier diskutierten Befunde auf PERTs anderer Einrichtungen übertragbar sind. Dennoch folgt das PERT der Universitätsmedizin Mainz den aktuellen Empfehlungen und verfügt somit zumindest in der Theorie über die optimale Funktionsweise [48]. Auch verfügt die Universitätsmedizin Mainz als Maximalversorger über eine Vielzahl fortgeschrittener

Ressourcen sowie eine ausgeprägte Infrastruktur, welche anderen, insbesondere kleineren Krankenhäusern möglicherweise nicht zur Verfügung steht. Insofern ist auch hier im Einzelfall die Übertragbarkeit der Erkenntnisse zu prüfen. Anzumerken ist hierbei jedoch, dass das PERT aktuell eben aufgrund der erweiterten Möglichkeiten zur adäquaten multidisziplinären Behandlung überwiegend an größeren Institutionen etabliert wird.

5.3.2 Ausblick und Weiterentwicklung des PERT

5.3.2.1 Überlegungen zur optimalen Zusammensetzung eines PERT

Hinsichtlich der Zusammensetzung des PERT finden sich wie bereits in Kapitel 5.2.2 beschrieben zwischen den verschiedenen Einrichtungen deutliche Unterschiede. Während das PERT nahezu unbegrenzt um Experten unterschiedlicher Disziplinen erweitert werden kann, stellt sich hierbei die Frage, ob es möglich ist, eine Gruppe an „Kerndisziplinen“ zu definieren. Gemeinsamkeit dieser „Kerndisziplinen“ wäre, dass zumindest diese an jedem ausgelösten PERT beteiligt sein sollten, damit das PERT als Expertenteam optimal und evidenzbasiert Therapieempfehlungen aussprechen kann. Aufgrund abweichender Facharztbezeichnungen sowie weiterer struktureller Unterschiede zwischen den Gesundheitssystemen verschiedener Länder ist es schwierig, ein allgemeingültiges Konzept zu entwickeln. Nachfolgend könnte für den Einsatz im deutschen Krankenhaussystem der Einbezug folgender in Abbildung 24 dargestellter Disziplinen als empfehlenswert denkbar sein.

Zusammensetzung eines Pulmonary Embolism Response Teams

Während einige Disziplinen für eine bestmögliche Therapieempfehlung des PERT unabdingbar sind, können andere Fachdisziplinen bei Bedarf zusätzlichen Input liefern.

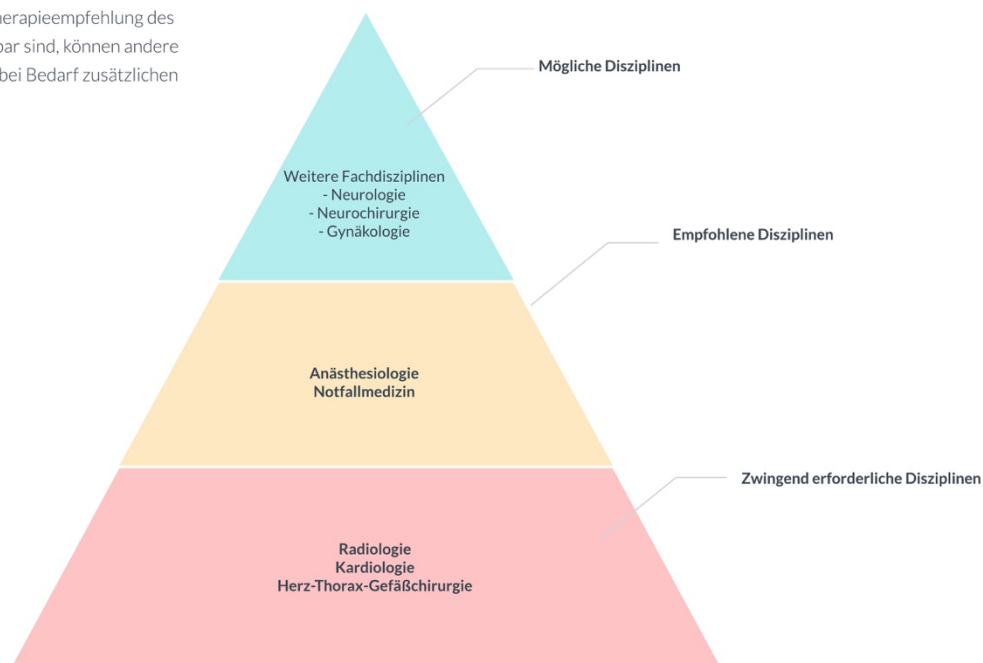


Abbildung 24: Einstufung der am PERT beteiligten Fachdisziplinen nach ihrer Relevanz

Grundsätzlich sollten für eine fundierte Therapieempfehlung stets die als Kerndisziplinen zu bezeichnende Kardiologie, Herz-Thorax-Gefäßchirurgie sowie Radiologie miteinbezogen werden. Dies ergibt sich aus den Zuständigkeitsbereichen eben dieser Disziplinen sowie den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen einer Lungenembolie. Fachärzte für Radiologie sind am qualifiziertesten für die Beurteilung der bildgebenden Verfahren. Obgleich auch Ärzte anderer Disziplinen eine deutlich ausgeprägte Lungenembolie auf einer CT erkennen können, ist dennoch anzunehmen, dass diese Diagnose aufgrund der Fachkunde am sichersten durch Radiologen gestellt werden kann und auch schwächer imponierende Befunde hier mit höherer Wahrscheinlichkeit erfasst werden können. Die Indikation für das Einbeziehen der Kardiologie sowie der Herz-Thorax-Gefäßchirurgie ergibt sich hingegen aus den therapeutischen Möglichkeiten bei einer Lungenembolie. Die konservative medikamentöse Behandlung, eine Lysetherapie oder ein offen-chirurgisches Vorgehen werden von diesen Fachdisziplinen appliziert, sodass die Expertenmeinung der betreffenden Fachärzte eine wichtige Entscheidungsgrundlage bietet.

Darüber hinaus kann es sinnvoll sein, weitere Fachdisziplinen in die Entscheidungsfindung miteinzubeziehen. In Deutschland stellt eine solche Disziplin die Anästhesiologie dar, da zu

ihrem Aufgabengebiet auch die Intensivmedizin gehört. So werden Intensivstationen häufig von Anästhesiologen geleitet und aufgrund der Tatsache, dass Lungenemboliepatienten in einigen Fällen intensivmedizinisch betreut werden müssen, können Fachärzte der Anästhesie beispielsweise bei der Frage nach einer adäquaten stationären Unterbringung des Patienten beratend mitwirken. In anderen Ländern, wie beispielsweise den USA, stellt die Notfallmedizin eine eigene Fachdisziplin dar. Während es in Deutschland oftmals internistische oder chirurgische Notaufnahmen gibt, in denen Ärzte der jeweiligen Disziplinen arbeiten, werden Notaufnahmen in den USA stets von eigens ausgebildeten Notfallmedizinern geleitet. Da Lungenemboliepatienten oftmals rettungsdienstlich in eine Klinik gebracht und anschließend zunächst in einer Notaufnahme behandelt werden, sind somit die Notfallmediziner häufig die ersten Ärzte, welche die Patienten sichten und die Verdachtsdiagnose „Lungenembolie“ stellen. Hieraus leitet sich die wichtige Rolle der Notfallmediziner im PERT ab, da es nun ihnen obliegt, die klinische Präsentation des Patienten adäquat einzuschätzen und die darüber hinaus notwendigen Befunde anzufordern.

Weitere Fachdisziplinen können je nach Situation entweder erforderlich sein oder beratend an der Entscheidung des PERT mitwirken. Dies ist vom einzelnen Patienten abhängig. Einen solchen Fall stellt eine Lungenembolie bei einer schwangeren Patientin dar. Hier ist das Hinzuziehen eines Facharztes für Frauenheilkunde und Geburtshilfe wichtig, da nicht nur die Indikationen für therapeutische Maßnahmen während der Schwangerschaft abweichen können, sondern auch der Fortschritt der Schwangerschaft und das Wohlergehen des ungeborenen Kindes in die Entscheidungsfindung miteinbezogen werden sollten. Ein weiteres Beispiel stellt eine aufgetretene Lungenembolie nach einer neurochirurgischen Intervention dar, da diese die Therapieentscheidung beeinflussen kann. Grundsätzlich empfehlenswert ist also die Überlegung, welchem Patientenkollektiv der einzelne Patient angehört und bei einer stationär aufgetretenen Lungenembolie die bis dahin behandelnden Ärzte in die Entscheidungsfindung miteinzubeziehen.

5.3.2.2 Mögliche modifizierte Alarmierungskette eines PERT

Wenngleich das PERT in allen Einrichtungen, in denen es eingesetzt wird, das gleiche Ziel verfolgt und die optimale Behandlung von Lungenemboliepatienten gewährleisten soll, ist sein Aufbau, wie bereits in den Kapiteln 5.2.2 sowie 5.2.3 erwähnt, institutionsabhängig. So lassen sich neben den an der Entscheidungsfindung final beteiligten Disziplinen auch Unterschiede im Ablauf der Aktivierung beschreiben. Werden die fortschreitende technologische Entwicklung sowie die mehrjährigen und multizentrisch erhobenen Erfahrungen mit dem PERT berücksichtigt, wäre folgende Modifizierung der Alarmierungskette, die in Abbildung 25

dargestellt wird, denkbar. Von besonderer Bedeutung ist hierbei der Einsatz computer-basierter Verfahren, welche die Reichweite des PERT-Expertenteams erweitern.

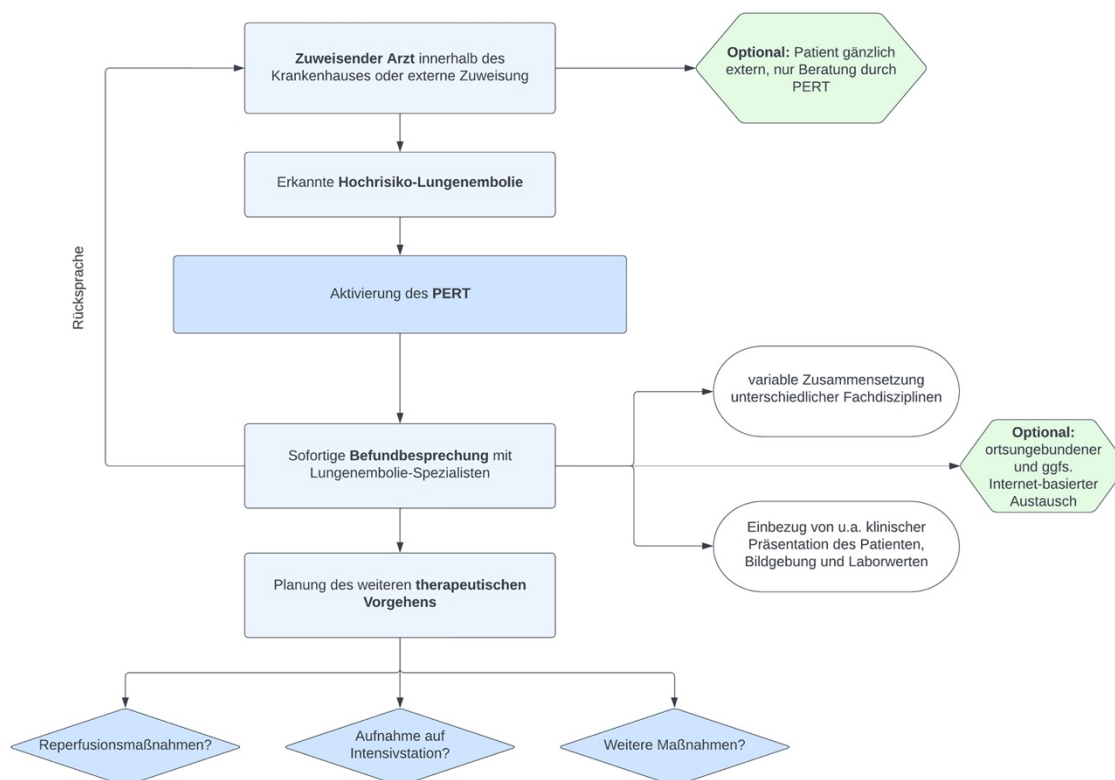


Abbildung 25: Mögliche modifizierte Alarmierungskette eines PERT unter Einbezug der Erkenntnisse aus verschiedenen Studien sowie des technologischen Fortschrittes

Ursprünglich diente die Aktivierung des PERT der Besprechung von krankenhausinternen Patienten, welche mit dem Verdacht auf eine Lungenembolie aufgenommen wurden oder bei denen sich im Rahmen des stationären Aufenthaltes ein solcher Verdacht ergab. Optimale Voraussetzungen hierfür bieten große Krankenhäuser, die über alle notwendigen Fachdisziplinen verfügen, um ein geeignetes Expertenteam zu besetzen. Von diesem Expertenteam können darüber hinaus auch Einrichtungen profitieren, welche dies zwar intern selbst nicht gewährleisten können, sich aber in unmittelbarer Nähe zu einem solchen Krankenhaus befinden und den Patienten in angemessener Zeit in das größere Krankenhaus verlegen können. Jedoch ist es möglich, dass dieser Ansatz besonders in ländlichen Gegenden Probleme bereiten könnte, in denen größere und besser ausgestattete Kliniken weiter entfernt sind. Abhilfe kann hier durch den Einsatz von Telemedizin geschaffen werden. Während die klinische Präsentation von den zuweisenden Ärzten eingeschätzt würde, könnten objektive Befunde wie Bildgebung und Laborwerte computer-basiert an das externe PERT

übermittelt werden. Dieses könnte anschließend eine Empfehlung zur bestmöglichen Therapie aussprechen. Hierbei könnte der Austausch zwischen den jeweiligen Ärzten videobasiert und somit „remote“ erfolgen. Denkbar wäre in diesem Fall also, dass ein kleineres oder ländlich gelegenes Krankenhaus in Echtzeit eine konsiliarische Beratung durch ein PERT eines externen Krankenhauses in Anspruch nehmen würde, die anschließende Therapie des Patienten jedoch im ursprünglichen kleineren Krankenhaus erfolgen könnte, sofern dieses über die benötigte therapeutische Infrastruktur verfügt. Der Einsatz eines solchen „remote-based“ PERT beschränkt sich nicht nur auf ländliche Regionen. So könnten auch größere und gut ausgestattete Kliniken, welche über ein eigenes PERT verfügen, in besonders komplizierten Fällen lokal nicht verfügbare Experten in die Entscheidungsfindung miteinbeziehen.

5.3.2.3 Der „ExPERTe“ – Bündelung der Kompetenzen

Das PERT lebt als multidisziplinäres Expertenteam von der Fachkunde mehrerer Disziplinen, welche durch ihre unterschiedlichen Einblicke wertvolle Kenntnisse für die Evaluation des Patienten und damit Entscheidungsfindung beisteuern können. Vor dem Hintergrund der zunehmenden Spezialisierung scheint die Rationale hinter einem solchen Vorgehen naheliegend. Nichtsdestotrotz ergeben sich hieraus unter anderem die zuvor erwähnten logistischen Herausforderungen. Neben den bereits diskutierten Lösungsansätzen hinsichtlich Telemedizin oder konsiliarischen Ausweichmöglichkeiten, wäre denkbar, dass in Zukunft die Expertise des PERT in einer Abteilung zusammenläuft und somit ein „ExPERTe“ entsteht. Hierfür wäre jedoch wichtig, dass zuvor über eine ausreichend lange Zeit hinweg Standards und Abläufe im Rahmen des klassischen PERT etabliert und verfestigt werden, damit die notwendige Infrastruktur vorhanden und Klinikstandards unmissverständlich ausgearbeitet werden können. Auch sollte dies nicht mit einem kompletten Abwenden von einem teambasierten Arbeiten einhergehen, da die zunehmende Komplexität und Spezialisierung der einzelnen Fachrichtungen mit ständig wechselnden Empfehlungen einhergehen, welche weiterhin zwischen den jeweiligen Disziplinen gut gegeneinander abgewogen werden sollten. Hierbei ist zum aktuellen Zeitpunkt zwar nur begrenzt vorstellbar, wie ein einzelner „ExPERTe“ oder eine einzelne Fachdisziplin die gesamte Bandbreite an interdisziplinär zur Verfügung stehenden Informationen und Therapieoptionen innehaben und adäquat anwenden soll. Ein solches Vorgehen findet jedoch aktuell schon in der Therapie des ST-Hebungsinfarktes Anwendung. Nach Zusammenschau aller Befunde und gegebenenfalls Rücksprache mit weiteren Experten wird die weiterführende Therapie durch eine einzelne als Experte geltende Fachdisziplin getroffen, in diesem Fall die Kardiologie. Ermöglicht wird dies unter anderem durch die Verfügbarkeit detaillierter und lang etablierter Handlungsempfehlungen. Wie bereits erläutert sind diese im Bereich der Lungenembolie zwar vorhanden, insbesondere in

komplexen Fällen oder solchen mit einem hohen Risiko kann eine Restunsicherheit jedoch fortbestehen, Ein Zwischenschritt könnte in der Stärkung der Rolle des PERT-Koordinators liegen, welcher in manchen Teams zu finden ist und eine erste Anlaufstelle bildet, in welcher alle relevanten Informationen zunächst zusammenlaufen. Denkbar wäre, dass dieser im Verlauf an Entscheidungskompetenz gewinnt und – möglicherweise zunächst in klinisch weniger komplexen Fällen – stellvertretend für das Team eine Empfehlung ausspricht. Hierbei muss ein niederschwelliger Austausch jedoch stets gewährleistet werden und eine rasche Möglichkeit zur Einberufung des gesamten Teams bestehen. Zu beachten ist hierbei auch, dass durch einen solchen Ansatz zwar logistische und personelle Hürden reduziert werden können, die Verantwortung, welche sich aktuell auf das Team und die gemeinsam getroffene Entscheidung aufteilt, hingegen ebenfalls in nur einer Person zusammenlaufen würde. Die Zukunft des PERT bietet somit zusammenfassend viele Optionen zur Weiterentwicklung. Von Bedeutung sind vor allem die angemessene Anpassung an interindividuelle Unterschiede bezogen auf Infrastruktur und Kapazitäten der jeweiligen Zentren sowie der stetige Einbezug der sich wandelnden Medizin und des medizinischen Fortschrittes zugunsten des Patienten, sodass der weitere Verlauf mit Spannung betrachtet werden kann.

6 Zusammenfassung

Pulmonary Embolism Response Teams (PERT) kommen zunehmend bei der Therapie von Patienten mit akuter Lungenembolie zum Einsatz. Vor dem Hintergrund allgemein formulierter Leitlinien kardiologischer Gesellschaften zur Behandlung von Patienten mit akuter Lungenembolie bietet ein multidisziplinäres Team eine Möglichkeit zur optimalen Therapie für den individuellen Patienten. In der vorliegenden Arbeit wurden die Etablierung des PERT an der Universitätsmedizin Mainz und seine ersten Erfahrungen ausgewertet. Hierfür wurden 88 Patienten mit einer akuten Lungenembolie, die zwischen 2019 und 2022 im PERT besprochen wurden, sowie ihre Therapieverläufe analysiert. Die Arbeit sollte prüfen, ob durch Implementierung des PERT und Besprechung von Patienten in einem multidisziplinären Setting Behandlung, Risikostratifizierung und Outcome optimiert werden können. Darüber hinaus wurden die Patienten mit entsprechend nach Alter, Geschlecht, sPESI und Risikokategorie nach ESC-Algorithmus 2019 zugeordneten Patienten verglichen, welche vor Etablierung des PERT mit einer akuten Lungenembolie an der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden. Hieraus sollten Rückschlüsse auf Effektivität und Therapieerfolg des PERT geschlossen werden. Nach der Erhebung von Patientendaten aus den Patientendatenmanagementsystemen SAP und COPRA wurden diese in einem eigens angelegten Register dokumentiert. Darauf basierend wurden mithilfe der SPSS-Software statistische Analysen durchgeführt, um die jeweiligen Patientenkollektive zunächst einzeln auszuwerten und anschließend miteinander vergleichen zu können.

Insgesamt wurden 88 Patienten in das PERT-Register eingeschlossen. Die häufigsten kardiovaskulären Komorbiditäten waren die arterielle Hypertonie (68,2%), die koronare Herzkrankheit (14,6%) und Diabetes mellitus Typ 2 (11,0%). Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie wie eine kürzlich stattgehabte Hospitalisierung oder Immobilisation waren in 30,5% aller Fälle anamnestisch zu erheben, von einer vorausgegangenen TVT berichteten 14 (17,3%) Patienten. 18 (21,7%) Patienten litten zum Zeitpunkt des Lungenembolieereignisses an einer aktiven malignen Erkrankung. Bei 67 (76,1%) konnte eine rechtsventrikuläre Dysfunktion festgestellt werden. Insgesamt konnten 42,0% der Gruppe der Intermediär-Hochrisiko-Lungenembolie und 11,4% der Gruppe der Hochrisiko-Lungenembolien zugeordnet werden. 13 (14,8%) Patienten verstarben während des Krankenhausaufenthaltes.

Am häufigsten wurde das PERT ausgehend von der Notaufnahme (33,3%) oder der Intensivstation (30,0%) aktiviert, gefolgt von Chest Pain Unit (21,3%) und Normalstationen (12,0%). Die Auswertungen zeigten, dass in nahezu allen Fällen Kardiologen (100%) und Herz-Thorax-Gefäßchirurgen (98,6%) am PERT beteiligt waren, gefolgt von Radiologen (95,9%) und Anästhesiologen (87,8%). Seltener wurden andere Fachärzte konsultiert, wenn die Lungenembolie im Rahmen eines stationären Krankenhausaufenthaltes auftrat.

Die Mehrheit der Patienten (87,5 %) wurde mit einer alleinigen, intravenös verabreichten konservativen Heparintherapie behandelt. 8 (9,1 %) Patienten erhielten eine systemische Thrombolyse, einer davon eine Halbdosisthrombolyse. Ein Patient wurde mittels perkutaner systemischer Thrombolyse behandelt, zwei weitere Patienten mittels chirurgischer Thrombektomie. Mithilfe einer nach Alter und Geschlecht adjustierten logistischen Regressionsanalyse wurden als wichtigste Prädiktoren für die Mortalität im Krankenhaus eine vorausgehende Lungenembolie in der Anamnese, maligne Erkrankungen, CKD, Hypotension, Schock sowie der Einsatz von Katecholaminen und CPR identifiziert.

Insgesamt wurden 124 Patienten ausgewählt, welche zwischen 2017 und 2018 mit der Diagnose „akute Lungenembolie“ auf einer Überwachungsstation der Universitätsmedizin Mainz behandelt wurden. Nach einem Propensity Score Matching nach Alter, Geschlecht, sPESI-Score und Klassifikation nach dem ESC-Algorithmus von 2019, wurden 88 Patienten für einen Vergleich mit dem PERT-Kollektiv identifiziert. Hierbei zeigte sich, dass Patienten der Prä-PERT-Ära verglichen mit der PERT-Ära häufiger einen sPESI-Score ≥ 1 aufwiesen und der Hochrisikogruppe nach ESC angehörten (78,4 % und 18,2 % versus 71,6 % und 11,4 %). Patienten der Prä-PERT-Ära wurden häufiger mit Reperfusionmaßnahmen wie der systemischen Thrombolyse und Thrombektomie behandelt und präsentierten sich öfter mit moderaten bis schweren Blutungsereignissen als das PERT-Kollektiv. Die Patienten der PERT-Ära wiesen eine niedrigere Mortalitätsrate auf als jene der Prä-PERT-Ära (14,8 % versus 31,8 %). Mittels multivariabler Regressionsanalysen wurden Parameter zur Adjustierung nach dem Schweregrad der Lungenembolie in die Auswertung miteinbezogen, wie beispielsweise Schockparameter oder Aufnahme auf die Intensivstation. Hier zeigte sich, dass das PERT mit einer niedrigeren Mortalität assoziiert war (OR 0,35 [95 % KI 0,15-0,84]; $p=0,018$). Hinsichtlich der Lungenembolie-assoziierten Mortalität in der PERT-Ära konnte eine Tendenz zur Senkung eben dieser verglichen mit der Prä-PERT-Kohorte gefunden werden (OR 0,57 [95 % KI 0,22-1,146]; $p=0,241$), das Ergebnis war jedoch nicht signifikant.

Zusammenfassend war die Implementierung des PERT mit einer Abnahme invasiver Therapieoptionen wie der systemischen Thrombolyse oder chirurgischen Thrombektomien assoziiert. Gleichzeitig schienen Patienten hierdurch ebenfalls seltener von Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes, wie beispielsweise Blutungsereignissen, betroffen zu sein. Darüber hinaus schien eine Implementierung des PERT die Mortalitätsraten von Patienten zu senken. Dies legt nahe, dass ein multidisziplinäres Team durch seine Fachdisziplin-übergreifende Expertise und die Möglichkeit zur schnellen Mobilisation von Ressourcen für akut dekompensierende Patienten als ausschlaggebend für das Management komplexer Patienten bzw. Patienten mit Hochrisikolungenembolien angesehen werden kann. Weitere größere und insbesondere prospektive Studien sind nötig, um die Einflüsse des PERT auf klinische Outcomes zu untersuchen.

7 Literaturverzeichnis

1. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*. 2016;118(9):1340-7.
2. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(3):370-2.
3. Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, Klok FA, Munzel T, Middeldorp S, et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000-15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):277-87.
4. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012;379(9828):1835-46.
5. Barco S, Valerio L, Ageno W, Cohen AT, Goldhaber SZ, Hunt BJ, et al. Age-sex specific pulmonary embolism-related mortality in the USA and Canada, 2000-18: an analysis of the WHO Mortality Database and of the CDC Multiple Cause of Death database. *Lancet Respir Med*. 2021;9(1):33-42.
6. Hobohm L, Sagoschen I, Habertheuer A, Barco S, Valerio L, Wild J, et al. Clinical use and outcome of extracorporeal membrane oxygenation in patients with pulmonary embolism. *Resuscitation*. 2022;170:285-92.
7. Rivera-Lebron BN, Rali PM, Tapson VF. The PERT Concept: A Step-by-Step Approach to Managing Pulmonary Embolism. *Chest*. 2021;159(1):347-55.
8. Rosovsky R, Chang Y, Rosenfield K, Channick R, Jaff MR, Weinberg I, et al. Changes in treatment and outcomes after creation of a pulmonary embolism response team (PERT), a 10-year analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;47(1):31-40.
9. Slawek-Szmyt S, Jankiewicz S, Smukowska-Gorynia A, Janus M, Klotzka A, Puslecki M, et al. Implementation of a regional multidisciplinary pulmonary embolism response team: PERT-POZ initial 1-year experience. *Kardiol Pol*. 2020;78(4):300-10.
10. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98(4):756-64.
11. Jimenez D, de Miguel-Diez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, et al. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(2):162-70.
12. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Munzel T, Konstantinides SV, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J*. 2020;41(4):522-9.
13. Nüllen H, Noppeney T, Diehm C. Einführung. In: Nüllen H, Noppeney T, Diehm C, editors. *VTE - Venöse Thromboembolien*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 3-14.

14. Turk JL. Inflammation: John Hunter's "A treatise on the blood, inflammation and gunshot wounds". *Int J Exp Pathol*. 1994;75(6):385-95.
15. Karenberg A. [A short history of thrombosis: concepts and therapies from ancient to modern times]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2012;137(51-52):2691-9.
16. Hach W, Hach-Wunderle V. Medizinhistorische Betrachtungen über die Erforschung der Venenthrombose bis zum Ende des 19. Jahrhunderts. *Phlebologie*. 1999;28(05):162-8.
17. Goodman LR. In search of venous thromboembolism: the first 2913 years. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201(4):W576-81.
18. Virchow R. Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre : 20 Vorlesungen, gehalten während d. Monate Febr., März u. April 1858 im Patholog. Inst. zu Berlin. Berlin : Hirschwald1858.
19. Virchow R. Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin1862.
20. Wakefield TW, Myers DD, Henke PK. Mechanisms of venous thrombosis and resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(3):387-91.
21. Peracaula M, Sebastian L, Francisco I, Vilaplana MB, Rodríguez-Chiaradía DA, Tura-Ceide O. Decoding Pulmonary Embolism: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Biomedicines*. 2024;12(9).
22. Huisman MV, Barco S, Cannegieter SC, Le Gal G, Konstantinides SV, Reitsma PH, et al. Pulmonary embolism. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18028.
23. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2017;20(3):135-40.
24. Wilbur J, Shian B. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Am Fam Physician*. 2012;86(10):913-9.
25. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14(7):1480-3.
26. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2010;170(19):1710-6.
27. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-e96S.
28. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):761-8.

29. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100(10):3484-8.
30. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*. 2003;362(9383):523-6.
31. Konstantinides S, Mavromanoli A, Hobohm L. [Diagnosis and treatment of pulmonary embolism]. *Herz*. 2021;46(6):589-604.
32. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353(9162):1386-9.
33. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation*. 2008;117(13):1717-31.
34. van der Bijl N, Klok FA, Huisman MV, van Rooden JK, Mertens BJA, de Roos A, et al. Measurement of right and left ventricular function by ECG-synchronized CT scanning in patients with acute pulmonary embolism: usefulness for predicting short-term outcome. *Chest*. 2011;140(4):1008-15.
35. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, 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):226-41.
36. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(2):236-43.
37. Berlin DA, Bakker J. Understanding venous return. *Intensive Care Med*. 2014;40(10):1564-6.
38. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res*. 2000;48(1):23-33.
39. Tsang JY, Hogg JC. Gas exchange and pulmonary hypertension following acute pulmonary thromboembolism: has the emperor got some new clothes yet? *Pulm Circ*. 2014;4(2):220-36.
40. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, Marques KM, Marcus JT, Postmus PE, et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(4):H1731-7.

41. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. 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):425-30.
42. Klok FA, Van Der Bijl N, Eikenboom HC, Van Rooden CJ, De Roos A, Kroft LJ, et al. Comparison of CT assessed right ventricular size and cardiac biomarkers for predicting short-term clinical outcome in normotensive patients suspected of having acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2010;8(4):853-6.
43. McIntyre KM, Sasahara AA. Hemodynamic and ventricular responses to pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis.* 1974;17(3):175-90.
44. Marcus JT, Gan CTJ, Zwanenburg JJM, Boonstra A, Allaart CP, Gbte MJW, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology.* 2008;51(7):750-7.
45. de Man FS, Handoko ML, Guignabert C, Bogaard HJ, Vonk-Noordegraaf A. Neurohormonal axis in patients with pulmonary arterial hypertension: friend or foe? *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(1):14-9.
46. Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J.* 1997;134(3):479-87.
47. Keller K, Geyer M, Coldewey M, Beule J, Balzer JO, Dippold W. Elevated systolic pulmonary artery pressure for prediction of myocardial necrosis and right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Cor et Vasa.* 2016;58(4):e403-e10.
48. Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J.* 2019;40(42):3453-5.
49. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, Lassus J, DiSomma S, Baksyte G, et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med.* 2016;42(2):147-63.
50. Thiele H, Ohman EM, Desch S, Eitel I, de Waha S. Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 2015;36(20):1223-30.
51. Schmidt RF, Lang, F., Brandes, R. (Hrsg.). *Physiologie des Menschen : mit Pathophysiologie.* Berlin: Springer-Lehrbuch; 2019.
52. Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol.* 2013;18(2):129-38.
53. Le Gal G, Righini M, Wells PS. D-dimer for pulmonary embolism. *JAMA.* 2015;313(16):1668-9.

54. Bellesini M, Robert-Ebadi H, Combescure C, Dedionigi C, Le Gal G, Righini M. D-dimer to rule out venous thromboembolism during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2021;19(10):2454-67.
55. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006;144(3):165-71.
56. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. 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):416-20.
57. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Buller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2007;5(2):296-304.
58. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost.* 2009;101(5):886-92.
59. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2008;371(9621):1343-52.
60. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem.* 2005;51(5):825-9.
61. Murphy N, Broadhurst DI, Khashan AS, Gilligan O, Kenny LC, O'Donoghue K. Gestation-specific D-dimer reference ranges: a cross-sectional study. *BJOG.* 2015;122(3):395-400.
62. Anderson FA, Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):I9-16.
63. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005;143(10):697-706.
64. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, Sauve R, Liston RM, Young D, et al. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31(7):611-20.
65. MBRRACE-UK. Update: Key messages from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Death and Morbidity 2017. *The Obstetrician & Gynaecologist.* 2018;20(1):75-9.
66. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2012;156(3):366-73.

67. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, Ni Ainle F, van Bommel T, Bertoletti L, et al. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1139-49.
68. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet*. 2017;390(10091):289-97.
69. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27(2):89-94.
70. Koracevic GP. Pragmatic classification of the causes of high D-dimer. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2009;27(8):1016.e5-.e7.
71. Meissner MH, Chandler WL, Elliott JS. Venous thromboembolism in trauma: a local manifestation of systemic hypercoagulability? *J Trauma*. 2003;54(2):224-31.
72. Boldt J, Papsdorf M, Rothe A, Kumle B, Piper S. Changes of the hemostatic network in critically ill patients--is there a difference between sepsis, trauma, and neurosurgery patients? *Crit Care Med*. 2000;28(2):445-50.
73. Engelman DT, Gabram SG, Allen L, Ens GE, Jacobs LM. Hypercoagulability following multiple trauma. *World J Surg*. 1996;20(1):5-10.
74. Zhang LD, Liu HB, Li YN, Ma HM, Liu YB, Wang MY. Correlation analysis between plasma D-dimer levels and orthopedic trauma severity. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(17):3133-6.
75. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med*. 2006;355(16):1699-713.
76. Hufnagel M, Schmitt H-J. Sepsis. In: Hoffmann GF, Lentze MJ, Spranger J, Zepp F, editors. *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 842-8.
77. Kinasevitz GT, Yan SB, Basson B, Comp P, Russell JA, Cariou A, et al. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism [ISRCTN74215569]. *Crit Care*. 2004;8(2):R82-90.
78. Rodelo JR, De la Rosa G, Valencia ML, Ospina S, Arango CM, Gómez CI, et al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *Am J Emerg Med*. 2012;30(9):1991-9.
79. Pettilä V, Hynninen M, Takkunen O, Kuusela P, Valtonen M. Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med*. 2002;28(9):1220-5.
80. Kollef MH, Eisenberg PR, Shannon W. A rapid assay for the detection of circulating D-dimer is associated with clinical outcomes among critically ill patients. *Crit Care Med*. 1998;26(6):1054-60.

81. Schupp T, Weidner K, Rusnak J, Jawhar S, Forner J, Dulatahu F, et al. D-Dimer Levels and the Disseminated Intravascular Coagulation Score to Predict Severity and Outcomes in Sepsis or Septic Shock. *Clin Lab*. 2023;69(5).
82. Falanga A, Panova-Noeva M, Russo L. Procoagulant mechanisms in tumour cells. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009;22(1):49-60.
83. Wu Y, Liu X, Li H, Wang W, Ye L, Zhou Y, et al. D-dimer levels predict the treatment efficacy and prognosis of esophageal squamous cell carcinoma treated with PD-1/PD-L1 inhibitors. *Int J Biol Markers*. 2024;39(3):209-16.
84. Li J, Yan S, Zhang X, Xiang M, Zhang C, Gu L, et al. Circulating D-Dimers Increase the Risk of Mortality and Venous Thromboembolism in Patients With Lung Cancer: A Systematic Analysis Combined With External Validation. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:853941.
85. Zhang X, Li W, Wang X, Lin J, Dang C, Diao D. Effectiveness of D-dimer in predicting distant metastasis in colorectal cancer. *PLoS One*. 2024;19(7):e0306909.
86. Felgendreff P, Rauchfuß F, Settmacher U. Biomarker für thromboembolische Ereignisse bei Patienten mit Adenokarzinom des Pankreas. *Der Chirurg*. 2018;89(10):830-.
87. Gram J, H. D, H. ZK, and Bruhn HD. Increased Levels of Fibrinolysis Reaction Products (D-Dimer) in Patients with Decompensated Alcoholic Liver Cirrhosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1991;26(11):1173-8.
88. Li Y, Qi X, Li H, Dai J, Deng H, Li J, et al. D-dimer level for predicting the in-hospital mortality in liver cirrhosis: A retrospective study. *Exp Ther Med*. 2017;13(1):285-9.
89. Spadaro A, Tortorella V, Morace C, Fortiguerra A, Composto P, Bonfiglio C, et al. High circulating D-dimers are associated with ascites and hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2008;14(10):1549-52.
90. Agarwal S, Joyner KA, Jr., Swaim MW. Ascites fluid as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(11):3218-24.
91. Toschi V, Rocchini GM, Motta A, Fiorini GF, Cimminiello C, Violi F, et al. The hyperfibrinolytic state of liver cirrhosis: possible pathogenetic role of ascites. *Biomed Pharmacother*. 1993;47(8):345-52.
92. Violi F, Ferro D, Basili S, Quintarelli C, Musca A, Cordova C, et al. Hyperfibrinolysis resulting from clotting activation in patients with different degrees of cirrhosis. The CALC Group. *Coagulation Abnormalities in Liver Cirrhosis*. *Hepatology*. 1993;17(1):78-83.
93. Cioni G, Cristani A, Vignoli A, Ventura E. High D-dimer levels: a possible index of risk of overt disseminated intravascular coagulation and/or digestive bleeding in advanced liver cirrhosis? *Recenti Prog Med*. 1994;85(4):230-4.
94. Jafri SM. Hypercoagulability in heart failure. *Semin Thromb Hemost*. 1997;23(6):543-5.

95. Jafri SM, Ozawa T, Mammen E, Levine TB, Johnson C, Goldstein S. Platelet function, thrombin and fibrinolytic activity in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 1993;14(2):205-12.
96. Münzel T, Gori T. Endotheliale Dysfunktion: Ursachen und prognostische Bedeutung. *Kardiologie up2date.* 2009;5(04):361-72.
97. Heitzer T, Baldus S, von Kodolitsch Y, Rudolph V, Meinertz T. Systemic endothelial dysfunction as an early predictor of adverse outcome in heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(6):1174-9.
98. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy.* 2020;11(1):263-76.
99. Huang B, Li YJ, Shen J, Yang Y, Liu G, Luo SX. D-dimer level and long-term outcome in patients with end-stage heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Geriatr Cardiol.* 2019;16(8):621-9.
100. Minami Y, Haruki S, Jujo K, Itani R, Shimazaki K, Arashi H, et al. Elevated D-dimer levels predict an adverse outcome in hospitalized patients with acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol.* 2016;204:42-4.
101. Yan W, Liu J, Liu H, Lu J, Chen J, Rong R, et al. Elevated D-dimer levels predict adverse outcomes in hospitalised elderly patients with chronic heart failure. *Intern Med J.* 2019;49(10):1299-306.
102. Zhao TJ, Yang QK, Bi LD, Li J, Tan CY, Miao ZL. Prognostic value of DCTA scoring system in heart failure. *Herz.* 2021;46(Suppl 2):243-52.
103. Palm V, Rengier F, Rajiah P, Heussel CP, Partovi S. Acute Pulmonary Embolism: Imaging Techniques, Findings, Endovascular Treatment and Differential Diagnoses. *Rofo.* 2020;192(1):38-49.
104. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354(22):2317-27.
105. van Es J, Douma RA, Schreuder SM, Middeldorp S, Kamphuisen PW, Gerdes VEA, et al. Clinical impact of findings supporting an alternative diagnosis on CT pulmonary angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest.* 2013;144(6):1893-9.
106. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med.* 2003;21(3):180-3.
107. Fields JM, Davis J, Girson L, Au A, Potts J, Morgan CJ, et al. Transthoracic Echocardiography for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2017;30(7):714-23 e4.

108. Mandoli GE, Cameli M, Novo G, Agricola E, Righini FM, Santoro C, et al. Right ventricular function after cardiac surgery: the diagnostic and prognostic role of echocardiography. *Heart Fail Rev.* 2019;24(5):625-35.
109. Mathis G. *Sonographie bei Lungenembolie: drei Fliegen auf einen Streich*: Georg Thieme Verlag KG; 2006.
110. Nazerian P, Vanni S, Volpicelli G, Gigli C, Zanobetti M, Bartolucci M, et al. Accuracy of point-of-care multiorgan ultrasonography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest.* 2014;145(5):950-7.
111. Zhu R, Ma XC. Clinical Value of Ultrasonography in Diagnosis of Pulmonary Embolism in Critically Ill Patients. *J Transl Int Med.* 2017;5(4):200-4.
112. Daley JI, Dwyer KH, Grunwald Z, Shaw DL, Stone MB, Schick A, et al. Increased Sensitivity of Focused Cardiac Ultrasound for Pulmonary Embolism in Emergency Department Patients With Abnormal Vital Signs. *Acad Emerg Med.* 2019;26(11):1211-20.
113. Dwyer KH, Rempell JS, Stone MB. Diagnosing centrally located pulmonary embolisms in the emergency department using point-of-care ultrasound. *Am J Emerg Med.* 2018;36(7):1145-50.
114. Dresden S, Mitchell P, Rahimi L, Leo M, Rubin-Smith J, Bibi S, et al. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Emerg Med.* 2014;63(1):16-24.
115. Thomson D, Kourounis G, Trenear R, Messow CM, Hrobar P, Mackay A, et al. ECG in suspected pulmonary embolism. *Postgrad Med J.* 2019;95(1119):12-7.
116. Vanni S, Polidori G, Vergara R, Pepe G, Nazerian P, Moroni F, et al. Prognostic value of ECG among patients with acute pulmonary embolism and normal blood pressure. *Am J Med.* 2009;122(3):257-64.
117. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, Vijayan S, Dancso B, Dastidar AG, et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Intern Emerg Med.* 2017;12(2):147-55.
118. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. *Heart Lung.* 2015;44(4):327-34.
119. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2007;116(4):427-33.
120. Kaeberich A, Seeber V, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, et al. Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2015;45(5):1323-31.
121. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2010;31(15):1836-44.

122. Federico C. Natriuretic Peptide system and cardiovascular disease. *Heart Views*. 2010;11(1):10-5.
123. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW, Jr., Haghi D, et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J*. 2012;39(4):919-26.
124. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15(2):R103.
125. Vanni S, Jimenez D, Nazerian P, Morello F, Parisi M, Daghini E, et al. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax*. 2015;70(4):333-8.
126. Vanni S, Nazerian P, Bova C, Bondi E, Morello F, Pepe G, et al. Comparison of clinical scores for identification of patients with pulmonary embolism at intermediate-high risk of adverse clinical outcome: the prognostic role of plasma lactate. *Intern Emerg Med*. 2017;12(5):657-65.
127. Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Socci F, et al. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med*. 2013;61(3):330-8.
128. Ebner M, Pagel CF, Sentler C, Harjola VP, Bueno H, Lerchbaumer MH, et al. Venous lactate improves the prediction of in-hospital adverse outcomes in normotensive pulmonary embolism. *Eur J Intern Med*. 2021;86:25-31.
129. Ebner M, Sentler C, Harjola VP, Bueno H, Lerchbaumer MH, Hasenfuß G, et al. Outcome of patients with different clinical presentations of high-risk pulmonary embolism. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10(7):787-96.
130. Triantafyllou GA, O'Corragain O, Rivera-Lebron B, Rali P. Risk Stratification in Acute Pulmonary Embolism: The Latest Algorithms. *Semin Respir Crit Care Med*. 2021;42(2):183-98.
131. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(8):1041-6.
132. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, Gomez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010;170(15):1383-9.
133. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi JN, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(4):e010324.

134. Kohn CG, Mearns ES, Parker MW, Hernandez AV, Coleman CI. Prognostic accuracy of clinical prediction rules for early post-pulmonary embolism all-cause mortality: a bivariate meta-analysis. *Chest*. 2015;147(4):1043-62.
135. Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, Vanni S, et al. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2014;44(3):694-703.
136. Bova C, Vanni S, Prandoni P, Morello F, Dentali F, Bernardi E, et al. A prospective validation of the Bova score in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Thrombosis Research*. 2018;165:107-11.
137. Fernández C, Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, et al. Validation of a Model for Identification of Patients at Intermediate to High Risk for Complications Associated With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Chest*. 2015;148(1):211-8.
138. Keller K, Beule J, Balzer JO, Dippold W. Modified Bova score for risk stratification and short-term outcome in acute pulmonary embolism. *Neth J Med*. 2015;73(9):410-6.
139. Lankeit M, Friesen D, Schäfer K, Hasenfuß G, Konstantinides S, Dellas C. A simple score for rapid risk assessment of non-high-risk pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol*. 2013;102(1):73-80.
140. Hobohm L, Hellenkamp K, Hasenfuß G, Münzel T, Konstantinides S, Lankeit M. Comparison of risk assessment strategies for not-high-risk pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1170-8.
141. Dellas C, Tschepe M, Seeber V, Zwiener I, Kuhnert K, Schäfer K, et al. A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2014;111(5):996-1003.
142. Becattini C, Agnelli G. Predictors of mortality from pulmonary embolism and their influence on clinical management. *Thromb Haemost*. 2008;100(5):747-51.
143. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation*. 2006;113(4):577-82.
144. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med*. 2011;171(9):831-7.
145. Witkin AS, Harshbarger S, Kabrhel C. Pulmonary Embolism Response Teams. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(8):857-64.
146. Stein PD, Matta F, Hughes PG, Hughes MJ. Nineteen-Year Trends in Mortality of Patients Hospitalized in the United States with High-Risk Pulmonary Embolism. *Am J Med*. 2021;134(10):1260-4.

147. Annabathula R, Dugan A, Bhalla V, Davis GA, Smyth SS, Gupta VA. Value-based assessment of implementing a Pulmonary Embolism Response Team (PERT). *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(1):217-25.
148. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(5):1165-71.
149. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008;117(13):1711-6.
150. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, Masotti L, Pruszczyk P, Casazza F, et al. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J*. 2016;48(3):780-6.
151. Meyer G, Vicaut E, Konstantinides SV. Fibrinolysis for intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;371(6):581-2.
152. Meneveau N, Guillon B, Planquette B, Piton G, Kimmoun A, Gaide-Chevronnay L, et al. Outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of high-risk pulmonary embolism: a multicentre series of 52 cases. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4196-204.
153. Pozzi M, Metge A, Martelin A, Giroudon C, Lanier Demma J, Koffel C, et al. Efficacy and safety of extracorporeal membrane oxygenation for high-risk pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med*. 2020;25(5):460-7.
154. Weinberg A, Tapson VF, Ramzy D. Massive Pulmonary Embolism: Extracorporeal Membrane Oxygenation and Surgical Pulmonary Embolectomy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(1):66-72.
155. Luyt CE, Brechot N, Demondion P, Jovanovic T, Hekimian G, Lebreton G, et al. Brain injury during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):897-907.
156. Farmakis IT, Sagoschen I, Barco S, Keller K, Valerio L, Wild J, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation and Reperfusion Strategies in High-Risk Pulmonary Embolism Hospitalizations. *Crit Care Med*. 2024;52(10):e512-e21.
157. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother*. 2010;44(6):994-1002.
158. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(9):CD001100.

159. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F, Group BI. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood*. 2005;106(9):3049-54.
160. Nickenig G, Afzal S. *Therapie-Handbuch Kardiologie*. 2. Auflage ed. München: Elsevier; 2024. 1 Online-Ressource p.
161. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 1997;80(2):184-8.
162. Meneveau N, Seronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest*. 2006;129(4):1043-50.
163. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015;36(10):605-14.
164. Hobohm L, Schmidt FP, Gori T, Schmidtmann I, Barco S, Munzel T, et al. In-hospital outcomes of catheter-directed thrombolysis in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10(3):258-64.
165. Hobohm L, Keller K, Munzel T, Gori T, Konstantinides SV. EkoSonic(R) endovascular system and other catheter-directed treatment reperfusion strategies for acute pulmonary embolism: overview of efficacy and safety outcomes. *Expert Rev Med Devices*. 2020;17(8):739-49.
166. Diamond SL, Anand S. Inner clot diffusion and permeation during fibrinolysis. *Biophys J*. 1993;65(6):2622-43.
167. Francis CW, Blinc A, Lee S, Cox C. Ultrasound accelerates transport of recombinant tissue plasminogen activator into clots. *Ultrasound Med Biol*. 1995;21(3):419-24.
168. Soltani A, Volz KR, Hansmann DR. Effect of modulated ultrasound parameters on ultrasound-induced thrombolysis. *Phys Med Biol*. 2008;53(23):6837-47.
169. Bajaj NS, Kalra R, Arora P, Ather S, Guichard JL, Lancaster WJ, et al. Catheter-directed treatment for acute pulmonary embolism: Systematic review and single-arm meta-analyses. *Int J Cardiol*. 2016;225:128-39.
170. Tafur AJ, Shamoun FE, Patel SI, Tafur D, Donna F, Murad MH. Catheter-Directed Treatment of Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Modern Literature. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23(7):821-9.
171. Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014;129(4):479-86.

172. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, et al. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(10):1382-92.
173. Tapson VF, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J, et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(14):1401-10.
174. Gonsalves CF, Gibson CM, Stortecky S, Alvarez RA, Beam DM, Horowitz JM, et al. Randomized controlled trial of mechanical thrombectomy vs catheter-directed thrombolysis for acute hemodynamically stable pulmonary embolism: Rationale and design of the PEERLESS study. *Am Heart J.* 2023;266:128-37.
175. Jaber WA, Gonsalves CF, Stortecky S, Horr S, Pappas O, Gandhi RT, et al. Large-Bore Mechanical Thrombectomy Versus Catheter-Directed Thrombolysis in the Management of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: Primary Results of the PEERLESS Randomized Controlled Trial. *Circulation.* 2025;151(5):260-73.
176. Schönke H. Überlegenheit der mechanischen Thrombektomie? *Herzmedizin.* 2024 31.10.2024.
177. Giri J, Mahfoud F, Gebauer B, Andersen A, Friedman O, Gandhi RT, et al. PEERLESS II: A Randomized Controlled Trial of Large-Bore Thrombectomy Versus Anticoagulation in Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions.* 2024;3(6).
178. Klok FA, Piazza G, Sharp ASP, F NA, Jaff MR, Chauhan N, et al. Ultrasound-facilitated, catheter-directed thrombolysis vs anticoagulation alone for acute intermediate-high-risk pulmonary embolism: Rationale and design of the HI-PEITHO study. *Am Heart J.* 2022;251:43-53.
179. Eine randomisierte Studie zur ultraschallunterstützten, kathetergesteuerten, niedrig dosierten Fibrinolyse versus Antikoagulation bei akuter Lungenembolie mit intermediär-hohem Risiko: die Higher-risk Pulmonary Embolism Thrombolysis (HI-PEITHO) Studie. [press release]. 2021.
180. HI-PEITHO:
The Higher-Risk Pulmonary Embolism Thrombolysis Study [press release]. 2021 2021.
181. Rosovsky RP, Konstantinides SV, Moriarty JM, Dohad SY, Weinberg I, Parikh SA, et al. A prospective, multicenter, randomized controlled trial evaluating anticoagulation alone vs anticoagulation plus computer assisted vacuum thrombectomy for the treatment of intermediate-high-risk acute pulmonary embolism: Rationale and design of the STORM-PE study. *Am Heart J.* 2025;288:1-14.

182. Universitätsklinikum G. Embolieprophylaxe durch Vena Cava-Schirm 2025 [Available from:
[https://www.ukgm.de/ugm_2/deu/ugi_rad/12389.html#:~:text=Was%20ist%20ein%20Filter%20in,Blutgerinnsels%20\(Thrombus\)%20zu%20verhindern.](https://www.ukgm.de/ugm_2/deu/ugi_rad/12389.html#:~:text=Was%20ist%20ein%20Filter%20in,Blutgerinnsels%20(Thrombus)%20zu%20verhindern.)
183. Rezaei-Kalantari K, Rotzinger DC, Qanadli SD. Vena Cava Filters: Toward Optimal Strategies for Filter Retrieval and Patients' Follow-Up. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:746748.
184. PREPIC. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation.* 2005;112(3):416-22.
185. Prasad V, Rho J, Cifu A. The Inferior Vena Cava Filter: How Could a Medical Device Be So Well Accepted Without Any Evidence of Efficacy? *JAMA Internal Medicine.* 2013;173(7):493-5.
186. Muriel A, Jiménez D, Aujesky D, Bertolotti L, Decousus H, Laporte S, et al. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(16):1675-83.
187. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, Kirtane AJ, Desai MM, Bracken MB, et al. Inferior Vena Cava Filters to Prevent Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(13):1587-97.
188. Quencer KB, Smith TA, Deipolyi A, Mojibian H, Ayyagari R, Latich I, et al. Procedural complications of inferior vena cava filter retrieval, an illustrated review. *CVIR Endovasc.* 2020;3(1):23.
189. Everhart D, Vaccaro J, Worley K, Rogstad TL, Seleznick M. Retrospective analysis of outcomes following inferior vena cava (IVC) filter placement in a managed care population. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;44(2):179-89.
190. Yang C, Ma F, Gao C, Kang Y, Zhang G, Liu P, et al. Design and evaluation of a novel biodegradable inferior vena cava filter. *J Biomater Appl.* 2019;33(8):1060-9.
191. Keeling WB, Sundt T, Leacche M, Okita Y, Binongo J, Lasajanak Y, et al. Outcomes After Surgical Pulmonary Embolectomy for Acute Pulmonary Embolus: A Multi-Institutional Study. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(5):1498-502.
192. Lee T, Itagaki S, Chiang YP, Egorova NN, Adams DH, Chikwe J. Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in New York State, 1999 to 2013. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(3):1084-90 e12.
193. Wu MY, Liu YC, Tseng YH, Chang YS, Lin PJ, Wu TI. Pulmonary embolectomy in high-risk acute pulmonary embolism: the effectiveness of a comprehensive therapeutic algorithm including extracorporeal life support. *Resuscitation.* 2013;84(10):1365-70.

194. Serhal M, Haddadin IS, Heresi GA, Hornacek DA, Shishehbor MH, Bartholomew JR. Pulmonary embolism response teams. *J Thromb Thrombolysis*. 2017;44(1):19-29.
195. Provias T, Dudzinski DM, Jaff MR, Rosenfield K, Channick R, Baker J, et al. The Massachusetts General Hospital Pulmonary Embolism Response Team (MGH PERT): creation of a multidisciplinary program to improve care of patients with massive and submassive pulmonary embolism. *Hosp Pract (1995)*. 2014;42(1):31-7.
196. Root CW, Dudzinski DM, Zakhary B, Friedman OA, Sista AK, Horowitz JM. Multidisciplinary approach to the management of pulmonary embolism patients: the pulmonary embolism response team (PERT). *J Multidiscip Healthc*. 2018;11:187-95.
197. Holmes DR, Jr., Rich JB, Zoghbi WA, Mack MJ. The heart team of cardiovascular care. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(9):903-7.
198. Sinning JM, Welz A, Nickenig G. [The heart team in planning and performance of revascularization : ESC guidelines versus clinical routine]. *Herz*. 2016;41(7):562-5.
199. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-segment Elevation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(12):1125.
200. Kornowski R, Witberg G. The pros and cons of the Heart Team. *Future Cardiol*. 2019;15(4):255-8.
201. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021;60(4):727-800.
202. Jimenez D, Bikdeli B, Quezada A, Muriel A, Lobo JL, de Miguel-Diez J, et al. Hospital volume and outcomes for acute pulmonary embolism: multinational population based cohort study. *BMJ*. 2019;366:l4416.
203. Aujesky D, Mor MK, Geng M, Fine MJ, Renaud B, Ibrahim SA. Hospital volume and patient outcomes in pulmonary embolism. *CMAJ*. 2008;178(1):27-33.
204. Lin HC, Lee HC. Caseload volume-outcome relation for pulmonary embolism treatment: association between physician and hospital caseload volume and 30-day mortality. *J Thromb Haemost*. 2008;6(10):1707-12.
205. Kabrhel C, Rosovsky R, Channick R, Jaff MR, Weinberg I, Sundt T, et al. A Multidisciplinary Pulmonary Embolism Response Team: Initial 30-Month Experience With a Novel Approach to Delivery of Care to Patients With Submassive and Massive Pulmonary Embolism. *Chest*. 2016;150(2):384-93.
206. Chaudhury P, Gadre SK, Schneider E, Renapurkar RD, Gomes M, Haddadin I, et al. Impact of Multidisciplinary Pulmonary Embolism Response Team Availability on Management and Outcomes. *Am J Cardiol*. 2019;124(9):1465-9.

207. Myc LA, Solanki JN, Barros AJ, Nuradin N, Nevulis MG, Earasi K, et al. Adoption of a dedicated multidisciplinary team is associated with improved survival in acute pulmonary embolism. *Respir Res.* 2020;21(1):159.
208. Mahar JH, Haddadin I, Sadana D, Gadre A, Evans N, Hornacek D, et al. A pulmonary embolism response team (PERT) approach: initial experience from the Cleveland Clinic. *J Thromb Thrombolysis.* 2018;46(2):186-92.
209. Carroll BJ, Beyer SE, Mehegan T, Dicks A, Pribish A, Locke A, et al. Changes in Care for Acute Pulmonary Embolism Through A Multidisciplinary Pulmonary Embolism Response Team. *Am J Med.* 2020;133(11):1313-21 e6.
210. Porres-Aguilar M, Anaya-Ayala JE, Heresi GA, Rivera-Lebron BN. Pulmonary Embolism Response Teams: A Novel Approach for the Care of Complex Patients With Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(9_suppl):48S-55S.
211. Barnes GD, Kabrhel C, Courtney DM, Naydenov S, Wood T, Rosovsky R, et al. Diversity in the Pulmonary Embolism Response Team Model: An Organizational Survey of the National PERT Consortium Members. *Chest.* 2016;150(6):1414-7.
212. Elbadawi A, Wright C, Patel D, Chen YL, Mazzillo J, Cameron P, et al. The impact of a multi-specialty team for high risk pulmonary embolism on resident and fellow education. *Vasc Med.* 2018;23(4):372-6.
213. Araszkievicz A, Kurzyna M, Kopeć G, Sławek-Szmyt S, Wrona K, Stępniewski J, et al. Pulmonary embolism response team: A multidisciplinary approach to pulmonary embolism treatment. Polish PERT Initiative Report. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal).* 2021;79(12):1311-9.
214. Deadmon EK, Giordano NJ, Rosenfield K, Rosovsky R, Parry BA, Al-Bawardy RF, et al. Comparison of Emergency Department Patients to Inpatients Receiving a Pulmonary Embolism Response Team (PERT) Activation. *Acad Emerg Med.* 2017;24(7):814-21.
215. Melamed R, St Hill CA, Engstrom BI, Tierney DM, Smith CS, Agboto VK, et al. Effects of a Consensus-Based Pulmonary Embolism Treatment Algorithm and Response Team on Treatment Modality Choices, Outcomes, and Complications. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620928420.
216. Romano KR, Cory JM, Ronco JJ, Legiehn GM, Bone JN, Finlayson GN. Vancouver General Hospital Pulmonary Embolism Response Team (VGH PERT): initial three-year experience. *Can J Anaesth.* 2020;67(12):1806-13.
217. Chopard R, Campia U, Morin L, Jering KS, Almarzooq ZI, Snyder JE, et al. Trends in management and outcomes of pulmonary embolism with a multidisciplinary response team. *J Thromb Thrombolysis.* 2022.

218. Hobohm L, Farmakis IT, Keller K, Scibior B, Mavromanoli AC, Sagoschen I, et al. Pulmonary embolism response team (PERT) implementation and its clinical value across countries: a scoping review and meta-analysis. *Clin Res Cardiol.* 2022;1-11.
219. Sista AK, Friedman OA, Dou E, Denvir B, Askin G, Stern J, et al. A pulmonary embolism response team's initial 20 month experience treating 87 patients with submassive and massive pulmonary embolism. *Vasc Med.* 2018;23(1):65-71.
220. Schultz J, Giordano N, Zheng H, Parry BA, Barnes GD, Heresi GA, et al. EXPRESS: A Multidisciplinary Pulmonary Embolism Response Team (PERT) - Experience from a national multicenter consortium. *Pulm Circ.* 2019;9(3):2045894018824563.
221. Mortensen CS, Kramer A, Schultz JG, Giordano N, Zheng H, Andersen A, et al. Predicting factors for pulmonary embolism response team activation in a general pulmonary embolism population. *J Thromb Thrombolysis.* 2022;53(2):506-13.
222. Kabrhel C, Jaff MR, Channick RN, Baker JN, Rosenfield K. A multidisciplinary pulmonary embolism response team. *Chest.* 2013;144(5):1738-9.
223. Vedovati MC, Germini F, Agnelli G, Becattini C. Prognostic role of embolic burden assessed at computed tomography angiography in patients with acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2013;11(12):2092-102.
224. Kabrhel C, Okechukwu I, Hariharan P, Takayesu JK, MacMahon P, Haddad F, et al. Factors associated with clinical deterioration shortly after PE. *Thorax.* 2014;69(9):835-42.
225. Miller RL, Das S, Anandarangam T, Leibowitz DW, Alderson PO, Thomashow B, et al. Association between right ventricular function and perfusion abnormalities in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism. *Chest.* 1998;113(3):665-70.
226. Pruszczyk P, Kurnicka K, Ciurzyński M, Hobohm L, Thielmann A, Sobkowicz B, et al. Defining right ventricular dysfunction by echocardiography in normotensive patients with pulmonary embolism. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130(9):741-7.
227. Parikh M, Chahine NM, Hammad TA, Tefera L, Li J, Carman T, et al. Predictors and potential advantages of PERT and advanced therapy use in acute pulmonary embolism. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021;97(7):1430-7.
228. Tickoo S, Bhardwaj A, Fonarow GC, Liang L, Bhatt DL, Cannon CP. Relation Between Hospital Length of Stay and Quality of Care in Patients With Acute Coronary Syndromes (from the American Heart Association's Get With the Guidelines--Coronary Artery Disease Data Set). *Am J Cardiol.* 2016;117(2):201-5.
229. Clarke A. Why are we trying to reduce length of stay? Evaluation of the costs and benefits of reducing time in hospital must start from the objectives that govern change. *Qual Health Care.* 1996;5(3):172-9.
230. Barba R, Marco J, Canora J, Plaza S, Juncos SN, Hinojosa J, et al. Prolonged length of stay in hospitalized internal medicine patients. *Eur J Intern Med.* 2015;26(10):772-5.

231. López Pardo P, Socorro García A, Baztán Cortés JJ. [Influence of length of hospital stay on mortality after discharge in older patients with acute medical diseases]. *Gac Sanit.* 2016;30(5):375-8.
232. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood.* 2014;124(12):1968-75.
233. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2019;173:158-63.
234. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *Jama.* 2014;311(23):2414-21.
235. Universitätsmedizin Mainz CfTuH. Lungenembolie-Ambulanz (Schwerpunkt Lungenembolie-Nachsorge) [Internet]2022 19.04.2022.
236. Rosovsky R, Zhao K, Sista A, Rivera-Lebron B, Kabrhel C. Pulmonary embolism response teams: Purpose, evidence for efficacy, and future research directions. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3(3):315-30.
237. Kwok B, Brosnahan SB, Amoroso NE, Goldenberg RM, Heyman B, Horowitz JM, et al. Pulmonary Embolism Response Team activation during the COVID-19 pandemic in a New York City Academic Hospital: a retrospective cohort analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51(2):330-8.
238. Kelleher DC, Kovler ML, Waterhouse LJ, Carter EA, Burd RS. Factors affecting team size and task performance in pediatric trauma resuscitation. *Pediatr Emerg Care.* 2014;30(4):248-53.
239. Amir O, Amir D, Shahar Y, Hart Y, Gal K. The more the merrier? Increasing group size may be detrimental to decision-making performance in nominal groups. *PLoS One.* 2018;13(2):e0192213.
240. Hobohm L, Sebastian T, Valerio L, Mahmoudpour SH, Vatsakis G, Johner F, et al. [Trends in mortality related to pulmonary embolism in the DACH countries]. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2021.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen an beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater **Univ.-Prof. Dr. med. Stavros Konstantinides**, dem Leiter des Centrum für Thrombose und Hämostase für die Möglichkeit der Anfertigung meiner Dissertation bedanken.

Mein herzlicher Dank für eine herausragende wissenschaftliche Betreuung gilt des Weiteren meinem Betreuer **PD Dr. med. Dr. med. univ. Lukas Hobohm**, stv. Leiter der Abteilung für Versorgungs- und Prognoseforschung und Oberarzt Rechtsherzinsuffizienz und Echokardiographie sowie dem Verantwortlichen des Lungenembolie-Teams Mainz für das Zentrum für Kardiologie (ZfK) / Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH). Insbesondere seine freundliche Unterstützung und seine stets konstruktiven Ratschläge während der Fertigstellung meiner Arbeit weiß ich außerordentlich zu schätzen.

Nicht zuletzt möchte ich meiner **Mutter** und meinen **Freunden** für ihre Geduld, ihre Ermutigungen und Zusprüche während des gesamten Studiums sowie insbesondere der Arbeit an dieser Dissertation danken.