

Aus der Klinik für Innere Medizin
Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin
des Jüdischen Krankenhauses Berlin

DISSERTATION

Effizienz und In-Hospital-Sicherheit
einer low-dose-Urokinase-Lyse
bei der Behandlung der Lungenembolie

Efficacy and In-Hospital Safety
of a Low-Dose-Urokinase-Lysis
in the Treatment of Pulmonary Embolism

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ramona Epple
geb. Walther

aus Berlin-Spandau

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
Zusammenfassung	10
Abstract	12
1. Einleitung	14
1.1 <i>Lungenembolie</i>	14
1.1.1 Definition	14
1.1.2 Epidemiologie	14
1.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie	14
1.1.4 Klinik	15
1.2 <i>Diagnostik der Lungenembolie</i>	16
1.2.1 Risiko-Scores zur Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer LE	16
1.2.2 D-Dimere	18
1.2.3 Computertomographie	18
1.2.3.1 Qanadli-Score	19
1.2.4 Alternative bildgebende Verfahren	20
1.2.4.1 Szintigraphie.....	20
1.2.4.2 Pulmonalisangiographie	20
1.2.4.3 Magnetresonanztomographie	21
1.2.4.4 Transthorakale Echokardiographie.....	21
1.2.4.5 Sonographie der Beinvenen.....	22
1.2.5 Risikostratifizierung und Mortalitätsrisiko.....	22
1.2.5.1 Risikoeinschätzung: Klinik.....	22
1.2.5.2 Risikoeinschätzung: Marker der RV-Dysfunktion	23
1.2.5.3 Pulmonary Embolism Severity Index und Risikostratifizierung	23
1.3 <i>Therapie</i>	26
1.3.1 Initiale Antikoagulation	26
1.3.2 Thrombolyse	27
1.3.2.1 Physiologische Regulation der Blutgerinnung und Fibrinolyse	28
1.3.2.2 Urokinase	29
1.3.3 Weitere Therapiemöglichkeiten	31
1.3.4 Risikoadaptierte diagnostische Strategien	32
1.3.4.1 Verdacht auf LE mit hämodynamischer Instabilität	32
1.3.4.2 Verdacht auf LE ohne hämodynamische Instabilität	32
1.3.5 Behandlungsstrategien	33
1.3.5.1 Behandlung in der RTS bei einer LE mit hohem Risiko.....	33
1.3.5.2 Behandlung einer LE mit intermediärem Risiko	33
1.3.5.3 Behandlung einer LE mit niedrigem Risiko.....	34
1.3.5.4 Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe	34
1.4 <i>Spätfolgen</i>	35
2. Fragestellung und Hypothese	37
2.1 <i>Hintergrund</i>	37
2.2 <i>Fragestellung</i>	38
3. Methodik und Patienten	39

3.1 Design der Studie.....	39
3.2 Endpunkte.....	39
3.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	39
3.4 Patientenkollektiv.....	40
3.5 Erfassung der Patientendaten.....	40
3.6 Untersuchungsparameter.....	42
3.7 Therapieschema.....	44
3.8 Statistische Auswertung.....	45
4. Ergebnisse.....	46
4.1 Demographische Daten.....	46
4.2 Vitalzeichen bei Aufnahme.....	46
4.3 NYHA-Klasse und Schweregrad.....	47
4.4 Laborwerte bei Aufnahme.....	49
4.4.1 Troponin und NT-ProBNP.....	49
4.4.2 D-Dimere.....	49
4.4.3 PTT.....	50
4.5 Vorerkrankungen und Risikofaktoren.....	50
4.6 Therapie.....	54
4.6.1 Low-dose-Urokinase-Lyse.....	54
4.6.2 Heparin-Therapie.....	54
4.6.3 Orale Antikoagulation.....	54
4.7 Verlauf der Vitalzeichen nach Therapieeinleitung.....	54
4.7.1 Sauerstoffsättigung und Sauerstoffgabe.....	54
4.7.2 Herzfrequenz.....	56
4.7.3 Blutdruck.....	58
4.8 Echokardiographie.....	59
4.8.1 Echokardiographische RHB-Zeichen.....	59
4.8.2 sPAP.....	60
4.8.3 Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	61
4.9 Computertomographie.....	62
4.9.1 Qanadli-Score, prozentualer Verschluss und Thrombuslast.....	62
4.9.2 Computertomographische Rechtsherzbelastungszeichen.....	64
4.10 Laborparameter.....	65
4.10.1 Fibrinogen.....	65
4.10.2 Hämoglobin.....	65
4.11 Outcome.....	66
4.11.1 Blutungen.....	66
4.11.2 In-hospital-Sterblichkeit, Rezidive und Kreislaufinstabilität.....	67
4.11.3 NYHA-Klasse bei Entlassung.....	68
4.11.4 Liegedauer.....	69
4.11.5 Entlassung.....	70
5. Diskussion.....	72
5.1 Diskussion der Ergebnisse.....	78
5.1.1 Demographische Daten.....	78
5.1.1.1 Alter.....	78
5.1.1.2 Geschlecht.....	79

5.1.1.3 BMI.....	79
5.1.2 Parameter bei Aufnahme.....	79
5.1.2.1 Vitalzeichen.....	79
5.1.2.2 sPESI-Score, Schweregrad, NYHA-Klasse.....	80
5.1.2.3 Symptombeginn.....	80
5.1.2.4 Risikofaktoren und Vorerkrankungen.....	80
5.1.3 Verlauf der Vitalzeichen nach Therapieeinleitung.....	81
5.1.3.1 Sauerstoffsättigung.....	81
5.1.3.2 Herzfrequenz.....	81
5.1.3.3 Blutdruck.....	82
5.1.4 Echokardiographie.....	83
5.1.4.1 RHB.....	83
5.1.4.2 sPAP.....	83
5.1.4.3 Trikuspidalklappeninsuffizienz.....	85
5.1.5 Computertomographie.....	85
5.1.5.1 Qanadli-Score, prozentualer Verschluss und Regredienz.....	85
5.1.6 Laborwerte.....	88
5.1.6.1 Fibrinogen.....	88
5.1.6.2 Hämoglobin.....	89
5.1.7 Outcome.....	89
5.1.7.1 Blutungen.....	89
5.1.7.2 Hämodynamische Dekompensation.....	91
5.1.7.3 Mortalität und Rezidiv.....	92
5.1.7.4 Symptomatik im Verlauf.....	94
5.1.7.5 Liegedauer und Entlassungsart.....	94
5.2 Diskussion der Methodik.....	95
6. Schlussfolgerung.....	97
7. Literaturverzeichnis.....	99
Eidesstattliche Versicherung.....	118
Lebenslauf.....	119
Danksagung.....	122
Bescheinigung Statistik.....	123

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Wells-Score und Genfer-Score: validierte klinische Scores zur Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer LE.....	17
Tabelle 2:	Original-PESI und sPESI (modifiziert nach Konstantinides et al. 2014).....	24
Tabelle 3:	Risikostratifizierung der Lungenembolie (modifiziert nach Konstantinides et al. 2014).....	25
Tabelle 4:	Demographische Daten der Urokinase- und Heparin-Gruppe.....	46
Tabelle 5:	Vitalzeichen bei Aufnahme der Urokinase- und Heparin-Gruppe.....	47
Tabelle 6:	NYHA-Klasse bei Aufnahme in Urokinase- und Heparin-Gruppe.....	48
Tabelle 7:	Symptombeginn in Tagen in Urokinase- und Heparin-Gruppe.....	48
Tabelle 8:	Übersicht über sPESI-Score und Risikogruppeneinteilung in Urokinase- und Heparin-Gruppe.....	48
Tabelle 9:	Troponin und NT-ProBNP bei Aufnahme in Urokinase- und Heparin-Gruppe.....	49
Tabelle 10:	D-Dimere bei Aufnahme in Urokinase- und Heparin-Gruppe.....	50
Tabelle 11:	PTT bei Aufnahme in Urokinase- und Heparin-Gruppe.....	50
Tabelle 12:	Übersicht über die vorliegenden Risikofaktoren der Urokinase- und Heparin-Gruppe.....	53
Tabelle 13:	Übersicht über die vorliegenden relevanten Vorerkrankungen der Urokinase- und Heparin-Gruppe.....	53
Tabelle 14:	Sauerstoffgabe im stationären Verlauf in Urokinase- und Heparin-Gruppe.....	56
Tabelle 15:	HF im stationären Verlauf in Urokinase- und Heparin-Gruppe.....	57
Tabelle 16:	sPAP vor und nach Therapie in Urokinase- und Heparin-Gruppe.....	61
Tabelle 17:	TI vor und nach Therapie in Urokinase- und Heparin-Gruppe.....	62
Tabelle 18:	Prozentualer Verschluss vor und nach Therapie in Urokinase- und Heparin-Gruppe.....	63
Tabelle 19:	Rückgang der Thrombuslast in Abhängigkeit zur Laufdauer der low-dose-Urokinase-Lyse.....	64
Tabelle 20:	Hb im stationären Verlauf in Urokinase- und Heparin-Gruppe.....	66

Tabelle 21: Blutungskomplikationen im stationären Verlauf in Urokinase- und Heparin-Gruppe.....	67
Tabelle 22: In-hospital-Sterblichkeit, Rezidive und Kreislaufinstabilität im stationären Verlauf in Urokinase- und Heparin-Gruppe.....	68
Tabelle 23: NYHA-Klassen bei Entlassung in Urokinase- und Heparin-Gruppe.....	69
Tabelle 24: Gesamt-Krankenhausliegedauer in Urokinase- und Heparin-Gruppe.....	70
Tabelle 25: Übersicht über die Art der Entlassung in Urokinase- und Heparin-Gruppe.....	71

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Studiendesign und Patientenkollektiv.....	41
Abbildung 2:	SpO2 im stationären Verlauf in Urokinase- und Heparin-Gruppe.....	55
Abbildung 3:	HF im stationären Verlauf in Urokinase- und Heparin-Gruppe.....	57
Abbildung 4:	Systolische RR-Werte im stationären Verlauf in Urokinase- und Heparin-Gruppe.....	58
Abbildung 5:	Diastolische RR-Werte im stationären Verlauf in Urokinase- und Heparin-Gruppe.....	59
Abbildung 6:	TTE-Bild mit typischen RHB-Zeichen.....	60
Abbildung 7:	sPAP vor und nach low-dose-Urokinase-Lyse.....	61
Abbildung 8:	TI vor und nach low-dose-Urokinase-Lyse.....	62
Abbildung 9:	CT-Bilder vor und nach low-dose-Urokinase-Lyse.....	64
Abbildung 10:	Fibrinogen-Verlauf unter low-dose-Urokinase-Lyse.....	65
Abbildung 11:	Gesamt-Krankenhausliegedauer und Liegedauer auf ITS in Urokinase- und Heparin-Gruppe.....	70

Abkürzungsverzeichnis

aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
COPD	chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
CTEPH	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CTPA	computertomographische Pulmonalisangiographie
CVI	chronisch venöse Insuffizienz
DHZB	Deutsches Herzzentrum Berlin
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GI-Blutung	gastrointestinale Blutung
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
ITS	Intensivstation
i.v.	intravenös
JKB	Jüdisches Krankenhaus Berlin
KG	Körpergewicht
KHK	koronare Herzkrankheit
LE	Lungenembolie
LV	linker Ventrikel, linksventrikulär
MRA	Magnetresonanzangiographie
MW	Mittelwert
n	Anzahl
n.s.	nicht signifikant
NMH	niedermolekulares Heparin
NOAK	neue orale Antikoagulantien
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
NT-proBNP	N-terminales pro-BNP
NYHA	New York Heart Association
OAK	orale Antikoagulation

OP	Operation
P	Signifikanzwert
PAH	pulmonal-arterielle Hypertonie
PE	pulmonary embolism
PEITHO	Pulmonary Embolism Thrombolysis Studie
PESI	Pulmonary Embolism Severity Index
PH	pulmonale Hypertonie
PVR	pulmonal-vaskulärer Gefäßwiderstand
RHD	Right heart dysfunction, Rechtsherzinsuffizienz
RHB	Rechtsherzbelastung
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
rtPA	recombinant tissue-type plasminogen activator, gewebespezifischer Plasminogenaktivator
RTS	Rettungsstelle
RV	rechter Ventrikel, rechtsventrikulär
SD	Standardabweichung
sPAP	systolischer pulmonalarterieller Druck
sPESI	simplified Pulmonary Embolism Severity Index
SpO2	Sauerstoffsättigung im Blut
s.c.	subkutan
Tab.	Tabelle
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion, systolische Bewegung des Trikuspidalklappenrings
TEE	transösophageale Echokardiographie
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
TTE	transthorakale Echokardiographie
TVT	tiefe Venenthrombose
UFH	unfraktioniertes Heparin
UPET	Urokinase Pulmonary Embolism Trial
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
VTE	venöse Thrombembolie
Z.n.	Zustand nach

Zusammenfassung

Einleitung

Liegen im Rahmen einer akuten Lungenembolie (LE) Zeichen einer Rechtsherzbelastung (RHB) vor, haben Patienten ein intermediäres Risiko und somit ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Laut ESC-Guidelines 2008 kann bei diesen Patienten nach Abwägung des Blutungsrisikos eine Thrombolyse erfolgen. Die PEITHO-Studie zeigte, dass eine Thrombolyse mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht. Die ESC-Guidelines von 2014 und 2019 empfehlen nicht mehr den routinemäßigen Einsatz einer Thrombolyse. Reduzierte Dosen können eine mögliche Alternative darstellen und sind Gegenstand aktueller Untersuchungen. Im Deutschen Herzzentrum Berlin wurde bei dieser Patientengruppe erfolgreich eine niedrig dosierte Urokinase-Langzeit-Lyse durchgeführt.

Methoden

In dieser retrospektiven Studie wurden Daten von 90 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum vom 08.10.2010 bis 07.10.2016 im Jüdischen Krankenhaus mit einer akuten LE und RHB-Zeichen diagnostiziert und behandelt wurden. Nach Abwägung des Blutungsrisikos (Kontraindikationen) erhielten 40 Patienten eine low-dose-Urokinase-Lyse. Initial erhielten die Patienten einen Bolus Urokinase von 200.000 IE intravenös (i.v.) über 10 Minuten. Die Erhaltungsdosis lag im Anschluss bei 75.000IE/h i.v. über mindestens 35 Stunden mit begleitender Heparin-Therapie von 500IE/h i.v. Die Vergleichsgruppe von 50 Patienten erhielt eine vorübergehende Vollheparinisierung, welche im Verlauf auf eine orale Antikoagulation (OAK) umgestellt wurde.

Ergebnisse

Unter low-dose-Urokinase-Therapie stieg die Sauerstoffsättigung signifikant schneller an als in der Heparin-Gruppe (Aufnahme: $94,03 \pm 2,88\%$ vs. $92,16 \pm 6,91\%$, $p=0,114$ / Tag 1: $97,83 \pm 2,26\%$ vs. $94,13 \pm 5,88\%$, $p<0,001$).

Auch die Herzfrequenz stabilisierte sich unter low-dose-Lyse signifikant schneller als unter Heparin-Therapie (Aufnahme: $101,05 \pm 18,61$ vs. $99,96 \pm 26,60$ Schläge/Minute, $p=0,827$ / Tag 1: $76,17 \pm 13,77$ vs. $84,35 \pm 16,69$ Schläge/Minute, $p=0,015$). Der systolische pulmonalarterielle Druck konnte durch low-dose-Lyse um 27,4% vs. 21% unter Heparin gesenkt werden, jedoch ohne Signifikanz. 43% der Urokinase-Gruppe hatten

echokardiographisch im Verlauf noch Zeichen einer RHB, in der Heparin-Gruppe 71%. Computertomographisch sank der prozentuale Verschluss um 34% nach low-dose-Urokinase-Lyse. 78,5% hatten mindestens eine deutliche Regredienz der Thrombuslast. 12,5% der Urokinase-Gruppe entwickelten am 2. Tag nach Therapiebeginn kleinere Blutungen. Schwere Blutungen traten nicht auf.

Die perihospitale Mortalität war unter Urokinase signifikant niedriger (2,5% vs. 8%). Eine Patientin (2,5%) der Urokinase-Gruppe erlitt ein Rezidiv, im Vergleich zu zwei Patienten (4%) der Heparin-Gruppe.

Schlussfolgerung

Die low-dose-Urokinase-Lyse war im Vergleich zur Vollheparinsierung eine effiziente und sichere Alternative mit weniger schweren Komplikationen. Vitalzeichen stabilisierten sich zügiger, Gerinnsel und RHB-Zeichen waren regredient bei allgemein sehr niedriger Blutungs- und Komplikationsrate.

Abstract

Introduction

If there are signs of right heart dysfunction (RHD) in the context of acute pulmonary embolism (PE), patients have an intermediate risk and an increased risk of mortality. According to the ESC guidelines 2008 thrombolysis is a possible treatment and can be administered to these patients after considering the risk of bleeding. The PEITHO-trial proved that thrombolysis is associated with an increased risk of bleeding. The ESC guidelines of 2014 and 2019 no longer recommend the routine use of thrombolysis. Reduced doses can represent a possible alternative and are subject of current investigations. In the Deutsches Herzzentrum Berlin this group of patients was successfully treated with low dose long-term urokinase lysis.

Methods

This retrospective study evaluated data of a cohort of 90 patients who were diagnosed and treated with acute PE and signs of RHD in the Jüdisches Krankenhaus Berlin between october 8th 2010 to october 7th 2016. After considering the risk of bleeding (contraindications), 40 patients received a low-dose-urokinase lysis. Initially a bolus of 200.000 IU was administered intravenously (i.v.) over 10 minutes followed by a maintenance dose of 75.000 IU/h i.v. for at least 35 hours with accompanying heparin therapy of 500 IU/h i.v..

The control group of 50 patient were treated with full heparinization, which was then switched to oral anticoagulation (OAK).

Results

With low-dose urokinase therapy the oxygen saturation increased significantly faster than in the heparin group (admission: 94,03 ±2,88% vs. 92,16 ±6,91%, p=0,114 / day 1: 97,83 ±2,26% vs. 94,13 ±5,88%, p=<0,001).

Heart rate also stabilized significantly faster with low-dose lysis than with heparin therapy (admission: 101,05 ±18,61 vs. 99,96 ±26,60 beats/minute, p= 0,827 / Tag 1: 76,17 ±13,77 vs. 84,35 ±16,69 beats/minute, p=0,015). Systolic pulmonary artery pressure could be reduced by low-dose lysis by 27,4% vs. 21% by heparin treatment, but without any significance. 43% of the urokinase group still showed signs of RHD in the

echocardiographic follow-up, in the heparin group there are 71%. Computertomography showed a drop of percentage of occlusion by 34% after low-dose urokinase lysis. 78,5% even had at least a significant regression. 12,5% of the urokinase group developed minor bleeding on day 2 after start of therapy. There were no severe bleedings. Mortality was significantly lower with urokinase (2,5% vs. 8%). One patient (2,5%) in the urokinase group experienced a recurrence PE compared to two patients (4%) in heparin group.

Conclusion

Compared to full heparinization, low-dose urokinase lysis was an efficient and safe alternative with less severe complications. Vital signs stabilized more quickly, clots and signs of RHB were declining with generally very low bleeding and complication rates.

1. Einleitung

1.1 Lungenembolie

1.1.1 Definition

Bei der Lungenembolie (LE) kommt es zu einer partiellen oder vollständigen Verlegung der Lungenarterien durch eingeschwemmte Blutgerinnsel aus der peripheren venösen Strombahn (1). Über 90% der Blutgerinnsel stammen dabei aus dem Einflussgebiet der Vena cava inferior als Folge einer Embolisierung einer tiefen Venenthrombose (TVT) der Bein- oder Beckenvenen (2, 3).

1.1.2 Epidemiologie

Venöse Thrombembolien (VTE) sind weltweit die dritthäufigste akute kardiovaskuläre Erkrankung nach dem Myokardinfarkt und dem Apoplex (4). Die Inzidenz der LE variiert von 39 bis zu 115 Betroffenen jährlich pro 100.000 Einwohnern. Sie steigt hierbei mit zunehmendem Alter (5). Eine Studie in den USA zeigte beispielsweise eine 8 mal höhere Inzidenz bei Patienten ≥ 80 Jahren im Vergleich zu einer Patientengruppe im Alter von 40-49 Jahren (6). In Europa kommt es im Rahmen einer akuten LE jährlich geschätzt zu über 370.000 Todesfällen (7). 90% dieser ereignen sich in den ersten 2 Stunden nach Symptombeginn. Die frühe Letalität ist abhängig vom Ausmaß der Embolie, der Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion und der eventuell vorliegenden kardiopulmonalen Komorbiditäten (8, 9). Durch eine adäquate Antikoagulation lässt sich die Letalitätsrate in den ersten 3 Monaten auf $<2\%$ senken (10). Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer unverzüglichen Diagnostik sowie Therapieeinleitung bei klinischem Verdacht auf eine akute LE (1).

1.1.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Es gibt zahlreiche Risikofaktoren, die zu einer VTE führen können. Endothel- sowie Blutstromveränderungen, aber auch Veränderungen in der Blutzusammensetzung beeinflussen die Blutgerinnung und werden unter der Virchow-Trias zusammengefasst (11). Kommt es im Rahmen einer VTE zu einer Verlegung der Lungenstrombahn, werden sowohl die Blutzirkulation als auch der Gasaustausch behindert. Auf Grund der Drucküberlastung kommt es zum akuten Rechtsherzversagen, welches die häufigste

Todesursache der akuten LE ist (12). Es kommt zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks sobald 30-50% der arteriellen Lungenstrombahn durch einen Embolus verlegt werden (13). Die Freisetzung von Thromboxan A₂ und Serotonin bewirken durch Vasokonstriktion eine weitere Zunahme des pulmonalen Gefäßwiderstandes (14). Dies führt zu einer rechtsventrikulären Dilatation mit einer Erhöhung der Wandspannung und somit zu einer Überlastung der Myozyten. Die Kontraktionsfähigkeit des rechten Ventrikels nimmt weiter ab. Durch Aktivierung neurohumoraler Faktoren wird die Inotropie und Chronotropie gesteigert. Zusammen mit der systemischen Vasokonstriktion wirkt dieser Mechanismus zunächst kompensatorisch. Durch erhöhten pulmonalarteriellen Druck wird der Blutfluss durch die teils verschlossene Lungenstrombahn verbessert und der systemische Blutdruck folglich vorübergehend stabilisiert. Jedoch kann bei zunehmender rechtsventrikulärer Dilatation der Ventrikel den Druck nicht dauerhaft aufrecht erhalten (12). Die Kontraktionszeit des rechten Ventrikels verlängert sich und es kommt zu einer Vorwölbung des interventrikulären Septums Richtung linken Ventrikel während der frühen Diastole (15). Dies behindert die linksventrikuläre Füllung und reduziert somit den kardialen Output. Systemische Hypotension und hämodynamische Instabilität sind die Folge (16). Es entsteht eine Ischämie des Myokards. Insbesondere rechtsventrikulär kommt es zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf. Die Kontraktionskraft und somit auch der systemische Blutdruck sinken weiter (12). Die Höhe der im Blut messbaren Biomarker für Myokardschädigung wie das Troponin-T (17) sowie das NT-proBNP sind assoziiert mit einem ungünstigen Outcome (18, 19).

Die respiratorische Insuffizienz ist überwiegend eine Folge der gestörten Hämodynamik (20). Der niedrige kardiale Output führt zu einer zunehmenden Entsättigung des venösen Blutes. Die pulmonale Verteilung von Arealen mit niedrigem Blutfluss im Bereich der verschlossenen Pulmonalarterien und Arealen mit vermehrtem Fluss im Bereich des Kapillarbetts der nicht verschlossenen Pulmonalgefäße hat ein gestörtes Ventilations-Perfusions-Verhältnis zur Folge. Dieses trägt ebenfalls zur Hypoxie bei (12).

1.1.4 Klinik

Zu den häufigsten Symptomen der akuten LE gehören akut einsetzende Dyspnoe, Brustschmerz, Synkopen sowie Präsynkopen und Hämoptysen (21-23). Häufig finden sich eine Hypoxämie sowie eine Hypokapnie bei gleichzeitiger Tachypnoe. Bei Patienten mit vorbestehender Herzinsuffizienz oder pulmonaler Grunderkrankung kann eine

zunehmende Dyspnoe einziger Hinweis für eine vorliegende LE sein. Des Weiteren kann es zu EKG-Veränderungen wie Sinustachykardien, T-Negativierungen in V1-V4, QR-Typ in V1, S1Q3T3-Typ sowie inkomplettem oder komplettem Rechtsschenkelblock kommen. Auch atriale Arrhythmien und Vorhofflimmern können im Rahmen einer LE auftreten. Eine hämodynamische Instabilität findet sich eher selten, ist aber bei Vorliegen ein Zeichen für eine zentrale oder ausgedehnte LE. In einigen Fällen kann die LE auch asymptomatisch verlaufen und als Zufallsbefund auffallen (12). Bei nahezu 50% der Patienten mit proximaler TVT findet sich szintigraphisch eine LE, welche häufig symptomlos bleibt (24, 25).

1.2 Diagnostik der Lungenembolie

Eine wachsende Achtsamkeit sowie die zunehmenden Möglichkeiten der nicht-invasiven bildgebenden Diagnostik wie die Computertomographie (CT) und CT-Angiographie haben die Diagnostik der LE vereinfacht (12).

1.2.1 Risiko-Scores zur Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer LE

Ein wichtiger erster Schritt in der Diagnostik der LE ist die Festlegung der klinischen Wahrscheinlichkeit. Hierzu gehören Elemente der Anamnese, der körperlichen Untersuchung und der Basisdiagnostik. Die Einteilung in unterschiedliche Kategorien bestimmt das weitere Vorgehen. Am besten untersucht und validiert sind hierbei der sogenannte Wells-Score sowie der revidierte Genfer-Score (23, 26); (Tabelle 1). Beide Scores wurden überarbeitet und existieren ebenfalls in einer vereinfachten Version (27, 28). Sie sind in ihrer Aussagekraft vergleichbar (29). Etwa 10% der Patienten mit errechneter niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit, 30% der Patienten mit mittlerer klinischer Wahrscheinlichkeit und 65% jener mit hoher klinischer Wahrscheinlichkeit werden am Ende mit einer bestätigten LE diagnostiziert (30). Wird die dichotomisierte Variante gewählt also LE „wahrscheinlich“ versus „unwahrscheinlich“, beträgt die Inzidenz einer LE in der Gruppe „LE unwahrscheinlich“ 12%, in der Gruppe „LE wahrscheinlich“ 30% (30).

Kriterien	Punkte	Punkte
Wells-Score	Originalversion	Vereinfachte Version
Frühere LE oder TVT	1,5	1
Herzfrequenz ≥ 100 Schläge pro Minute	1,5	1
Operation oder Immobilisation innerhalb der letzten 4 Wochen	1,5	1
Hämoptyse	1	1
Aktive Tumorerkrankung	1	1
Klinische Zeichen einer TVT	3	1
Alternative Diagnose unwahrscheinlicher als TVT	3	1
Klinische Wahrscheinlichkeit		
3-Ebenen-Score		
niedrig	0-1	/
mittel/intermediär	2-6	/
hoch	≥ 7	/
2-Ebenen-Score		
LE unwahrscheinlich	0-4	0-1
LE wahrscheinlich	≥ 5	≥ 2
Revidierter Genfer Score	Originalversion	Vereinfachte Version
Frühere LE oder TVT	3	1
Herzfrequenz		
75-94 Schläge pro Minute	3	1
≥ 95 Schläge pro Minute	5	2
Operation oder Knochenfraktur innerhalb des letzten Monats	2	1
Hämoptyse	2	1
Aktive Tumorerkrankung	2	1
Einseitiger Beinschmerz	3	1
Schmerz bei Palpation entlang einer tiefen Beinvene, einseitiges Ödem	4	1
Alter > 65 Jahre	1	1
Klinische Wahrscheinlichkeit		
3-Ebenen-Score		
niedrig	0-3	0-1
mittel/intermediär	4-10	2-4
hoch	≥ 11	≥ 5
2-Ebenen-Score		
LE unwahrscheinlich	0-5	0-2
LE wahrscheinlich	≥ 6	≥ 3

Tabelle 1: Wells-Score und Genfer-Score: validierte klinische Scores zur Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer LE (31), mit freundlicher Genehmigung von Oxford University Press

1.2.2 D-Dimere

Bei einer akuten Thrombose und auch LE sind erhöhte D-Dimer-Werte im Blut messbar. Es kommt zu einer zeitgleichen Aktivierung von Koagulation und Fibrinolyse. Aber auch unter anderen Umständen kommt es zu erhöhten Werten wie beispielsweise im Rahmen von Inflammation, Tumorerkrankungen, Blutungen, Traumata und chirurgischen Eingriffen (12). Daher ist die D-Dimer-Testung in der Spezifität eher gering einzuschätzen, hat aber im Falle eines negativen Wertes einen hohen prädiktiven Wert beim Ausschluss der LE. Die Spezifität sinkt mit steigendem Alter um ca. 10% bei über 80-jährigen (32). Die Verwendung altersadaptierter Grenzwerte kann ohne signifikanten Verlust der Sensitivität und des negativ-prädiktiven Wertes die diagnostische Spezifität erhöhen (33, 34).

1.2.3 Computertomographie

Die computertomographische Pulmonalisangiographie (CTPA) ist die bildgebende Methode der Wahl bei Verdacht auf eine LE und kann auch periphere Embolien nachweisen (35-37).

Zu den Vorteilen dieser Methode zählt, dass eine Computertomographie (CT) in den meisten Kliniken rund um die Uhr zur Verfügung steht und, dass es sich um eine sehr genaue Methode handelt, die in der Regel zeitnah eine Diagnose und nur selten uneindeutige Ergebnisse liefert. Auch Differentialdiagnosen zur LE können erkannt werden (12). Es gibt aber auch Nachteile, die den Einsatz der CTPA einschränken. Zum einen entsteht für den Patienten eine Strahlenbelastung. Zum anderen ist der Einsatz von Kontrastmittel bei Niereninsuffizienz, Hyperthyreose, Schwangerschaft und Stillzeit limitiert. Durch die unmittelbare Verfügbarkeit besteht zudem das Risiko einer übermäßigen Inanspruchnahme (12).

In einer prospektiven Studie fand sich für die CTPA, die vorzugsweise in 4-Schicht-Spiraltechnik erfolgte, eine Sensitivität von 83%, sowie eine Spezifität von 96% (38). Sowohl Sensitivität als Spezifität sind auch hier abhängig von der klinischen Wahrscheinlichkeit einer LE. Bei Patienten mit einer niedrigen oder mittleren Wahrscheinlichkeit einer LE, hat eine unauffällige CTPA einen hohen negativen prädiktiven Wert für das Vorliegen einer LE. Er liegt in diesem Fall bei 96 bzw. 89%. Bei einer hohen klinischen Wahrscheinlichkeit liegt der negative prädiktive Wert nur noch bei 60%. Ebenso andersherum betrachtet hat die CTPA bei Nachweis einer LE bei Patienten mit mittlerer oder hoher klinischer Wahrscheinlichkeit einen hohen positiven Vorhersagewert.

Er liegt bei 92-96%, ist aber mit 58% deutlich niedriger bei Patienten mit einer geringen klinischen Wahrscheinlichkeit (38). Sollten die klinische Einschätzung und das Ergebnis der CTPA nicht übereinstimmen, sollten weitere Untersuchungen erwogen werden (12). Auf Grund der hohen diagnostischen Sensitivität werden auch zunehmend subsegmentale Embolie bei asymptomatischen Patienten entdeckt, deren klinische und therapeutische Relevanz unklar ist (39).

Für die CTPA sind Scores wie der Qanadli- und der Mastora-Score beschrieben, die eine Einschätzung des Schweregrades der LE erlauben (40, 41). Insbesondere auf den Qanadli-Score wird im Verlauf noch weiter eingegangen. Des Weiteren lässt sich das Verhältnis des enddiastolischen Durchmessers des rechten zum linken Ventrikel (RV, LV) ermitteln. Ist das Verhältnis RV/LV 1:1 oder größer besteht computertomographisch in Analogie zur Echokardiographie ein Hinweis auf eine Rechtsherzbelastung (RHB) (42).

1.2.3.1 Qanadli-Score

2001 wurde im Rahmen einer Studie ein Score entwickelt, um eine LE computertomographisch zu quantifizieren, sowie sie reproduzierbar und vergleichbar zu machen. Der sogenannte Qanadli-Score wurde mit dem bereits in der Pulmonalisangiographie genutzten Miller-Score verglichen. In den statistischen Auswertungen zeigten sich vergleichbare Werte. Jeder Lungenflügel wird hierbei in 10 Segmente unterteilt. 3 Segmente gehören jeweils zu den Oberlappen, 2 zum Mittellappen und der Lingula und jeweils 5 Segmente zu den Unterlappen. Das Vorhandensein eines Embolus in einer Segmentarterie wird mit dem Score von 1 gewertet. Ein Embolus in einer proximalen Arterie erhält den Score der Anzahl der distal davon gelegenen Segmentarterien. Der Score wird erweitert um einen Faktor, der das Ausmaß des Verschlusses widerspiegeln soll. Der Faktor 0 gilt für den Fall, dass kein Thrombus sichtbar ist. Wenn es sich um einen partiellen Verschluss handelt und ein Restfluss vorhanden ist, wird die Anzahl der betroffenen Segmentarterien mit dem Faktor 1 multipliziert. Liegt ein kompletter Verschluss vor, wird mit dem Faktor 2 multipliziert. Somit ergibt sich beim Qanadli-Score eine höchstmögliche Punktzahl von 40. Um nun den prozentualen Anteil der betroffenen pulmonalen Gefäße zu berechnen, wird der errechnete Patienten-Score durch die höchstmögliche Punktzahl von 40 geteilt und mit 100 multipliziert. Es ergibt sich damit zur Berechnung des Verschlussindex folgende Formel: $\Sigma(n \times d) / 40 \times 100$, wobei n der Anzahl der nach distal verschlossenen Segmentarterien entspricht (Minimum 1, Maximum 20) und d dem Grad des

Verschlusses (Minimum 0, Maximum 2). Des Weiteren konnte in der Studie echokardiographisch nachgewiesen werden, dass über 90% der Patienten mit einem Verschlussindex >40% eine rechtsventrikuläre Dilatation und somit Zeichen einer RHB aufweisen. Es fand sich aber genau wie beim Miller-Score nur eine schwache Korrelation des Index zum Vorhandensein einer pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) (40).

1.2.4 Alternative bildgebende Verfahren

1.2.4.1 Szintigraphie

Die Ventilations-/Perfusionsszintigraphie ist ebenfalls ein gängiges Verfahren im Rahmen der Diagnostik der LE. Das Bild einer LE zeigt einen Bereich normaler Ventilation bei gleichzeitig bestehender Hypoperfusion. Somit besteht ein sogenanntes Mismatch. Auf Grund seiner niedrigeren Strahlen- und Kontrastmittelbelastung kann die Szintigraphie auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Kontrastmittelallergie sowie bei Schwangeren eingesetzt werden. Es bestehen nahezu keine Kontraindikationen. Jedoch ist sie nur in speziellen Zentren verfügbar und bringt keinen Aufschluss über mögliche Differentialdiagnosen. In 50% der Fälle sind die Ergebnisse nicht eindeutig. Außerdem kann die Interpretation der Ergebnisse zwischen verschiedenen Untersuchern variieren (12).

1.2.4.2 Pulmonalisangiographie

Die Pulmonalisangiographie galt über mehrere Jahrzehnte als Goldstandard in der Diagnostik der LE, wurde jedoch durch die CTPA auf Grund einer geringeren Invasivität bei vergleichbarer Genauigkeit abgelöst (43). Die Diagnose basiert auf dem direkten Nachweis eines Thrombus mittels Kontrastmittelapplikation nach Platzierung eines Katheters im Truncus pulmonalis (1). Entweder es zeigt sich ein Füllungsdefekt oder ein Abbruch eines Pulmonalarterienastes (44). Thromben bis zu 1-2mm können mittels digitaler Subtraktionsangiographie erkannt werden, jedoch ist dies maßgeblich vom Untersucher abhängig (45, 46). Des Weiteren besteht das Risiko unterschiedlicher Komplikationen. Eine ältere Studie aus dem Jahr 1992 konnte zeigen, dass die prozedurbezogene Mortalität bei 0,5% liegt. In 1% der Fälle kommt es im Rahmen der Untersuchung zu größeren nicht tödlichen und in 5% zu kleineren Komplikationen (47). Zu den weiteren Nachteilen dieser Untersuchungsmethode zählen die hohe Strahlenbelastung sowie, dass diese Methode nicht in allen Kliniken zur Verfügung steht

(12). Die Pulmonalisangiographie ist nur noch in seltenen Fällen Untersuchungsmethode der Wahl wie zum Beispiel bei instabilen Patienten mit absoluten Kontraindikationen gegen eine Thrombolyse. In diesem Fall ist eine notfallmäßige Thrombusaspiration oder -fragmentation mittels Kathetertechnik möglich (1).

1.2.4.3 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRA) konnte sich in der Diagnostik der LE bislang nicht etablieren. Es finden sich häufig nicht eindeutige Befunde, die Sensitivität ist eher gering einzuschätzen und sie ist im Bereich der Notfallmedizin nur in wenigen Zentren verfügbar und zeitnah durchführbar (48, 49).

1.2.4.4 Transthorakale Echokardiographie

Eine akute LE kann zu einer rechtsventrikulären Druckbelastung und Dysfunktion führen. Einerseits kann eine LE bei einer unauffälligen Echokardiographie nicht ausgeschlossen werden (50-52). Andererseits finden sich eine RV-Druckbelastung oder -Dysfunktion auch im Rahmen anderer pulmonaler oder kardialer Grunderkrankungen (53).

Bei hämodynamisch instabilen Patienten mit Verdacht auf eine LE ermöglicht die transthorakale Echokardiographie (TTE) auch den Nachweis von Differentialdiagnosen als Ursache der Instabilität (1).

Bei $\geq 25\%$ der Patienten mit akuter LE zeigt sich in der TTE eine RV-Dilatation (54). Gelingt der Nachweis einer RV-Druckbelastung und/oder -Dysfunktion als Ursache des kardiogenen Schocks ist dies ein entscheidender Faktor für einen ungünstigen klinischen Verlauf in der Akutphase (55). Ist der Echokardiographiebefund unauffällig kann zumindest eine hämodynamisch wirksame und vital gefährdende LE ausgeschlossen werden (51, 56). Zu den möglichen Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion werden folgende Kriterien herangezogen: eingeschränkte Wandbewegung des rechten Ventrikels, RV-Dilatation, abnormale Bewegung des interventrikulären Septums während des Herzzyklus, reduzierte systolische Bewegung des Trikuspidalklappenrings (TAPSE), Nachweis einer Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) mit darüber abgeschätztem erhöhten systolischen pulmonalarteriellen Druck (sPAP) sowie eine Erweiterung der Vena cava inferior (53, 57, 58). Diese Parameter der rechtsventrikulären Dysfunktion ermöglichen eine prognostische Einschätzung des Krankheitsverlaufs (59-61).

Die transösophageale Echokardiographie (TEE) bietet eine höhere Auflösung und kommt vor allem bei beatmeten Patienten, sowie bei Patienten mit eingeschränkter Schallbarkeit in Frage (1).

1.2.4.5 Sonographie der Beinvenen

Bei 30-50% der Patienten mit nachgewiesener LE lässt sich sonographisch eine TVT nachweisen (62-64). Die Venen sind im Falle eines Thrombus nur unvollständig komprimierbar (12). Kann eine proximale TVT bei Patienten mit Verdacht auf eine akute LE nachgewiesen werden, rechtfertigt dies bereits die Einleitung einer suffizienten Antikoagulation ohne weitere Untersuchungen (65). Die Sonographie der Beinvenen hat bei hoher diagnostischer Spezifität (96%) nur eine geringe Sensitivität (41%) (65, 66). Sie ist insbesondere sinnvoll bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Verdacht auf eine LE, insbesondere wenn Kontraindikationen für eine CTPA oder Szintigraphie bestehen.

1.2.5 Risikostratifizierung und Mortalitätsrisiko

Die Risikostratifizierung bei einer akuten LE ist entscheidend für die Festlegung der angemessenen Behandlungsstrategie. Sie basiert auf klinischer Symptomatik und Zeichen einer hämodynamischen Instabilität. Bei hämodynamisch stabilen Patienten werden zur weiteren Einschätzung des Risikos folgende Kriterien miteinbezogen: klinische Symptomatik, laborchemische sowie bildgebende Befunde, die meist Hinweise auf eine RV-Dysfunktion geben, sowie Begleiterkrankungen und Begleitumstände, die die Prognose beeinflussen können (12).

1.2.5.1 Risikoeinschätzung: Klinik

Durch eine Behinderung der rechtsventrikulären Füllung und/oder erniedrigtem rechtsventrikulärem Auswurf kann es bei der LE zu einem akuten und fortschreitendem Rechtsherzversagen kommen (67). Symptome wie Tachykardie, systolische Hypotension, respiratorische Insuffizienz mit Tachypnoe und/oder niedriger Sauerstoffsättigung sowie Synkopen sind assoziiert mit einer ungünstigen Kurzzeitprognose (12).

1.2.5.2 Risikoeinschätzung: Marker der RV-Dysfunktion

Die echokardiographischen Zeichen einer RV-Dysfunktion wurden bereits unter 1.2.4.4 beschrieben. Verschiedene Reviews und Metaanalysen zeigten, dass diese echokardiographischen Befunde mit einer erhöhten Mortalität verbunden sind, auch bei Patienten, die bei Aufnahme zunächst hämodynamisch stabil sind (59, 68). Jedoch ist der positive prädiktive Wert für LE-assoziierte Mortalität mit weniger als 10% eher niedrig (59). Dies liegt möglicherweise daran, dass die Parameter häufig schwer zu standardisieren sind (58, 59). Dennoch ist die echokardiographische Beurteilung der RV-Funktion und -Morphologie eine wertvolle Methode zur Prognoseeinschätzung normotensiver Patienten mit einer LE (12).

Auch mit Hilfe der CTPA gelingt eine Einschätzung des rechten Ventrikels. Ein vergrößerter rechter Ventrikel mit einer erhöhten RV/LV-Ratio ≥ 1 ist einer Meta-Analysen zufolge mit einer 2,5-fach erhöhten Sterblichkeit verbunden (42). Des Weiteren gelingt eine allgemeine Beurteilung des Volumenzustands der Herzkammern (69-71) und des Kontrastmittelrückstaus in die Vena cava inferior (42, 72, 73).

Zu den laborchemischen Hinweisen auf eine myokardiale Schädigung gehören erhöhte Troponin-Konzentrationen. Eine Erhöhung des kardialen Troponin I oder T ist definiert als Überschreitung des Normalwertes, der abhängig von der jeweiligen Analysemethode ist (12). Erhöhte Plasmaspiegel sind mit einer erhöhten Sterblichkeit bei hämodynamisch stabilen Patienten verbunden (74). Als ein Marker für rechtsventrikuläre Dysfunktion lässt sich zudem B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) und N-terminales (NT)-pro BNP bestimmen. Myokardialer Dehnungsstress führt zu ihrer Freisetzung. Die Plasmalevel dienen der Beurteilung der Schwere der Dysfunktion und der hämodynamischen Einschränkung im Rahmen einer LE (18).

Es gibt noch weitere Biomarker die mit einer erhöhten Sterblichkeit im Verlauf einer LE verbunden sind wie beispielsweise Laktat (75), Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate (GFR) (76), Hyponatriämie (77) und viele weitere, auf die an dieser Stelle nicht weiter eingegangen wird.

1.2.5.3 Pulmonary Embolism Severity Index und Risikostratifizierung

Während Patienten mit einer hämodynamisch wirksamen LE von Beginn an intensivmedizinisch betreut werden müssen, ist bei klinisch stabilen Patienten eine weitere Risikostratifizierung indiziert, um eine an den Schweregrad angepasste adäquate

Therapie zu gewährleisten sowie das Mortalitätsrisiko und das klinische Outcome des Patienten abschätzen zu können. Hierbei ist der Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) der meist erprobte Score. Er berücksichtigt sowohl die Schwere der Erkrankung als auch mögliche Komorbiditäten (78-81). In Anbetracht der Komplexität des Scores wurde eine vereinfachte Version, der simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI), entwickelt und ebenfalls validiert. (82-84). Die Scores dienen vor allem dazu, Patienten mit einem niedrigen 30-Tage-Mortalitätsrisiko zu identifizieren (80, 81). In Tabelle 2 sind beide Versionen des Scores gegenübergestellt.

Klinische Parameter	PESI	sPESI
Lebensalter	Alter in Jahren	1 Punkt, wenn Alter >80 Jahren
Männliches Geschlecht	+10 Punkte	/
Tumorerkrankung	+30 Punkte	1 Punkt
Chronische Herzinsuffizienz	+10 Punkte	1 Punkt
Chronische Lungenerkrankung	+10 Punkte	
Pulsfrequenz ≥ 110 Schläge pro Minute	+20 Punkte	1 Punkt
Systolischer Blutdruck <100 mmHg	+30 Punkte	1 Punkt
Atemfrequenz >30 Atemzüge pro Minute	+20 Punkte	/
Temperatur <36°C	+20 Punkte	/
Bewusstseinsstörung	+60 Punkte	/
Arterielle Hämoglobinsättigung <90%	+20 Punkte	1 Punkt
Risikostratifizierung		
Kategorie I: ≤ 65 Punkte sehr niedriges 30-Tage Mortalitätsrisiko (0 - 1,6%)		0 Punkte= 30-Tage Mortalitätsrisiko 1,0% (95% CI 0,0%-2,1%)
Kategorie II: 66-85 Punkte niedriges Mortalitätsrisiko (1,7 - 3,5%)		
Kategorie III: 86-105 Punkte moderates Mortalitätsrisiko (3,2 - 7,1%)		≥ 1 Punkt= 30-Tage Mortalitätsrisiko 10,9% (95% CI 8,5%-13,2%)
Kategorie IV: 106-125 Punkte hohes Mortalitätsrisiko (4,0-11,4%)		
Kategorie V: >125 Punkte sehr hohes Mortalitätsrisiko (10,0-24,5%)		

Tabelle 2: Original-PESI und sPESI (modifiziert nach Konstantinides et al 2014) (31), mit freundlicher Genehmigung von Oxford University Press

Etwa ein Drittel der Patienten mit LE gehören in die PESI-Kategorie I-II bzw. haben einen sPESI-Score von 0. Damit haben diese Patienten unter einer adäquaten Antikoagulation ein niedriges Risiko für einen ungünstigen Verlauf in der Akutphase. Gehören die Patienten jedoch der PESI-Kategorie III-V an oder haben einen sPESI-Score von ≥ 1 , liegt ihre 30-Tages-Mortalität bei mindestens 11%. Sie haben somit ein intermediäres klinisches Risiko (79, 82). Findet sich eine RV-Dysfunktion (in der TTE oder CTPA) in Kombination mit einem oder beiden positiven kardialen Biomarkern (Troponin und /oder natriuretisches Peptid), liegt ein intermediär-hohes klinisches Risiko vor (1). Hier ergibt sich die Indikation zur Überwachung, um eine hämodynamische Dekompensation frühzeitig zu erkennen und ggf. auch eine Reperfusionstherapie einzuleiten (85). Liegen andere Befundkonstellationen vor (keine RV-Dysfunktion und/oder kardiale Biomarker negativ) sind die Patienten eher in die Kategorie des intermediär-niedrigem Risikos einzustufen (1). Tabelle 3 zeigt eine Übersicht der klinischen, bildgebenden und laborchemischen Parameter, die dazu dienen das klinische Risiko einer LE einzuschätzen und ein intermediär-hohes von einem intermediär-niedrigem Risiko zu unterscheiden.

Klinisches Risiko		Risikoparameter und Scores			
		Schock oder Hypotension	PESI Kategorie III-IV oder sPESI ≥ 1	Zeichen einer RV-Dysfunktion in der Bildgebung*	Kardiale biochemische Marker**
Hoch		+	(+)	+	(+)
Intermediär	Intermediär-hoch	-	+	beide positiv	
	Intermediär-niedrig	-	+	ein (oder kein) Kriterium positiv	
Niedrig		-	-	Bestimmung optional falls bestimmt, beide negativ	

PESI = Pulmonary Embolism Severity Index

sPESI = simplified PESI

RV = rechtsventrikuläre Dysfunktion

* Bildgebung = Echokardiographie oder CT

** Kardiale biochemische Marker = Troponin, natriuretische Peptide

Tabelle 3: Risikostratifizierung der Lungenembolie
(modifiziert nach Konstantinides et al. (31))
mit freundlicher Genehmigung von Oxford University Press

Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse umfasste Patienten mit einem niedrigen Risiko basierend auf einer PESI-Kategorie von I-II oder einem sPESI-Score von 0. Sie zeigte eine höhere Mortalität bei Vorliegen einer RV-Dysfunktion. Auch bei Vorliegen erhöhter kardialer Biomarker kam es zu einer vergleichbaren Risikoerhöhung (86). In früheren Arbeiten lag die frühe Mortalität bei Patienten mit einem intermediären Risiko in einem niedrigeren Bereich (87). Bis diese klinischen Zusammenhänge aufgeklärt sind, sollten Patienten mit RV-Dysfunktion oder erhöhten kardialen Biomarkern laut aktueller ESC-Leitlinie trotz einer niedrigen PESI-Kategorie in die intermediär-niedrige Risikogruppe eingeteilt werden (12).

1.3 Therapie

1.3.1 Initiale Antikoagulation

Liegt bei Patienten mit hoher oder intermediärer klinischer Wahrscheinlichkeit eine LE vor, sollte eine Antikoagulation bereits eingeleitet werden, noch bevor alle diagnostischen Ergebnisse vorliegen. Geeignet sind subkutanes niedermolekulares Heparin (NMH) in einer gewichtsadaptierten Dosierung oder Fondaparinux oder eine intravenöse Gabe von unfraktioniertem Heparin (UFH) (12). Basierend auf pharmakokinetischen Daten können vergleichbare blutgerinnungshemmende Effekte mit neuen oralen Antikoagulantien (NOAK) erzielt werden. Studien konnten zeigen, dass eine einfache orale Antikoagulation (OAK) ebenso effektiv ist, nutzt man höhere Dosen Apixaban für 7 Tage oder Rivaroxaban für 3 Woche (88-90). NMH sowie Fondaparinux werden gegenüber UFH bevorzugt, da sie weniger häufig zu Blutungen und heparininduzierter Thrombozytopenie führen (91-94). UFH wird bevorzugt eingesetzt bei Patienten mit hämodynamischer Instabilität, bei denen Reperfusionstherapieverfahren nötig sind. Weiterhin ist es empfohlen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sowie ausgeprägter Adipositas. Die Dosierung wird an die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) angepasst (12, 95).

NOAKs wie Dabigatran, Apixaban, Edoxaban oder Rivaroxaban können auf Grund ihrer vorhersagbaren Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik als feste Dosis verabreicht werden und benötigen kein laborchemisches Monitoring. Im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten (VKA) gibt es weniger Interaktionen bei gleichzeitiger Gabe anderer

Medikamente (88). Studien bezüglich der Behandlung von VTE in der Akutphase sowie in den ersten 6 Monaten zeigten eine nicht unterlegene Wirkung von NOAKs im Vergleich zu einer Kombinationsbehandlung aus niedermolekularem Heparin und VKA bezüglich der Vorbeugung symptomatischer oder tödlicher wiederkehrender VTE bei gleichzeitig signifikant weniger größeren, intrakraniellen und tödlichen Blutungen (96, 97).

Die VKAs galten über 50 Jahre als Goldstandard in der OAK. Werden sie eingesetzt, ist eine überlappende Therapie mittels UFH oder NMH oder Fondaparinux für mindestens 5 Tage notwendig bis der Ziel-INR-Wert von 2,0 bis 3,0 an 2 aufeinanderfolgenden Tagen erreicht ist (12).

1.3.2 Thrombolyse

Die systemische Thrombolyse führt zu einer schnelleren Verbesserung des pulmonalarteriellen Flusses, des pulmonalarteriellen Drucks und des pulmonalvaskulären Widerstands (PVR) im Vergleich zu einer Therapie mit UFH. Dies ist verbunden mit einer Verminderung der RV-Dilatation (98-101). Der größte Benefit der thrombolytischen Therapie wird beobachtet, wenn sie innerhalb von 48h nach Symptombeginn eingeleitet wird, kann aber auch bei Patienten mit Symptomen seit 6-14 Tagen von Nutzen sein (102). Bei 8% der Patienten mit einer LE mit einem hohen Risiko für einen ungünstigen Verlauf, bleibt die Thrombolyse frustan und es kommt zu einer anhaltenden klinischen Instabilität und zu keiner Besserung der RV-Funktion in der Echokardiographie innerhalb von 36 Stunden (103). In einer Metaanalyse, welche auch Patienten mit einer LE mit hohem Risiko mit umfasste, fand sich ein signifikanter Rückgang der Mortalität und der LE-Rezidive unter Thrombolyse. Jedoch war dies begleitet von einer 9,9% höheren Rate an schweren Blutungskomplikationen und 1,7% mehr intrakraniellen Blutungen (104). Die Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) Studie untersuchte den Effekt der Thrombolyse bei normotensiven Patienten mit einem intermediären Risiko bei bestehender RV-Dysfunktion und erhöhten Troponin-Werten im Blut. Hier zeigte sich ein signifikanter Rückgang des Risikos für eine hämodynamische Instabilität. Aber auch hier fanden sich begleitend mehr schwere extra- und intrakranielle Blutungen (85). In der PEITHO-Studie war die 30-Tages-Mortalität in beiden Untersuchungsgruppen niedrig, obwohl Metaanalysen vermuten ließen, dass die Mortalität bei Patienten mit intermediärem Risiko in Folge einer Thrombolyse bis zu 50-60% gesenkt werden kann (104, 105).

Eine beschleunigte intravenöse (i.v.) Gabe von recombinant tissue-type plasminogen activator (rtPA; 100mg über 2 Stunden) ist gegenüber einer verlängerten Gabe von Mitteln der 1. Generation wie Streptokinase und Urokinase zu bevorzugen. Es gibt erste Ergebnisse bezüglich der Effektivität und Sicherheit reduzierter Dosen an rtPA (106, 107). Diese müssen aber noch weiter überprüft werden bevor es hierzu Empfehlungen geben wird (12).

UFH sollte bei der kontinuierlichen Gabe von Alteplase ergänzend verabreicht werden. Während der Infusion von Streptokinase oder Urokinase sollte es jedoch unterbrochen werden (31).

Noch ist nicht geklärt, ob eine frühe Thrombolyse bei Patienten mit hohem oder intermediärem Risiko bei einer akuten LE einen Einfluss auf die klinischen Symptome, die funktionellen Einschränkungen oder auf die Entstehung einer chronisch thrombembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) im Langzeit-Follow-up hat. Laut einer kleinen randomisierten Studie mit 83 Patienten kann eine Thrombolyse die Leistungsfähigkeit nach 3 Monaten im Vergleich zu einer Behandlung mittels Antikoagulantien verbessern (100).

In der PEITHO-Studie hatten 33% der Patienten im Langzeit-Follow-up noch milde Symptome. Hauptsächlich handelte es sich hierbei um Dyspnoe (85, 108). Allerdings hatte die Mehrheit der Patienten, sowohl in der Tenecteplase- als auch in der Placebo-Gruppe, ein niedriges bis mittleres Risiko für anhaltende oder neu aufgetretene pulmonale Hypertonie (PH) (108). Dementsprechend zeigen die Ergebnisse, dass die Thrombolyse keine Rolle bei der Verhinderung von Spätfolgen bei Patienten mit LE und intermediärem Risiko spielt. Allerdings ist die Aussagekraft limitiert, da nur bei 62% der Patienten ein Follow-up erfolgte (12).

1.3.2.1 Physiologische Regulation der Blutgerinnung und Fibrinolyse

Die Entstehung von Thromben aus Fibrin und anderen Blutbestandteilen und die Fibrinolyse folgen im Organismus einer physiologischen Regulation. Durch unterschiedliche Mechanismen kommt es im Körper zur Einleitung der primären und sekundären Hämostase. Zunächst erfolgt eine Aktivierung der Thrombozyten, es kommt zur Thrombozytenaggregation. Über Aktivierung der Gerinnungskaskade wird an deren Ende mit Hilfe von Thrombin aus Fibrinogen Fibrin gebildet. Im intakten Organismus herrscht ein Gleichgewicht zwischen Fibrinbildung und Fibrinolyse. Durch dieses Gegenregulationsprinzip wird eine überschießende Gerinnung gehemmt. Das Prinzip der

Fibrinolyse besteht in der Spaltung des Fibrins mit Hilfe des proteolytischen Enzyms Plasmin. Dazu wird Plasminogen durch Gewebe- und Blutfaktoren aktiviert und in Plasmin umgewandelt. Dieses kann Fibrin auflösen und die Thrombinwirkung hemmen. Es entstehen D-Dimere, welche laborchemisch messbar sind. Zu den wichtigsten Gewebsaktivatoren der Fibrinolyse zählt rtPA. Es wird aus Endothelzellen freigesetzt und spaltet Plasminogen zu Plasmin. Wird die Fibrinolyse über Blutaktivatoren eingeleitet, beginnt mit dem Faktor XIIa eine Kaskade. Es setzt aus Präkallikrein Kallikrein frei. Dieses wandelt Prourokinase zu Urokinase um. Urokinase ist dann als Serinprotease genau wie rtPA ebenfalls in der Lage Plasminogen zu fibrinolytisch aktivem Plasmin umzuwandeln (109). Diese Aktivität wird durch α 2-Antiplasmin gebremst. Da es nur im Plasma vorkommt, kann Plasmin seine fibrinolytische Wirkung im Inneren des Gerinnsels voll entfalten, da dort die Plasminkonzentration hoch und die α 2-Antiplasminkonzentration niedrig ist (110).

Urokinase wurde erstmals im Urin entdeckt. Es stammt aus Epithelzellen der Nierentubuli, sorgt für Fibrinabbau im Harn, zirkuliert aber physiologisch auch im Blutstrom. Sowohl Urokinase als auch rtPA werden therapeutisch zur systemischen Lyse genutzt, da sie nicht zwischen fibrin gebundenem und zirkulierendem Plasminogen unterscheiden. Streptokinase ist ein weiteres Enzym, das als Fibrinolyseaktivator genutzt wird. Es stammt aus hämolytischen Streptokokken. Urokinase ist im Vergleich zu Streptokinase nicht immunogen und allergische Reaktionen sind selten (111).

1.3.2.2 Urokinase

Die ersten Erfahrungen im Rahmen der Thrombolyse sammelte man mit dem Wirkstoff Streptokinase (112). In den Anfängen zeigte sich jedoch immer wieder eine hohe Pyrogenität, weshalb man sich nach einem alternativen Wirkstoff umschaute. 1964 entwickelte das National Heart and Lung Institute in Zusammenarbeit mit 2 größeren Pharmainstituten Urokinase als therapeutischen Wirkstoff mit hoch spezifischer Aktivität, welches in Tierversuchen weder toxisch noch pyrogen wirkte (112). Nachdem die Wirksamkeit bei der Auflösung von Thromben bewiesen werden konnte, folgten klinische Studien (113). Eine erste randomisierte Studie „The Urokinase Pulmonary Embolism Trial“ (UPET) verglich die Urokinase-Therapie begleitend mit einer Heparinabgabe im Vergleich zur alleinigen Therapie mit Heparin. Hier konnte eine signifikante beschleunigte Auflösung des Embolus nach 24 Stunden mittels Pulmonalarteriogramm, Lungenscan

oder invasiver Messung venöser Drücke nachgewiesen werden. Es gab keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Rezidivrate und der Mortalität innerhalb von 2 Wochen. Unter Urokinasegabe traten jedoch vermehrt Blutungen auf. Diese erhöhte Blutungsrate war jedoch auf die invasiven Untersuchungen zurückzuführen, die zur Datenerhebung durchgeführt wurden. Es kam überwiegend zu Blutungen aus venösen und arteriellen Punktionsstellen (112).

In einer zweiten Studie „The Urokinase-Streptokinase Embolism Trial“ wurden 3 Patientengruppen randomisiert. Eine Gruppe erhielt über 12 Stunden Urokinase, eine Gruppe über 24 Stunden, eine andere Gruppe erhielt 24 Stunden Streptokinase. Es fand sich eine vergleichbare Auflösung des Thrombus nach 12 Stunden Urokinase wie nach 24 Stunden. Es zeigte sich in den Lungenscans ein besseres Ergebnis nach 24 Stunden Urokinase als nach 24 Stunden Streptokinase. Es gab keine Unterschiede bezüglich der Mortalität (114). Die Wirksamkeit war hiermit bewiesen.

In der UKEP-Studie wurden 1987 unterschiedliche Dosierungen in ihrer Effizienz und Sicherheit verglichen. Eine Gruppe erhielt 2000 IE/kg Körpergewicht (KG) pro Stunde über 24 Stunden mit begleitender Heparin-gabe. Dies galt als französisches Schema und stand gegenüber dem amerikanischen Schema, welches bereits in den ersten Studien, dort jedoch mit Bolusgabe, angewendet wurde. Hier wurden 4400 IE/ kg KG pro Stunde über insgesamt 12 Stunden verabreicht. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Thrombusauflösung und der Komplikationsrate (115). Die Verabreichung von 4400IE / kg KG über 10 Minuten als Bolus mit anschließender Gabe von 4400 IE / kg KG über 12 – 24 Stunden entspricht immer noch den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie als mögliches Schema einer Thrombolyse.

Doch es kamen neue Medikamente hinzu. 1988 führten Goldhaber et al. eine randomisierte kontrollierte Studie durch, die die Behandlung mit rtPA mit der Urokinasebehandlung verglich. Hierbei zeigte sich eine schnellere Gerinnselauflösung unter rtPA als unter Urokinase. Die Gabe von rtPA erfolgte über 2h. Die Dosierung von Urokinase entsprach der der UPET-Studie mit 4400IE/ kg KG als i.v. Bolusgabe, gefolgt von 4400IE/ kg KG über 24 Stunden. Hierbei zeigte sich eine Überlegenheit von rtPA gegenüber Urokinase bezüglich Effizienz und Sicherheit. Nach 2 Stunden hatten sich die Thromben besser aufgelöst und es kam zu weniger Blutungskomplikationen. Nach 24

Stunden zeigte sich jedoch eine vergleichbare Reperfusion in den Lungenscans. Möglicherweise lag diese Überlegenheit an der günstigeren Dosierung im Sinne einer höheren Dosis über kürzere Zeit (116).

Infolgedessen wurde 1992 eine neue Dosierung von Urokinase erprobt und erneut mit rtPA verglichen. Hierbei wurde ein Bolus von 1Mio. IE über 10 Minuten verabreicht, gefolgt von weiteren 2Mio. IE über 110 Minuten, sodass der Patient insgesamt 3 Mio. IE über 2 h erhielt. In dieser Dosierung waren die Ergebnisse beider Gruppen vergleichbar und Urokinase hiermit ebenso effizient und sicher wie rtPA (117). Diese Dosierung wird heute noch in den Leitlinien als Möglichkeit einer beschleunigten Verabreichung berücksichtigt. Neben Urokinase gehören auch rtPA und Streptokinase zu den möglichen Wirkstoffen, die im Rahmen einer LE zur Thrombolyse eingesetzt werden können.

1.3.3 Weitere Therapiemöglichkeiten

Als Möglichkeit der mechanischen Reperfusion stehen Katheterverfahren zur Verfügung, die über die Femoralgefäße in die Pulmonalarterien eingebracht werden. Mittels der Kathetertechnik können Thromben mechanisch zerstückelt oder aspiriert werden. In Kombination mit den mechanischen Verfahren kann ebenso eine lokale Thrombolyse in einer reduzierten Dosierung erfolgen.

Auch eine chirurgische Embolektomie ist in ausgewählten Fällen möglich. Beide Verfahren können bei Patienten in Betracht gezogen werden, die sich unter einer Antikoagulation weiter hämodynamisch verschlechtern oder bei schwerer LE Kontraindikationen für eine Thrombolyse aufweisen (12).

In den USA entwickeln sich zunehmend interdisziplinäre LE-Teams zum Management bei schwerer LE. Auch außerhalb der USA stoßen sie auf eine zunehmende Akzeptanz. Ein Team aus beispielsweise Kardiologen, Pulmologen, Hämatologen, Angiologen, Intensivmedizinern, Kardio-/Thoraxchirurgen und Radiologen berät über die optimale therapeutische Strategie und erleichtert die unmittelbare Durchführung (118).

Die Einlage eines Vena cava Filters kann indiziert sein bei stattgehabter VTE und bestehenden absoluten Kontraindikationen für eine Antikoagulation, bei wiederkehrenden LEs unter adäquater Antikoagulation oder als Primärprophylaxe bei Patienten mit hohem Risiko für das Auftreten einer VTE (12). Jedoch sind Komplikationen häufig (119).

1.3.4 Risikoadaptierte diagnostische Strategien

Verschiedene Kombinationen aus klinischen Einschätzungen, D-Dimer-Messung und bildgebenden Verfahren wurden für die Diagnostik bei bestehendem Verdacht auf eine LE in der Rettungsstelle (RTS) und im Rahmen eines stationären Aufenthaltes validiert (64, 120-122). Der diagnostische Algorithmus bei Verdacht auf LE ist abhängig von der vorliegenden hämodynamischen Situation des Patienten. Die diagnostische Herangehensweise kann variieren abhängig von der Verfügbarkeit, der Fachkompetenz, den spezifischen Tests in unterschiedlichen Kliniken und in unterschiedlichen klinischen Settings (12).

1.3.4.1 Verdacht auf LE mit hämodynamischer Instabilität

Bei Patienten mit vorliegendem Verdacht auf eine LE mit hämodynamischer Instabilität ist die klinische Wahrscheinlichkeit in der Regel hoch. Der hilfreichste initiale Test ist in diesem Fall eine TTE. Diese wird im Rahmen einer LE eine RV-Dysfunktion beweisen. Sind Patienten sehr instabil, kann bei den entsprechenden echokardiographischen Zeichen eine suffiziente Therapie unverzüglich eingeleitet werden ohne weitere Tests abzuwarten. Diese Entscheidung kann gestärkt werden, wenn Thromben im rechten Herzen sichtbar gemacht werden können (123-126). Auch eine TEE kann durchgeführt werden, jedoch mit besonderer Vorsicht bei hypoxämischen Patienten. Sobald der Patient stabilisiert ist, sollte die endgültige Bestätigung der Diagnose mittels CTPA erfolgen (12).

1.3.4.2 Verdacht auf LE ohne hämodynamische Instabilität

Bei Patienten, die mit einem Verdacht auf eine LE aufgenommen werden, werden zunächst D-Dimere bestimmt und die klinische Wahrscheinlichkeit bestimmt. D-Dimere sollten jedoch nicht bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit bestimmt werden, da sie einen niedrigen negativen prädiktiven Wert aufweisen (127). In den meisten Kliniken ist die CTPA der nächste diagnostische Schritt bei erhöhten D-Dimeren. Sie kann bei Patienten mit hoher klinischer Wahrscheinlichkeit auch an erster Stelle stehen (12).

1.3.5 Behandlungsstrategien

1.3.5.1 Behandlung in der RTS bei einer LE mit hohem Risiko

Bei Vorliegen einer LE mit einem hohen klinischen Risiko für einen ungünstigen Verlauf ist eine Reperfusionstherapie vorrangig und Therapie der Wahl. In den meisten Fällen kommt eine systemische Thrombolyse zum Einsatz. Eine chirurgische Embolektomie oder ein Katheterverfahren kann eingesetzt werden, wenn eine Thrombolyse kontraindiziert ist und die entsprechende Expertise und Möglichkeit vor Ort vorhanden ist. Anschließend an die Reperfusionstherapie und hämodynamischen Stabilisierung, kann eine Umstellung auf eine OAK erfolgen (12).

1.3.5.2 Behandlung einer LE mit intermediärem Risiko

Laut den aktuellen ESC-Guidelines ist für Patienten mit akuter LE ohne hämodynamische Instabilität die parenterale Antikoagulation oder OAK die angemessene Therapie. Patienten mit mindestens einem Indikator für ein erhöhtes LE-abhängiges Risiko oder erschwerten Bedingungen oder Komorbiditäten sollten stationär aufgenommen werden (12). Finden sich bei Patienten bildmorphologisch Hinweise für eine RV-Dysfunktion begleitet von erhöhten kardialen Biomarkern, sollten sie überwacht werden, um eine hämodynamische Dekompensation früh erkennen zu können (85). Vorrangige routinemäßige Reperfusionstherapie insbesondere eine systemische Thrombolyse in voller Dosis, ist nicht empfohlen. Das Risiko für lebensgefährliche Blutungen erscheint im Vergleich zum erwarteten Nutzen zu hoch (85).

Laut den ECS-Guidelines 2008 ist der Einsatz einer systemischen Lyse bei ausgewählten Patienten nach Abwägung des Blutungsrisikos und der Kontraindikationen noch weniger zurückhaltend empfohlen. (128)

Auch eine Notfalllyse, chirurgische Eingriffe und Katheterinterventionen sind Patienten mit hämodynamischer Instabilität vorbehalten. Die PEITHO-Studie zeigte, dass die mittlere Zeit zwischen Randomisierung und Tod bzw. hämodynamischer Dekompensation 1.79 ± 1.60 Tage in der Placebo-Gruppe (nur Heparin-Therapie) betrug (85). Dies erklärt, warum Patienten mit intermediär-hohem Risiko zunächst 2-3 Tage mit NMH behandelt werden sollten, um sicher zu sein, dass sie stabil bleiben, bevor sie auf eine OAK umgestellt werden (12).

1.3.5.3 Behandlung einer LE mit niedrigem Risiko

Eine frühe Entlassung der Patienten mit akuter LE kann angestrebt werden, wenn ein niedriges Risiko für Komplikationen besteht, keine ernststen Komorbiditäten oder komplizierenden Umstände bestehen und die ambulante Behandlung bezüglich Compliance und Durchführbarkeit sichergestellt ist. Die Hestia-Ausschlusskriterien umfassen unterschiedliche Fragen bezüglich dieser Risikofaktoren und dienen der Selektion von Patienten, die für eine frühe Entlassung und ambulante Behandlung geeignet sind. In der Hestia-Studie, in der Patienten nach oben genannten Kriterien ausgewählt und innerhalb von 24 Stunden wieder entlassen wurden, lag die Häufigkeit einer erneuten VTE innerhalb von 3 Monaten bei 2.0% (0.8 – 4.3%) (129).

1.3.5.4 Langzeitbehandlung und Rezidivprophylaxe

Der Zweck der Antikoagulation nach akuter LE dient der Behandlung des Akutereignisses sowie der Verhinderung eines Rezidivs. Wegweisende klinische Studien haben unterschiedliche Behandlungszeiträume mittels VKA bei VTE untersucht (130-134). Aus diesen ergibt sich folgende Schlussfolgerung und Behandlungsempfehlung. Zunächst sollten alle Patienten mit LE über mindestens 3 Monate eine Antikoagulation erhalten. Das Risiko eines Rezidivs nach einer Behandlung über 3-6 Monate ist vergleichbar mit dem einer Behandlung über einen längeren Zeitraum. Eine längere Antikoagulation reduziert zwar das Risiko für eine wiederkehrende VTE, aber dieser Vorteil wird aufgehoben durch ein vermehrtes Blutungsrisiko. OAK können während der Behandlungszeit zwar eine wiederholte VTE verhindern, aber sie verhindern kein Rezidiv nach Beendigung der Therapie (130, 131). Man muss auf Grund dieses Risikos auf der einen und des Blutungsrisikos auf der anderen Seite gut abwägen, welche Patienten von einer Langzeittherapie profitieren (12). Entscheidend sind, ob transiente Risikofaktoren, LEs in der Vergangenheit, eine aktive Tumorerkrankung oder eine Thrombophilie vorliegen. Ältere Kohortenstudien zeigten ein Risiko für größere Blutungen von ca. 3% pro Jahr unter Therapie mit VKA (135). In Metaanalysen fand sich in den ersten 3-12 Monaten der blutverdünnenden Therapie ein 40% geringeres Risiko für schwere Blutungen unter NOAKs im Vergleich zu VKA (136). Die Gefahr einer Blutung ist in den ersten Monaten der Behandlung am höchsten, fällt dann wieder ab und bleibt stabil. Zu den erwiesenen Risikofaktoren gehören: fortgeschrittenes Alter (speziell >75 Jahre), vorangegangene Blutung oder Anämie, aktive Tumorerkrankung, vorangegangener Schlaganfall (entweder hämorrhagisch oder ischämisch), chronische Nieren- oder

Lebererkrankung, begleitende Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), schwere oder chronische Begleiterkrankungen sowie eine mangelnde gerinnungshemmende Kontrolle. Eine Einschätzung des Blutungsrisikos sollte die Dauer der Therapie mitentscheiden (12).

1.4 Spätfolgen

Bei einer Mehrheit der Patienten mit LE ist nach einigen Monaten die Durchgängigkeit der Pulmonalarterien wiederhergestellt, daher ist keine CTPA in der Nachsorge nötig (137). Bei anderen Patienten jedoch persistieren die Thromben und können zu einer lebensgefährlichen CTEPH führen. Sie entsteht innerhalb der ersten 2 Jahre mit einer Inzidenz zwischen 0.1 und 9.1%. Diese Angabe schwankt, da frühe Symptome fehlen. Außerdem gleichen die Symptome bei Aufnahme denen einer vorbestehenden CTEPH (138, 139).

Häufiger noch findet sich im Verlauf nach akuter LE eine persistierende Dyspnoe sowie eine verminderte Leistungsfähigkeit nach 6 Monaten bis zu 3 Jahren nach Akutereignis (140). Der Anteil der Patienten, der in der Nachsorge nach 6 Monaten einen schlechteren Gesundheitsstatus angeben hat, als zu der Zeit des Akutereignisses, ist sehr variabel und reicht von 20-75% (141-143). Zu den Anzeichen für eine persistierende Belastungsdyspnoe im Langzeit-Follow-up gehören ein fortgeschrittenes Alter, kardiale oder pulmonale Begleiterkrankungen, höherer BMI, Nikotin in der Anamnese (141), erhöhter sPAP und eine RV-Dysfunktion bei Diagnose (142, 144, 145), sowie verbleibender Restverschluss der Pulmonalgefäße bei Entlassung (146). Kürzlich zeigte eine prospektive Kohortenstudie mit 100 Patienten, dass bis zu 47% nach einem Jahr eine schlechtere kardiopulmonale Belastbarkeit aufweisen (147). Unabhängige Prädiktoren umfassen weibliches Geschlecht, höherer BMI, pulmonale Vorerkrankung, höhere sPAP im TTE nach 10 Tagen und höherer Pulmonalarteriendurchmesser (148). Eine weitere Studie zeigte jedoch einen mangelnden Zusammenhang zwischen reduzierter Belastbarkeit und persistierender RV-Dysfunktion nach ausgeprägter LE (149). Einige Kohortenstudien, ältere und auch kürzlich veröffentlichte, lassen vermuten, dass der beschriebene Muskelkraftverlust, vor allem bei erhöhtem Körpergewicht sowie kardiopulmonalen Begleiterkrankungen hauptsächlich für die persistierende Dyspnoe und eingeschränkte Belastbarkeit verantwortlich sind. Dies bedeutet, dass zumindest in der Mehrheit der Fälle diese Erscheinungen nicht auf Restthromben, pulmonale

Hypertonie (PH) oder eine RV-Dysfunktion zurückzuführen sind (12). Es laufen noch Studien, die diese Zusammenhänge weiter untersuchen (150). Es ist nicht abschließend geklärt, ob eine frühe Reperfusionstherapie, insbesondere die Thrombolyse, einen Einfluss auf die Symptomatik, die funktionelle Belastbarkeit oder die Entstehung einer PH im Langzeit-Follow-up hat. Momentan rechtfertigen diese Folgeschäden noch nicht den Einsatz einer Thrombolyse in der Akutphase (12).

2. Fragestellung und Hypothese

2.1 Hintergrund

Findet sich im Rahmen einer akuten LE echokardiographisch eine RV-Dysfunktion, ist dies entscheidend für die Prognoseeinschätzung. Auch wenn die Patienten bei Aufnahme kardiopulmonal stabil sind, konnten verschiedene Studien eine erhöhte Mortalität beim Vorliegen einer RV-Dysfunktion nachweisen. Dies gilt für RHB-Zeichen sowohl in der Echokardiographie (59, 68), als auch in der CT (42). Zudem sind erhöhte Laborparameter für eine myokardiale Schädigung ein Prädiktor für eine erhöhte Sterblichkeit, auch wenn zunächst keine hämodynamische Instabilität vorliegt (74). Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse bestätigte die erhöhte Mortalität bei Vorliegen einer RV-Dysfunktion oder erhöhten Biomarkern, auch bei Patienten mit einem niedrigen Risiko für einen ungünstigen Verlauf (86).

In verschiedenen Studien konnte mittels Thrombolyse eine schnellere Verbesserung des pulmonalarteriellen Flusses und des pulmonalarteriellen Drucks, eine Senkung des PVR und eine Reduzierung der RV-Dilatation erreicht werden (98-101). Eine Metaanalyse zeigte nach Thrombolyse eine niedrigere Mortalität und weniger Rezidive bei allerdings vermehrten Blutungskomplikationen (104). Eine Studie von Meyer et al. zeigte auch ein geringeres Risiko für das Auftreten einer hämodynamischen Instabilität, jedoch ebenfalls bei häufigeren Blutungen (85). Es gibt auch erste Hinweise, dass die Leistungsfähigkeit im 3-Monats-Follow-up verbessert werden kann (100). Das Vorliegen eines erhöhten sPAP und einer RV-Dysfunktion erhöhen das Risiko für persistierende Dyspnoe im Langzeitverlauf (142, 144).

Aber noch ist nicht abschließend geklärt, welchen Einfluss eine Thrombolyse auf Spätfolgen haben kann (12).

Urokinase steht seit den 60er Jahren als effizienter Thrombolyse-Wirkstoff zur Verfügung (112, 114). In der UKEP-Studie wurden unterschiedliche Dosierungen untersucht. Sie zeigte, dass auch niedrigere Dosen Urokinase mit begleitender Heparin-Therapie effizient in der Thrombenauflösung sein können (115).

Im Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) wurde eine niedrig dosierte Urokinase-Langzeit-Lyse mit begleitender Heparin-Therapie über 72 Stunden bei Patienten mit RHB-Zeichen bei vorliegender LE durchgeführt. Schneeweiß et al. publizierte 2011 einen Fall, in dem die Langzeit-Lyse erfolgreich angewandt wurde. Dort fand sich in den

Verlaufskontrollen nach Lyse eine komplette Rekanalisation sowie gut rückläufige RHB-Zeichen (151).

2.2 Fragestellung

Folgende Fragen sollen in dieser Arbeit beantwortet werden:

1. Ist eine low-dose-Urokinase-Lyse über mindestens 35 Stunden effizient hinsichtlich der Thrombenauflösung und Reduzierung der RV-Dysfunktion?
2. Unterscheiden sich Langzeit-Lyse und Heparinbehandlung hinsichtlich des Auftretens von Blutungskomplikationen, Kreislaufinstabilität und Liegedauer?
3. Unterscheiden sich die Patientengruppen bezüglich der In-hospital-Sterblichkeit?
4. Gibt es einen Unterschied zwischen der Urokinase- und der Heparin-Therapie bezüglich der Stabilisierung der Vitalzeichen im stationären Verlauf (Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung, Sauerstoffbedarf)?
5. Hat die low-dose-Urokinase-Lyse einen Einfluss auf Laborparameter wie Fibrinogen?
6. Gibt es zwischen den beiden Gruppen einen Unterschied bezüglich der Entwicklung des Hämoglobin-Wertes (Hb) im stationären Verlauf?
7. Unterscheiden sich die beiden Gruppen hinsichtlich der NYHA-Klasse bei Entlassung?

3. Methodik und Patienten

3.1 Design der Studie

Das Design der vorliegenden Studie wurde angelegt als retrospektive und deskriptive Analyse von Patienten mit LE und nachgewiesenen laborchemischen und/oder bildmorphologischen RHB-Zeichen, die eine low-dose-Urokinase-Lyse erhalten haben. Die Behandlung und Indikation für die Einleitung einer Lysetherapie richtete sich nach den ESC Guidelines von 2008. Laut den Leitlinien kann bei Patienten mit einem intermediären Risiko nach Risiko-Nutzen-Abwägung eine Thrombolyse erwogen werden (128).

Des Weiteren erfolgte der Vergleich zu einer Patientengruppe, die zunächst mit UFH oder NMH vollheparinisiert und im Verlauf auf eine OAK eingestellt wurde, ebenfalls durch eine retrospektive und deskriptive Analyse.

3.2 Endpunkte

Zu den primären Endpunkten dieser Studie zählten das Auftreten von Blutungen, Kreislaufinstabilität und Tod innerhalb des stationären Aufenthaltes.

Sekundäre Endpunkte waren der Einfluss auf die Sauerstoffsättigung (SpO₂), die Herzfrequenz (HF) und den Blutdruck (RR) in den unterschiedlichen Therapiegruppen. Des Weiteren zählten zu den Endpunkten auch der Einfluss der Langzeit-Lyse auf den Hb-Wert, die Thrombuslast in der CT, die RHB im TTE und in der CT, die Liegedauer und den Einfluss auf die NYHA-Klasse.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten, die mit einer LE diagnostiziert wurden und Zeichen einer RHB aufwiesen, kamen für eine low-dose-Urokinase-Lyse in Frage. Als RHB-Zeichen galten entweder echokardiographische oder CT-bildmorphologische typische Befunde, welche unter 3.5 noch genauer beschrieben werden sowie laborchemisch erhöhte kardiale Biomarker wie NT-proBNP oder kardiales Troponin.

Folgende Punkte galten als Ausschlusskriterien für die Durchführung einer low-dose-Urokinase-Lyse:

- Ischämischer Apoplex in den vergangenen 6 Monaten
- Aktive Blutung
- Blutungsanomalien, hämorrhagische Diathese
- Schweres Trauma oder Operationen (OP) in den letzten 3 Wochen
- Schwangerschaft
- Fortgeschrittene Lebererkrankung
- Aktive Ulzera im Gastrointestinaltrakt
- Ablehnung des Patienten
- Sonstige Risikofaktoren für das Auftreten einer Blutungskomplikation

3.4 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser Arbeit umfasst insgesamt 90 Patienten, die im Zeitraum vom 08.10.2010 bis 07.10.2016 mit klinischen Zeichen einer LE und RHB-Zeichen im Jüdischen Krankenhaus Berlin (JKB) aufgenommen und therapiert wurden. Davon erhielten 40 Patienten eine low-dose-Urokinase-Lyse über mindestens 35 Stunden und wurden im Verlauf oral antikoaguliert. 50 Patienten wurden mittels UFH oder NMH vollheparinisiert und im Verlauf auf eine OAK umgestellt.

3.5 Erfassung der Patientendaten

Die akquirierten Daten stammen aus Papier-gestützten und digital-geführten Patientenakten des JKB. Digitale Daten wurden mittels einer elektronischen Abfrage des JKB-Servers akquiriert. Durch die Suchfunktion im SAP-Programm wurden Patienten selektiert, bei denen zwischen dem 08.10.2010 und dem 07.10.2016 eine LE kodiert wurde. Hierbei wurde der Server nach der ICD-Kodierung I26.- für Lungenembolie durchsucht. Hierbei fanden sich 432 Patienten. Anhand der Entlassungsberichte und der vorliegenden Untersuchungs- und Laborergebnisse wurden Patienten mit Zeichen einer RHB ohne hämodynamische Instabilität selektiert. Der Zugang zu Papier-gestützten Daten erfolgte über die Anforderung aus dem JKB-Archiv.

Zu den möglichen Zeichen einer RHB, die in diese Arbeit eingeschlossen wurden, zählten laborchemische Parameter wie ein erhöhtes NT-ProBNP und/oder ein erhöhtes kardiales Troponin, echokardiographische Zeichen wie eine Dilatation oder Hypokinesie des

rechten Ventrikels, ein erhöhter sPAP, paradoxe Septumbewegungen, eine TI, eine erweiterte Vena cava inferior oder eine reduzierte TAPSE und auch CT-bildmorphologische Zeichen wie erweiterte Pulmonalarterien als Hinweis auf eine PH, eine rechtsventrikuläre oder rechtsatriale Dilatation, eine Deviation des Ventrikelseptums, sowie ein Kontrastmittelrückstau in die Vena cava inferior und/oder in die Lebervenen.

Anhand des erfolgten Therapieregimes erfolgte die Unterteilung in zwei Behandlungsgruppen. Eine Patientengruppe erhielt eine low-dose-Urokinase-Lyse und im Verlauf eine OAK, die andere Patientengruppe eine Therapie mit Heparin und ebenfalls im Verlauf eine OAK.

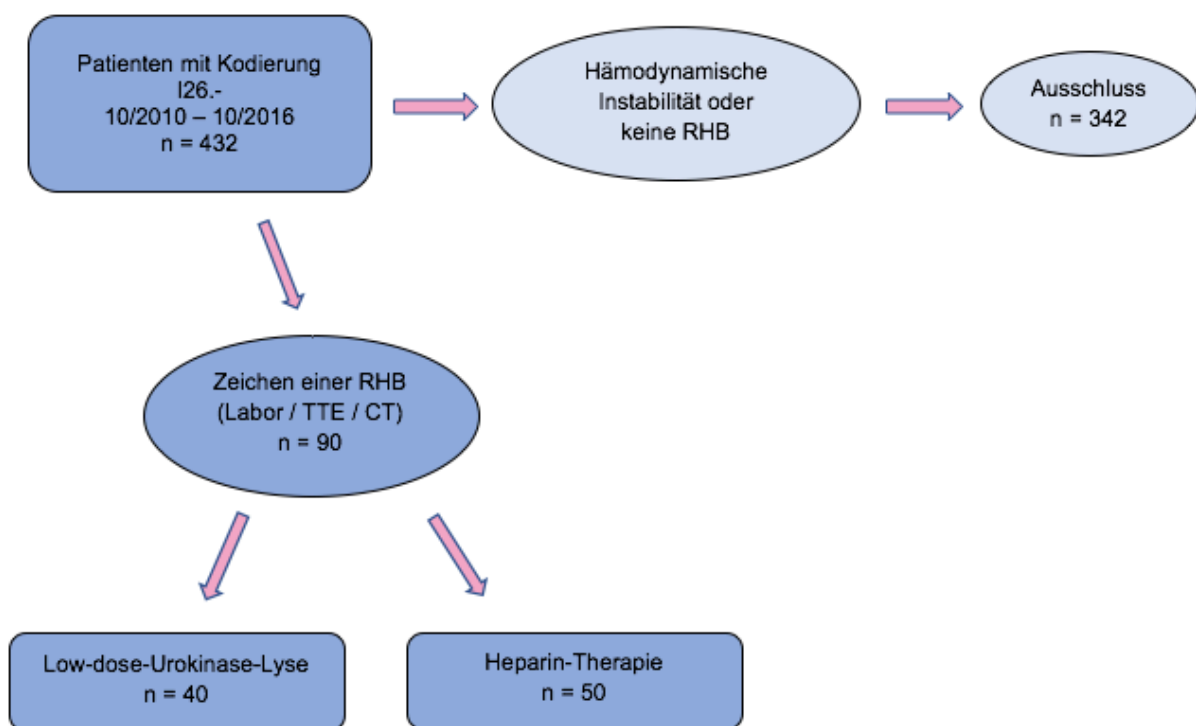


Abbildung 1: Studiendesign und Patientenkollektiv

3.6 Untersuchungsparameter

Folgende Parameter wurden aus den digitalen Befunden sowie schriftlichen Patientenakten erfasst und ausgewertet:

Allgemeine Daten:

- Alter (Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Body-Mass-Index (BMI; kg/m²)

Vitalzeichen bei Aufnahme:

- SpO₂ (%)
- HF (Schläge/Minute)
- RR systolisch und diastolisch (mmHg)

Schweregrad und Risikostratifizierung:

- NYHA-Klasse (1-4)
- sPESI (0-6)
- Risikogruppe (intermediär-hoch/ intermediär-niedrig)
- Symptombeginn (Tage)

Laborwerte bei Aufnahme:

- Troponin (ng/ml)
- NT-ProBNP (pg/ml)
- D-Dimere (ng/ml)
- PTT (Sekunden)

Risikofaktoren für eine Thrombose oder LE:

- Bekannte Thrombophilie (ja / nein)
- OP oder Trauma in den letzten 6 Monaten (ja / nein)
- Nikotinkonsum (ja / nein)
- eingeschränkte Mobilität (ja / nein)
- Tumorerkrankung (ja / nein)
- längere Reise innerhalb der letzten 2 Wochen (ja / nein)
- Hormoneinnahme, insbesondere Östrogen (ja / nein)

- Chronisch venöse Insuffizienz (CVI; ja / nein)
- LE oder TVT in der Vorgeschichte (ja / nein)

Relevante Vorerkrankungen:

- Chronische Lungenerkrankung (ja / nein)
- Kardiale Vorerkrankungen wie chronische Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung (KHK; ja / nein)
- Apoplex in der Vorgeschichte (ja / nein)
- Gastrointestinale Blutungen (GI-Blutung) in der Vorgeschichte (ja / nein)
- Chronische Niereninsuffizienz (ja / nein)
- Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 (ja / nein)
- Hyperlipidämie (ja / nein)

Therapiespezifische Daten:

- Therapieschema (low-dose-Urokinase-Lyse / Vollheparinisierung)
- Laufzeit der Lyse (Stunden)
- Art der Heparin-Therapie (UFH/ NMH)
- OAK im Verlauf (NOAK, Marcumar oder Heparin)

Vitalzeichenverlauf in Urokinase- und Heparin-Gruppe

- SpO₂ (%) vor Therapie sowie an Tag 1, 2 und 3 nach Therapiebeginn
- Sauerstoffgabe (l/Min.) vor Therapie sowie an Tag 1, 2 und 3 nach Therapiebeginn
- HF (Schläge/Minute) vor Therapie sowie an Tag 1, 2 und 3 nach Therapiebeginn
- RR systolisch und diastolisch (mmHg) vor Therapie sowie an Tag 1, 2 und 3 nach Therapiebeginn

Echokardiographische Befunde vor und nach Therapie in Urokinase- und Heparin-Gruppe

- RHB (ja / nein)
- sPAP (mmHg)
- TI (Grad 1-4)

CT-Befunde vor und nach Therapie in Urokinase- und Heparin-Gruppe

- Qanadli-Score (Punkte) und der sich daraus ergebende prozentuale Verschluss (%)
- Allgemeine Entwicklung Thrombuslast (nahezu aufgelöst, deutliche oder geringe Regredienz)
- RHB (ja / nein)

Laborchemische Daten bei Aufnahme sowie an Tag 1, 2 und 3 nach Therapiebeginn in Urokinase- und Heparin-Gruppe:

- Fibrinogen (mg/dl)
- Hb (g/dl)

Stationärer Verlauf und Outcome beider Gruppen:

- Blutungskomplikationen (Hämatome, Epistaxis, GI-Blutungen, intrakranielle Blutungen; ja / nein)
- Tod (ja / nein)
- Kreislaufinstabilität (Katecholaminbedarf, Rescue-Lyse, Intubation, Reanimation; ja / nein)
- NYHA-Klasse bei Entlassung (1-4)
- Gesamtkrankenhausliegedauer (Nächte)
- Entlassungsart (nach Hause, Verlegung, Kurzzeitpflege, Rehabilitationseinrichtung, verstorben; ja / nein)

3.7 Therapieschema

Wurde bei Patienten die Diagnose einer LE bestätigt und zeigten sich in den Untersuchungsergebnissen Hinweise auf eine RHB, erfolgte nach entsprechender Aufklärung der Patienten sowie nach Ausschluss von Kontraindikationen und Risiko-Nutzen-Abwägung die Verlegung auf die Intensivstation (ITS) und die Einleitung der Therapie. Initial erhielt die Patientengruppe einen Bolus Urokinase von 200.000 IE i.v. über 10 Minuten. Die Erhaltungsdosis lag im Anschluss bei 75.000IE/h i.v.. Begleitend erhielten die Patienten eine Heparin-Therapie mit 500IE/h i.v.. Abhängig von der Klinik des Patienten sowie der Verlaufs-CT-Untersuchung erfolgte die Fortführung der Therapie

über 35 bis zu 96 Stunden. Nach der erfolgten Urokinase-Therapie wurden die Patienten in der Regel auf die Normalstation verlegt, wo eine OAK initiiert wurde.

Die Vergleichsgruppe erhielt nach Risiko-Nutzen-Abwägung auf Grund von Kontraindikationen gegen eine Urokinase-Lyse oder Ablehnung einer Lysetherapie, eine vorübergehende gewichtsadaptierte Vollheparinisierung mit UFH oder NMH, welche im Verlauf auf eine OAK umgestellt wurde.

3.8 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden zunächst mit dem Softwareprogramm Microsoft® Excel® erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte in Kooperation mit Frau Julia Stein, Biometrikerin am DHZB. Die Daten wurden in das Statistik- und Graphikprogramm SPSS übertragen und statistisch analysiert. Die graphische Darstellung erfolgte ebenfalls mit SPSS, sowie dem Programm R. Normalverteilte kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) angegeben und nicht normalverteilte als Median mit oberem und unterem Interquartilsabstand. Zur Überprüfung der Normalverteilung wurden als graphische Mittel Boxplots und Histogramme herangezogen, sowie Kurtosis und Excess betrachtet. Kategoriale Merkmale wurden als Anzahl und Prozentangabe n (%) dargestellt. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden für normalverteilte kontinuierliche Variablen mittels T-Test und für nicht normalverteilte Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt. Unterschiede in kategorialen Merkmalen wurden mit Hilfe des Chi²-Tests mit Yates-Korrektur berechnet. Unterschiede über die Zeit wurden mit Varianzanalysen mit wiederholten Messungen analysiert. Hierbei wurden Tests auf Unterschiede zwischen den Gruppen, Unterschiede über die Zeit und deren Wechselwirkungen durchgeführt. Die graphische Darstellung erfolgte in Boxplots. Diese wurden mit Hilfe des Programms R erstellt. Die Messwerte wurden als Median, Q1, Q3 min und max angegeben. Das Ergebnis eines statistischen Tests wurde als signifikant bewertet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit p unter 5 % lag ($p < 0,05$). Alle Auswertungen sind explorativ zu bewerten. Entsprechend haben die p -Werte keinen confirmatorischen Charakter. Deshalb wurde keine Adjustierung für multiples Testen vorgenommen.

4. Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

In die Urokinase-Gruppe konnten 40 Patienten eingeschlossen werden. Sie umfasst 21 männliche und 19 weibliche Patienten. 50 Patienten wurden im Rahmen einer LE mit RHB-Zeichen mit Heparin und einer darauffolgenden OAK behandelt und eingeschlossen. Diese Gruppe umfasst 22 männliche und 28 weibliche Patienten. Damit liegt bezüglich der Geschlechterverteilung kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiegruppen vor. Betrachtet man das Alter, so liegt der Mittelwert in der Heparin-Gruppe 8,7 Jahre höher. Diese Gruppe ist damit signifikant älter.

Werte für den BMI waren in der Urokinase-Gruppe für 21 und in der Heparin-Gruppe für 22 Patienten dokumentiert. Sie befinden sich in einem ähnlichen Bereich und es findet sich kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 4 zeigt eine Übersicht über Alter, Geschlecht und BMI in beiden Therapie-Gruppen.

	Urokinase	Heparin	p-Wert
n=90	40	50	
Alter (Jahre)	59,70 ± 17,9	67,14 ± 16,11	0,041
Männlich	21 (52,5%)	22 (44%)	0,555
Weiblich	19 (47,5%)	28 (56%)	
BMI (kg/m²)	30,78 ± 4,63	28,73 ± 5,86	0,211

Tabelle 4: Demographische Daten der Urokinase- und Heparin-Gruppe, Angabe von Alter und BMI als MW und SD, Angaben des Geschlechts in Absolutzahlen und in Prozent

4.2 Vitalzeichen bei Aufnahme

Bei Aufnahme in der RTS wurden die Vitalzeichen der Patienten gemessen und notiert. Zu diesen zählten die SpO₂, die HF und der RR. Diese lagen bei allen Patienten vor. Wie für eine LE typisch waren die SpO₂-Werte in beiden Gruppen erniedrigt, während die HF leicht tachykard war. Die RR-Werte der Patienten waren in beiden Gruppen normoton bis hypertensiv. Hypotonie ist ein Symptom für einen beginnenden kardiopulmonalen

Schock, welches ein Ausschlusskriterium für die Studie darstellt. Bezüglich der hier erfassten Vitalzeichen liegt kein signifikanter Unterschied zwischen der Urokinase- und Heparin-Gruppe vor.

	Urokinase	Heparin	p-Wert
SpO2 (%)	94,03 ± 2,88	92,16 ± 6,91	0,114
HF (Schläge/Minute)	101,05 ± 18,61	99,96 ± 26,60	0,827
RR systolisch (mmHg)	138,25 ± 20,81	142,20 ± 21,64	0,384
RR diastolisch (mmHg)	88,10 ± 15,27	86,86 ± 15,89	0,709

Tabelle 5: Vitalzeichen bei Aufnahme der Urokinase- und Heparin-Gruppe, Angaben als MW und SD

4.3 NYHA-Klasse und Schweregrad

Aus der in der Anamnese bei Aufnahme dokumentierten Symptomatik wurde die NYHA-Klasse bestimmt. In der Urokinase-Gruppe konnte sie bei 38 Patienten und in der Heparin-Gruppe bei 49 Patienten bestimmt werden. Teilweise wurde die Symptomatik zwischen 2 Klassen beschrieben. Hierfür wurden Zwischenklassen vergeben. Tabelle 6 zeigt die genaue Verteilung.

Tabelle 7 zeigt seit wie vielen Tagen die Symptome im Mittel bestanden. Hier findet sich kein signifikanter Unterschied.

Anhand des Alters der Patienten, der bekannten Vorerkrankungen, sowie der notierten Vitalzeichen wurde für alle Patienten der sPESI-Score errechnet. Der sPESI-Score wurde in der Regel nicht bei Aufnahme ausgewertet und dokumentiert und wurde in dieser Arbeit nachträglich anhand der Aktenlage errechnet. Mit Hilfe der sPESI-Berechnung und den vorliegenden Befunden bezüglich Zeichen einer RHB erfolgte die weitere Einteilung in die jeweiligen Risikogruppen. Tabelle 8 zeigt die Übersicht über den errechneten sPESI-Score und die Verteilung in die jeweiligen Risikogruppe der Urokinase- und Heparin-Gruppe.

	Urokinase	Heparin
Verteilung NYHA-Klasse:		
2-3	7 (18,4%)	14 (28,6%)
3-4	31 (81,6%)	35 (71,4%)

Tabelle 6: NYHA-Klasse bei Aufnahme in Urokinase- und Heparin-Gruppe, Angabe in Absolutzahlen und in Prozent

	Urokinase	Heparin
Symptombeginn (Tage)	n=39 5,62 (\pm 7,70)	n=46 5,89 (\pm 13,82)

Tabelle 7: Symptombeginn in Tagen in Urokinase- und Heparin-Gruppe, n gibt die Menge der Patienten an, bei denen der Symptombeginn dokumentiert wurde, Angabe als MW und SD

	Urokinase	Heparin
sPESI gesamt (0-6)	1,3 (\pm 0,46)	1,5 (\pm 0,68)
sPESI-Verteilung:		
0	0 (0%)	0 (0%)
1	28 (70%)	30 (60%)
2	12 (30%)	15 (30%)
3	0 (0%)	5 (10%)
Risikogruppe:		
intermediär-niedrig	4 (10%)	11 (22%)
intermediär-hoch	36 (90%)	39 (78%)

Tabelle 8: Übersicht über sPESI-Score und Risikogruppeneinteilung in Urokinase- und Heparin-Gruppe, Angabe des sPESI gesamt als MW und SD, Angabe der sPESI-Punkte-Verteilung und der Verteilung auf Risikogruppe in Absolutzahlen und in Prozent

4.4 Laborwerte bei Aufnahme

4.4.1 Troponin und NT-ProBNP

Als Marker für eine myokardiale Schädigung bei RHB im Rahmen einer LE wurden bei Aufnahme kardiales Troponin sowie NT-ProBNP bestimmt. Bei allen 40 Patienten der Urokinase-Gruppe war mindestens einer der beiden Werte erhöht. In der Heparin-Gruppe waren es 43 Patienten. Bei einem Patienten wurden weder Troponin noch NT-ProBNP bestimmt. Es findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen Urokinase- und Heparin-Gruppe.

	Urokinase	Heparin	p-Wert
Troponin (ng/ml)	n= 40	n=46	
median	0,14	0,15	0,269
IQR	0,06; 0,25	0,06; 0,32	
MW (SD)	0,31 (\pm 0,54)	0,79 (\pm 2,41)	
NT-ProBNP (pg/ml)	n=34	n=37	
median	1508,50	1931,00	0,345
IQR	499,75; 3891,00	718,00; 5502,00	
MW (SD)	2932,79 (\pm 3677,45)	5301,24 (\pm 7971,31)	

Tabelle 9: Troponin und NT-ProBNP bei Aufnahme in Urokinase- und Heparin-Gruppe, n gibt die Menge der Patienten an, bei denen jeweils Troponin und NT-ProBNP bestimmt wurden

4.4.2 D-Dimere

Bei Aufnahme wurden als Zeichen einer Gerinnungsaktivität D-Dimere bestimmt. Bei 38 Patienten der Urokinase- und bei 43 Patienten der Heparin-Gruppe lagen D-Dimer-Werte vor. Bei allen Patienten fanden sich erhöhte Werte. Es liegt kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen vor.

	Urokinase	Heparin	p-Wert
D-Dimere (ng/ml)	n=38	n=43	
median	2033,50	2080,00	0,806
IQR	1020,75; 3741,25	941,0; 4046,5	
MW (SD)	2553,05 (\pm 1647,04)	2608,07 (\pm 1871,10)	

Tabelle 10: D-Dimere bei Aufnahme in Urokinase- und Heparin-Gruppe, n gibt die Menge der Patienten an, bei denen ein D-Dimer-Wert vorliegt

4.4.3 PTT

Zu den weiteren erhobenen Laborparametern bei Aufnahme gehört die PTT. Sie lag bei 40 Patienten der Urokinase und bei 45 Patienten der Heparin-Gruppe bei Aufnahme vor. Es findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen. Tabelle 11 zeigt den Vergleich.

	Urokinase	Heparin	p-Wert
PTT (Sekunden)	n=40	n=45	
median	26,0	25,0	0,068
IQR	24,0; 31,25	22,0; 27,0	
MW (SD)	32,18 (\pm 17,47)	26,24 (\pm 5,85)	

Tabelle 11: PTT (Sekunden) bei Aufnahme in Urokinase- und Heparin-Gruppe, n steht für die Anzahl an Patienten, bei denen die PTT bei Aufnahme vorliegt

4.5 Vorerkrankungen und Risikofaktoren

Anhand der Entlassungsberichte, Anamnesen und Diagnosen wurden die relevanten Vorerkrankungen und Risikofaktoren erfasst. Diese sind in Tabelle 12 und 13 zusammengefasst. Zu den möglichen Risikofaktoren zählten in dieser Arbeit eine bekannte Thrombophilie, eine zurückliegende OP oder ein zurückliegendes Trauma innerhalb der letzten sechs Monate, ein Nikotinkonsum, eine eingeschränkte Mobilität, eine längere Reise innerhalb der letzten 2 Wochen, eine bestehende Tumorerkrankung, eine Hormontherapie insbesondere mit Östrogen, eine CVI, sowie eine zurückliegende

LE oder Thrombose. Des Weiteren wurden kardiale und pulmonale Vorerkrankungen erfasst, zurückliegende Apoplexe, zurückliegende GI-Blutungen, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus sowie Hyperlipidämie.

Betrachtet man die vorliegenden Risikofaktoren genauer, handelte es sich bei den 2 vorliegenden Thrombophilien der Heparin-Gruppe um einen bekannten Protein-S-Mangel sowie eine bekannte APC-Resistenz.

Bei 3 Patienten der Urokinase-Gruppe lag eine OP 3,5 Wochen bis 4,5 Monate zurück. Eine Patientin hatte 2 Monate zuvor eine Meningeom-OP. Eine weitere Patientin hatte 3,5 Wochen zuvor eine totale Ovariohysterektomie. Eine weitere Patientin hatte 4,5 Monate zuvor einen Knie-TEP-Wechsel.

In der Heparin-Gruppe lag bei 7 Patienten eine OP oder ein Trauma in den letzten 3 Wochen bis 4 Monaten zurück. Dabei handelte es sich jeweils um eine gynäkologische Totaloperation und eine Hysterektomie, jeweils einen Monat vor dem Ereignis, eine Bauchdeckenstraffung vor 3 Wochen, eine Schrittmacher-Implantation 4 Monate zuvor, ein Trauma des linken Fußes mit Bänderriss einen Monat zuvor, sowie eine Knie-OP und eine Cholezystektomie vor jeweils 2 Monate.

Eine eingeschränkte Mobilität bestand in der Urokinase-Gruppe auf Grund von zurückliegenden Operationen, Wirbelkörperfrakturen, Pneumonie, Schizophrenie, Morbus Parkinson, Lumboischalgie, sowie schweren Infekten. In der Heparin-Gruppe zählten zu den Ursachen einer eingeschränkten Mobilität ebenfalls Operationen, schwere Infekte, rheumatoide Arthritis bzw. Polyarthritits, reduzierter Allgemeinzustand, Lumbalgie und Antriebsminderung bei psychiatrischer Grunderkrankung.

Tumorerkrankungen lagen bei 2 Patienten der Urokinase-Gruppe vor. Bei einem Patienten fand sich in der Diagnostik im Verlauf des stationären Aufenthaltes eine Raumforderung des Pankreas. In der Feinnadelpunktion zeigte sich ein neuroendokriner Tumor mit geringer mitotischer und proliferativer Aktivität. Dieser wurde nicht als paraneoplastischer Auslöser der LE gewertet, wird hier aber als Tumorerkrankung mit aufgeführt, da eine genauere Diagnostik noch ausstand. Bei einem weiteren Patienten erfolgte erst während des stationären Aufenthaltes die Diagnose eines Magenkarzinoms. In der Heparin-Gruppe litten 5 Patienten an einer Tumorerkrankung, darunter ein

Ovarialkarzinom und 2 Ösophaguskarzinome. Bei einem Patienten wurde im Verlauf des stationären Aufenthaltes der dringende Verdacht eines Weichteilsarkoms gestellt. Bei einer weiteren Patientin erfolgte im Verlauf die Diagnose eines Kolonkarzinoms.

Jeweils 3 Patienten der beiden Therapiegruppen berichteten von einer längeren Reise innerhalb der letzten 2 Wochen. In der Urokinase-Gruppe handelte es sich um 2 Langstreckenflüge und eine längere Busreise. Die Patienten der Heparin-Gruppe berichteten von einer 6-stündigen Autofahrt und 2 Langstreckenflügen.

10 Patienten der Urokinase-Gruppe hatten bereits in der Vorgeschichte eine Thrombose. Davon hatten 6 Patienten im Rahmen der Thrombose auch ein LE. 3 weitere Patienten hatten in der Vergangenheit bereits eine LE ohne, dass eine Thrombose nachgewiesen werden konnte. Dabei lagen diese Ereignisse zwischen 3 Monate und 40 Jahre zurück. In der Heparin-Gruppe berichteten 7 Patienten von einer zurückliegenden Thrombose, 5 davon traten zusammen mit einer LE auf. Bei 2 Patienten lag eine LE zurück ohne nachgewiesene Thrombose. Hier lagen die Ereignisse 3 Monate bis 4 Jahre zurück.

Bei den in Tabelle 13 aufgeführten chronischen Lungenerkrankungen der Urokinase-Gruppe handelte es sich um chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) und Lungenemphysem. In der Heparin-Gruppe litten die Patienten an Lungenemphysem, COPD und Asthma bronchiale.

Betrachtet man die zurückliegenden Apoplexe genauer, lagen sie in der Urokinase-Gruppe 10 Jahre zurück und waren am ehesten kardioembolischer Genese. In der Heparin-Gruppe war der genaue Zeitpunkt des Apoplex bei 3 Patienten nicht eruierbar. Die anderen beiden lagen zwischen 10 und 30 Jahre zurück. Die Genese war hier nicht mehr nachvollziehbar.

Bezüglich der vorliegenden Risikofaktoren und Vorerkrankungen findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

	Urokinase	Heparin	Signifikanz
bekannte Thrombophilie	0 (0%)	2 (4%)	n.s.
OP/ Trauma	3 (7,5%)	7 (14%)	n.s.
Nikotinkonsum	11 (27,5%)	16 (32%)	n.s.
eingeschränkte Mobilität	10 (25%)	15 (30%)	n.s.
Tumorerkrankung	2 (5%)	5 (10%)	n.s.
längere Reise	3 (7,5%)	3 (6%)	n.s.
Östrogentherapie	4 (10%)	3 (6%)	n.s.
CVI	2 (5%)	2 (4%)	n.s.
LE / Thrombose in Vorgeschichte	13 (32,5%)	9 (18%)	n.s.

Tabelle 12: Übersicht über die vorliegenden Risikofaktoren der Urokinase- und Heparin-Gruppe, Angaben in Absolutzahlen und in Prozent, Angabe signifikant oder nicht signifikant (n.s.)

	Urokinase	Heparin	Signifikanz
chron. Lungenerkrankung	4 (10%)	7 (14%)	n.s.
Herzinsuffizienz	1 (2,5%)	0 (0%)	n.s.
arterielle Hypertonie	21 (52,5%)	31 (62%)	n.s.
KHK	9 (22,5%)	8 (16%)	n.s.
Z.n. Apoplex	1 (2,5%)	5 (10%)	n.s.
Z.n. gastrointestinaler Blutung	0 (0%)	1 (2%)	n.s.
Niereninsuffizienz	11 (27,5%)	17 (34%)	n.s.
Diabetes mellitus Typ 2	6 (15%)	7 (14%)	n.s.
Hyperlipidämie	6 (15%)	6 (12%)	n.s.

Tabelle 13: Übersicht über die vorliegenden relevanten Vorerkrankungen der Urokinase- und Heparin-Gruppe, Angabe in Absolutzahlen und in Prozent, Angabe signifikant oder n.s.

4.6 Therapie

4.6.1 Low-dose-Urokinase-Lyse

Unter 3.7 wurde das angewandte Therapieschema bereits beschrieben. Abhängig von der Klinik des Patienten und des Ergebnisses der Verlaufs-CT-Untersuchung wurde die Therapie mittels low-dose-Urokinase-Lyse unterschiedlich lang fortgesetzt.

Sie betrug zwischen 35 und 96 Stunden. Im Mittel betrug die Laufdauer der Urokinase-Therapie 55,53 Stunden mit einer SD von 13,27 Stunden.

4.6.2 Heparin-Therapie

Es kamen in der Heparin-Gruppe UFH und NMH zur Anwendung. 16 Patienten erhielten eine Behandlung mit UFH, 34 wurden mit NMH therapiert. Die Gabe des UFH erfolgte in der Regel über einen Perfusor für die ersten Tage, danach erfolgte die Umstellung auf eine OAK. Auch bei der Gabe eines NMH erfolgte nach wenigen Tagen die Umstellung auf ein OAK.

4.6.3 Orale Antikoagulation

In der Patientengruppe der low-dose-Urokinase-Lyse wurden 35 Patienten im Verlauf auf ein NOAK eingestellt. Es kam bei 25 Patienten Rivaroxaban und bei 10 Patienten Apixaban zur Anwendung. 2 Patienten wurden auf Marcumar eingestellt. 2 Patienten wurden unter einer Heparin-Therapie verlegt.

In der Heparin-Gruppe erhielten 21 Patienten im Verlauf ein NOAK. 20 Patienten hiervon erhielten Rivaroxaban, nur ein Patient Apixaban. 20 Patienten wurden marcumarisiert und 5 Patienten wurden mit einer Heparin-Therapie verlegt.

4.7 Verlauf der Vitalzeichen nach Therapieeinleitung

4.7.1 Sauerstoffsättigung und Sauerstoffgabe

Ein niedriger SpO₂ mit Dyspnoe ist ein typisches klinisches Zeichen einer LE. Die Vitalzeichen wurden routinemäßig bei Aufnahme in der RTS erhoben. 2 Sättigungswerte fielen hier als besonders niedrig auf. Sie lagen bei 66 und 69%. Hierbei handelte es sich um 2 Patientinnen der Heparin-Gruppe, die aber im Verlauf unter Sauerstoffgabe deutlich stabilisierte SpO₂-Werte zeigten. Einige Patienten erhielten bereits bei Messung der Werte Sauerstoff. Daher ist auch die Sauerstoffgabe in l/Min in Tabelle 14 aufgeführt. Es liegt bei Aufnahme hinsichtlich des SpO₂ kein signifikanter Unterschied zwischen

Urokinase- und Heparin-Gruppe vor. Betrachtet man die Sauerstoffwerte am 1. Tag nach Therapiebeginn, liegt der Wert in der Urokinase-Gruppe hier signifikant höher. Der SpO₂ stabilisierte sich also unter low-dose-Urokinase-Lyse schneller als unter einer Therapie mit Heparin. Hinsichtlich der verabreichten Sauerstoffmenge findet sich kein signifikanter Unterschied. Eine Patientin der Urokinase-Gruppe wurde jedoch mit 65% Sauerstoffzufuhr beatmet.

Auch an dem 2. und 3. Tag nach Therapiebeginn blieb der SpO₂ in der Urokinase-Gruppe signifikant höher als in der Heparin-Gruppe. Bezüglich der verabreichten Sauerstoffmenge traten auch am 2. und 3. Tag nach Therapiebeginn keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Die beatmete Patientin der Urokinase-Gruppe wurde an Tag 2 mit 50% und an Tag 3 mit 35% Sauerstoff beatmet.

Hinsichtlich der Sauerstoffsättigungswerte fiel ein Patient der Heparin-Gruppe besonders auf. Er zeigte ab Tag 1 nach Therapiebeginn deutlich niedrigere SpO₂-Werte auf. Die Werte lagen nur zwischen 65 und 71%. Der Patient litt an einer COPD und verstarb im Verlauf an einer respiratorischen Insuffizienz mit Azidose.

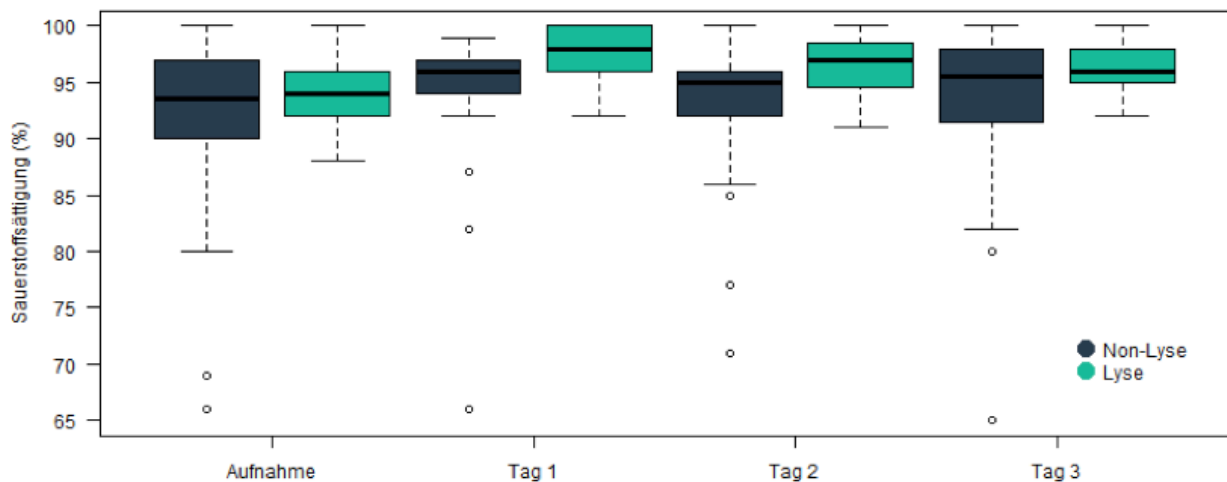


Abbildung 2: SpO₂ im stationären Verlauf in Urokinase- und Heparin-Gruppe

p-Werte

Aufnahme: 0,114

Tag 1: **>0,001**

Tag 2: **0,001**

Tag 3: **0,03**

Sauerstoffgabe	Urokinase	Heparin	Signifikanz
Aufnahme	n=40 0,78 (\pm 1,82)	n=50 0,42 (\pm 1,16)	n.s.
Tag 1	n=39 1,40 (\pm 1,31)	n=47 1,30 (\pm 1,89)	n.s.
Tag 2	n=39 0,83 (\pm 0,98)	n=31 0,59 (\pm 1,11)	n.s.
Tag 3	n=39 0,39 (\pm 0,75)	n=41 0,57 (\pm 1,11)	n.s.

Tabelle 14: Sauerstoffgabe (l/Min) im stationären Verlauf in Urokinase- und Heparin-Gruppe, n gibt die Menge der Patienten an, bei denen die Sauerstoffgabe am jeweiligen Tag dokumentiert wurde, Angaben als MW und SD, Angabe signifikant oder n.s.

4.7.2 Herzfrequenz

Aus den Patientenakten wurden die dokumentierten HF-Werte zusammengetragen. Zunächst wurde die HF bei Aufnahme in der RTS notiert, dann die dokumentierten Werte am 1., 2. und 3. Tag nach Therapieeinleitung.

Bei Aufnahme zeigten sich für eine LE typisch tachykarde HF-Werte. Es liegt kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor. Am 1. Tag nach Therapiebeginn liegt der Mittelwert der HF in der Urokinase-Gruppe signifikant niedriger als in der Heparin-Gruppe. Die HF stabilisierte sich unter low-dose-Urokinase-Lyse schneller als unter Heparin-Therapie. Die Patienten waren bereits am 1. Tag nach Therapiebeginn weniger tachykard. Am 2. Tag nach Therapiebeginn nähern sich die Werte wieder an und es gibt ab dem 2. Tag keinen signifikanten Unterschied mehr.

HF	Urokinase	Heparin	p-Wert
Aufnahme	n=40 101,05 (\pm 18,61)	n=50 99,96 (\pm 26,60)	0,827
Tag 1	n=40 76,17 (\pm 13,77)	n=49 84,35 (\pm 16,69)	0,015
Tag 2	n=40 75,55 (\pm 14,84)	n=48 81,42 (\pm 14,44)	0,064
Tag 3	n=39 76,69 (\pm 13,39)	n=49 76,69 (\pm 13,52)	1

Tabelle 15: HF (Schläge/Minute) im stationären Verlauf in Urokinase- und Heparin-Gruppe, n gibt die Menge der Patienten an, bei denen die HF am jeweiligen Tag dokumentiert wurde, Angaben als MW und SD

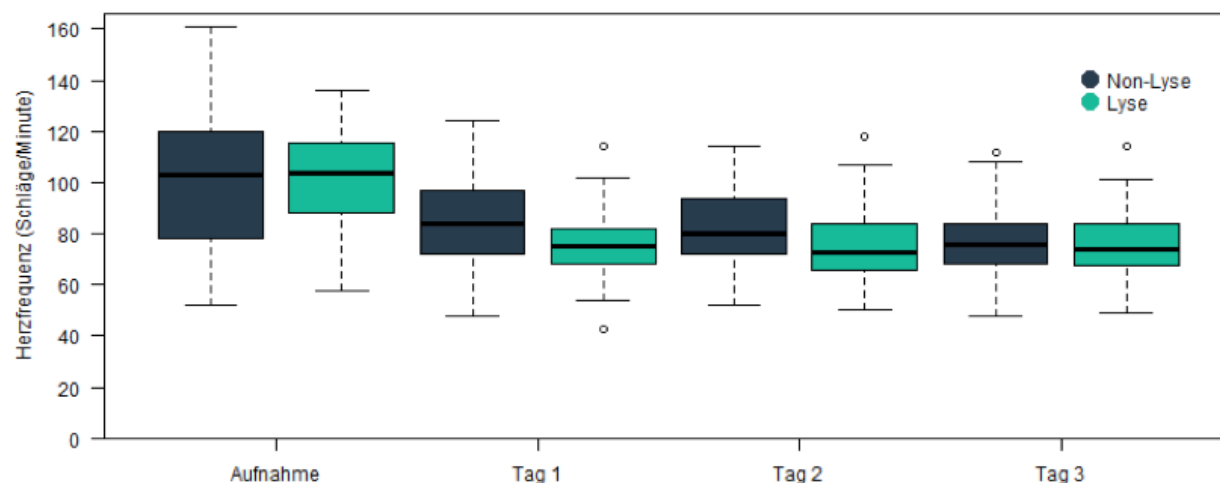


Abbildung 3: HF im stationären Verlauf in Urokinase- und Heparin-Gruppe

p-Werte

Aufnahme: 0,827

Tag 1: **0,015**

Tag 2: 0,064

Tag 3: 1

4.7.3 Blutdruck

Ebenso wie der SpO₂ und die HF gehörte der RR zu den Vitalparametern, der bei Aufnahme in der RTS routinemäßig erhoben wurde. Es erfolgte eine Auswertung des systolischen und auch des diastolischen RRs. Bei Aufnahme zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen.

Aus den Patientenkurven wurden die RR-Werte im stationären Verlauf zusammengetragen. Während die systolischen RR-Werte bei Aufnahme im Mittel leicht hypertensiv waren, normalisierten sie sich im Verlauf nach Therapiebeginn in beiden Gruppen. Hypotone RR-Werte bei Aufnahme waren eher nicht zu erwarten, da ein beginnender kardiogener Schock als Ausschlusskriterium galt. Betrachtet man die diastolischen RR-Werte, die bei Aufnahme im Mittel ebenfalls leicht erhöht waren, fällt am 1. Tag nach Therapiebeginn ein signifikanter Unterschied auf. Der diastolische RR ist im Mittel in der Urokinase-Gruppe deutlicher gesunken als in der Heparin-Gruppe. An Tag 2 und 3 nähern sich die Werte jedoch wieder an und der Unterschied ist nicht länger signifikant.

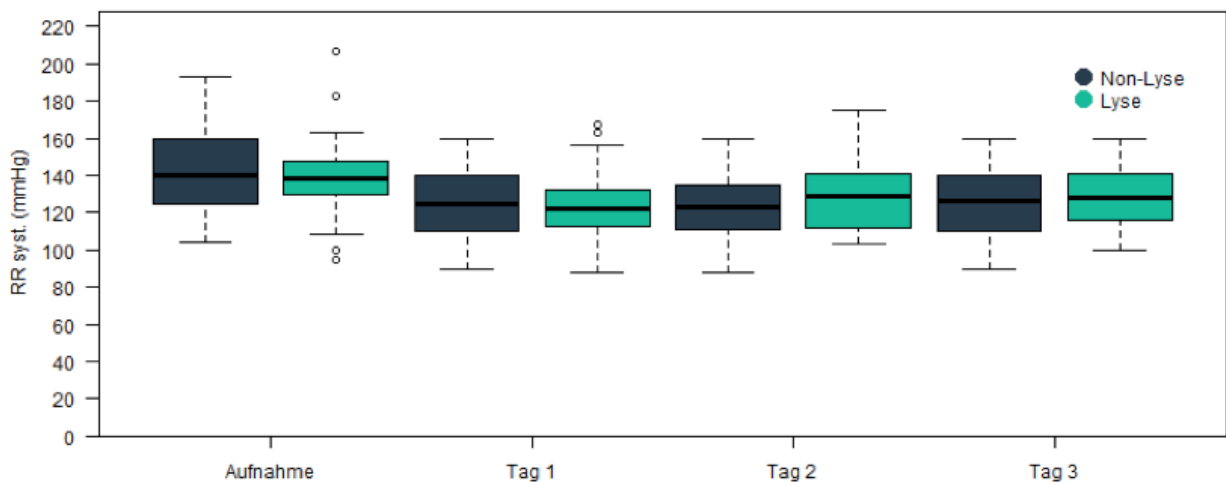


Abbildung 4: Systolische RR-Werte im stationären Verlauf in Urokinase- und Heparin-Gruppe

p-Werte

Aufnahme: 0,384

Tag 1: 0,973

Tag 2: 0,358

Tag 3: 0,435

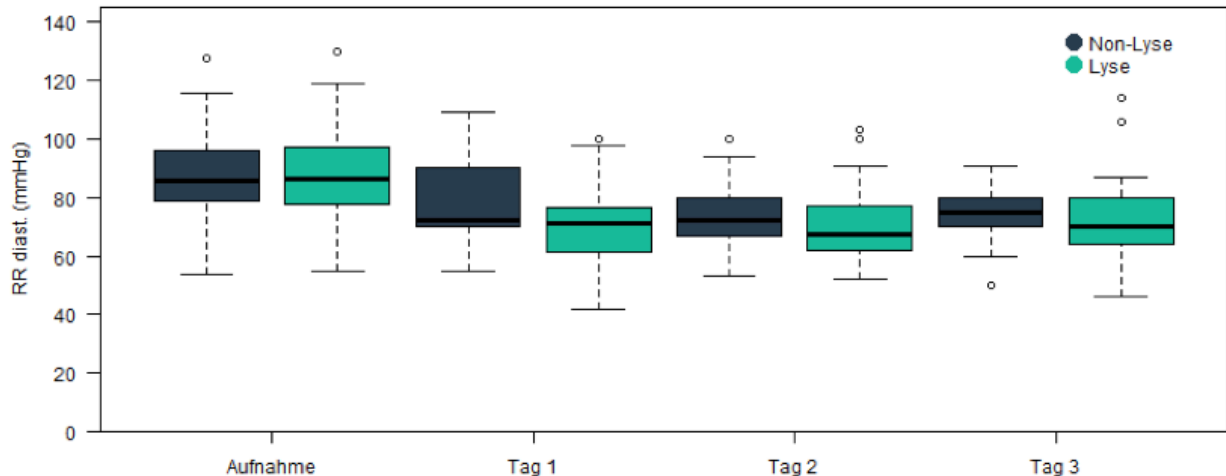


Abbildung 5: Diastolische RR-Werte im stationären Verlauf in Urokinase- und Heparin-Gruppe

p-Werte

Aufnahme: 0,709

Tag 1: **0,015**

Tag 2: 0,071

Tag 3: 0,637

4.8 Echokardiographie

4.8.1 Echokardiographische RHB-Zeichen

Um eine mögliche RHB zu diagnostizieren, wurde bei den Patienten eine Echokardiographie durchgeführt. Zu den möglichen echokardiographischen Zeichen einer RHB, die in dieser Arbeit berücksichtigt wurden, zählen eine Dilatation oder Hypokinesie des rechten Ventrikels, ein erhöhter sPAP, paradoxe Septumbewegungen, eine TI, eine erweiterte Vena cava inferior oder eine reduzierte TAPSE. Abbildung 6 zeigt einen typischen TTE-Befund einer LE. Die Patienten, die keine RHB-Zeichen in der Echokardiographie hatten, bzw. bei denen keine durchgeführt wurde, hatten entweder laborchemisch erhöhte Troponin und NT-ProBNP-Werte als Zeichen einer RHB oder bildmorphologische Zeichen in der CT.

97% der 32 Patienten in der Urokinase-Gruppe, die ein TTE erhielten, hatten auch echokardiographische Zeichen einer RHB. In der Heparin-Gruppe waren es 95% von 40 untersuchten Patienten.

Die echokardiographische Verlaufskontrolle in der Urokinase-Gruppe erfolgte bei 30 Patienten zwischen dem 3. und 11. Tag nach Therapiebeginn. Hier zeigte sich eine rückläufige RHB. Sie war nur noch bei 43% der Patienten nachweisbar. In der Heparin-Gruppe erfolgte eine 2. Echokardiographie zwischen dem 3. und 18. Tag nach Therapieeinleitung, jedoch nur bei 14 Patienten. Hier hatten 71% weiterhin Zeichen einer RHB. Hier zeigt sich eine Tendenz, dass die RHB unter low-dose-Urokinase-Lyse schneller und deutlicher rückläufig war. Eine Signifikanz findet sich jedoch bei geringen Patientenzahlen nicht.

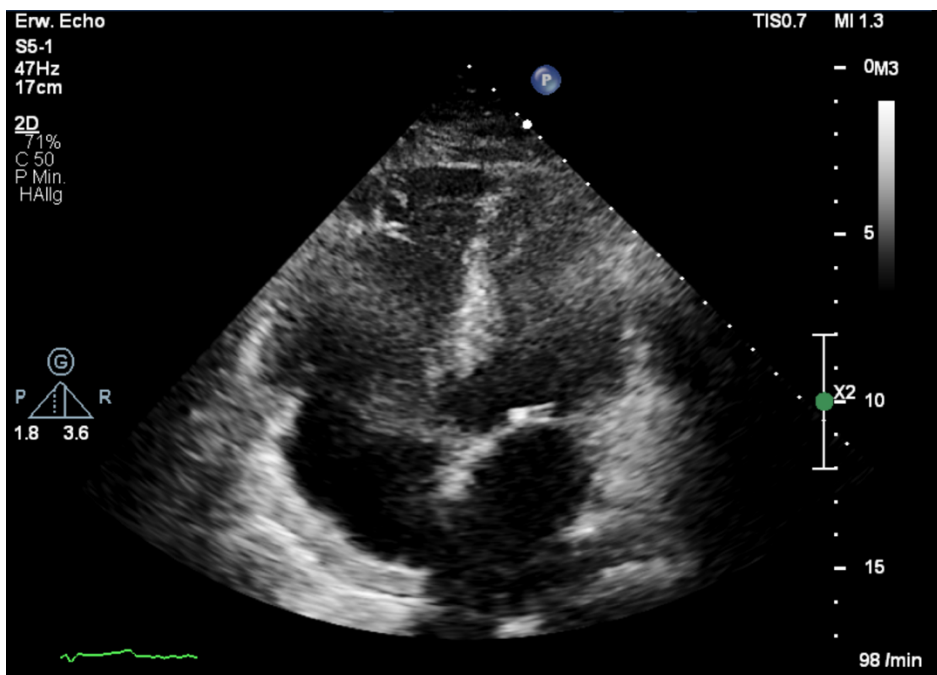


Abbildung 6: TTE-Bild mit typischen RHB-Zeichen (mittelgradig dilatierter rechter Vorhof und rechter Ventrikel sowie D-Shape des Septums)

4.8.2 sPAP

Der sPAP wird echokardiographisch gemessen und gibt ebenfalls Hinweise auf das Vorliegen einer RHB. Werte über 25 mmHg sprechen für das Vorliegen eines erhöhten pulmonalarteriellen Drucks (12). Der sPAP lag vor Therapiebeginn im Mittel deutlich höher als nach Therapiebeginn. Er konnte unter Therapie in der Urokinase-Gruppe um 27,4% und in der Heparin-Gruppe um 21% gesenkt werden. Es findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen Urokinase- und Heparin-Therapie.

sPAP mmHg	Urokinase	Heparin
vor Therapiebeginn	n=26 47,00 (±15,51)	n=32 46,28 (±16,76)
nach Therapiebeginn	n=22 34,14 (±17,07)	n=14 36,57 (±11,75)
Senkung (%)	27,4%	21%

Tabelle 16: sPAP (mmHg) vor und nach Therapie in Urokinase- und Heparin-Gruppe, n gibt die Menge der Patienten an, bei denen ein TTE durchgeführt wurde, Angabe als MW und SD

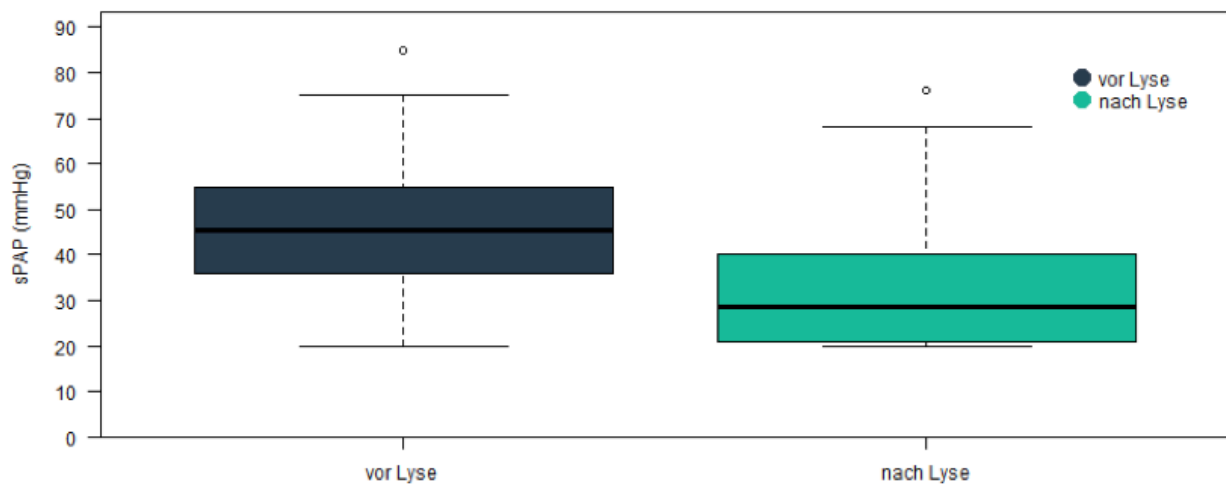


Abbildung 7: sPAP vor und nach low-dose-Urokinase-Lyse

4.8.3 Trikuspidalklappeninsuffizienz

Die TI ist neben einem erhöhten sPAP ein weiteres mögliches Zeichen einer RHB. Die Trikuspidalklappe und ihr Fluss wurden ebenfalls im Rahmen der Echokardiographie vermessen. Der Grad der Insuffizienz wurde als MW berechnet. Es zeigte sich nach Therapieeinleitung eine rückläufige TI. Eventuell ist die TI unter Urokinase-Therapie deutlicher rückläufig als unter Heparin-Therapie, jedoch ist die Patientenzahl in der Heparin-Gruppe deutlich niedriger, somit findet sich kein signifikanter Unterschied.

TI (°)	Urokinase	Heparin	Signifikanz
vor Therapiebeginn	n=31 1,15 (0,88)	n=31 1,53 (0,73)	n.s.
nach Therapiebeginn	n=29 0,84 (0,68)	n=13 1,23 (0,7)	n.s.

Tabelle 17: TI (Grad°) vor und nach Therapie in Urokinase- und Heparin-Gruppe, n steht für die Anzahl der Patienten, bei denen die Trikuspidalklappe im TTE-Befund beschrieben wurde, der Grad der Insuffizienz wurde als MW und SD angegeben, Angabe signifikant oder n.s.

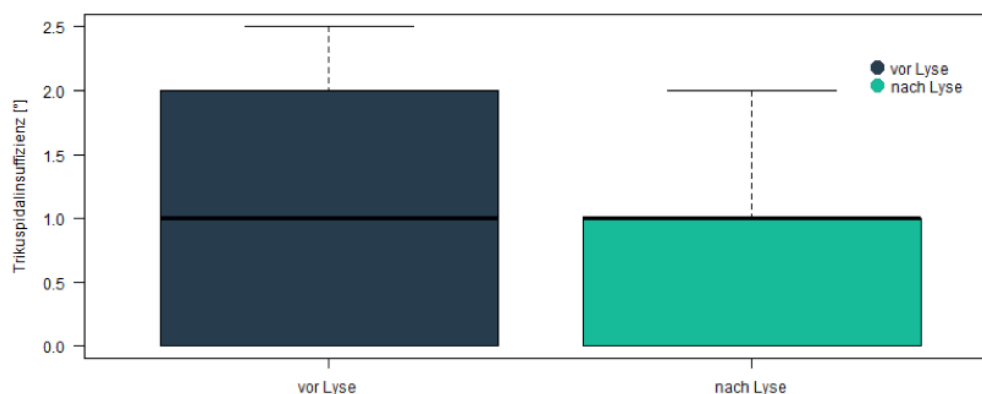


Abbildung 8: TI vor und nach low-dose-Urokinase-Lyse

4.9 Computertomographie

4.9.1 Qanadli-Score, prozentualer Verschluss und Thrombuslast

Zur Diagnosesicherung erhielten nahezu alle Patienten eine CT-Untersuchung. Bei einem Patienten der Urokinase- und bei 2 Patienten der Heparin-Gruppe wurde auf Grund einer schlechten Nierenfunktion bei ansonsten eindeutigen Befunden auf eine CT verzichtet. Bei einem weiteren Patienten der Heparin-Gruppe erfolgte extern eine CT, welche bei Aufnahme vorlag, aber nicht im System eingesehen werden kann und somit nicht in die Auswertung einfließen konnte. Wie unter 1.2.3.1 beschrieben, wurden anhand des zugrunde liegenden Befundes der Qanadli-Score und der prozentuale Verschluss berechnet. Vor Therapiebeginn findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten der Urokinase- und der Heparin-Gruppe.

In der Heparin-Gruppe erfolgte nur bei einer Patientin eine erneute CT-Untersuchung, weshalb hier kein Vergleich und keine statistische Auswertung vorgenommen werden konnte. In der Urokinase-Gruppe konnte der Score und somit der prozentuale Verschluss um 33,6% gesenkt werden. Bei einer Patientin wurde die low-dose-Urokinase-Lyse auf Grund einer hämodynamischen Dekompensation mit Reanimationspflichtigkeit bei CT-morphologischer Zunahme der Thrombuslast nach 22 Stunden durch eine Actilyse ersetzt und danach nochmals 36 Stunden fortgesetzt. Hiernach zeigte sich ebenfalls eine deutliche Regredienz, welche aber auch auf die Kombination mit Actilyse zurückzuführen ist. Daher flossen der Qanadli-Score und der prozentuale Verschluss der Patienten nach Therapie hier nicht in die Auswertung mit ein.

Tabelle 19 zeigt den Rückgang der Thrombuslast in Zusammenhang mit der Lyselaufdauer. Es fällt auf, dass Patienten, bei denen sich die Thrombusmasse nahezu aufgelöst hat, im Mittel etwas länger die low-dose-Urokinase-Lyse erhalten haben. Jedoch ist dieser Zusammenhang nicht signifikant. Abbildung 9 zeigt den CT-Befund einer Patientin vor und nach low-dose-Urokinase Lyse.

Prozentualer Verschluss	Urokinase	Heparin
vor Therapiebeginn	n=39 48,53% ($\pm 8,9$)	n=47 45,85% ($\pm 14,14$)
nach Therapiebeginn	n=28 32,24% ($\pm 17,95$)	

Tabelle 18: Prozentualer Verschluss (%) vor und nach Therapie in Urokinase- und Heparin-Gruppe, n gibt die Anzahl der Patienten an, die eine CT-Untersuchung erhalten haben und bei denen der prozentuale Verschluss ermittelt werden konnte, Angabe als MW und SD

Thrombuslast	Lyselaufdauer (Std)
nahezu aufgelöst	n=4 (14,2%) 60 (±13,86)
deutliche Regredienz	n=18 (64,3%) 58 (±15,54)
geringe Regredienz	n=6 (21,4%) 52 (±9,8)

Tabelle 19: Rückgang der Thrombuslast in Abhängigkeit zur Laufdauer der low-dose-Urokinase-Lyse in Stunden, n gibt die Anzahl der Patienten an, die anhand ihres CT-Befundes in die jeweilige Kategorie gehören, zudem Angabe in Prozent, Angabe der Laufdauer als MW und SD

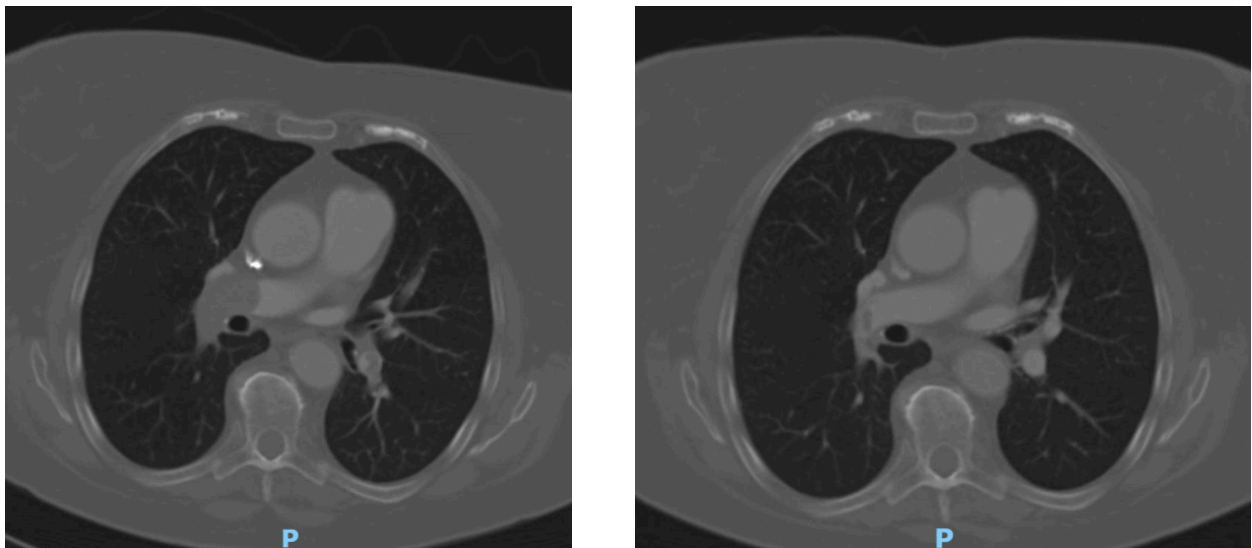


Abbildung 9: CT-Bilder vor und nach low-dose-Urokinase-Lyse
Das linke CT-Bild zeigt den Befund einer Patientin vor Lyse. Im Hauptstamm der rechten Arteria pulmonalis befindet sich ein Thrombus. Das rechte Bild zeigt den Befund nach low-dose Urokinase-Lyse. Der Thrombus ist nahezu komplett aufgelöst.

4.9.2 Computertomographische Rechtsherzbelastungszeichen

Zu den bildmorphologischen Zeichen, die in der CT für das Vorliegen einer RHB sprechen, zählen erweiterte Pulmonalarterien als Hinweis auf eine PH, eine rechtsventrikuläre oder rechtsatriale Dilatation, eine Deviation des Ventrikelseptums,

sowie ein Kontrastmittelrückstau in die Vena cava inferior und/oder in die Lebervenen. Vor Therapiebeginn fanden sich bei 66,7% der 39 Urokinase- und bei 60% der 47 Heparin-Patienten Zeichen einer RHB in der CT. In der Heparin-Gruppe erfolgte nur bei einer Patientin eine CT im Verlauf, daher konnte kein Vergleich zwischen den Gruppen erfolgen. Betrachtet man nur die Urokinase-Gruppe konnte die RHB mittels der low-dose-Urokinase-Lyse bei den 28 untersuchten Patienten deutlich reduziert werden. Hier fielen nur noch bei 28,5% der Patienten Zeichen einer RHB auf.

4.10 Laborparameter

4.10.1 Fibrinogen

Fibrinogen gehört zu den Gerinnungsparametern, die unter low-dose-Urokinase-Therapie täglich kontrolliert wurden. Die Abbildung 10 zeigt wie Fibrinogen unter der Therapie leicht sank. In der Heparin-Gruppe wurde Fibrinogen nicht bestimmt, daher war hier kein Vergleich möglich.

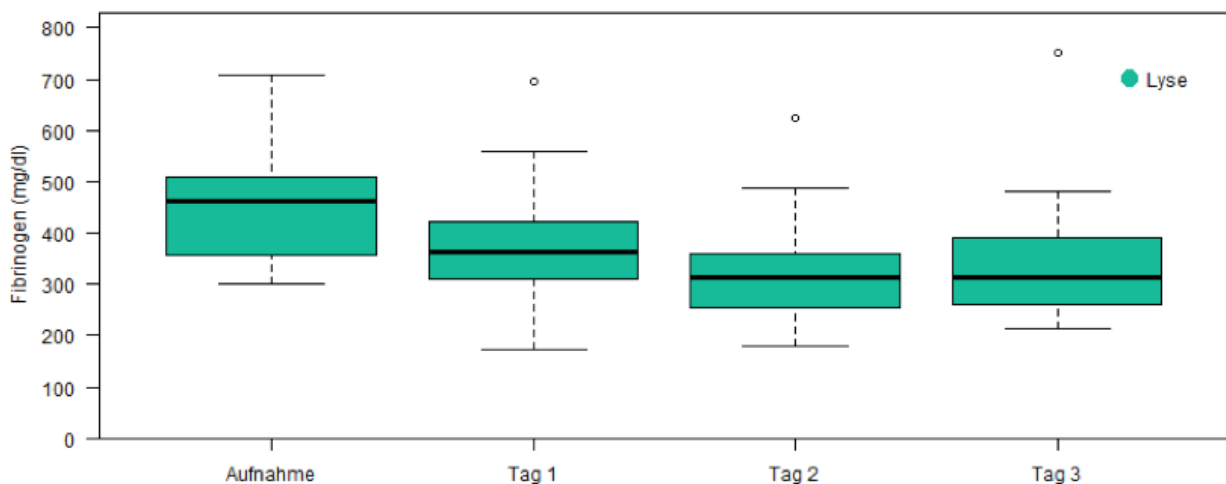


Abbildung 10: Fibrinogen-Verlauf unter low-dose-Urokinase-Lyse

4.10.2 Hämoglobin

Der Hb wurde in beiden Gruppen sowohl bei Aufnahme als auch im stationären Verlauf regelmäßig kontrolliert. Der Hb-Wert fiel an Tag 1 im Mittel leicht ab, blieb dann aber im Verlauf stabil. Wie Tabelle 20 zeigt, gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen Urokinase- und Heparin-Gruppe.

Hämoglobin	Urokinase	Heparin	Signifikanz
bei Aufnahme	n=40 13,73 (\pm 1,59)	n=50 13,29 (\pm 2,07)	n.s.
Tag 1	n=40 12,73 (\pm 1,7)	n=30 12,64 (\pm 2,16)	n.s.
Tag 2	n=39 12,53 (\pm 1,76)	n=17 12,03 (\pm 2,0)	n.s.
Tag 3	n=34 12,49 (\pm 1,81)	n=14 12,60 (\pm 1,94)	n.s.

Tabelle 20: Hb (g/dl) im stationären Verlauf in Urokinase- und Heparin-Gruppe, n steht für die Anzahl an Patienten, bei denen der Hb am jeweiligen Tag bestimmt wurde, Angabe von MW und SD, Angabe signifikant oder n.s.

4.11 Outcome

4.11.1. Blutungen

In der Urokinase-Gruppe traten bei 5 Patienten leichte Blutungen auf, die aber keine Komplikationen nach sich zogen und auch keiner weiteren Therapie bedurften. Bei einem Patienten wurden Blutungen aus der Braunüleneinstichstelle beschrieben. 2 Patientinnen entwickelten Hämatome am Unterarm. Allerdings wurde die low-dose-Urokinase-Lyse hier versehentlich bei einer Patientin 6 Stunden in doppelter Dosis verabreicht. Bei der anderen Patientin wurde die Lyse-Therapie auf Grund der Hämatome bereits nach 35 Stunden beendet. Eine weitere Patientin entwickelte eine leichte Einblutung an Nasen- und Wangenschleimhaut. Bei einem Patienten wurden Hämatome am Arm und in der linken Flanke beschrieben sowie leichtes Nasenbluten. Der Hb fiel hier von 12,5g/dl bei Aufnahme auf 9,5g/dl am 3. Tag nach Therapiebeginn. Die low-dose-Urokinase-Lyse konnte trotzdem über 48 Stunden durchgeführt werden. Der Patient konnte regulär auf Normalstation verlegt werden, wurde im Anschluss marcumarisiert und entwickelte darunter am 20. Tag nach Therapiebeginn eine GI-Blutung mit Teerstuhl und blutigem Erbrechen. In der Gastroskopie fand sich ein neuroendokriner Tumor des Bulbus duodeni mit umschriebenen Ulzerationen als Blutungsursache. Die Blutung konnte mittels endoskopisch eingesetzter Clips, Fibrinkleber und Adrenalininjektion gestillt werden. Es erfolgte im Verlauf in der chirurgischen Abteilung des JKBs eine 2/3-Magenresektion.

Diese Blutungskomplikation stand jedoch nicht mehr im Zusammenhang mit der Urokinase-Therapie, sondern war auf die Antikoagulation mittels Marcumar zurückzuführen. Die anderen Blutungen, die direkt als Folge der low-dose-Lyse auftraten, wurden ausnahmslos am 2. Tag nach Therapiebeginn dokumentiert.

Schwerwiegendere Blutungen, die einer Transfusion bedürfen sowie gefürchtete intrazerebrale Blutungen traten nicht auf. In der Heparin-Gruppe wurden keinerlei Blutungen dokumentiert.

	Urokinase	Heparin
kleinere Blutungen	5 (12,5%)	0 (0%)
GI-Blutungen	1 (2,5%)	0 (0%)
intrazerebrale Blutungen	0 (0%)	0 (0%)

Tabelle 21: Blutungskomplikationen im stationären Verlauf in Urokinase- und Heparin-Gruppe, Angabe in Absolutzahlen und in Prozent

4.11.2. In-hospital-Sterblichkeit, Rezidive und Kreislaufinstabilität

Eine Patientin der Urokinase-Gruppe verstarb während des stationären Aufenthaltes. Am 1. Tag nach Beginn der low-dose-Urokinase-Lyse wurde die Patientin reanimationspflichtig. Nach 20-minütiger Reanimation konnte sie erfolgreich wiederbelebt werden und blieb intubiert. Da sich in der CT eine Zunahme der Thrombuslast zeigte, wurde die Urokinase-Lyse vorübergehend durch eine Actilyse ersetzt. Am 3. Tag nach Therapiebeginn wurde die low-dose-Urokinase-Lyse nochmals 36 Stunden fortgeführt. Im Verlauf entwickelte die Patientin ein generalisiertes Hirnödem mit beginnender Einklemmung, am ehesten in Folge der Hypoxie sowie eine Pneumonie. Auf Grund der Gesamtsituation entschied man sich für ein palliatives Prozedere und die Patienten verstarb am 16. Tag nach Therapiebeginn.

In der Heparin-Gruppe verstarben insgesamt 4 Patienten im stationären Verlauf zwischen dem 1. und 10. Tag nach Therapiebeginn. Ein Patient wurde einen Tag nach Therapiebeginn tot aufgefunden. Die Obduktion ergab eine fulminante LE als Todesursache. Bei einem Patienten kam es 3 Tage nach Therapiebeginn nach Verlegung von der ITS auf die Normalstation zu einer akut einsetzenden starken Ruhedyspnoe mit darauffolgendem Herzkreislaufstillstand. Es wurden Reanimationsmaßnahmen

eingeleitet, Katecholamine, sowie eine Rescue-Lyse mit Alteplase verabreicht. Es konnte mittels Beatmung keine suffiziente Oxygenierung erreicht werden. Die Reanimation blieb letztlich frustan. Ein weiterer Patient verstarb 10 Tage nach Therapieeinleitung auf der ITS, beatmet und katecholaminpflichtig an den Folgen einer schweren COPD unter einer respiratorischen Azidose mit Hyperkapnie, eine Reanimation blieb erfolglos. Eine weitere Patientin wurde 4 Tage nach Therapiebeginn trotz eines schlechten Allgemeinzustands auf Grund eines arteriellen Verschlusses im Bein notoperiert, entwickelte eine zunehmende Kreislaufinstabilität mit zunehmendem Katecholaminbedarf und verstarb einen Tag später auf der ITS. Auf Grund der Gesamtsituation wurde hier auf eine Reanimation verzichtet. Damit ist die Mortalität in der Heparin-Gruppe signifikant höher als in der Urokinase-Gruppe.

	Urokinase	Heparin	Signifikanz
Katecholaminbedarf	1 (2,5%)	3 (6,0%)	n.s.
Rescue-Lyse	1 (2,5%)	1 (2,0%)	n.s.
Intubation	1 (2,5%)	3 (6,0%)	n.s.
Reanimation	1 (2,5%)	2 (4,0%)	n.s.
Rezidiv	1 (2,5%)	2 (4,0%)	n.s.
Tod	1 (2,5%)	4 (8,0%)	signifikant

Tabelle 22: In-hospital-Sterblichkeit, Rezidive und Kreislaufinstabilität im stationären Verlauf in Urokinase- und Heparin-Gruppe, Angabe in Absolutzahlen und in Prozent, Angabe signifikant oder n.s.

4.11.3 NYHA-Klasse bei Entlassung

Aus den Ärztedokumentationsbögen, Pflegeberichten und Entlassungsbriefen wurden jeweils die aktuellen NYHA-Klassen bei Entlassung bzw. kurz vor Entlassung ermittelt. Man sieht in beiden Gruppen eine deutliche Besserung der Dyspnoe nach Therapie ohne signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Tabelle 23 zeigt die Verteilung auf die einzelnen NYHA-Klassen vor Entlassung.

	Urokinase	Heparin
NYHA-Klasse	n=38	n=44
Verteilung		
1	22 (57,9%)	11 (25%)
1-2	11 (28,9%)	30 (68,2%)
2-3	2 (5,3%)	0 (0%)
3-4	3 (7,9%)	3 (6,8%)

Tabelle 23: NYHA-Klassen bei Entlassung in Urokinase- und Heparin-Gruppe, n steht für die Anzahl der Patienten, für die eine NYHA-Klasse ermittelt werden konnte, Angaben in den einzelnen Klassen in Absolutzahlen und in Prozent

4.11.4 Liegedauer

Zwischen beiden Therapiegruppen gibt es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Gesamtliegedauer im Krankenhaus. In der Urokinase-Gruppe betrug die Liegedauer zwischen 7 und 20 Nächten. Gründe für verlängerte Liegezeiten waren in dieser Gruppe weitere notwendige gastroenterologische Abklärung bei positivem Hämoccult (13 Nächte), Entwicklung einer Pneumonie (16+25 Nächte), akute GI-Blutung mit darauffolgender Tumordiagnose und anschließender Verlegung (20 Nächte) und die Entwicklung sonstiger Infekte (20 Nächte). In der Heparin-Gruppe betrug die Liegedauer zwischen 4 und 29 Nächten. Hier führten ebenfalls Gründe wie die Entwicklung einer Pneumonie (13+29 Nächte), weitere kardiale und angiologische Abklärung (14+20+21 Nächte), weitere Diagnostik bei V.a. Sarkom (14 Nächte), Blutdruckeinstellung bei hypertensiver Entgleisung (25 Nächte), Elektrolytentgleisung (14 Nächte) sowie weitere Diagnostik und Therapie eines neu diagnostizierten Kolon-Karzinoms (25 Nächte) zu einer verlängerten Liegedauer. Die Art der Therapie hatte keinen Einfluss auf die Krankenhausliegedauer.

	Urokinase	Heparin	Signifikanz
Liegedauer (Nächte)			
MW	10,67	10,85	n.s.
SD	±4,28	±5,62	

Tabelle 24: Gesamt-Krankenhausliegedauer in Urokinase- und Heparin-Gruppe, Angabe signifikant oder n.s.

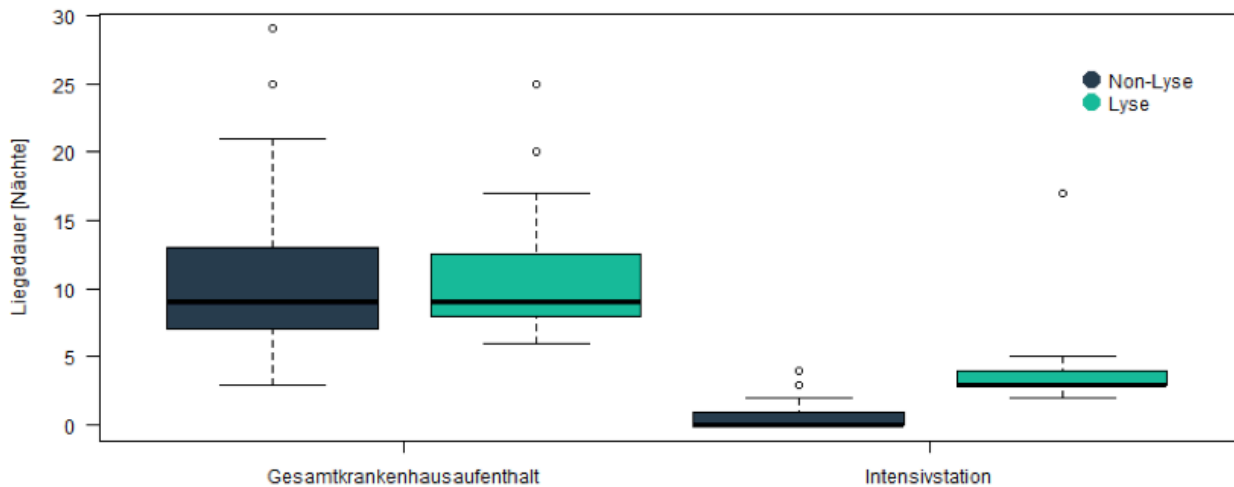


Abbildung 11: Gesamt-Krankenhausliegedauer und Liegedauer auf ITS (Nächte) in Urokinase- und Heparin-Gruppe

4.11.5 Entlassung

Die Tabelle 25 zeigt eine Übersicht über die Art der Entlassung in Urokinase- und Heparin-Gruppe. Die meisten Patienten konnten nach Hause entlassen werden. Ein Patient der Urokinase-Gruppe wurde zurückverlegt in die Klinik, aus der er wegen der LE geschickt wurde, zur weiteren Behandlung einer Wirbelkörperfraktur. Ein anderer Patient wurde zur weiteren Therapie eines Tumors des Duodenums in die chirurgische Abteilung verlegt.

In der Heparin-Gruppe wurde ein Patient zur weiteren Abklärung eines Sarkom-Verdachts verlegt. Ein Patient wurde zur weiteren Behandlung eines Ösophagus-Karzinoms verlegt. Ein Patient wurde in die psychiatrische Abteilung verlegt zur weiteren Behandlung und Therapie einer paranoiden Schizophrenie. Bezüglich der Arten der Entlassung finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Entlassung	Urokinase	Heparin
nach Hause	34 (85%)	38 (76%)
Verlegung	2 (5%)	3 (6%)
Kurzzeitpflege	0 (0%)	1 (2%)
Reha	3 (7,5%)	4 (8%)
verstorben	1 (2,5%)	4 (8%)

Tabelle 25: Übersicht über die Art der Entlassung in Urokinase- und Heparin-Gruppe, Angaben in Absolutzahlen und in Prozent

5. Diskussion

Diese Arbeit untersuchte die Effizienz und Sicherheit einer low-dose-Urokinase-Lyse in der Behandlung einer akuten LE bei intermediärem klinischem Risiko im Vergleich zu einer Vollheparinisierung mit darauffolgender OAK. 40 Patienten erhielten nach Abwägung des Blutungsrisikos und der Kontraindikation die oben beschriebene Lyse-Therapie, während 50 Patienten auf Grund von Kontraindikationen, die gegen eine Lyse sprachen, zunächst eine Vollheparinisierung erhielten.

Das Patientenkollektiv der Heparin-Gruppe war älter (im Durchschnitt 7 Jahre), unterschied sich jedoch bezüglich der Geschlechterverteilung, des BMI, der Vorerkrankungen und Risikofaktoren, der Vitalzeichen (SpO₂, HF, RR systolisch und diastolisch), des Symptombeginns, des Schweregrads, der NYHA-Einteilung und der Laborparameter wie Troponin, NT-ProBNP, D-Dimere und PTT nicht signifikant von dem Kollektiv mit Lyse-Therapie.

Die Auswertung der Vitalparameter in den ersten Tagen hat gezeigt, dass eine Behandlung mit low-dose-Urokinase zu einer schnelleren Verbesserung des SpO₂ führte als in der Vergleichsgruppe. Dieser lag bis zum 3. Tag nach Therapiebeginn signifikant höher als in der Heparin-Gruppe. Es lag kein signifikanter Unterschied bezüglich der verabreichten Sauerstoffmenge zwischen beiden Gruppen vor.

Auch die HF wurde durch Urokinase am 1. Tag nach Behandlungsbeginn signifikant gesenkt und die Patienten konnten zügiger stabilisiert werden als in der Kontrollgruppe. Am 2. Tag nach Behandlungsbeginn zeigte Urokinase bezüglich der HF jedoch keinen deutlichen Vorteil mehr. Eine low-dose-Urokinase-Lyse hatte keinen deutlichen Einfluss auf den systolischen RR. In dieser Arbeit fand sich jedoch ein niedrigerer diastolischer RR am 1. Tag nach Therapiebeginn als in der Vergleichsgruppe.

Echokardiographische Zeichen einer RHB waren unter Urokinase deutlicher rückläufiger als unter Heparin-Therapie. Auch der sPAP sowie der Grad einer TI konnten deutlicher gesenkt werden, jedoch blieben diese Werte ohne Signifikanz bei niedrigeren Untersuchungszahlen innerhalb der Heparin-Gruppe.

CT-morphologisch kam es bei 22 von 28 untersuchten Patienten nach Urokinase-Therapie mindestens zu einer deutlichen Regredienz der Thrombuslast. Auch Zeichen einer RHB waren in dieser Gruppe in der CT deutlich rückläufig. Ein Vergleich zur Kontrollgruppe war hier bei fehlenden CT-Verlaufskontrollen nicht möglich.

Bezüglich des Hb-Wert-Verlaufs unterschieden sich die beiden Gruppen nicht voneinander. In der Urokinase-Gruppe kam es im Zusammenhang mit der Lyse-Therapie etwas häufiger zu Minorblutungen. Es handelte sich jedoch bei allen 4 Patienten lediglich um kleine Blutungen, die weder zu Komplikationen noch zu Interventionen führten. Die Blutungsrate war somit allgemein niedrig. Die Komplikations-, Rezidiv- und Mortalitätsraten waren unter low-dose-Urokinase-Lyse ebenfalls niedrig. In der Heparin-Gruppe verstarben 4 Patienten und somit mehr als in der Urokinase-Gruppe, in der lediglich eine Patientin verstarb.

Bezüglich der NYHA-Klasse bei Entlassung, der Liegedauer und der Entlassungsart fanden sich keine Unterschiede zwischen Urokinase- und Kontrollgruppe. Hier brachte eine low-dose-Urokinase-Lyse keinen entscheidenden Vorteil.

Die Studie zeigte, dass die Mortalität niedriger war unter der Urokinase-Lyse ohne signifikante Blutungsrisiken in den untersuchten Kollektiven.

Seit den 70er Jahren konnten viele Studien zeigen, dass eine Thrombolyse mit beispielsweise Urokinase, Streptokinase, Alteplase oder Tenecteplase eine schnellere Thrombusauflösung sowie eine schnellere Verbesserung der Hämodynamik im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit Heparin bewirken kann (98, 99, 101, 104, 152, 153).

In der PEITHO-Studie untersuchte Meyer et al. 2014 die Wirkung einer Thrombolyse bei normotensiven Patienten mit einer LE und einem intermediären Risiko. In dieser randomisierten Doppelblindstudie an 1006 Patienten erhielt eine Patientengruppe Tenecteplase plus Heparin, die Vergleichsgruppe Placebo plus Heparin. Die Patienten hatten in der Echokardiographie oder im CT Zeichen einer RV-Dysfunktion sowie laborchemisch erhöhte Troponin I oder T-Werte, waren aber bei Aufnahme hämodynamisch stabil. Die Dosis Tenecteplase wurde als gewichtsadaptierte Einmaldosis verabreicht. Die Therapie konnte das Risiko einer hämodynamischen

Dekompensation signifikant senken, war jedoch auch mit einem erhöhten Blutungsrisiko mit teils auch schweren extrakraniellen und intrakraniellen Blutungen verbunden (85).

Der Einsatz einer Thrombolyse wird weiterhin kontrovers diskutiert. Laut den ESC-Guidelines von 2008 ist eine thrombolytische Therapie bei Patienten mit einem niedrigen klinischen Risiko nicht empfohlen, kann aber bei einem intermediärem Risiko nach ausführlicher Risikoabwägung bezüglich eines Blutungsrisikos in Betracht gezogen werden (128).

Nach Erscheinen der PEITHO-Studie wird der Einsatz in den ESC Guidelines von 2014 noch restriktiver empfohlen. Eine Thrombolyse sollte nicht routinemäßig eingesetzt werden, sondern erst bei Anzeichen einer hämodynamischen Dekompensation (31). Auch in den aktuellen Guidelines von 2019 wird ein Einsatz bei Patienten mit einem intermediären Risiko weiterhin nicht routinemäßig in voller Dosis empfohlen (12).

Noch unklar ist, ob reduzierte Dosen einer Thrombolyse eine mögliche Alternative darstellen. Es gibt erste Ergebnisse zur Effektivität und Sicherheit einer reduzierten Dosis rtPA (106, 107), die aber noch weiter untersucht und bestätigt werden müssen, bevor entsprechende Empfehlungen in die Guidelines aufgenommen werden können (12).

In den in dieser Arbeit untersuchten Kollektiven, ergab der Einsatz von Urokinase mit niedriger Dosis eine niedrigere Mortalität im Vergleich zum Referenzkollektiv ohne den Nachteil von einer Steigerung der signifikanten Blutungen zu verursachen.

In einer Studie von Wang et al. von 2010 wurden Effizienz und Sicherheit von rtPA bei üblicher Dosierung mit der bei halber Dosierung untersucht und verglichen. Bei dieser randomisierten Studie an 118 Patienten mit massiver LE oder hämodynamischer Instabilität zeigte sich bei gleicher Effizienz eine Tendenz zu weniger Blutungsereignissen. Es fanden sich nach Therapie ähnliche Ergebnisse bezüglich der RV-Funktion und der Lungenperfusion in Echokardiographie, Perfusions-Ventilations-Scan und CT bei weniger Blutungskomplikationen insbesondere bei Patienten mit einem KG <65kg (107).

Sharifi et al. zeigte in seiner randomisierten kontrollierten MOPETT-Studie an 121 Patienten, dass eine low-dose Thrombolyse mit rtPA sicher und effektiv in der

Behandlung einer moderaten LE ist und im Vergleich zu einer alleinigen Antikoagulation den pulmonalarteriellen Druck unmittelbar, signifikant und anhaltend senken kann. In der Studie konnte ein positiver Trend bezüglich des Auftretens von Tod und Rezidiven gezeigt werden, jedoch ohne Signifikanz. Es traten hier in beiden Gruppen keine Blutungskomplikationen auf. Laut Sharifi et al. benötigt die Lunge keine hohen Dosen an Thrombolyse, da sie sehr sensitiv auf die Medikation reagiert. Dies wird dadurch erklärt, dass sie im Vergleich zu anderen Organen vom kompletten kardialen Output profitiert. Möglicherweise wären auch noch geringere Dosen effizient. Er vergleicht die Dosierung mit der bei Koronarthromben. Hier werden ebenfalls 100mg rtPA über 1,5 Stunden statt über 2 Stunden verabreicht, wobei die Koronarien nur 15% des kardialen Outputs erhalten. Er begründet damit auch, warum eine lokale Gabe mittels Pulmonalkatheter in Studien keinerlei Vorteil bringt und eine periphere Gabe bevorzugt werden soll (106, 154).

Im JKB wurde in Anlehnung an Erfahrungen und Fallberichte aus dem DHZB Urokinase als Präparat gewählt (151). Initial erhielten die Patienten einen Bolus Urokinase von 200.000 IE i.v. über 10 Minuten. Die Erhaltungsdosis lag im Anschluss bei 75.000IE/h i.v.. Das genaue Therapieschema wurde bereits unter 3.7 beschrieben. Im Mittel lief die Lyse über 55,5 Stunden abhängig von Klinik und Befund. Dies entspricht einer mittleren Gesamtdosis von 4.362.500 IE Urokinase.

Die aktuellen Empfehlungen der Guidelines empfehlen eine gewichtsadaptierte Gabe von 4.400 IE Bolus gefolgt von 4400 IE/kg KG/h über 12 bis 24 Stunden (12). Bezieht man diese Größe jetzt auf ein Durchschnittsgewicht von 80kg, beträgt die Gesamtdosis 4.228.400 IE über 12 Stunden. Je nach Gewicht wurden in dieser Untersuchung also ähnliche Dosen jedoch über einen deutlich längeren Zeitraum verabreicht.

Die aktuell empfohlene Dosierung entspricht noch der 1970 publizierten UPET-Studie. Hier erfolgte eine Gabe in der oben beschriebenen Dosierung über 12 Stunden. Es konnte eine Überlegenheit bezüglich der Befundbesserung in Rechtsherzkatheter, Pulmonalisangiographie und Lungenscans im Vergleich zu einer Therapie mit Heparin gezeigt werden. Jedoch kam es deutlich häufiger zu Blutungskomplikationen, welche in den meisten Fällen im Bereich der venösen und arteriellen Punktionsstellen auftraten (112).

In der darauffolgenden 2. Phase, dem Urokinase-Streptokinase Embolism Trial, erfolgte ein Vergleich zwischen einer Urokinase-Lyse über 12 und über 24 Stunden mit einer Streptokinase-Lyse über 24h. Hier wurden also einer Gruppe insgesamt 4.228.400 IE verabreicht, der anderen sogar 8.452.400 IE, ausgehend von einem Gewicht von 80kg. Es konnte eine ähnliche Gerinnselauflösung im Lungenscan nach 12 und 24 Stunden Urokinase gezeigt werden. Zudem war die Besserung nach 24 Stunden Urokinase deutlicher als nach 24 Stunden Streptokinase-Gabe (114).

In der UKEP-Studie wurden 1987 erneut 2 unterschiedliche Dosierungen verglichen. In dieser multizentrischen Studie an 129 Patienten mit akuter schwerer LE erhielt eine Patientengruppe die bereits bekannte und häufig in den USA erprobte Dosierung von 4400 IE/kg KG/h über 12 Stunden ohne Loading-dose. Die andere Patientengruppe erhielt die eher in Frankreich übliche Dosierung von 2000 IU/ kg KG/h über 24 Stunden, welches einer ähnlichen Gesamtdosis von 3.840.000 IE entspricht. Hier erfolgte eine begleitende Therapie mit Heparin. Die Gabe erfolgte hier jedoch bei allen Patienten über einen Pulmonalarterienkatheter. Die Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Gerinnselauflösung, Mortalität und Blutungskomplikationen. Diese Daten zeigen, dass niedrigere Dosierungen über einen längeren Zeitraum mit begleitender Heparin-Therapie ebenso sicher und effektiv sind (115).

Goldhaber et al. veröffentlichte 1988 eine kontrollierte randomisierte Studie mit 45 Patienten in der die bereits bekannte Urokinase-Dosierung über 24h mit 100mg rtPA über 2 Stunden verglichen wurde. Urokinase wurde hier jedoch nach 2 Stunden unterbrochen, wenn sich im Angiogramm eine Thrombusauflösung zeigte. Laut den Ergebnissen wirkt rtPA schneller und sicherer. Die Ergebnisse sind jedoch ähnlich, wenn Urokinase über 24 Stunden gegeben wurde, was auf die niedrige Dosis bei nur 2-stündiger Laufdauer zurückzuführen ist (116). Im Lancet wurde von Kollegen weiterhin kritisiert, dass eine Angiographie bereits nach 2 Stunden durchgeführt wurde, aber zu diesem Zeitpunkt nur 12% der Urokinase-Dosis verabreicht wurde. Des Weiteren seien vermehrte Blutungen möglicherweise auf die 2fach-längere Laufdauer als empfohlen zurückzuführen sowie auf den i.v.-Katheter, der in der Urokinase-Gruppe 12x länger lag als in der rtPA-Gruppe und ein häufiger Grund für Blutungskomplikationen darstellte.

1992 untersuchte Goldhaber et al. dann eine neue Dosierung. Hier wurden 1 Mio. U Urokinase über 10 Minuten als Bolus und anschließend weitere 2 Mio. U über 2 Stunden

verabreicht. Die Vergleichsgruppe erhielt 100mg rtPA über 2 Stunden. Insgesamt wurden 90 Patienten mit akuter LE eingeschlossen. In der Auswertung fand sich für beide Gruppen eine ähnliche Wirksamkeit und Sicherheit. Im Vergleich zu bisherigen Urokinase-Dosierungen schien dieses Schema schneller und sicherer als eine Gabe über 24 Stunden (117). Noch heute wird diese Dosierung in den Guidelines als mögliches beschleunigtes Schema bei entsprechender Indikation empfohlen (12).

2009 erschien eine Arbeit von Wang et al. Er verglich 2 unterschiedliche Dosierungen Urokinase an Patienten mit hämodynamischer Instabilität oder massiver Obstruktion mit RV-Dysfunktion. Eine Patientengruppe erhielt 2.200 U/kg/h über 12 Stunden. Diese entspricht bei 80kg 2.112.000 IE. Die 2. Patientengruppe erhielt ein verkürztes Schema von 20.000 U/kg über 2 Stunden, welches 1.600.000 IE entspricht. Hier konnten in beiden Gruppen vergleichbare Ergebnisse bezüglich RV-Funktion, Lungenperfusion, Blutungen, Rezidiv und Mortalität gezeigt werden (155). Auch hier zeigte sich eine Effizienz der Urokinase-Therapie auch bei niedrigeren Dosen.

In einer sehr kleinen randomisierten kontrollierten Studie an 48 Patienten mit einer LE mit intermediär-hohem Risiko untersuchte Zhao et al. 2018 die Wirkung einer intermittierenden low-dose Urokinase-Gabe. 24 Patienten erhielten 10.000 IE/kg KG 1x täglich über 7 Tage. Bei einem KG von 80kg handelt es sich hier um eine Gesamtdosis von 5.600.000 IE, also eine etwas höhere Dosierung über einen noch längeren Zeitraum. Die Vergleichsgruppe von ebenfalls 24 Patienten erhielt 50mg rtPA über 2 Stunden. Hier fand sich eine ähnliche Wirksamkeit bei einer Tendenz zu weniger Blutungskomplikationen unter Urokinase. Hier wären größere Patientengruppen nötig, um eine Signifikanz nachzuweisen (156).

In den hier genannten Studien erfolgte der Vergleich meist entweder zwischen 2 unterschiedlichen Urokinase-Dosierungen oder 2 unterschiedlichen Thrombolyse-Präparaten. Die Datenlage bezüglich eines überlegenen Therapieschemas bleibt recht heterogen. Jedoch bleibt das erhöhte Blutungsrisiko unter einer systemischen Thrombolyse unumstritten.

Daher wurde nun in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob die Effizienz und Sicherheit einer low-dose Urokinase Lyse mit neuer Dosierung mit der einer Vollheparinisierung und

darauffolgender Antikoagulation bei Patienten mit LE und intermediärem Risiko vergleichbar ist.

5.1 Diskussion der Ergebnisse

5.1.1 Demographische Daten

5.1.1.1 Alter

Das Alter lag in dieser Arbeit im Mittel bei knapp 60 Jahren in der Urokinase-Gruppe und bei 67 Jahren in der Heparin-Gruppe. Dies sind ähnliche Werte wie sie in der Literatur zu finden sind. Hier liegt das Durchschnittsalter der Patienten in den Studien zu unterschiedlichen Urokinase-Dosierungen wie der UKEP- Studie und den Studien von Goldhaber et al. (115-117) sowie in den Studien zu Thrombolyse bei intermediärem Risiko von Meyer et al. und Sharifi et al. zwischen 55 und 67 Jahren (85, 106).

In dieser Arbeit fällt auf, dass das Alter in der Heparin-Gruppe im Mittel 8,7 Jahre höher lag als in der Urokinase-Gruppe. Dieser signifikante Unterschied kommt durch die erfolgte Risikoabwägung zur Einleitung einer Thrombolyse zustande. Ältere Patienten sind häufig morbider und man ist mit der Entscheidung zu einer Lysetherapie generell zurückhaltender.

In der Literatur finden sich zu dem erhöhten Blutungsrisiko bei älteren Patienten unterschiedliche Hinweise.

Eine Meta-Analyse von Marti et al. von 2015, die 15 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 2057 Patienten einschloss, verglich Patienten, die eine systemische Thrombolyse in Kombination mit einer Antikoagulation erhielten mit Patienten, die eine Antikoagulation als alleinige Therapie erhielten. Hier fanden sich Hinweise, dass es in Studien, in denen es eine Altersgrenze gab und ältere Patienten nicht eingeschlossen wurden, zu weniger schweren und intrakraniellen Blutungen kam. Jedoch blieben diese Ergebnisse hier nicht signifikant (104).

Dies entspricht den Ergebnissen von Meyer et al. Hier hatten Patienten über 75 Jahren häufiger schwerere Blutungen, aber auch dieses Ergebnis blieb ohne Signifikanz (85).

Chatterjee et al. veröffentlichte 2014 eine Meta-Analyse zu Mortalität und Blutungsrisiko unter Thrombolyse. Seine Arbeit schloss 16 Studien mit insgesamt 2115 Patienten ein. Zu seinen Ergebnisse gehörte, dass das Risiko für Majorblutungen unter Thrombolyse bei unter 65jährigen Patienten nicht erhöht sei (105).

5.1.1.2 Geschlecht

Betrachtet man die Verteilung der Geschlechter dieser Arbeit, waren männliche und weibliche Patienten gleichmäßig verteilt. Es gab keinen signifikanten Unterschied. Auch in der Literatur wie in den Thrombolyse-Studien von Meyer et al., Sharifi et al. und in der UKEP-Studie findet sich eine gleichmäßige Geschlechterverteilung (85, 106, 115). Schaut man sich ältere Arbeiten an wie bei Goldhaber et al., der Urokinase-Streptokinase Embolism Studie und der UPET-Studie, fallen hier häufig insgesamt mehr männliche als weibliche Probanden auf, jedoch stets bei gleichmäßiger Verteilung auf die Untersuchungsgruppen (112, 114, 117).

5.1.1.3 BMI

Werte für den BMI waren nur bei 21 Patienten der Urokinase- und bei 22 Patienten der Heparin-Gruppe dokumentiert worden. Er lag im Mittel bei 31 und 29 kg/m², also ohne signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Das Gewicht lag im Mittel in der Urokinase-Gruppe bei 91,5 kg und in der Heparin-Gruppe bei 81,8 kg. Damit lag das Gewicht in einem ähnlichen Bereich wie in den Thrombolyse-Studien bei intermediärem Risiko bzw. moderater LE von Meyer et al. und Sharifi et al. Hier lag das mittlere Gewicht zwischen 82,5 und 84 kg (85, 106). In den älteren Urokinase-Studien wurde das Gewicht in der Regel nicht berücksichtigt. Ein nennenswerter Einfluss des Gewichts auf das Outcome nach LE bzw. Thrombolyse ist nicht bekannt. Lediglich die Studie von Wang et al. lieferte Hinweise darauf, dass Blutungen bei Patienten mit einem Körpergewicht <65kg seltener auftreten (107).

5.1.2 Parameter bei Aufnahme

5.1.2.1 Vitalzeichen

Die bei Aufnahme erhobenen Parameter für SpO₂, HF und RR unterschieden sich nicht zwischen beiden Therapiegruppen. Die Sättigung war wie bei einer LE zu erwarten im Mittel leicht erniedrigt (Urokinase 94%, Heparin 92%), die HF erhöht (Urokinase 101,

Heparin 100 Schläge/Min.). Die Werte für den Blutdruck waren normo- bis hypertensiv (Urokinase 138/88 mmHg, Heparin 142/87 mmHg). Dies entspricht den zu erwartenden Befunden bei einer akuten LE mit einem intermediären Risiko. Es gab diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

5.1.2.2 sPESI-Score, Schweregrad, NYHA-Klasse

Der sPESI-Score wurde anhand der Dokumentation nachträglich berechnet. Es gibt jeweils 1 Punkt für das Alter >80 Jahre, eine Tumorerkrankung, eine chronische Herz- oder Lungenerkrankung, einer HF \geq 110 Schläge pro Minute, einem systolischen RR <100 mmHg sowie einer arteriellen Hämoglobinsättigung <90%, welche in dieser Arbeit pulsoxymetrisch erfasst wurde (31). Bezüglich des sPESI-Scores, der Schweregradeinteilung und der NYHA-Einteilung fand sich eine gleichmäßige Verteilung der Patienten.

5.1.2.3 Symptombeginn

Der Symptombeginn lag in der Urokinase-Gruppe im Mittel 5,62 und in der Heparin-Gruppe 5,89 Tage zurück. In der Urokinase-Gruppe fanden sich jedoch Schwankungen und der Symptombeginn lag hier zwischen 0 und 28 Tage zurück. In der Heparin-Gruppe war die Schwankung noch ausgeprägter. Hier lag der Symptombeginn 0 Tage bis 90 Tage zurück.

Zhang et al. zeigte in einer kleinen nicht randomisierten Studie an 36 Patienten mit stabilen Vitalzeichen bei intermediär-hohem Risiko, dass Patienten bei denen der Symptombeginn weniger als 14 Tage zurück lag, mehr von einer Urokinase-Lyse profitierten. Die Dosierung lag hier bei 20.000 IE/kg i.v. über 2 Stunden gefolgt von NMH subkutan (s.c.) Bei einem Symptombeginn unter 14 Tagen zeigten 86% eine Besserung der klinischen Symptome und eine Senkung des pulmonalen Drucks in der Echokardiographie. Bei einem Symptombeginn, der 14 bis 30 Tage zurückliegt, kam es nur bei 50% zu einer Besserung (157).

5.1.2.4 Risikofaktoren und Vorerkrankungen

Bezüglich der erfassten Risikofaktoren und Vorerkrankungen unterschieden sich die beiden Gruppen nicht voneinander. Die möglichen Risikofaktoren einer Thrombose bzw. einer LE sind sehr vielfältig. Sie werden eingeteilt in stark, moderat und schwach und

umfassen in der aktuellen Leitlinie rund 34 mögliche Risikofaktoren (12). Sie wurden mit der Zeit erweitert und zuletzt von Rogers et al. und Anderson und Spencer et al. nochmals vervollständigt (158, 159).

5.1.3 Verlauf der Vitalzeichen nach Therapieeinleitung

5.1.3.1 Sauerstoffsättigung

Am 1. Tag nach Therapieeinleitung fanden sich in der Urokinase-Gruppe signifikant höhere SpO₂-Werte. Dieser Effekt zeigte sich auch am 2. und 3. Tag. Man kann also davon ausgehen, dass sich die Perfusions- und Ventilations-Situation unter low-dose-Urokinase-Lyse schneller verbesserte als unter der Heparin-Therapie. Da sich keine Unterschiede bezüglich der verabreichten Sauerstoffmenge zwischen den Gruppen zeigten, kann eine Verfälschung der Daten durch Sauerstoffgabe hier ausgeschlossen werden.

5.1.3.2 Herzfrequenz

Auch bezüglich der HF zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. In der Urokinase-Gruppe war die Herzfrequenz am 1. Tag nach Therapiebeginn signifikant niedriger als in der Heparin-Gruppe. Die anfängliche Tachykardie war in dieser Gruppe schneller rückläufig. Dieser Unterschied war bereits am 2. Tag nach Therapiebeginn nicht mehr signifikant.

In der Studie von Zhang et al. wurde die HF lediglich nach 7 Tagen ausgewertet. Hier zeigte sich nach Gabe von 20.000 IU/kg Urokinase bei hämodynamisch stabilen Patienten ebenfalls eine Normalisierung der HF von anfangs 91 auf 69 Schläge pro Minute. Ab wann dieser Effekt nach Therapieeinleitung jedoch auftritt ist nicht eruierbar (157).

In einer Doppelblindstudie von Meyer et al. von 1992 wurde an 63 Patienten die Effekte von Urokinase und Alteplase verglichen. Das Urokinase-Schema betrug 4.400 U/kg Bolus, gefolgt von 4.400 U/kg/h über 12 Stunden. Hier sank die mittlere HF von anfangs 99 auf 84 Schläge/Minute nach 12h (160). In der vorliegenden Arbeit liegen die Werte nach 24 Stunden von anfangs 101 bei 76 Schläge/Minute. Es gab keinen signifikanten Unterschied zur Therapie mit Alteplase. Trotz einer niedrigeren

Urokinase-Dosierung scheinen nach 24 Stunden die HF-Werte vergleichbar zu sein und die hier untersuchte Dosierung ebenso effektiv.

Goldhaber et al. untersuchte den Effekt einer Urokinase-Dosis von 3 Mio. IE, die über insgesamt 2 Stunden verabreicht wurde. Die HF fiel innerhalb von 2 Stunden im Mittel von 88 auf 83 Schläge/Minute (117). Trotz der hohen Dosis zeigte sich innerhalb von 2 Stunden noch kein deutlicher Effekt auf die HF, wobei berücksichtigt werden muss, dass bereits der Ausgangswert niedriger war als in den anderen berücksichtigten Arbeiten.

Zusammenfassend betrachtet, hat eine low-dose-Urokinase-Lyse einen ähnlichen Effekt bei der Normalisierung der HF nach 12 bis 24 Stunden im Vergleich zur empfohlenen Standarddosierung. Höhere Dosen innerhalb kurzer Zeit schaffen nicht unmittelbar eine Senkung der HF.

5.1.3.3 Blutdruck

Betrachtet man die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte gab es sowohl bei Aufnahme als auch im Verlauf keine deutlichen Unterschiede zwischen beiden Therapiegruppen. Anfänglich leicht hypertensive Werte normalisierten sich im Verlauf. Möglicherweise spielte die Aufregung (adrenerge Aktivierung) bei Aufnahme in der RTS eine Rolle. Die Medikamenteneinnahme von Antihypertensiva wurde bei der Auswertung nicht miteinbezogen.

Die Ergebnisse entsprechen auch der Studie von Zhang et al. Auch hier hatte die Urokinase-Thrombolyse bei akuter LE mit stabiler Hämodynamik nach 7 Tagen keinen Einfluss auf systolischen und diastolischen RR (157). Gleiche Ergebnisse finden sich auch in den Arbeiten von Meyer et al. von 1992 bei massiver LE (160) und in der von Goldhaber et al. nach 2 Stunden Urokinase bei akuter LE (117).

Ein Einfluss der Thrombolyse auf die Blutdruckwerte wäre eher bei bereits bei Aufnahme hämodynamisch instabilen Patienten zu erwarten.

5.1.4 Echokardiographie

5.1.4.1 RHB

97% der Patienten der Urokinase-Gruppe hatten Zeichen einer RHB, in der Heparin-Gruppe waren es 95%. Der Zeitpunkt der Verlaufskontrolle war sehr variabel. In der Urokinase-Gruppe erfolgte bei 30 Patienten eine 2. Echokardiographie zwischen dem 3. und 11. Tag und in der Heparin-Gruppe bei 13 Patienten zwischen dem 3. und 18. Tag nach Therapiebeginn. In der Urokinase-Gruppe hatten 43% weiterhin Zeichen einer RHB, in der Heparin-Gruppe 71%. Hier findet sich eine Tendenz, dass eine low-dose-Lyse mit Urokinase einer Heparin-Therapie überlegen ist und eine RHB schneller und besser rückläufig ist.

In der Literatur wird vermehrt der sPAP als quantitativer Marker für eine RHB genutzt. Dieser wird im Folgenden weiter diskutiert.

5.1.4.2 sPAP

Der sPAP konnte in beiden Gruppen deutlich gesenkt werden, wobei aber nur ein kleiner Teil der Heparin-Gruppe eine Verlaufskontrolle erhielt. In der Urokinase-Gruppe sank er um 27,4% zwischen dem 3. und 11. Tag nach Therapiebeginn, in der Heparin-Gruppe sank er um 21% ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Der Mittelwert blieb in beiden Gruppen nach Therapie noch erhöht (Urokinase 34 mmHg, Heparin 37 mmHg).

Vergleicht man diesen Wert mit anderen Studien, in denen eine low-dose-Thrombolyse durchgeführt wurde, wie der Studie von Zhao et al., finden sich vergleichbare Ergebnisse. In dieser Arbeit wurde das bereits oben beschriebene intermittierende low-dose-Urokinase-Schema über 7 Tage angewendet. 8 und 14 Tagen nach Therapiebeginn erfolgten echokardiographische Verlaufskontrolle. Hier lag die Baseline des sPAP mit 56,7 mmHg höher als in der vorliegenden Arbeit mit 47 mmHg. Mittels intermittierender low-dose-Urokinase-Lyse konnte der sPAP nach 8 Tagen um 15,7% und nach 14 Tagen um insgesamt 30% gesenkt werden. Es fanden sich keine Unterschiede zur Behandlung mit rtPA. In der vorliegenden Arbeit erhielten nur 2 Patienten die Echokardiographie später als nach 8 Tagen. Daher werden mit der aktuell untersuchten Dosierung ähnliche Werte bereits nach 8 Tagen erreicht wie Zhao et al. sie mit einer etwas höheren

Gesamtdosis und Behandlungsdauer nach 14 Tagen erreichte (156). Nach 14 Tagen finden sich vergleichbare Ergebnisse.

In der Studie von Sharifi et al. konnte der sPAP mittels low-dose-Thrombolyse mit rtPA innerhalb von 48 Stunden von 50 auf 34 mmHg also um 32% gesenkt werden. In den echokardiographischen Verlaufskontrollen nach 6 Monaten sank der sPAP nur minimal weiter auf 31 mmHg. Damit ist die Effizienz der low-dose-Urokinase-Lyse bezüglich des sPAP nach einer Woche mit den Ergebnissen von Sharifi et al. vergleichbar. Möglicherweise trat die Senkung des sPAP unter low-dose-rtPA bereits etwas früher ein. Für diesen Zeitpunkt lagen aber nicht genug Ergebnisse in der low-dose-Urokinase-Gruppe vor. Hierfür wären weitere Untersuchungen unter standardisierten Bedingungen notwendig. Sharifi et al. fand im Gegensatz zu dieser Arbeit einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe, die mittels einer Antikoagulation behandelt wurde. In dieser Gruppe sank der sPAP innerhalb von 48 Stunden nur um 19,7% von 51 auf 41 mmHg (106). Eine ähnliche Tendenz zeigte sich auch in dieser Arbeit, blieb aber bei zu wenigen Untersuchungen innerhalb der Heparin-Gruppe ohne statistische Signifikanz.

Vergleicht man die vorliegenden Werte nun mit Arbeiten in denen die übliche Standarddosierung Urokinase angewendet wurde, wie bei Meyer et al., konnte hier eine etwas höhere Senkung des sPAP bereits nach 12 Stunden erreicht werden. Hier sank er um 37,5% von anfangs 48mmHg auf 30 mmHg nach 12 Stunden (160). Dies lässt darauf schließen, dass höhere Dosen auch eine schnellere Wirkung zeigen.

In älteren Arbeiten wurde in der Regel der mittlere pulmonalarterielle Druck erfasst und ausgewertet. So auch im Urokinase-Streptokinase-Embolism-Trial. 24 Stunden nach 12 stündiger Urokinase-Therapie in üblicher Dosierung, fiel der mittlere pulmonalarterielle Druck um 7,3 mmHg von anfangs 27,4 mmHg, nach 24 stündiger Gabe um 7,5 mmHg von anfangs 27,5 mmHg (114). Vergleichbare Ergebnisse finden sich auch in der UPET-Studie. Hier fällt der mittlere pulmonalarterielle Druck innerhalb von 24 Stunden um 5,59 mmHg (112). Ein direkter Vergleich bleibt hier schwierig, auch weil es sich hier um eine sehr heterogene Patientengruppe handelte. Sie schloss LE aller Schweregrade ein. Man kann jedoch schlussfolgern, dass höhere Dosen wie bei 24stündiger Therapie mit Urokinase keinen weiteren Vorteil bringen.

Eine low-dose-Urokinase-Lyse senkt effizient den sPAP. Möglicherweise können höhere Dosen eine noch schnellere Wirkung erzielen wie Meyer et al. zeigte (160). Eine längere Laufdauer bei höherer Dosierung bringt keinen weiteren Vorteil wie im Urokinase-Streptokinase-Embolism-Trial gezeigt (114). Des Weiteren gibt diese Arbeit sowie auch die Arbeit von Sharifi et al. Hinweise darauf, dass eine Lyse einer Therapie mit Heparin oder einem OAK bezüglich der Senkung des sPAP überlegen sein könnte (106).

5.1.4.3 Trikuspidalklappeninsuffizienz

Auch eine TI ist nach Therapie rückläufig. In der Urokinase-Gruppe ist sie deutlicher rückläufig, jedoch bei niedrigen Patientenzahlen ohne Signifikanz.

5.1.5 Computertomographie

5.1.5.1 Qanadli-Score, prozentualer Verschluss und Regredienz

In dieser Arbeit wurde die CT genutzt, um den Behandlungserfolg bei low-dose-Urokinase-Lyse zu beurteilen und zusammen mit der klinischen Symptomatik die Therapiedauer festzulegen. Sie fand in der Regel am 2. oder 3. Tag nach Lysebeginn statt, vereinzelt auch erst am 4. oder 5. Tag. 2 Patienten erhielten erst später im stationären Verlauf am 9. und 18. Tag nach Therapieeinleitung eine erneute CT.

Der Qanadli-Score wurde genutzt, um das Ausmaß der LE zu objektivieren und vergleichbar zu machen. Anhand der schriftlichen Befunde wurden Punkte für die betroffenen Segmente und die vorhandene Perfusion vergeben. Vor Therapiebeginn lag kein Unterschied bezüglich der Schwere zwischen den Gruppen vor. In der Heparin-Gruppe erfolgte keine Verlaufskontrolle, weshalb eine Auswertung nur innerhalb der Urokinase-Gruppe erfolgte. Hier konnte der prozentuale Verschluss um 33,6% von 48,5 auf 32,2% gesenkt werden.

78,5% der Urokinase-Patienten hatten mindestens eine deutliche Regredienz, 100% hatten mindestens eine geringe Regredienz. Diese Beurteilung ist jedoch eine subjektive Beschreibung des beurteilenden Radiologen. Man kann vermuten, dass es einen Zusammenhang zwischen Lyselaufdauer und Thrombusregredienz gibt.

Ähnliche Ergebnisse bezüglich der Regredienz im CT finden sich auch in anderen low-dose-Urokinase Arbeiten wie der Studie von Zhao et al. Hier erfolgte nach 8 und 14 Tagen eine CT-Verlaufskontrolle. Moderat bis hoch effektiv gilt hier ein Rückgang des

pulmonalen Defekts von mindestens 25%. Nach 8 Tagen hatten hier 79,2% mindestens eine moderate Besserung, bei 20,8% blieb die Lyse ineffektiv (156). Bezüglich der Regredienz finden sich ähnliche Ergebnisse auch bei etwas geringerer Gesamtdosis und Therapiedauer.

Auch Wang et al. beurteilte die Verlaufs-CT nach diesen Gesichtspunkten. Er verwendete 2 unterschiedliche Urokinase-Schemata. Zum einen 20.000 U/kg über 2 Stunden und zum anderen 2200 U/kg/h über 12 Stunden. Auch in dieser Arbeit fanden sich vergleichbare Ergebnisse. 79,7% der 2-Stunden-Urokinase-Gruppe hatten nach 24 Stunden eine Besserung und 94,9% nach 14 Tagen. In der 12-Stunden-Urokinase-Gruppe hatten 71,4% eine Besserung nach 24 Stunden und 91,4% nach 14 Tagen (155). Hier zeigten sich ähnliche Ergebnisse trotz niedrigerer Gesamtdosis und kürzerer Therapiedauer.

In älteren Arbeiten, bevor eine CT zum Goldstandard in der Diagnostik der LE wurde, erfolgte in der Regel eine Angiographie um das Ausmaß zu beurteilen.

Goldhaber et al. führte 1992 ebenfalls eine Angiographie zur Verlaufskontrolle durch. Hier hatten nur 67% der Urokinase-Gruppe eine Besserung nach 2 Stunden Urokinase-Gabe (117). Trotz einer hohen Gesamtdosis Urokinase von 3 Mio. IE über 2 Stunden, trat hier der thrombolytische Effekt zumindest nicht unmittelbar nach Therapieende auf. Eine spätere Verlaufskontrolle nach 24 Stunden zeigte in den Lungenscans zumindest keinen Nachteil im Vergleich zu einer Therapie mit rtPA in Standarddosis. Eine erneute Angiographie fand im Verlauf nicht statt.

In der UPET-Studie, in der die Gabe der Standarddosis untersucht wurde, erhielten die Patienten nach 24 Stunden angiographische Verlaufskontrollen. Hier hatten nur 53% zumindest eine moderate Verbesserung (112). Damit lag die Effizienz in dieser Arbeit niedriger als man in dieser Dosierung erwarten würde.

In der Studie von Meyer et al. unter Urokinase-Standarddosierung erfolgten nach 12 bis 18 Stunden angiographische Kontrollen. Die Einstufung erfolgte anhand des Miller-Index (160). Einer Untersuchung von Qanadli et al., der den Miller- und Qanadli-Score verglich, haben diese beiden Scores eine hohe Korrelation. Im Durchschnitt fiel der prozentuale Verschluss im Qanadli-Score etwas niedriger aus als im Miller-Score (40). Die Scores

werden auf Grund ihrer hohen Korrelation an dieser Stelle miteinander verglichen. Unter der oben beschriebenen Urokinase-Therapie konnte Meyer et al. den Miller-Score um 30% senken, im Vergleich zu 24% in der Alteplase-Gruppe (160). Damit ist die Senkung nach 12 bis 18 Stunden unter Standarddosierung mit der einer low-dose-Urokinase-Lyse nach 2-3 Tagen vergleichbar.

In der UKEP-Studie 1987 wurden über einen Pulmonalkatheter 2 unterschiedliche Dosierungen verabreicht. Eine Gruppe erhielt die Standarddosierung. Diese wurde mit einer niedrigeren Dosierung in Kombination mit Heparin über einen längeren Zeitraum verabreicht. Eine Angiographie erfolgte 30-48 Stunden nach Therapiebeginn. Hier fand sich eine Besserung des Miller-Index von 26% bei niedrigerer Dosierung und 20% bei Standarddosierung (115). Diese Ergebnisse zeigten zum einen, dass niedrigere Dosen in Kombination mit Heparin ebenso effektiv sind wie die Standarddosierung. Zum anderen lieferten auch diese Dosierungen ähnliche Ergebnisse bezüglich der Thrombusauflösung so weit dies bei unterschiedlichen Untersuchungen und Untersuchungszeitpunkten beurteilbar ist.

In einer kleinen Studie von Petitpretz et al. von 1984 mit 14 Patienten mit schwerer LE erfolgte die Urokinase-Gabe lokal in den rechten Vorhof. Die Dosis betrug hier 15.000 IU/kg KG über 10 Minuten gefolgt von einer Heparin-Therapie. Die Gesamt-Dosis Urokinase betrug als bei einem Gewicht von 80kg 1.200.000 IE. Der Miller-Index wurde hier nach 12 Stunden um 34% gesenkt (161). Auch hier finden sich also bei einer niedrigeren Gesamtdosis schon früh nach Therapie ähnliche Ergebnisse wie nach 2-3 Tagen low-dose-Urokinase-Lyse.

Insgesamt sind die Ergebnisse bezüglich der Thrombusauflösung in der CT bzw. Angiographie sehr homogen unabhängig von Dosis und Therapiedauer. Das hier verwendete Schema bringt ähnliche Ergebnisse wie andere zum Teil niedrigere Dosierungen mit kürzerer Therapiedauer. Lediglich die UPET-Studie liefert im direkten Vergleich bei Standarddosierung etwas schlechtere Ergebnisse als man erwarten würde. Eine hohe Dosis Urokinase bringt zumindest nicht unmittelbar einen Vorteil. Unterschiedliche Untersuchungsmethoden, Scores und Untersuchungszeitpunkte erschweren jedoch einen Vergleich.

5.1.6 Laborwerte

5.1.6.1 Fibrinogen

Fibrinogen gilt als Hauptsubstrat der Gerinnung. Ein kritischer Grenzwert liegt zwischen 150-200 mg/dl und kann auf ein erhöhtes Blutungsrisiko hinweisen (162).

Der Fibrinogen-Wert sank unter low-dose-Urokinase-Lyse. Am stärksten sank er in dieser Arbeit innerhalb des 1. Tages nach Therapiebeginn von 461 auf 372mg/dl im Mittel. Dies entspricht 80% des Ausgangswertes. Auch am 2. Tag fiel er noch weiter auf 324 mg/dl und stieg am 3. Tag wieder leicht an auf 342 mg/dl.

In der Literatur findet man bei unterschiedlichen Urokinase-Dosierungen unterschiedliche Fibrinogen-Verläufe.

In der Studie von Zhang et al. wurde Fibrinogen nach Urokinasegabe erst nach 7 Tagen erneut kontrolliert und ausgewertet. Hier stieg der Wert nach Urokinasegabe über 2 Stunden im Verlauf sogar von anfangs 450 mg/dl auf 750 mg/dl an (157).

Bei Goldhaber et al. fiel das Fibrinogen nach Gabe von 3 Mio. IE innerhalb von 24 Stunden von 427 auf 267 mg/dl auf 62,5% des Ausgangswertes (117). Wie zu erwarten fiel es hier bei einer deutlich höheren Dosis stärker ab, unterschritt aber auch hier nicht den kritischen Grenzwert.

Unter Standarddosierung fiel das Fibrinogen noch stärker ab. Goldhaber et al. zeigte 1988 einen Fibrinogenabfall von 394 auf 236 mg/dl nach 24 Stunden. Dies entspricht einem Rückgang auf 59,9% des Ausgangswertes (116). Ähnlich ist es auch in der UKEP-Studie. Unter Standarddosis fiel Fibrinogen nach 12 Stunden auf 47%. In der Gruppe mit niedrigerer Dosierung über einen längeren Zeitraum sank Fibrinogen nach 24 Stunden auf 58% des Ausgangswertes (115). Ganz ähnliche Werte finden sich auch in der UPET-Studie. Hier fiel Fibrinogen von 515 auf 268 mg/dl auf 52% des Ursprungslevels nach 12 Stunden Therapie (112).

Im Urokinase-Streptokinase-Embolism-Trial fiel Fibrinogen 12 Stunden nach Infusion in der 12-Stunden-Urokinase-Gruppe von 610,8 auf 311,6 auf 51% und in der 24-Stunden-Urokinase-Gruppe von 598,6 auf 355 mg/dl auf 59% des Ausgangslevels. (114)

Nach der Dosierung von Petitpretz et al. fiel Fibrinogen innerhalb von 12 Stunden auf 59% (161).

Unter der in dieser Arbeit untersuchten low-dose-Urokinase-Lyse ist der Fibrinogenabfall am mildesten. Die Studien, die Fibrinogen unter Standarddosierung untersuchten, kommen zu homogenen Ergebnissen. Auch die Gabe von 3 Mio. IE über 2 Stunden zeigt nach 24 Stunden ähnliche Fibrinogen-Level wie die übliche Standarddosierung.

5.1.6.2 Hämoglobin

Der Hb-Wert wurde in dieser Arbeit als möglicher Hinweis auf eine Blutung erfasst. Er fiel zwar in beiden Gruppen am 1. Tag minimal ab, blieb dann aber stabil. Es fand sich kein Unterschied zwischen Urokinase- und Heparin-Therapie. Eine mögliche Ursache für das Sinken des Hb-Wertes könnte eine Infusionsgabe bei oder nach Aufnahme sein.

In der Literatur gibt es keine vergleichbaren Studien, die sich mit dem Hb-Wert unter Urokinase-Therapie bzw. Thrombolyse beschäftigen. Lediglich ein Abfall des Hämatokrit-Wertes wurde teilweise als möglicher Hinweis auf eine Blutung dokumentiert, jedoch nicht als Verlaufsparemeter erfasst. Daher ist ein weiterer Vergleich an dieser Stelle nicht möglich.

5.1.7 Outcome

5.1.7.1 Blutungen

Bei 5 Patienten traten im Zusammenhang mit der low-dose-Urokinase-Lyse leichte Blutungszeichen am 2. Tag nach Therapiebeginn auf. Dies entspricht 12,5% der Patienten. Es handelte sich lediglich um leichte Hämatome, Einblutungen, Nasenbluten oder Blutungen aus Venenzugängen. Wie oben bereits diskutiert, ist nicht sicher ob gleiche Symptome in der Heparin-Gruppe beobachtet und dokumentiert wurden. Sicher ist, dass es unter der Urokinase-Therapie zu keinerlei schweren oder intrakraniellen Blutungen kam.

Vergleicht man die Blutungsrate mit denen in anderen Arbeiten mit einer low-dose-Lyse wie in der Studie von Zhao et al., finden sich ähnliche Ergebnisse. Hier kam es unter intermittierender low-dose-Urokinase-Lyse bei 8,3% zu kleineren Blutungen. Intrakranielle Blutungen traten auch hier nicht auf (156).

In der Arbeit von Sharifi et al. traten unter low-dose-rtPA-Lyse keinerlei Blutungen auf. Auch in der Kontrollgruppe, die eine Antikoagulation erhielt, fanden sich keine Blutungskomplikationen (106).

Diese Ergebnisse zeigen, dass niedrigere Dosen eines Thrombolytikums, das Risiko einer Blutung reduzieren können.

In der Studie von Wang et al. war die Gesamtdosis Urokinase zwar in beiden Gruppen niedriger als in der vorliegenden Arbeit, aber die Gabe erfolgte über nur 2 bzw. 12 Stunden. Hier traten Blutungen bei 13,6% der Patienten mit 2-stündiger Urokinase-Therapie auf. 3,4% hatten Minor- und 10,2% Majorblutungen. Bei 14,3% der Patienten, die Urokinase über 12 Stunden erhielten, traten Blutungen auf. Bei 8,6% handelte es sich um Minor- und bei 5,7% um Majorblutungen. Zwischen den beiden hier verwendeten Dosierungen gibt es keinen Unterschied bezüglich des Blutungsrisikos (155). Bei ähnlich häufigen Minorblutungen traten hier im Gegensatz zu den low-dose-Dosierungen auch Majorblutungen auf.

Im Vergleich mit Arbeiten, in denen eine volle Dosis Thrombolytikum verabreicht wurden, scheint der Vorteil bezüglich der Sicherheit noch deutlicher.

In der PEITHO-Studie wurde Tenecteplase verabreicht. Darunter kam es im Vergleich zur Heparin-Gruppe vermehrt zu Majorblutungen und Apoplexen. 6,3% entwickelten extrakranielle Majorblutung, 32,6% kleine Blutungen. Diese Werte lagen deutlich höher als unter low-dose-Urokinase-Lyse (85).

Auch in der von Konstantinides et al. 1997 veröffentlichten multizentrischen Studie finden sich ähnliche Ergebnisse. Hier wurde an 719 hämodynamisch stabilen Patienten mit Major LE das Outcome nach Thrombolyse bzw. nach Heparin-Therapie untersucht. Hier traten unter einer thrombolytischen Therapie deutlich häufiger Majorblutungen auf. Unter Thrombolyse erlitten 21,9% Majorblutungen, in der Heparin-Gruppe 7,8% (163).

In älteren Arbeiten, in denen zur Diagnostik Angiographien durchgeführt wurden, lagen die Blutungsraten in noch höheren Bereichen.

In der Arbeit von Meyer et al. beispielsweise traten bei 62% der Patienten Blutungen auf. Betrachtet man aber nur die Patienten, die Blutungen unabhängig von interventionellen Punktionsstellen hatten, liegt die Rate nur noch bei 24%. In der Regel traten die

Blutungen auch hier innerhalb von 48 Stunden auf. Majorblutungen traten insgesamt bei 28% auf. Eine Aufschlüsselung, bei wie vielen es sich um Komplikationen an Punktionsstellen handelte, ist an dieser Stelle nicht möglich (160).

Ebenfalls erhöhte Blutungsraten traten in der UKEP-Studie auf. Hier hatten 24% bei niedrigerer Dosierung Blutungen, sowie 29% bei Standarddosierung. Es handelte sich jedoch nur bei 4,5% der ersten und bei 3,2% der zweiten Gruppe um schwere Blutungen (115).

Im Urokinase-Streptokinase-Embolism Trial wurden Blutungen vor allem in den ersten 24 Stunden beobachtet. Hier hatten 74,5% der 12-h-Urokinase-Gruppe Blutungen und 81,5% der 24-h-Urokinase-Gruppe. Bei dieser hohen Rate an Blutungen ist jedoch zu bemerken, dass es sich meist um Blutungen an Punktions- und Inzisionsstellen handelte (114). Auch in der UPET-Studie traten die Blutungen innerhalb der ersten 24 Stunden auf und auch hier meist aus Punktions- oder Inzisionsstellen. Hier hatten 45% der Patienten der Urokinase-Gruppe eine Blutung. In der Heparin-Vergleichsgruppe lag die Blutungsrate bei 27% (112).

Blutungsraten waren unter low-dose-Thrombolyse deutlich niedriger. Vor allem gefürchtete Majorblutungen sowie intrakranielle Blutungen konnten vermieden werden. In Arbeiten in denen eine Standarddosierung verabreicht wurde, fanden sich deutlich häufiger Blutungsereignisse, sowie häufiger Majorblutungen. Die Blutungsraten waren nur schwer mit denen in älteren Arbeiten zu vergleichen, da die invasive Diagnostik als Hauptursache für Blutungen die Häufigkeit ihres Auftretens stark erhöhte. Einheitlich findet sich in der Literatur, dass vor allem innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden mit einem erhöhten Blutungsrisiko zu rechnen ist.

5.1.7.2 Hämodynamische Dekompensation

In der vorliegenden Arbeit lagen keine signifikanten Unterschiede bezüglich Katecholamin-Gabe, Rescue-Lyse, Intubationsbedarf und Reanimation vor. In der Urokinase-Gruppe benötigten 2,5% eine mechanische Beatmung.

In der PEITHO-Studie, in der es sich ebenfalls um eine Patientengruppe mit intermediärem Risiko handelte, sind es 1,6%. Auch hier lag kein Unterschied zur Kontrollgruppe vor (85).

5.1.7.3 Mortalität und Rezidiv

In der Urokinase-Gruppe verstarb eine Patientin (2,5%) an den Folgen eines Rezidivs am 16. Tag nach Therapieeinleitung. In der Heparin-Gruppe verstarben 4 Patienten (8%), 2 davon an einem Rezidiv und 2 Patienten auf Grund der Gesamtsituation mit schweren Grunderkrankungen. Die Mortalitätsrate war somit in der Heparin-Gruppe etwas höher, blieb jedoch ohne statistische Signifikanz. Zu bedenken ist, dass es sich bei dieser Gruppe tendenziell um ältere und morbidere Patienten handelte.

Beachtet man bei der Diskussion nun, dass es sich um Patienten mit einem intermediären klinischen Risiko handelte, entspricht die Mortalität der Größenordnung der in der Literatur.

Sharifi et al. untersuchte als einer der wenigen den Effekt einer low-dose Thrombolyse bei Patienten mit moderater LE. Er nutzte dafür rtPA in einer niedrigeren Dosierung. Er konnte ebenfalls bezüglich der Mortalität und Rezidive einen positiven Trend zeigen, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die Gesamtmortalität lag in der Thrombolyse-Gruppe bei 1,6%, in der Kontrollgruppe bei 5%. Betrachtet man jedoch die Mortalität in Kombination mit einem Rezidiv, fand sich ein signifikanter Unterschied mit 1,6% in der Thrombolyse- und 10% in der Kontrollgruppe (106). Hier zeigte sich eine Tendenz zu weniger Rezidiven und einer geringeren Mortalität.

Grifoni et al. untersuchte in seiner prospektiven Arbeit unter anderem die Mortalität bei Patienten mit akuter LE, hämodynamischer Stabilität und RV-Dysfunktion unabhängig von der erfolgten Therapie. Die allgemeine Mortalität lag in dieser Patientengruppe bei 5%. Des Weiteren zeigte er, dass 10% dieser Patienten im Verlauf hämodynamisch dekomensieren (51).

Bei Zhao et al. kam es sogar innerhalb von 30 Tagen nach intermittierender low-dose-Urokinase-Thrombolyse bei intermediär-hohem Risiko zu keinerlei Rezidiven oder Todesfällen (156).

Chatterjee et al. zeigte in seiner Meta-Analyse, dass die Mortalität bei Patienten mit intermediärem Risiko durch eine Thrombolyse im Vergleich zur Antikoagulation gesenkt werden konnte. Die Mortalität lag in dieser Gruppe bei 1,39% (105) und somit in einem

ähnlich niedrigen Bereich wie in der vorliegenden Patientengruppe. Nur konnte in der vorliegenden Arbeit kein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber einer Heparin-Therapie gezeigt werden.

Im Gegensatz zu den beschriebenen Arbeiten stehen die Ergebnisse einer Meta-Analyse von Marti et al. zu systemischer Thrombolyse bei akuter LE unabhängig vom Schweregrad. Er zeigte, dass die Gesamt-Mortalität durch eine Thrombolyse zwar gesenkt werden kann. Dies war aber nicht mehr signifikant, wenn Studien mit Patienten mit einem hohen klinischen Risiko ausgeschlossen wurden (104).

Auch in der PEITHO-Studie fand sich kein deutlicher Vorteil einer Thrombolyse bezüglich der Mortalität. 30 Tage nach Thrombolyse sind 2,4% verstorben, in der Placebo-Gruppe sind es 3,2%. Meyer et al. konnte jedoch zeigen, dass die Therapie vor einer hämodynamischen Dekompensation schützen kann (85).

Zu den weiteren allgemeinen Thrombolyse-Studien gehört auch die Arbeit von Konstantinides et al. von 1997. Hier war die 30-Tage-Mortalität in der Thrombolyse-Gruppe mit 4,7% deutlich niedriger als in der Heparin-Gruppe mit 11,1%. Auch die Rezidivrate mit 7,7% war signifikant niedriger (163).

Betrachtet man andere Urokinase-Arbeiten wie die von Wang et al. ist auch hier die Mortalität niedrig. Sie lag bei 3,4% unter den Patienten, die Urokinase über 2 Stunden erhielten, und bei 1,4% unter den Patienten, die eine Urokinase-Therapie über 12 Stunden erhielten (155).

Unter Standarddosierung lag die Mortalität bei Meyer et al. bei Patienten mit massiver LE unter Urokinase-Therapie bei 3,4% (160). Bei Goldhaber et al. dagegen mit 8,7% etwas höher (116). In der UKEP-Studie verstarben innerhalb von 48 Stunden 6% der Therapiegruppe mit niedriger Dosierung und 5% in der Gruppe mit Standarddosierung (115).

Im Urokinase-Streptokinase-Embolic-Trial erlitt 1% der 12-Stunden-Urokinase-Gruppe und 7% der 24-Stunden-Urokinase-Gruppe ein Rezidiv. Die Mortalität lag bei 7% in der 12-Stunden-Gruppe und bei 9% in der 24-Stunden-Gruppe (114).

In der UPET-Studie hatten unter Urokinase-Standardtherapie 15% ein Rezidiv innerhalb von 2 Wochen, 7,3% verstarben. Auch in dieser Arbeit erfolgte der Vergleich mit einer alleinigen Heparin-Therapie. Rezidive traten hier bei 19% auf, 9% verstarben (112).

Die Mortalitäts- und die Rezidivraten waren im Allgemeinen niedrig und entsprechen den Häufigkeiten wie sie in der Literatur zu finden sind. Die Datenlage ist jedoch kontrovers. Eine Thrombolyse kann in der Mehrheit der Arbeiten einen Vorteil bezüglich Mortalität und Rezidiven gegenüber einer Heparin-Therapie oder Antikoagulation erzielen, teilweise handelt es sich jedoch nur um Trends ohne statistische Signifikanz. Es gibt jedoch auch Studien, die keinen Vorteil nachweisen können. Ältere Arbeiten haben eine etwas höhere Mortalitäts- und Rezidivrate.

5.1.7.4 Symptomatik im Verlauf

Bezüglich der Symptomatik bei Entlassung wurde in dieser Arbeit erneut die Einteilung in NYHA-Klassen genutzt. Hier fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Untersuchungsgruppen. Da die Einteilung im Nachhinein anhand von Entlassungsberichten, Pflegeberichten oder Visitendokumentationen erfolgte, war die Einteilung häufig nicht eindeutig.

In der Literatur finden sich keine Arbeiten, die sich mit Urokinase bei LE und mit NYHA-Klassen auseinandersetzen.

In der ersten großen Urokinase-Studie, der UPET-Studie, wurde die Symptomatik im stationären Verlauf erfasst. Vor Therapiebeginn gaben hier 82,8% der Urokinase-Gruppe Dyspnoe an. In der Heparin-Gruppe waren es 84,2. 6 Tage nach Therapiebeginn waren es noch 12,5% in der Urokinase- und 15,5% in der Heparin-Gruppe. Nach 14 Tagen litten noch 8,9% der Urokinase-Patienten und 13,8% der Heparin-Patienten unter Dyspnoe (112). Da es sich hier jedoch um subjektive Angaben ohne Quantifizierung handelt, ist ein Vergleich kaum möglich.

5.1.7.5 Liegedauer und Entlassungsart

Des Weiteren lag kein Unterschied hinsichtlich der Liegedauer oder Entlassungsart vor. Die Liegedauer betrug im Mittel 10,7 Tage in der Urokinase-Gruppe und 10,9 Tage in der Heparin-Gruppe.

In der Arbeit von Sharifi et al. lag die Liegedauer vor allem in der Thrombolyse-Gruppe in einem deutlich niedrigeren Bereich. Sie betrug im Mittel nur 2,2 Tage und war damit signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe mit 4,9 Tagen. Das könnte an der kurzen Therapiedauer von nur 2 Stunden liegen. Das Follow-up erfolgte teils ambulant (106).

5.2 Diskussion der Methodik

Die vorliegende Studie hat verschiedene limitierende Faktoren. Da es sich um eine retrospektive Analyse handelt, konnte die Datenerfassung ausschließlich nach Aktenlage erfolgen. Dies bedeutet, dass die klinischen Daten nur teilweise standardisiert erfasst wurden und man sich auf die Gewissenhaftigkeit des Dokumentierenden verlassen muss. Insbesondere die Werte für die Größe, das Gewicht und den BMI sowie Laborwerte wurden nicht regelmäßig dokumentiert und sind lückenhaft. Die Einteilung in die entsprechende NYHA-Klasse erfolgte meist erst im Nachhinein anhand der im Rettungsstellenschein, Visitenverlauf oder Entlassungsbrief dokumentierten Anamnese. Ebenso wurden der sPESI- und Qanadli-Score nicht standardmäßig während des stationären Verlaufs notiert und wurden erst im Nachhinein mit Hilfe der vorliegenden Daten und Befunde errechnet. Möglicherweise können Anamnesebefunde unvollständig sein, da sich nicht mehr nachvollziehen lässt, ob bei allen Patienten alles abgefragt wurde. Auch können Echokardiographie-Befunde variieren, da es zu untersucherabhängigen Schwankungen kommen kann. Auch hier wurde der sPAP nicht regelmäßig dokumentiert und ist lückenhaft. Des Weiteren gab es kein standardisiertes Untersuchungsschema, was bedeutet, dass die Erfassung von Vitalzeichen nicht immer zur gleichen Uhrzeit und Verlaufsuntersuchungen nicht immer nach einem festgelegten Zeitraum erfolgten. Dieses könnte möglicherweise Einfluss auf die Vergleichbarkeit haben.

Die Studie fand nicht verblindet statt. Zudem wurden Patienten der Urokinase-Gruppe die ersten Tage auf der ITS betreut und waren unter einer deutlich intensiveren Betreuung und Beobachtung als es auf Normalstation der Fall gewesen wäre. Unter low-dose-Urokinase-Lyse wurde vermutlich eher auch auf kleinere Blutungszeichen wie Hämatome geachtet als bei Patienten unter Heparin-Therapie auf der Normalstation. Laborverlaufskontrollen fanden in der Heparin-Gruppe deutlich unregelmäßiger statt. Auf

Grund der lückenhaften Verlaufslaborparameter war hier nicht bei allen Parametern ein Vergleich zur Urokinase-Gruppe möglich. Auch waren eine Echokardiographie oder CT als Verlaufskontrolle in der Heparin-Gruppe nicht üblich, weshalb auch hier bezüglich der Befunde kein Vergleich erfolgen konnte. Hier konnte nur ein Vergleich innerhalb der Urokinase-Gruppe vor und nach Therapie erfolgen.

6. Schlussfolgerung

Die low-dose-Urokinase-Lyse ist eine effiziente und sichere Alternative in der Behandlung einer akuten LE mit einem intermediären klinischen Risiko. Vitalzeichen stabilisieren sich zügiger, Gerinnsel und Zeichen einer RHB sind deutlich regredient bei allgemein sehr niedriger Blutungs- und Komplikationsrate im Vergleich zu einem etwas älteren Kollektiv mit Kontraindikationen zur Lyse.

Es kommt zu einer zügigen Verbesserung der SpO₂. Dieser Therapievorteil gegenüber den Heparin-behandelten Patienten setzt sich auch am 2. und 3. Tag nach Therapiebeginn fort. Ebenso normalisiert sich die HF unter low-dose-Urokinase-Lyse schneller als unter einer Heparin-Therapie. Am 1. Tag nach Therapiebeginn ist sie signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe. Ab dem 2. Tag nähern sich die Werte wieder an. Bezüglich der Stabilisierung der HF scheint das hier angewandte Schema ähnlich effektiv wie die Standarddosierung in vergleichbaren Studien.

In den echokardiographischen Verlaufskontrollen zeigt sich eine effiziente Senkung des sPAP und deutlich rückläufige RHB-Zeichen.

Computertomographische Verlaufskontrollen zeigen eine Thrombusregredienz unter low-dose-Urokinase und liefern ähnliche Ergebnisse wie andere Dosierungsschemata. 78,5% hatten mindestens eine deutliche Regredienz.

Blutungskomplikationen sind unter low-dose-Urokinase-Lyse selten, was diese retrospektive Analyse hier eindeutig zeigt. Vor allem gefürchtete Majorblutungen sowie intrakranielle Blutungen waren unter einer low-dose-Therapie im Vergleich zu einer Therapie mit höheren Dosen nicht aufgetreten.

Weitere Untersuchungen im Rahmen einer prospektiven Studie mit größeren Patientenzahlen und standardisierten Verlaufskontrolle wären nötig, um zu überprüfen, ob eine low-dose-Lyse mit Urokinase wirklich einen deutlichen therapeutischen Vorteil bringt, wie es sich hier in der retrospektiven Arbeit andeutet.

Der klinische Alltag zeigt jedoch immer wieder, dass eine Lyse-Therapie bei instabilen Patienten trotz des möglichen höheren Blutungsrisikos benötigt wird.

In dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiven ergab der Einsatz von Urokinase mit niedriger Dosis eine deutlich niedrigere Kurzzeit-Mortalität im Vergleich zum Referenzkollektiv ohne den Nachteil von einer Steigerung der signifikanten Blutungen zu verursachen.

Der Ansatz einer niedrigeren Urokinase-Dosis ist aufgrund dieser Erfahrung ein sinnvoller Ansatz für die Akuttherapie bei Patienten mit Lungenembolie.

7. Literaturverzeichnis

1. Gerlach H, Hach-Wunderle V, Konstantinides S, Noppeney T, Riess H, Schellong S, Wildberger JE, Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin. AWMF Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. 2015.
2. Herold G, und Mitarbeiter. Innere Medizin 2018. Kapitel Lungenembolie, Seite 840.
3. Rieger H, School W, Winter UJ, Albrecht D. Klinische Angiologie: Lungenembolie: Springer, Berlin, Heidelberg; 1998.
4. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, Hylek EM, Kakkar A, Konstantinides SV, McCumber M, Ozaki Y, Wendelboe A, Weitz JI, ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(11):2363-71.
5. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res.* 2016;118(9):1340-7.
6. Yusuf HR, Tsai J, Atrash HK, Boulet S, Grosse SD, (CDC) CfDCaP. Venous thromboembolism in adult hospitalizations - United States, 2007-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(22):401-4.
7. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007;98(4):756-64.
8. Reissig A, Kroegel C. Therapeutic approaches to acute pulmonary embolism. *Internist (Berl).* 2004;45(5):540-8.
9. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest.* 1995;108(4):978-81.
10. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M. 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.
11. Herold G. und Mitarbeiter, Innere Medizin 2018. Kapitel: Tiefe Venenthrombose der unteren Extremität, S. 826.

12. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Áinle FN, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J.* 2019;54(3).
13. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol.* 1971;28(3):288-94.
14. 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.
15. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJ, Vonk-Noordegraaf A. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(7):750-7.
16. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart.* 2011;97(6):473-8.
17. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation.* 2011;124(24):2716-24.
18. Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW, Haghi D, Kaminski WE, Neumaier M, Schoenberg SO, Fink C. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J.* 2012;39(4):919-26.
19. 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.
20. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ.* 2011;1(3):365-76.

21. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O'Neil BJ, Thompson JR, Hiestand B, Briese BA, Pendleton RC, Miller CD, Kline JA. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):700-6.
22. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allescica G, Pistolesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(3):864-71.
23. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;129(12):997-1005.
24. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest*. 2002;122(4):1440-56.
25. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I22-30.
26. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006;144(3):165-71.
27. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, Wells PS, Buller HR, Christopher study investigators. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2008;99(1):229-34.
28. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2008;168(19):2131-6.
29. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, van Houten AA, Hofstee HM, Klok FA, ten Cate H, Ullmann EF, Büller HR, Kamphuisen PW, Huisman MV, Prometheus Study Group. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;154(11):709-18.
30. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8(5):957-70.

31. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M, Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-69, 69a-69k.
32. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med*. 2000;109(5):357-61.
33. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, van Delden JJ, Moons KG, Reitsma JB. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f2492.
34. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuysen A, Rutschmann OT, Sanchez O, Jaffrelot M, Trinh-Duc A, Le Gall C, Moustafa F, Principe A, Van Houten AA, Ten Wolde M, Douma RA, Hazelaar G, Erkens PM, Van Kralingen KW, Grootenboers MJ, Durian MF, Cheung YW, Meyer G, Bounameaux H, Huisman MV, Kamphuisen PW, Le Gal G. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*. 2014;311(11):1117-24.
35. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology*. 2003;227(2):455-60.
36. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, Remy-Jardin M. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology*. 2001;219(3):629-36.
37. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, Pleasance S, Le Gal G. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost*. 2010;8(8):1716-22.

38. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KV, Popovich J, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK, PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2006;354(22):2317-27.
39. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. When a test is too good: how CT pulmonary angiograms find pulmonary emboli that do not need to be found. *BMJ*. 2013;347:f3368.
40. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurolle B, Oliva VL, Barré O, Bruckert F, Dubourg O, Lacombe P. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176(6):1415-20.
41. Mastora I, Remy-Jardin M, Masson P, Galland E, Delannoy V, Bauchart JJ, Remy J. Severity of acute pulmonary embolism: evaluation of a new spiral CT angiographic score in correlation with echocardiographic data. *Eur Radiol*. 2003;13(1):29-35.
42. Meinel FG, Nance JW, Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P, Goldhaber SZ, Bamberg F. Predictive Value of Computed Tomography in Acute Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Med*. 2015;128(7):747-59.e2.
43. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, Barré O, Bruckert F, Joseph T, Mignon F, Vieillard-Baron A, Dubourg O, Lacombe P. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology*. 2000;217(2):447-55.
44. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*. 1990;263(20):2753-9.
45. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology*. 1999;210(3):689-91.
46. Diffin DC, Leyendecker JR, Johnson SP, Zucker RJ, Grebe PJ. Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;171(4):1085-9.

47. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, Vreim CE, Terrin ML. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1992;85(2):462-8.
48. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, Meyer G, Chatellier G. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(5):743-50.
49. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Jablonski KA, Leeper KV, Naidich DP, Sak DJ, Sostman HD, Tapson VF, Weg JG, Woodard PK, PIOPED III (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis III) Investigators. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*. 2010;152(7):434-43, W142-3.
50. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ*. 2005;331(7511):259.
51. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation*. 2000;101(24):2817-22.
52. Torbicki A, Kurzyzna M, Ciurzynski M, Pruszczyk P, Pacho R, Kuch-Wocial A, Szulc M. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J*. 1999;13(3):616-21.
53. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, Noto A. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2003;21(3):180-3.
54. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdończyk O, Kozłowska M, Kostrubiec M, Ciurzyński M, Palczewski P, Grudzka K, Krupa M, Koć M, Pruszczyk P. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(9):907-13.
55. Lualdi JC, Goldhaber SZ. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *Am Heart J*. 1995;130(6):1276-82.

56. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart*. 1997;77(4):346-9.
57. Kurzyńska M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, Oniszk K, Kuca P, Tomkowski W, Burakowski J, Wawrzyńska L. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 2002;90(5):507-11.
58. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Czurzyński M, Kurnicka K, Dzikowska-Diduch O, Palczewski P, Wyzgal A. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(6):553-60.
59. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15(2):R103.
60. Wacker P, Wacker R, Kreft H-U. Akute Lungenembolie: Der echokardiografische Rechtsherzscore ist nicht nur Prädiktor der Krankenhaussterblichkeit, sondern auch Prädiktor der 6-Monats-Sterblichkeit. *Intensivmedizin*. 2004;41:270.
61. Wacker P, Wacker R, Kreft H-U. Akute Lungenembolie: Die meisten Patienten weisen für die Diagnosestellung charakteristische Symptome auf. Ein Algorithmus für die Krankenhausnotaufnahme bzw. den Patient-Arzt-Primärkontakt wird vorgeschlagen. *Intensivmedizin*. 2004;41:283.
62. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;128(3):243; author reply 4-5.
63. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 1998;129(12):1044-9.
64. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Rutschmann O, Nonent M, Cornuz J, Thys F, Le Manach CP, Revel MP, Poletti PA, Meyer G, Mottier D, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A. 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.

65. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, Bounameaux H. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost.* 2006;95(6):963-6.
66. Da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combescure C, Le Gal G, Perrier A. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2016;14(9):1765-72.
67. Harjola VP, Mebazaa A, Čelutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, Crespo-Leiro MG, Falk V, Filippatos G, Gibbs S, Leite-Moreira A, Lassus J, Masip J, Mueller C, Mullens W, Naeije R, Nordegraaf AV, Parissis J, Riley JP, Ristic A, Rosano G, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sztrymf B, Vieillard-Baron A, Yilmaz MB, Konstantinides S. 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.
68. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J.* 2008;29(12):1569-77.
69. Aviram G, Soikher E, Bendet A, Shmueli H, Ziv-Baran T, Amitai Y, Friedensohn L, Berliner S, Meilik A, Topilsky Y. Prediction of Mortality in Pulmonary Embolism Based on Left Atrial Volume Measured on CT Pulmonary Angiography. *Chest.* 2016;149(3):667-75.
70. Aviram G, Sirota-Cohen C, Steinvil A, Keren G, Banai S, Sosna J, Berliner S, Rogowski O. Automated volumetric analysis of four cardiac chambers in pulmonary embolism: a novel technology for fast risk stratification. *Thromb Haemost.* 2012;108(2):384-93.
71. Kang DK, Thilo C, Schoepf UJ, Barraza JM, Nance JW, Bastarrika G, Abro JA, Ravenel JG, Costello P, Goldhaber SZ. CT signs of right ventricular dysfunction: prognostic role in acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(8):841-9.
72. Bach AG, Nansalmaa B, Kranz J, Taute BM, Wienke A, Schramm D, Surov A. CT pulmonary angiography findings that predict 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Eur J Radiol.* 2015;84(2):332-7.

73. Aviram G, Cohen D, Steinvil A, Shmueli H, Keren G, Banai S, Berliner S, Rogowski O. Significance of reflux of contrast medium into the inferior vena cava on computerized tomographic pulmonary angiogram. *Am J Cardiol.* 2012;109(3):432-7.
74. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2007;116(4):427-33.
75. Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Socci F, Bartolucci M, Bartolini M, Grifoni S. 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.
76. Kostrubiec M, Pływaczewska M, Jiménez D, Lankeit M, Ciurzynski M, Konstantinides S, Pruszczyk P. The Prognostic Value of Renal Function in Acute Pulmonary Embolism-A Multi-Centre Cohort Study. *Thromb Haemost.* 2019;119(1):140-8.
77. Zhou XY, Chen HL, Ni SS. Hyponatremia and short-term prognosis of patients with acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;227:251-6.
78. Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Cornuz J, Meyer G, Perrier A, Righini M, Aujesky D. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2008;100(5):943-8.
79. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(8):1041-6.
80. 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.
81. 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.
82. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD, RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2010;170(15):1383-9.

83. Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2011;9(10):2115-7.
84. Sam A, Sánchez D, Gómez V, Wagner C, Kopečna D, Zamarro C, Moores L, Aujesky D, Yusen R, Jiménez Castro D. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2011;37(4):762-6.
85. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galiè N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV, PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1402-11.
86. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2019;40(11):902-10.
87. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, Masotti L, Pruszczyk P, Casazza F, Vanni S, Nitti C, Kamphuisen P, Vedovati MC, De Natale MG, Konstantinides S. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J.* 2016;48(3):780-6.
88. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbüchel H, ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330-93.
89. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI, AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799-808.

90. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A, EINSTEIN–PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287-97.
91. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, Echenberg D, Fayad T, Farand P. 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.
92. 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.
93. Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med*. 2009;122(10):919-30.
94. 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.
95. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1993;119(9):874-81.
96. 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.
97. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12(3):320-8.
98. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira da Silva AM, Come PC, Lee RT, Parker JA. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993;341(8844):507-11.

99. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, Zonzin P, Zanuttini D, Barbaresi F. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(3):520-6.
100. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, Diercks DB, Klinger JR, Hernandez J. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2014;12(4):459-68.
101. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, Balsemin F, Campanini M, Ghirarduzzi A, Casazza F, TIPES Study Group. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2010;125(3):e82-6.
102. 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.
103. Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, Caulfield F, Schiele F, Bernard Y, Bassand JP. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest.* 2006;129(4):1043-50.
104. Marti C, John G, Konstantinides S, Combescure C, Sanchez O, Lankeit M, Meyer G, Perrier A. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2015;36(10):605-14.
105. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, Kumbhani DJ, Mukherjee D, Jaff MR, Giri J. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA.* 2014;311(23):2414-21.
106. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M, Investigators M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol.* 2013;111(2):273-7.
107. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, Dai H, Huang K, Lu W, Zhang Z, Cheng X, Shen YH, China Venous Thromboembolism (VTE) Study Group. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest.* 2010;137(2):254-62.

108. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, Becattini C, Bertolotti L, Beyer-Westendorf J, Bouvaist H, Couturaud F, Dellas C, Duerschmied D, Empen K, Ferrari E, Galiè N, Jiménez D, Kostrubiec M, Kozak M, Kupatt C, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Palazzini M, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Sanchez O, Schellong S, Sobkowicz B, Meyer G. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(12):1536-44.
109. Hick C. Intensivkurs Physiologie / Christian Hick ; Astrid Hick. 6., überarb. Aufl. ed. Hick A, editor. München: München : Elsevier, Urban & Fischer; 2009. X, 420 S. Seite 26-32 ; Ill., graph. Darst. P
110. Brandes R, Lang F, Schmidt RF. Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie. Berlin, Heidelberg: Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 1057 S., Seite 303.
111. Harrison TR. Harrisons Innere Medizin. 19. Auflage in Zusammenarbeit mit der Charité ed. Auflage, editor: ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft; 2016. 4542 p., Seite 924.
112. Urokinase pulmonary embolism trial. Phase 1 results: a cooperative study. *JAMA.* 1970;214(12):2163-72.
113. Fletcher AP, Alkjaersig N, Sherry S, Genton E, Hirsh J, Bachmann F. The development of Urokinase as a thrombolytic agent. Maintenance of a sustained thrombolytic state in man by its intravenous infusion. *J Lab Clin Med.* 1965;65:713-31.
114. Urokinase-streptokinase embolism trial. Phase 2 results. A cooperative study. *JAMA.* 1974;229(12):1606-13.
115. The UKEP study: multicentre clinical trial on two local regimens of urokinase in massive pulmonary embolism. The UKEP Study Research Group. *Eur Heart J.* 1987;8(1):2-10.
116. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, Markis J, Sharma GV, Dawley D, Nagel JS, Meyerovitz M, Kim D, Vaughan DE. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet.* 1988;2(8606):293-8.

117. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit JA, Elliott CG, Friedenbergr WR, Heiselman DE, Wilson DB, Parker JA, Bennett D, Feldstein ML. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism: a randomized controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(1):24-30.
118. Dudzinski DM, Piazza G. Multidisciplinary Pulmonary Embolism Response Teams. *Circulation.* 2016;133(1):98-103.
119. Jia Z, Wu A, Tam M, Spain J, McKinney JM, Wang W. Caval Penetration by Inferior Vena Cava Filters: A Systematic Literature Review of Clinical Significance and Management. *Circulation.* 2015;132(10):944-52.
120. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdiér AL, Furber A, Revel MP, Howarth N, Davido A, Bounameaux H. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2005;352(17):1760-8.
121. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH, Kruip MJ, Kwakkel-van Erp JM, Leebeek FW, Nijkeuter M, Prins MH, Sohne M, Tick LW, Christopher Study Investigators. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA.* 2006;295(2):172-9.
122. Kline JA, Webb WB, Jones AE, Hernandez-Nino J. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. *Ann Emerg Med.* 2004;44(5):490-502.
123. Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ, ICOPER Study Group. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(12):2245-51.
124. Koć M, Kostrubiec M, Elikowski W, Meneveau N, Lankeit M, Grifoni S, Kuch-Wocial A, Petris A, Zaborska B, Stefanović BS, Hugues T, Torbicki A, Konstantinides S, Pruszczyk P, RiHTER Investigators. Outcome of patients with right heart thrombi: the Right Heart Thrombi European Registry. *Eur Respir J.* 2016;47(3):869-75.
125. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol.* 2005;99(3):381-8.

126. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest*. 2005;127(3):1051-3.
127. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose P, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2004;164(22):2483-7.
128. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008;29(18):2276-315.
129. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost*. 2011;9(8):1500-7.
130. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jegou P, Duhamel E, Provost K, dit Sollier CB, Presles E, Castellant P, Parent F, Salaun PY, Bressollette L, Nonent M, Lorillon P, Girard P, Lacut K, Guégan M, Bosson JL, Laporte S, Leroyer C, Décousus H, Meyer G, Mottier D, PADIS-PE Investigators. Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(1):31-40.
131. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, Imberti D, Poggio R, Ageno W, Pogliani E, Porro F, Zonzin P, Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med*. 2003;139(1):19-25.
132. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ*. 2007;334(7595):674.
133. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, Turpie AG, Green D, Ginsberg JS, Wells P, MacKinnon B, Julian JA. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1999;340(12):901-7.

134. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärffars G, Nicol P, Loogna E, Svensson E, Ljungberg B, Walter H. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1995;332(25):1661-5.
135. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139(11):893-900.
136. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2014;48(5):565-75.
137. den Exter PL, van Es J, Kroft LJ, Erkens PM, Douma RA, Mos IC, Jonkers G, Hovens MM, Durian MF, ten Cate H, Beenen LF, Kamphuisen PW, Huisman MV, Prometheus Follow-Up Investigators. Thromboembolic resolution assessed by CT pulmonary angiography after treatment for acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost.* 2015;114(1):26-34.
138. Simonneau G, Hoeper MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2017;49(2).
139. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT, Huisman MV, Klok FA. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J.* 2017;49(2).
140. Klok FA, van der Hulle T, den Exter PL, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides S. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Rev.* 2014;28(6):221-6.
141. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prevalence and potential determinants of exertional dyspnea after acute pulmonary embolism. *Respir Med.* 2010;104(11):1744-9.
142. Kline JA, Steuerwald MT, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism: frequency of persistent or subsequent elevation in estimated pulmonary artery pressure. *Chest.* 2009;136(5):1202-10.

143. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, Ageno W. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest*. 2006;130(1):172-5.
144. Sanchez O, Helley D, Couchon S, Roux A, Delaval A, Trinquart L, Collignon MA, Fischer AM. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost*. 2010;8(6):1248-55.
145. Stevinson BG, Hernandez-Nino J, Rose G, Kline JA. Echocardiographic and functional cardiopulmonary problems 6 months after first-time pulmonary embolism in previously healthy patients. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2517-24.
146. Meneveau N, Ider O, Seronde MF, Chopard R, Davani S, Bernard Y, Schiele F. Long-term prognostic value of residual pulmonary vascular obstruction at discharge in patients with intermediate- to high-risk pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2013;34(9):693-701.
147. Kahn SR, Hirsch AM, Akaberi A, Hernandez P, Anderson DR, Wells PS, Rodger MA, Solymoss S, Kovacs MJ, Rudski L, Shimony A, Dennie C, Rush C, Geerts WH, Aaron SD, Granton JT. Functional and Exercise Limitations After a First Episode of Pulmonary Embolism: Results of the ELOPE Prospective Cohort Study. *Chest*. 2017;151(5):1058-68.
148. Kahn SR, Akaberi A, Granton JT, Anderson DR, Wells PS, Rodger MA, Solymoss S, Kovacs MJ, Rudski L, Shimony A, Dennie C, Rush C, Hernandez P, Aaron SD, Hirsch AM. Quality of Life, Dyspnea, and Functional Exercise Capacity Following a First Episode of Pulmonary Embolism: Results of the ELOPE Cohort Study. *Am J Med*. 2017;130(8):990.e9-.e21.
149. Albaghdadi MS, Dudzinski DM, Giordano N, Kabrhel C, Ghoshhajra B, Jaff MR, Weinberg I, Baggish A. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients Following Massive and Submassive Pulmonary Embolism. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(5).
150. Konstantinides SV, Barco S, Rosenkranz S, Lankeit M, Held M, Gerhardt F, Bruch L, Ewert R, Faehling M, Freise J, Ghofrani HA, Grünig E, Halank M, Heydenreich N, Hoeper MM, Leuchte HH, Mayer E, Meyer FJ, Neurohr C, Opitz C, Pinto A, Seyfarth HJ, Wachter R, Zäpf B, Wilkens H, Binder H, Wild PS. Late outcomes after acute pulmonary embolism: rationale and design of FOCUS, a prospective observational multicenter cohort study. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;42(4):600-9.
151. Schneeweis C. Erfolgreiche Behandlung: Langzeit-Lyse bei Lungenembolie mit Rechtsherzbelastungszeichen. *Cardio News*. 2011;14:7-8.

152. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, Olschewski M, Just H, Kasper W. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1998;82(8):966-70.
153. Fasullo S, Scalzo S, Maringhini G, Ganci F, Cannizzaro S, Basile I, Cangemi D, Terrazzino G, Parrinello G, Sarullo FM, Baglini R, Paterna S, Di Pasquale P. Six-month echocardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: comparison of thrombolysis with heparin. *Am J Med Sci.* 2011;341(1):33-9.
154. Verstraete M, Miller GA, Bounameaux H, Charbonnier B, Colle JP, Lecorf G, Marbet GA, Mombaerts P, Olsson CG. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation.* 1988;77(2):353-60.
155. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Yuan Y, Cheng Z, Liang L, Dai H, Huang K, Lu W, Zhang Z, Cheng X, Shen YH, China Venous Thromboembolism Study Group. Efficacy and safety of 2-hour urokinase regime in acute pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *Respir Res.* 2009;10:128.
156. Zhao T, Ni J, Hu X, Wang Y, Du X. The Efficacy and Safety of Intermittent Low-Dose Urokinase Thrombolysis for the Treatment of Senile Acute Intermediate-High-Risk Pulmonary Embolism: A Pilot Trial. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(7):1067-72.
157. Zhang Y, Sun T, He B, Wang L. Thrombolytic therapy with urokinase for pulmonary embolism in patients with stable hemodynamics. *Med Sci Monit.* 2007;13(1):CR20-3.
158. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation.* 2012;125(17):2092-9.
159. Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107(23 Suppl 1):I9-16.
160. Meyer G, Sors H, Charbonnier B, Kasper W, Bassand JP, Kerr IH, Lesaffre E, Vanhove P, Verstraete M. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(2):239-45.

161. Petitpretz P, Simmoneau G, Cerrina J, Musset D, Dreyfus M, Vandebroek MD, Duroux P. Effects of a single bolus of urokinase in patients with life-threatening pulmonary emboli: a descriptive trial. *Circulation*. 1984;70(5):861-6.
162. Fries D, Bachler M, Hermann M. Fibrinogen (FI). *Transfusionsassoziierte Pharmakotherapie*. 2015;171-184. Published 2015 Dec 12. doi:10.1007/978-3-662-47258-3_4
163. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, Rauber K, Iversen S, Redecker M, Kienast J, Just H, Kasper W. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation*. 1997;96(3):882-8.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ramona Epple, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Effizienz und In-Hospital-Sicherheit einer low-dose-Urokinase-Lyse bei der Behandlung der Lungenembolie“ / „Efficacy and In-Hospital-Safety of a Low-Dose-Urokinase-Lysis in the Treatment of Pulmonary Embolism“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich hier ganz besonders bei meinem Betreuer Prof. Dr. Kristof Graf bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Ich danke dir, dass du immer an mich geglaubt, mich motiviert und unterstützt hast. Du hattest immer ein offenes Ohr und ich bin dir für alles unglaublich dankbar.

Des Weiteren möchte ich mich bei den Kollegen im Jüdischen Krankenhaus bedanken, die mir mit Rat und Tat bei allen Problemen zur Seite standen. Ein ganz besonderer Dank geht hierbei an Lidia, die mich bei der Bestellung und Lagerung der Akten aus dem Archiv unterstützt hat. Außerdem möchte ich Dr. Lucas und Dr. Halbritter danken, die mich immer wieder motiviert haben, nicht aufzugeben und mir gute Denkanstöße gegeben haben. Als hervorragende Mediziner sind mir beide ebenso wie Prof. Dr. Graf große Vorbilder.

Auch möchte ich mich bei Frau Julia Stein aus dem DHZB bedanken, die mich bei der Datenauswertung und Statistik unterstützt hat, sowie bei Herrn Dr. Thore Dietrich, der mich ebenfalls bei Fragen und Problemen beraten hat.

Danken möchte außerdem meinen Freunden und meiner Familie. Ein ganz besonderer Dank geht an Marco, der sehr geduldig mit mir so lange an den Grafiken gearbeitet und gefeilt hat bis sie meinen Ansprüchen und Vorstellungen entsprachen. Gundmar danke ich sehr, dass er mir bei jedem Excel- und Word-Problem zur Seite stand.

Außerdem möchte ich meinem Mann danken für seine Unterstützung, seinen Ansporn und seine Hartnäckigkeit. Danke, dass du meine Dissertation nie aus den Augen verloren hast, mich immer daran erinnert hast, einen Plan zu haben wie es weitergeht und mich nicht hast aufgeben lassen. Ohne dich hätte ich diese Arbeit vermutlich nicht zu Ende gebracht.

Ein ganz besonderer Dank geht an meine Mama, die mein Leben lang an mich geglaubt hat und mir mit Ihrer Liebe und Unterstützung bei allen Vorhaben den Rücken gestärkt hat. Ohne dich hätte ich das alles nicht geschafft.

Bescheinigung Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Epple, Ramona
Emailadresse: ramona.epple@charite.de
Matrikelnummer: 217616
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. Kristof Graf
Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Innere Medizin,
Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin, Jüdisches
Krankenhaus Berlin

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass *Frau Ramona Epple* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 15.01.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Die Arbeit entspricht den gängigen Anforderungen der Statistik an eine medizinische Dissertation.
- Bitte explizit schreiben, dass alle Auswertungen explorativ zu bewerten sind und die p-Werte entsprechend keinen konfirmatorischen Charakter haben und deshalb keine Adjustierung für multiples Testen vorgenommen wurde.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 19.07.22

Name des Beraters/ der Beraterin: Anna Pöhlmann

[Redacted signature area]

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

