

Aus dem
CharitéCentrum für Herz-, Kreislauf- und Gefäßmedizin
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Karl Stangl

Habilitationsschrift

Untersuchungen zur Risikostratifizierung bei akuter

Lungenembolie

zur Erlangung der Lehrbefähigung

für das Fach Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Matthias Ebner

Eingereicht: Juni 2021

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Stephan Rosenkranz

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Marius M. Hoeper

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	3
Einleitung	4
1. <i>Epidemiologie</i>	4
2. <i>Pathophysiologie</i>	5
3. <i>Risikoadaptiertes Management von Patienten mit Lungenembolie</i>	6
3.1. Hochrisiko-Lungenembolie	6
3.2. Nicht-Hochrisiko-Lungenembolie	7
3.2.1. Lungenembolie mit niedrigem Komplikationsrisiko	9
3.2.2. Lungenembolie mit intermediärem Komplikationsrisiko	9
3.2.3. Prognostische Bedeutung von Biomarkern bei intermediärem Komplikationsrisiko	10
4. <i>Zielsetzung der Arbeit</i>	12
Eigene Arbeiten	13
1. <i>Temporal trends in management and outcome of pulmonary embolism: a single-centre experience</i>	13
2. <i>High-sensitivity troponin I for risk stratification in normotensive pulmonary embolism</i>	26
3. <i>Venous lactate improves the prediction of in-hospital adverse outcomes in normotensive pulmonary embolism</i>	38
4. <i>Atrial fibrillation is frequent but does not affect risk stratification in pulmonary embolism</i>	46
5. <i>Outcome of patients with different clinical presentations of high-risk pulmonary embolism</i>	62
Diskussion	73
Zusammenfassung	83
Literaturangaben	85
Danksagung	96
Erklärung	98

Abkürzungen

CDC	Center for Disease Control
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CTPA	Computertomographische Pulmonalisangiographie
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
H-FABP	Heart-type fatty acid-binding protein
hsTnI	Hochsensitives Troponin I
hsTnT	Hochsensitives Troponin T
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	International Classification of Diseases
KI	Konfidenzintervall
LE	Lungenembolie
NOAC	Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen
NT-proBNP	N-terminales pro-Brain natriuretisches Peptid
OR	Odds Ratio
PERGO	Pulmonary Embolism Registry Göttingen
PESI	Pulmonary Embolism Severity Index
RV	Rechter Ventrikel
sPESI	Simplifizierter Pulmonary Embolism Severity Index
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VA-ECMO	Veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung
VHF	Vorhofflimmern
VTE	Venöse Thromboembolie
WHO	World Health Organization

Einleitung

1. Epidemiologie

Die akute Lungenembolie (LE) stellt gemeinsam mit der tiefen Beinvenenthrombose die häufigste Manifestation einer venösen Thromboembolie (VTE) dar.¹ Anhand der Daten epidemiologischer Untersuchungen wird für das Krankheitsbild der VTE eine jährliche Inzidenz zwischen 79 und 269 pro 100.000 Einwohner angenommen.^{2, 3} Dabei besteht eine starke Assoziation zwischen Inzidenz und Lebensalter: In einer Untersuchung des amerikanischen *Center for Disease Control* (CDC) entwickelten pro Jahr 1.134 von 100.000 Personen mit einem Alter über 80 Jahren eine VTE.⁴ Dies entspricht einer Verachtfachung gegenüber der in der Altersgruppe zwischen 40-49 Jahren beobachteten Inzidenz.⁴ Etwa in einem Drittel der Fälle tritt eine VTE in Form einer LE auf.⁵ In Deutschland lag die jährliche Inzidenz der LE in einer auf Daten des Statistischen Bundesamtes basierenden Untersuchung im Zeitraum zwischen 2005 und 2015 bei 98 pro 100.000 Einwohnern.⁶

Die LE ist mit einer hohen Mortalität und Morbidität verbunden und stellt eine der häufigsten kardiovaskulären Todesursachen dar.^{1, 2, 7} Eine kürzlich veröffentlichte Analyse der Mortalitätsstatistik der *World Health Organization* (WHO) berichtet von 38.929 LE-assoziierten Todesfällen pro Jahr in 41 europäischen und zentralasiatischen Staaten mit einer kumulativen Population von 651.000.000 Einwohnern.⁸ Die aus diesen Zahlen ableitbare jährlichen Mortalitätsrate von 7 pro 100.000 Einwohner ist vergleichbar mit der durch Pneumonien und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) bedingten Mortalität (6 - 8 bzw. 11 - 15 pro 100.000 Einwohner).⁸ Epidemiologische Modellierungen gehen jedoch davon aus, dass die tatsächliche Rate an Todesfällen deutlich höher liegen könnte. So wurde anhand eines epidemiologischen Modells prognostiziert, dass sich pro Jahr mehr als 370.000 LE-bedingte Todesfälle in 6 Staaten der Europäischen Union mit einer Gesamtpopulation von 454.000.000 Einwohnern ereignen.⁷ Die Autoren nehmen dabei an, dass nur bei 7% der betroffenen Patienten die Diagnose einer LE vor dem Versterben korrekt gestellt wird.⁷

2. Pathophysiologie

Bei einer LE kommt es zum Verschluss von Pulmonalarterien durch embolisierte Thromben, die häufig dem Stromgebiet der tiefen Beinvenen entstammen.⁹ Für die akuten Komplikationen spielt dabei die durch den Verschluss der Pulmonalarterien hervorgerufene Einschränkung des Gasaustausches (Ventilations/Perfusions-Mismatch) gegenüber den hämodynamischen Konsequenzen eine untergeordnete Rolle.¹ Bestimmend hierfür ist die akute Druckbelastung des rechten Ventrikels (RV) durch einen Anstieg des pulmonalarteriellen Gefäßwiderstands.¹ Eine relevante Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks wird dabei beobachtet, wenn der thrombotische Verschluss mehr als 30-50% des pulmonalarteriellen Gefäßbettes betrifft.^{10, 11} Der damit einhergehende Anstieg der rechtsventrikulären Nachlast führt zu einer Dilatation des RV und in weiterer Folge kompensatorisch zu einer erhöhten Kontraktilität (Frank-Starling Mechanismus).¹ Aufgrund der dünnwandigen Myokardstruktur ist der RV jedoch bei zuvor Herzgesunden nicht in der Lage einen akuten Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Drucks auf mehr als 40 mmHg zu kompensieren.¹

Überschreitet die Druckbelastung die Kompensationsmöglichkeit des progredient dilatierenden RV, kommt es durch die Zunahme der rechtsventrikulären Wandspannung zu einer Kompromittierung der Koronarperfusion. Diese resultiert in einer ischämischen Schädigung des rechtsventrikulären Myokards.¹² Zudem führt die Dilatation des RV zu einer verschlechterten diastolischen Füllung des linken Ventrikels (interventricular dependence).^{12, 13} Die ischämiebedingte Abnahme der RV-Kontraktilität sowie die verschlechterte Füllung des linken Ventrikels wirken additiv und führen in Summe zu einer Reduktion des Herzzeitvolumens (HZV). Das Auftreten eines kardiogenen Schocks (synonym dazu wird auch der Begriff des obstruktiven Schocks verwendet) als schwerste Ausprägung der dargestellten Veränderungen ist maßgeblich für das akute Mortalitätsrisiko im Rahmen einer LE verantwortlich.¹

3. Risikoadaptiertes Management von Patienten mit Lungenembolie

Der klinische Schweregrad der LE ist stark variabel und reicht von asymptomatischen Verläufen bis zur fulminanten Schocksymptomatik. Dies geht mit einer heterogenen Prognose für eine frühe Mortalität einher, die je nach Vorliegen von Risikofaktoren von weniger als 1% bis über 20% variiert.¹⁴ Unabhängig vom klinischen Schweregrad sollte bei allen Patienten mit LE eine therapeutische Antikoagulation für mindestens drei Monate durchgeführt werden.¹ Darüber hinaus ist die Erfassung des individuellen Risikos für Komplikationen und frühe Mortalität bereits bei Stellung der Verdachtsdiagnose Grundlage des weiteren diagnostischen und therapeutischen Managements. Grundlegend ist hierfür die Unterscheidung zwischen Patienten mit hämodynamischer Instabilität (Hochrisiko-LE) und hämodynamisch stabilen Patienten (Nicht-Hochrisiko-LE).¹

3.1. Hochrisiko-Lungenembolie

Die 2019 veröffentlichte Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) definiert die Hochrisiko-LE durch das Vorliegen von hämodynamischer Instabilität.¹ Als diagnostisches Kriterium gilt das Auftreten eines der folgenden klinischen Zustandsbilder im Rahmen einer akuten LE: (1) Kreislaufstillstand, (2) Obstruktiver Schock (Endorganhypoperfusion in Kombination mit einem systolischen Blutdruck von <90 mmHg) oder (3) Persistierende Hypotonie (systolischer Blutdruck <90 mmHg oder für >15 Minuten anhaltender Blutdruckabfall ≥ 40 mmHg oder Vasopressorpflichtigkeit trotz adäquatem Volumenstatus und fehlendem Vorliegen einer alternativen auslösenden Ursache).¹ Patienten mit hämodynamischer Instabilität zeichnen sich durch ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko aus: So wurde in einer Analyse von 906 Patienten mit LE aus drei prospektiven europäischen Kohorten bei Vorliegen von hämodynamischer Instabilität eine 30-Tage Mortalitätsrate von 22% beschrieben, während nur 5% der hämodynamisch stabilen Patienten im gleichen Zeitraum verstarben.¹⁴ Eine ältere Übersichtsarbeit berichtet sogar über eine Mortalität von 64% bei Vorliegen eines kardiogenen Schocks.¹⁵ Ein ähnliches Ergebnis erbrachte auch eine Analyse der Daten des deutschen Statistischen Bundesamtes, in der die Krankenhausmortalität von LE-Patienten mit hämodynamischer Instabilität 77% betrug.⁶

Aufgrund dieses hohen Mortalitätsrisikos wird das Vorliegen einer Hochrisiko-LE als akut lebensbedrohlicher Zustand angesehen.¹⁶ Der bildgebende Nachweis eines Perfusionsdefektes in den Pulmonalarterien mittels computertomographischer Pulmonalisangiographie (CTPA) oder einer Ventilations/Perfusions-Szintigraphie ist deshalb bei Hochrisikopatienten nicht zwingend notwendig; das Vorliegen einer akuten Rechtsherzbelastung in der transthorakalen Echokardiographie (TTE) gilt als ausreichend zur Diagnosestellung.¹

Therapeutisch wird zusätzlich zur umgehenden Einleitung einer therapeutischen Antikoagulation die Durchführung einer Reperfusionstherapie empfohlen.¹ Hierzu stellt die systemische Thrombolyse weiterhin den therapeutischen Standard dar. Die hohe Wirksamkeit der systemischen Thrombolyse zur Reduktion des frühen Mortalitätsrisikos konnte kürzlich basierend auf den Daten von 885.806 in Deutschland stationär behandelten LE-Patienten bestätigt werden.⁶ In der gleichen Analyse zeigte sich allerdings auch, dass nur bei knapp 25% der Patienten mit hämodynamischer Instabilität eine thrombolytische Therapie durchgeführt wurde.⁶ Eine ähnlich niedrige Rate (30%) wurde auch aus den USA basierend auf nationalen Versorgungsdaten für den Zeitraum zwischen 1999 und 2008 berichtet.¹⁷ Bei Vorliegen von Kontraindikationen für eine systemische Thrombolysetherapie stellen neben der chirurgischen Embolektomie (Trendelenburg-Operation) vermehrt auch katheterbasierte Verfahren zur lokalen Thrombolyse oder Thrombektomie eine therapeutische Alternative dar.¹ Zur Therapie des RV-Versagens gewinnt neben den konventionellen intensivmedizinischen Techniken die überbrückende hämodynamische Stabilisierung mittels veno-arterieller extrakorporaler Membranoxygenierung (VA-ECMO) zunehmend an Bedeutung.¹⁸

3.2. Nicht-Hochrisiko-Lungenembolie

Auch wenn bei hämodynamisch stabilen Patienten das frühe Mortalitätsrisiko insgesamt geringer ausfällt als bei Patienten mit Hochrisiko-LE, finden sich innerhalb dieser Gruppe relevante prognostische Unterschiede. Das Risiko für frühe Mortalität oder LE-bedingte Komplikationen variiert hier zwischen <1% und 15%.^{14, 19} Aus diesem Grund wird in aktuellen Leitlinien eine weiterführende Risikostratifizierung in dieser Patientengruppe empfohlen.¹ Ziel dieser Risikostratifizierung ist es einerseits Patienten mit einem sehr geringen Risiko für

LE-bedingte Komplikationen zu identifizieren, die einer ambulanten Versorgung zugeführt werden können.^{20, 21} Andererseits sollen Patienten frühzeitig erkannt werden, die sich zwar zum Zeitpunkt der LE Diagnose in einem hämodynamisch kompensierten Zustand befinden (also die Kriterien einer Hochrisiko-LE nicht erfüllen), aber dennoch ein hohes Risiko aufweisen im weiteren Verlauf eine hämodynamische Instabilität zu entwickeln. Für diese Patientengruppe besteht die Empfehlung eine intensivierete Überwachung auf einer Monitoring- oder Intensivstation durchzuführen, um im Falle einer sekundären Verschlechterung eine frühzeitige Notfall-Reperfusionstherapie einleiten zu können.¹ Der hierzu in der aktuellen ESC Leitlinie empfohlene Algorithmus (**Tabelle 1**) zur Risikostratifizierung bei Nicht-Hochrisiko-LE basiert auf dem Vorliegen von bildgebenden Zeichen einer Rechtsherzbelastung, laborchemischen Parametern einer Myokardschädigung (erhöhtes kardiales Troponin) und dem klinischen Komplikationsrisiko, das mittels validierter Scores (Pulmonary Embolism Severity Index [PESI]²² oder simplifizierter PESI [sPESI]²³) erfasst wird.¹

Tabelle 1 Risikostratifizierung bei akuter Lungenembolie

Frühe Mortalität		Risikofaktoren			
		Hämodynamik	(s)PESI ^a	Rechtsherzbelastung	Myokardiale Ischämie
Hohes Risiko		instabil	(+) ^b	+	(+) ^b
Nicht-hohes Risiko	Intermediär-hoch	stabil	+	+	+
	Intermediär-niedrig		(+) ^c	Maximal eines positiv	
	Niedrig		-	-	-

Tabelle adaptiert nach Konstantinides et al. 2020¹

^a erhöhtes Risiko: PESI Klasse 3–5 oder sPESI ≥ 1

^b bei Vorliegen von hämodynamischer Instabilität und Zeichen der akuten Rechtsherzbelastung gilt eine Hochrisiko-LE als gesichert, eine weitere Risikostratifizierung mittels (s)PESI oder myokardialer Ischämie marker ist nicht notwendig

^c auch bei Niedrig-Risiko Konstellation im (s)PESI sollte bei bildgebendem Nachweis einer Rechtsherzbelastung oder erhöhtem Troponinspiegel ein intermediäres Risiko für frühe Mortalität angenommen werden

Abkürzungen: (s)PESI, (simplified) Pulmonary Embolism Severity Index; LE, Lungenembolie.

3.2.1. Lungenembolie mit niedrigem Komplikationsrisiko

Klinische Risikoscores, wie der oben genannte (s)PESI oder die Hestia Kriterien²⁰ bilden die Grundlage für eine Klassifizierung in die Niedrig-Risiko Gruppe.¹ Basierend auf den Ergebnissen verschiedener Register- und Managementstudien wird bei Patienten mit niedrigem Komplikationsrisiko anhand der genannten Scores von einem frühen Mortalitätsrisiko von maximal einem Prozent ausgegangen.^{20, 23-25} Dass jedoch die Ergebnisse klinischer Risikoscores nicht isoliert betrachtet werden sollten, zeigte eine Metaanalyse von 22 Studien mit insgesamt 3.295 LE-Patienten, bei denen basierend auf sPESI, PESI oder den Hestia Kriterien ein niedriges Komplikationsrisiko vorlag.²⁴ In dieser Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass Patienten, die trotz einer Niedrig-Risiko Konstellation in den untersuchten Scores den bildgebenden Nachweis einer Rechtsherzbelastung oder ein erhöhtes kardiales Troponin aufwiesen, ein erhöhtes Risiko hatten innerhalb der ersten 30 Tage nach LE zu versterben.²⁴ Aus diesem Grund wird empfohlen bei solchen Patienten ein intermediäres Komplikationsrisiko anzunehmen.¹

Liegt eine Niedrig-Risiko LE vor, sollte bei Fehlen von klinisch relevanten Komorbiditäten und unter Sicherstellung der ambulanten Weiterführung einer Antikoagulation eine frühzeitige Entlassung erwogen werden.¹ Diese Empfehlung basiert wesentlich auf den Ergebnissen der *Home Treatment of Patients with Low-Risk Pulmonary Embolism With the Oral Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban* (HoT-PE) Studie, die untersuchte, ob bei niedrigem Komplikationsrisiko anhand der modifizierten Hestia Kriterien und fehlenden Zeichen einer Rechtsherzbelastung eine frühe ambulante Therapie (Entlassung aus dem Krankenhaus nach ≤ 48 Stunden) bei gleichzeitiger Einleitung einer oralen Antikoagulation mit Rivaroxaban sicher durchgeführt werden kann.²¹ Die Studie wurde nach einer Interimsanalyse vorzeitig beendet, da nach Einschluss von 525 Patienten nur bei 0,6% innerhalb von drei Monaten ein VTE Rezidiv beobachtet wurde und kein Studienpatient an einer LE verstarb.²¹

3.2.2. Lungenembolie mit intermediärem Komplikationsrisiko

Bei Vorliegen einer erhöhten Risikoklasse gemäß des (s)PESI oder Nachweis von klinischen oder laborchemischen Zeichen einer Rechtsherzbelastung besteht ein intermediäres Komplikationsrisiko.¹ Wenn die Rechtsherzbelastung in nur einer Modalität nachgewiesen

werden kann, ist von einem intermediär-niedrigen Risiko für frühe Mortalität auszugehen. Liegen sowohl bildgebende als auch laborchemische Zeichen einer RV-Belastung vor, werden die Patienten der intermediär-hohen Risikogruppe zugeordnet (**Tabelle 1**).

Weitgehende Einigkeit besteht darüber, dass LE-Patienten mit einem intermediären Komplikationsrisiko stationär aufgenommen werden sollten und Patienten mit intermediär-hohem Risiko intensiviertes Monitoring benötigen um eine sekundäre Verschlechterung des hämodynamischen Zustandes frühzeitig zu erkennen.¹ Eine routinemäßige Therapie mit systemischer Thrombolyse wird aufgrund der Ergebnisse der *Pulmonary Embolism Thrombolysis* (PEITHO) Studie nicht empfohlen.²⁶ In dieser randomisierten Doppelblindstudie wurde bei 1.005 Patienten mit akuter LE und bildgebendem Nachweis einer RV-Dysfunktion sowie erhöhtem Troponinspiegel die Effektivität einer thrombolytischen Therapie mit Tenecteplase (plus Antikoagulation mit Heparin) im Vergleich zur Standardbehandlung (nur Antikoagulation mit Heparin) untersucht. Es zeigte sich, dass es in der mit Thrombolyse therapierten Gruppe seltener zu einem Versterben oder einer hämodynamischen Dekompensation innerhalb von 7 Tagen nach dem Akutereignis kam (2,6% vs. 5,6%, Odds Ratio [OR] 0,44; 95% Konfidenzintervall [KI] 0,23-0,87; p=0,02). Jedoch wurden diese positiven Effekte durch eine erhöhte Rate an Schlaganfällen (2,4% vs. 0,2%; p=0,003) und schweren extrakraniellen Blutungsereignissen (6,3% vs. 1,2%, p<0,001) in der Therapiegruppe aufgehoben.²⁶ Auch in einer Langzeituntersuchung der Studienteilnehmer über einen medianen Zeitraum von 38 Monaten konnten zwischen den beiden Therapiegruppen keine Unterschiede hinsichtlich Mortalität, der Häufigkeit von persistierender Dyspnoe und dem Auftreten einer chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) festgestellt werden.²⁷

3.2.3. Prognostische Bedeutung von Biomarkern bei intermediärem Komplikationsrisiko

Auch wenn die beschriebene Datenlage eine routinemäßige systemische Thrombolyse bei Patienten mit intermediärem Risikoprofil aufgrund der erhöhten Rate von Blutungskomplikationen nicht unterstützt, ist hervorzuheben, dass auch in der PEITHO Studie ein relevanter Anteil der Patienten in der Kontrollgruppe (5,0%) eine hämodynamische Dekompensation innerhalb von 7 Tagen nach Diagnose der LE entwickelten.²⁶ Um diese Patienten frühzeitig besser identifizieren zu können, wurde in den letzten Jahren der

prädiktive Wert unterschiedlicher Biomarker²⁸⁻³⁵ und Algorithmen^{19, 36-38} zur Risikostratifizierung von Patienten mit intermediärem Risiko untersucht.

Unter den Biomarkern, die auf einen Myokardschaden hinweisen, stellt das kardiale Troponin T mit einem Grenzwert von 14 pg/ml bei Verwendung eines hochsensitiven Assays den aktuell am besten validierten Parameter dar.^{39, 40} Für andere kardiale Troponine, wie das Troponin I, wurde bislang eine ähnliche prognostische Bedeutung angenommen, klar definierte Grenzwerte zur Risikostratifizierung bei LE waren bislang allerdings nur unzureichend untersucht.⁴¹ Auch für das Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP), das ähnlich wie Troponin bei myokardialer Zellschädigung in den Blutstrom eingeschwemmt wird, konnte eine prognostische Bedeutung bei akuter LE festgestellt werden.^{28, 29, 42} Ebenso zeigte sich, dass erhöhte Spiegel von Biomarkern der kardialen Volumenbelastung, wie das N-terminale pro Brain natriuretische Peptid (NT-proBNP; LE-spezifischer Grenzwert 600 pg/ml), mit einem erhöhten Komplikationsrisiko einhergehen.³⁰

Andere Studien belegen, dass Biomarker, die entweder eine Verminderung des Herzzeitvolumens oder eine verminderte periphere Gewebsperfusion anzeigen, ebenso zur Vorhersage des Komplikationsrisikos bei akuter LE geeignet sind. Einer dieser Biomarker ist Copeptin, ein Surrogatparameter für die Ausschüttung des Hormons Vasopressin, das bei Hypotonie, vermindertem Herzzeitvolumen und Stress freigesetzt wird.⁴³ Die prognostische Relevanz erhöhter Copeptinspiegel (≥ 24 pmol/l) zur Vorhersage von Komplikationen bei akuter LE konnte in einer retrospektiven Studie gezeigt und in einer gepoolten Analyse von drei europäischen Kohorten validiert werden.^{31, 32} Eine Reihe von Studien untersuchte die prognostische Bedeutung von Laktat, einen Biomarker für unzureichende Gewebsperfusion. Eine Assoziation zwischen arteriellen Laktatspiegeln über 2 mmol/l und dem Auftreten von Komplikationen und Mortalität nach LE konnte in einer retrospektiven³³ und zwei prospektiven Studien^{34, 35} festgestellt werden. Hervorzuheben ist dabei, dass diese Untersuchungen auf arteriellen Laktatspiegeln basieren, während Daten zur Interpretation des klinisch deutlich leichter bestimmbareren venösen Laktatspiegels bislang fehlten.

4. Zielsetzung der Arbeit

Wenngleich in den vergangenen zwei Dekaden umfangreiche neue Erkenntnisse in der risikoadaptierten Therapie der LE erlangt wurden, gibt es bislang nur lückenhafte Daten über die Auswirkungen dieser Neuerungen auf das therapeutische Management und Outcome von Patienten mit akuter LE im klinischen Alltag. In der vorliegenden Arbeit soll deshalb anhand der Daten eines großen monozentrischen Registers untersucht werden, wie sich Häufigkeit, Therapie und Komplikationsrate der akuten LE im zeitlichen Verlauf entwickelt haben.

Trotz der dargestellten wissenschaftlichen Fortschritte ist die optimale Strategie zur Risikostratifizierung von Patienten mit LE weiterhin umstritten. Die vorliegende Arbeit evaluiert deshalb den prognostischen Stellenwert von hochsensitivem Troponin I (hsTnI) und venösem Laktat zur Risikostratifizierung bei akuter LE. Zudem wird untersucht, ob das Vorliegen eines Vorhofflimmerns (VHF) die prognostische Aussagekraft etablierter Biomarker beeinflusst oder an sich einen Risikofaktor für einen komplikativen Verlauf darstellt. Darüber hinaus wird vor dem Hintergrund der überarbeiteten ESC Definition der Hochrisiko-LE überprüft, ob die von dieser Definition erfassten Patientengruppen tatsächlich mit einem ähnlichen klinischen Outcome assoziiert sind.

Eigene Arbeiten

1. Temporal trends in management and outcome of pulmonary embolism: a single-centre experience

Ebner M, Kresoja KP, Keller K, Hobohm L, Rogge NIJ, Hasenfuß G, Pieske B, Konstantinides SV, Lankeit M

Clinical Research in Cardiology 2020; 109: 67-77. DOI: 10.1007/s00392-019-01489-9.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben genannten Arbeit:

“Background: Real-world data on the impact of advances in risk-adjusted management on the outcome of patients with pulmonary embolism (PE) are limited.

Methods: To investigate temporal trends in treatment, in-hospital adverse outcomes and 1-year mortality, we analysed data from 605 patients [median age, 70 years (IQR 56–77) years, 53% female] consecutively enrolled in a single-centre registry between 09/2008 and 08/2016.

Results: Over the 8-year period, more patients were classified to lower risk classes according to the European Society of Cardiology (ESC) 2014 guideline algorithm while the number of high-risk patients with out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) increased. Although patients with OHCA had an exceptionally high in-hospital mortality rate of 59.3%, the rate of PE-related in-hospital adverse outcomes (12.2%) in the overall patient cohort remained stable over time. The rate of reperfusion treatment was 9.6% and tended to increase in high-risk patients. We observed a decrease in the median duration of in-hospital stay from 10 (IQR 6–14) to 7 (IQR 4–15) days, an increase of patients discharged early from 2.1 to 12.2% and an increase in the use of non-vitamin K-dependent oral anticoagulants (NOACs) from 12.6 to 57.2% in the last 2 years (09/2014–08/2016) compared to first 6 years (09/2008–08/2014). The 1-year mortality rate (16.9%) remained stable throughout the study period.

Conclusion: In-hospital adverse outcomes and 1-year mortality remained stable despite more patients with OHCA, shorter in-hospital stays, more patients discharged early and a more frequent NOAC use.”

In dieser Arbeit untersuchten die Autoren anhand der Daten eines prospektiven monozentrischen Registers zeitliche Entwicklungen im therapeutischen Management sowie der Komplikations- und Mortalitätsraten von 605 Patienten mit akuter LE, die über einen

Zeitraum von 8 Jahren an einem deutschen Universitätsklinikum behandelt wurden. Die Analyse zeigte, dass sich Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (NOAC) als neue Optionen zur oralen Antikoagulation rasch als Therapiestandard zur Behandlung von Patienten mit LE etablierten. Gleichzeitig konnte eine Reduktion der medianen Aufenthaltsdauer im Krankenhaus um 30% und ein deutlicher Anstieg der Rate an frühen Krankenhausentlassungen nach <48 Stunden beobachtet werden. Während insgesamt der Anteil von LE mit niedrigerem Komplikationsrisiko zunahm, kam es gleichzeitig zu einer steigenden Zahl von Patienten mit Hoch-Risiko LE, die unter dem Leitsymptom eines Kreislaufstillstands aufgenommen wurden und eine besonders schlechte Prognose aufwiesen. Reperfusionstherapien, meist in der Form von systemischer Thrombolyse, kamen bei 60% der Patienten mit Hochrisiko-LE zur Anwendung. Insgesamt blieb die Komplikations- und Mortalitätsrate während des Untersuchungszeitraums stabil.

Clinical Research in Cardiology 2020; 109: 67-77.

<https://doi.org/10.1007/s00392-019-01489-9>.

Temporal trends in management and outcome of pulmonary embolism: a single-centre experience

Ebner M, Kresoja KP, Keller K, Hobohm L, Rogge NIJ, Hasenfuß G, Pieske B, Konstantinides SV, Lankeit M

2. High-sensitivity troponin I for risk stratification in normotensive pulmonary embolism

Ebner M, Guddat N, Keller K, Merten MC, Lerchbaumer MH, Hasenfuß G, Konstantinides SV, Lankeit M

European Respiratory Journal Open Research 2020; 6:00625-2020. DOI: 10.1183/23120541.00625-2020.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben genannten Arbeit:

“While numerous studies have confirmed the prognostic role of high-sensitivity troponin T (hsTnT) in pulmonary embolism (PE), high-sensitivity troponin I (hsTnI) is inappropriately studied. This study aimed to investigate the prognostic relevance of hsTnI in normotensive PE, establish the optimal cut-off value for risk stratification and to compare the prognostic performances of hsTnI and hsTnT.

Based on data from 459 consecutive PE patients enrolled in a single-centre registry, receiver operating characteristic analysis was used to identify an optimal hsTnI cut-off value for prediction of in-hospital adverse outcomes (PE-related death, cardiopulmonary resuscitation or vasopressor treatment) and all-cause mortality.

Patients who suffered an in-hospital adverse outcome (4.8%) had higher hsTnI concentrations compared with those with a favourable clinical course (57 (interquartile range (IQR) 22–197) versus 15 (IQR 10–86) $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$, $p=0.03$). A hsTnI cut-off value of 16 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ provided optimal prognostic performance and predicted in-hospital adverse outcomes (OR 6.5, 95% CI 1.9–22.4) and all-cause mortality (OR 3.7, 95% CI 1.0–13.3). Between female and male patients, no relevant differences in hsTnI concentrations (17 (IQR 10–97) versus 17 (IQR 10–92) $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$, $p=0.79$) or optimised cut-off values were observed. Risk stratification according to the 2019 European Society of Cardiology algorithm revealed no differences if calculated based on either hsTnI or hsTnT ($p=0.68$).

Our findings confirm the prognostic role of hsTnI in normotensive PE. HsTnI concentrations $>16 \text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ predicted in-hospital adverse outcome and all-cause mortality; sex-specific cut-off values do not seem necessary. Importantly, our results suggest that hsTnI and hsTnT can be used interchangeably for risk stratification.”

In dieser Arbeit etablierten die Autoren einen krankheitsspezifischen Grenzwert zur Verwendung von hsTnI zur Risikostratifizierung bei akuter LE. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von geschlechtsspezifischen Grenzwerten nicht notwendig ist und dass

sich hsTnI und das etablierte hochsensitive Troponin T (hsTnT) nicht in ihrem prognostischen Vorhersagewert unterscheiden.

European Respiratory Journal Open Research 2020; 6:00625-2020.

<https://doi.org/10.1183/23120541.00625-2020>.

High-sensitivity troponin I for risk stratification in normotensive pulmonary embolism

Ebner M, Guddat N, Keller K, Merten MC, Lerchbaumer MH, Hasenfuß G, Konstantinides SV,
Lankeit M

3. Venous lactate improves the prediction of in-hospital adverse outcomes in normotensive pulmonary embolism

Ebner M, Pagel CF, Sentler C, Harjola VP, Bueno H, Lerchbaumer MH, Stangl K, Pieske B, Hasenfuß G, Konstantinides SV, Lankeit M

European Journal of Internal Medicine 2021; 86:25-31. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.01.021.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben genannten Arbeit:

“Background: Arterial lactate is an established risk marker in patients with pulmonary embolism (PE). However, its clinical applicability is limited by the need of an arterial puncture. In contrast, venous lactate can easily be measured from blood samples obtained via routine peripheral venepuncture.

Methods: We investigated the prognostic value of venous lactate with regard to in-hospital adverse outcomes and mortality in 419 consecutive PE patients enrolled in a single-center registry between 09/2008 and 09/2017.

Results: An optimised venous lactate cut-off value of 3.3 mmol/l predicted both, in-hospital adverse outcome (OR 11.0 [95% CI 4.6–26.3]) and all-cause mortality (OR 3.8 [95%CI 1.3–11.3]). The established cut-off value for arterial lactate (2.0 mmol/l) and the upper limit of normal for venous lactate (2.3 mmol/l) had lower prognostic value for adverse outcomes (OR 3.6 [95% CI 1.5–8.7] and 5.7 [95% CI 2.4–13.6], respectively) and did not predict mortality. If added to the 2019 European Society of Cardiology (ESC) algorithm, venous lactate <2.3 mmol/l was associated with a high negative predictive value (0.99 [95% CI 0.97–1.00]) for adverse outcomes in intermediate-low-risk patients, whereas levels ≥ 3.3 mmol/l predicted adverse outcomes in the intermediate-high-risk group (OR 5.2 [95% CI 1.8–15.0]).

Conclusion: Venous lactate above the upper limit of normal was associated with increased risk for adverse outcomes and an optimised cut-off value of 3.3 mmol/l predicted adverse outcome and mortality. Adding venous lactate to the 2019 ESC algorithm may improve risk stratification. Importantly, the established cut-off value for arterial lactate has limited specificity in venous samples and should not be used.”

In dieser Arbeit konnten die Autoren zeigen, dass der venöse Laktatspiegel prognostische Bedeutung bei Patienten mit akuter LE hat und zur Risikostratifizierung verwendet werden kann.

European Journal of Internal Medicine 2021; 86:25-31.

<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.01.021>.

Venous lactate improves the prediction of in-hospital adverse outcomes in normotensive pulmonary embolism

Ebner M, Pagel CF, Sentler C, Harjola VP, Bueno H, Lerchbaumer MH, Stangl K, Pieske B, Hasenfuß G, Konstantinides SV, Lankeit M

4. Atrial fibrillation is frequent but does not affect risk stratification in pulmonary embolism

Ebner M*, Rogge NIJ*, Pawani AS, Sentler C, Lerchbaumer MH, Pieske B, Konstantinides SV, Hasenfuß G, Wachter R, Lankeit M

Journal of Internal Medicine 2020; 287(1):100-13. DOI: 10.1111/joim.12985.

* geteilte Erstautorenschaft

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben genannten Arbeit:

“Background: *Although prior studies indicate a high prevalence of atrial fibrillation (AF) in patients with pulmonary embolism (PE), the exact prevalence and prognostic impact are unknown.*

Methods: *We aimed to investigate the prevalence, risk factors and prognostic impact of AF on risk stratification, in-hospital adverse outcomes and mortality in 528 consecutive PE patients enrolled in a single-centre registry between 09/2008 and 09/2017.*

Results: *Overall, 52 patients (9.8%) had known AF and 57 (10.8%) presented with AF on admission; of those, 34 (59.6%) were newly diagnosed with AF. Compared to patients with no AF, overt hyperthyroidism was associated with newly diagnosed AF (OR 7.89 [2.99–20.86]), whilst cardiovascular risk comorbidities were more frequently observed in patients with known AF. Patients with AF on admission had more comorbidities, presented more frequently with tachycardia and elevated cardiac biomarkers and were hence stratified to higher risk classes. However, AF on admission had no impact on in-hospital adverse outcome (8.3%) and in-hospital mortality (4.5%). In multivariate logistic regression analyses corrected for AF on admission, NT-proBNP and troponin elevation as well as higher risk classes in risk assessment models remained independent predictors of an in-hospital adverse outcome.*

Conclusion: *Atrial fibrillation is a frequent finding in PE, affecting more than 10% of patients. However, AF was not associated with a higher risk of in-hospital adverse outcomes and did not affect the prognostic performance of risk assessment strategies. Thus, our data support the use of risk stratification tools for patients with acute PE irrespective of the heart rhythm on admission.”*

In dieser Arbeit untersuchten die Autoren die prognostische Bedeutung von VHF bei Patienten mit akuter LE. Es konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes weder mit dem Vorliegen von VHF zum Zeitpunkt der Diagnosestellung noch mit dem Vorliegen eines paroxysmalen VHF in der Vorgeschichte

assoziiert ist. Zudem legen die Ergebnisse multivariabler logistischer Regressionsanalysen nahe, dass etablierte prognostische Parameter wie Tachykardie und Rechtsherzbelastung unabhängig vom Vorliegen eines VHF zur Risikostratifizierung verwendet werden können.

Journal of Internal Medicine 2020; 287(1):100-13.

<https://doi.org/10.1111/joim.12985>.

Atrial fibrillation is frequent but does not affect risk stratification in pulmonary embolism

Ebner M*, Rogge NIJ*, Pawani AS, Sentler C, Lerchbaumer MH, Pieske B, Konstantinides SV,
Hasenfuß G, Wachter R, Lankeit M

* geteilte Erstautorenschaft

5. Outcome of patients with different clinical presentations of high-risk pulmonary embolism

Ebner M, Pagel CF, Sentler C, Harjola VP, Bueno H, Lerchbaumer MH, Hasenfuß G, Eckardt KU, Konstantinides SV, Lankeit M

European Heart Journal Acute Cardiovascular Care 2021. DOI:10.1093/ehjacc/zuab038.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der oben genannten Arbeit:

“Background: *The 2019 European Society of Cardiology (ESC) guidelines provide a revised definition of high-risk pulmonary embolism (PE) encompassing three clinical presentations: Cardiac arrest, obstructive shock and persistent hypotension. This study investigated the prognostic implications of this new definition.*

Methods: *Data from 784 consecutive PE patients prospectively enrolled in a single-centre registry were analysed. Study outcomes include an in-hospital adverse outcome (PE-related death or cardiopulmonary resuscitation) and in-hospital all-cause mortality.*

Results: *Overall, 86 patients (11.0%) presented with high-risk PE and more often had an adverse outcome (43.0%) compared to intermediate-high-risk patients (6.1%; $p < 0.001$). Patients with cardiac arrest had the highest rate of an in-hospital adverse outcome (78.4%) and mortality (59.5%; both $p < 0.001$ compared to intermediate-high-risk patients). Obstructive shock and persistent hypotension had similar rates of adverse outcomes (15.8% and 18.2%, respectively; $p = 0.46$), but only obstructive shock was associated with an increased all-cause mortality risk. Use of an optimised venous lactate cut-off value (3.8 mmol/l) to diagnose obstructive shock allowed differentiation of adverse outcome risk between patients with shock (21.4%) and persistent hypotension (9.5%), resulting in a net reclassification improvement (0.24 ± 0.08 ; $p = 0.002$).*

Conclusion: *The revised ESC 2019 guidelines definition of high-risk PE stratifies subgroups at different risk of in-hospital adverse outcomes and all-cause mortality. Risk prediction can be improved by using an optimised venous lactate cut-off value to diagnose obstructive shock, which might help to better assess the risk-to-benefit ratio of systemic thrombolysis in different subgroups of high-risk patients.”*

In dieser Arbeit konnten die Autoren zeigen, dass die in der ESC 2019 Leitlinie veröffentlichte, überarbeitete Definition der Hochrisiko-LE klinische Subgruppen mit unterschiedlichem Outcome identifiziert. Zudem konnte durch eine optimierte Definition des obstruktiven Schocks eine bessere prognostische Unterscheidung zwischen Patienten mit obstruktivem Schock und Patienten mit isolierter persistierender Hypotonie erzielt werden.

European Heart Journal Acute Cardiovascular Care 2021.

<https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab038>.

Outcome of patients with different clinical presentations of high-risk pulmonary embolism

Ebner M, Pagel CF, Sentler C, Harjola VP, Bueno H, Lerchbaumer MH, Hasenfuß G, Eckardt KU, Konstantinides SV, Lankeit M

Diskussion

In aktuellen Studien konnte basierend auf den Daten von Krankenhausstatistiken und nationalen Registern eine Zunahme der Inzidenz der LE in den letzten Jahren dokumentiert werden.^{6, 44, 45} Gleichzeitig fand sich in der Mehrzahl der Studien eine Abnahme der durchschnittlichen Mortalitätsrate.^{6, 44-46} So stieg in einer Analyse von 60.853 Patienten, die zwischen 2002 und 2012 in norditalienischen Krankenhäusern aufgrund einer akuten LE behandelt wurden, die Inzidenz bei Frauen von 49 auf 62 und bei Männern von 35 auf 46 pro 100.000 Einwohner.⁴⁵ Über den gleichen Zeitraum sank in dieser Studie die Krankenhausmortalität bei Frauen von 7,6 auf 6,6 und bei Männern von 6,0 auf 4,8 pro 100.000 Einwohner. Ähnliche Daten erbrachte eine ebenso auf *International Classification of Diseases* (ICD) Codes basierende Analyse von 30.275 Patienten, die in Dänemark zwischen 2004 und 2014 mit der ersten Episode einer LE diagnostiziert wurden.⁴⁴ In dieser Untersuchung fand sich ein deutlicher Anstieg der Inzidenz von 45 auf 83 pro 100.000 Einwohner, während die 30-Tage Mortalitätsrate von 17% auf 11% sank. In Deutschland kam es basierend auf den Daten des statistischen Bundesamtes zwischen 2005 und 2015 zu einem Anstieg der LE-Inzidenz von 85 pro 100.000 Einwohner auf 109 pro 100.000 Einwohner; die Krankenhausmortalität sank im gleichen Zeitraum von 20% auf 14%.⁶

Als Ursache für die beobachtete Steigerung der Inzidenz der LE in westlichen Industrienationen wird neben einem mit der demographischen Entwicklung einhergehenden altersbedingten Anstieg des Erkrankungsrisikos auch die Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten vermutet, durch die kleine LE mit erhöhter Sensitivität diagnostiziert werden können.^{1, 47} So kam eine Metaanalyse von 22 Studien zu dem Ergebnis, dass sich durch den Einsatz von Multi-Detektor Computertomographen die Rate an diagnostizierten subsegmentalen LE von 4,7% auf 9,4% verdoppelte.⁴⁸

Eine mögliche Überdiagnose von kleinen, klinisch nicht relevanten LE durch die verbesserten bildgebenden Möglichkeiten wird auch als Erklärung für die oben beschriebene sinkende Mortalitätsrate von LE-Patienten angeführt.⁴⁶ Hinweise auf eine andere Ursache fanden sich in einer Analyse von 23.858 Patienten, die zwischen 2001 und 2013 in das multizentrischen *Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica* (RIETE) eingeschlossen wurden.⁴⁶ Diese Analyse zeigte eine im zeitlichen Verlauf sinkende Mortalität, ohne dass sich Hinweise

auf relevante Änderungen in grundlegenden Patientencharakteristika fanden. Die Autoren der Studie vermuten deshalb, dass Verbesserungen in der Therapie ursächlich für die beobachtete Mortalitätsreduktion sein könnten. Limitiert wird die Aussagekraft dieser Untersuchung allerdings von der nicht-konsekutiven Patientenpopulation in RIETE und dem Fehlen von Daten zu wesentlichen prognostischen Faktoren wie Troponinspiegel oder Zeichen der Rechtsherzbelastung.⁴⁶

Aus diesem Grund analysierten wir in einer eigenen Arbeit die zeitliche Entwicklung des klinischen Managements und der Häufigkeit früher Komplikationen bei akuter LE anhand der Daten von 605 konsekutiven Patienten, die zwischen 2008 und 2016 in das *Pulmonary Embolism Registry Göttingen* (PERGO) eingeschlossen wurden.⁴⁹ PERGO ist eine prospektive monozentrische Kohortenstudie, in die erwachsene Patienten der Universitätsmedizin Göttingen mit der Diagnose „akute Lungenembolie“ konsekutiv eingeschlossen werden. In unserer Analyse zeigte sich auch unter Berücksichtigung von Daten zu Troponinspiegeln und bildgebenden Zeichen der Rechtsherzbelastung eine Zunahme von LE mit niedrigem Komplikationsrisiko. Zugleich kam es in unserer Untersuchung zu einer Zunahme von Patienten mit Hoch-Risiko LE, die unter dem Leitsymptom eines Kreislaufstillstands aufgenommen wurden. Diese Patienten wiesen in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen eine besonders schlechte Prognose auf.⁵⁰ Insgesamt blieb in der untersuchten Kohorte die Komplikations- und Mortalitätsrate während des Untersuchungszeitraums stabil. Zudem konnten wir in dieser Untersuchung auch die klinische Umsetzung wichtiger Neuerungen in der Therapie von Patienten mit LE feststellen. So etablierte sich in der vergangenen Dekade die Substanzklasse der NOAC als effektive, sichere und einfach zu handhabende Alternative zu Vitamin-K Antagonisten zur therapeutischen Antikoagulation bei VTE.⁵¹⁻⁵⁴ In der von uns untersuchten Kohorte nahm die klinische Anwendung von NOAC während des Untersuchungszeitraums deutlich zu, sodass diese während der letzten 2 Jahre der Studienperiode die am häufigsten genutzte Substanzgruppe zur therapeutischen Antikoagulation darstellten.⁴⁹ Zeitgleich kam es in Übereinstimmung mit nationalen Daten aus Deutschland und dem RIETE Register zu einer Abnahme der medianen Verweildauer im Krankenhaus um 30% und einem deutlichen Anstieg der Rate an frühen Krankenhausentlassungen nach <48 Stunden.^{6, 46}

Die dargestellte Entwicklung hin zu einer kürzeren Verweildauer von LE-Patienten im Krankenhaus und einer frühen ambulanten Therapie unterstreicht die Bedeutung zuverlässiger Methoden zur Risikostratifizierung, um eine sichere Selektion von geeigneten Patienten für diese Therapiekonzepte zu gewährleisten. Wesentlicher Teil des hierfür von der ESC Leitlinie empfohlenen Algorithmus ist die Beurteilung myokardialer Schädigung durch die Bestimmung von kardialen Troponin. Diese Empfehlung beruht auf den Ergebnissen von Metanalysen, die bei Patienten mit LE einen Zusammenhang zwischen erhöhten Troponinspiegeln und früher Mortalität belegen konnten.^{41, 55} Im klinischen Alltag erfolgt die Bestimmung von Troponin meist durch hochsensitive Assays, die aufgrund ihrer niedrigen diagnostischen Schwelle auch bei einer hohen Anzahl an gesunden Individuen eine quantitative Bestimmung der Troponinkonzentration im Serum ermöglichen.^{56, 57} Während sich beim akuten Myokardinfarkt die 99. Perzentile der Troponinkonzentration in der gesunden Normalbevölkerung als diagnostischer Grenzwert etabliert hat^{56, 57}, sind die optimalen Grenzwerte zur Risikostratifizierung bei LE weniger klar definiert. Gut validierte Daten liegen hier nur für hsTnT vor.^{39, 40, 58} In einer prospektiven multizentrischen Studie konnte festgestellt werden, dass bei Nicht-Hochrisiko-LE eine hsTnT Konzentration ≥ 14 pg/ml die Wahrscheinlichkeit eines komplikativen Verlaufs mit einer OR von 5,0 (95% KI 1,7–14,4) erhöht, während eine Konzentration < 14 pg/ml einen negativ prädiktiven Wert von 98% besaß.³⁹ Eine spätere monozentrische Analyse von 682 normotensiven Patienten mit LE erbrachte Hinweise darauf, dass der prognostische Wert von hsTnT durch die Anwendung eines altersadaptiert erhöhten Grenzwertes bei Patienten mit einem Alter ≥ 75 Jahre (45 pg/ml) noch weiter optimiert werden kann.⁴⁰ Für Assays zur Messung von hsTnI lagen für das Krankheitsbild der akuten LE bislang nur Daten aus einer kleinen Studie mit 65 unselektierten Patienten vor, die 2013 veröffentlicht wurde.⁵⁹ In dieser Studie untersuchten die Autoren in Analogie zur damals gültigen Empfehlung für die Diagnose eines akuten Myokardinfarktes die prognostische Bedeutung eines Grenzwertes von 100 pg/ml, der einer fast 4-fachen Erhöhung über der 99. Perzentile in der Normalbevölkerung (27 pg/ml) entspricht.⁶⁰ Ein Überschreiten dieses aus heutiger Sicht sehr hohen Grenzwertes war in dieser Studie mit einer OR von 4,9 (95% KI 1,3-18,7) für einen komplikativen Verlauf assoziiert.

Um die prognostische Bedeutung von hsTnI bei akuter LE zu bestätigen und einen erkrankungsspezifischen Grenzwert zur Risikostratifizierung zu etablieren, führten wir

anhand des PERGO Registers eine post-hoc Analyse der Daten von 459 normotensiven Patienten mit LE durch.⁶¹ Wir konnten in dieser Analyse zeigen, dass sich ein Grenzwert von 16 pg/ml in unserem Patientenkollektiv am besten zur Risikostratifizierung eignete und Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes mit einer OR von 6,5 (95% KI 1,9-22,4) anzeigte. Die Ergebnisse unserer Analysen ergaben zudem, dass die Anwendung von geschlechtsspezifischen Grenzwerten anders als beim akuten Myokardinfarkt⁶² keinen diagnostischen Vorteil bietet. Es fand sich kein Hinweis darauf, dass sich hsTnI und hsTnT in ihrem prognostischen Wert zur Risikostratifizierung bei akuter LE unterscheiden. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Resultaten einer früheren Metanalyse, in der bei Verwendung von nicht-hochsensitiven Assays die gemessene Troponin-Subeinheit (Troponin I oder Troponin T) keinen Einfluss auf den prognostischen Wert des Biomarkers bei LE hatte.⁴¹

Wie bereits dargestellt, ist die vermehrte Freisetzung von Troponin Folge einer myokardialen Schädigung des RV im Rahmen der LE-bedingten Druckbelastung. Wird dabei die Kompensationsfähigkeit des RV überschritten, kommt es zu einem Abfall des HZV und zur Hypoperfusion peripherer Gewebe.^{12, 63} Aufgrund der damit einhergehenden Unterversorgung des Gewebes mit Sauerstoff nimmt der Anteil der anaeroben Glykolyse zu und es kommt zu einer vermehrten Bildung von Laktat.⁶⁴ Im klinischen Alltag wird Laktat deshalb als prognostischer Biomarker für ein breites Spektrum an Krankheitsbildern angewendet, die mit verminderter Gewebperfusion einhergehen, unter anderem Trauma, Sepsis und kardiogener Schock.^{63, 65, 66}

Auch bei akuter LE konnte die prognostische Bedeutung des Laktatspiegels im arteriellen Blut bestätigt werden.^{33-35, 67, 68} Vanni und Kollegen untersuchten in einer monozentrischen Kohorte von 287 Patienten mit symptomatischer LE den Einfluss des arteriellen Laktatspiegels bei Aufnahme auf die Krankenhausmortalität.³³ Die Autoren etablierten in dieser Studie einen prognostischen Grenzwert von 2,0 mmol/l, dessen Überschreiten unabhängig von anderen Risikofaktoren mit einem erhöhten Risiko für frühe Mortalität einherging (OR 4,6 [95% KI 1,4-17,6]).³³ Eine prospektive Validierung des genannten Grenzwerts erfolgte im Rahmen der ebenso monozentrischen *Thrombo Embolism Lactate Outcome Study* (TELOS).³⁴ Während diese ersten Studien unselektierte Kollektive von LE-Patienten untersuchten und somit auch Patienten mit hämodynamischer Instabilität (Hochrisiko-LE) einschlossen, fanden sich in einer späteren multizentrischen Untersuchung Belege dafür, dass arterielles Laktat auch in der

Subgruppe von Patienten mit Nicht-Hochrisiko-LE prognostische Bedeutung hat.³⁵ Diese Analyse von 496 normotensiven Patienten bestätigte, dass arterielle Laktatwerte $\geq 2,0$ mmol/l unabhängig vom Vorliegen einer RV-Dysfunktion oder einer Tachykardie mit dem Auftreten von frühen LE-bedingten Komplikationen (LE-bedingter Tod und hämodynamischer Kollaps; OR 5,3 [95% KI 1,9-14,4]) und der Krankenhausmortalität (OR 2,5 [95% KI 1,1-5,5]) assoziiert war.³⁵

Eine wichtige Einschränkung der genannten Studien zur Bedeutung von Laktat bei akuter LE ist, dass die Ergebnisse auf der Messung arterieller Laktatspiegel basieren. Während venöse Blutproben bei Patienten mit LE routinemäßig gewonnen werden, ist zur Bestimmung des arteriellen Laktatspiegels eine zusätzliche arterielle Gefäßpunktion notwendig. Diese geht mit einem erhöhten Zeitaufwand einher, kann technisch herausfordernd sein und stellt ein erhöhtes Blutungsrisiko dar, falls eine Thrombolyse zu einem späteren Zeitpunkt notwendig wird.¹ Wir untersuchten deshalb anhand der Daten von 419 normotensiven Patienten mit akuter LE die prognostische Bedeutung venöser Laktatspiegel auf den Krankenhausverlauf und die Mortalität.⁶⁹ Venöse Laktatspiegel über dem etablierten oberen Normwert (2,3 mmol/l) waren in dieser Untersuchung mit einem erhöhten Komplikationsrisiko assoziiert (OR 5,7 [95% KI 2,4-13,6]). Das Überschreiten eines optimierten Grenzwertes von 3,3 mmol/l ging sowohl mit dem Auftreten von Komplikationen (OR 11,0 [95% KI 4,6-26,3]) als auch mit einem erhöhten Risiko für Krankenhausmortalität (OR 3,8 [95% KI 1,3-11,3]) einher. Der in früheren Analysen für arterielles Laktat genutzte Grenzwert von 2,0 mmol/l hatte in unserer Analyse bei venösen Proben einen geringeren prognostischen Vorhersagewert. Eine mögliche Erklärung für diesen Befund liefern Studien, in denen arterielle und venöse Laktatspiegel verglichen wurden.^{70, 71} So demonstrierten Lavery und Kollegen bei 375 Traumapatienten, dass eine hohe Korrelation zwischen den gemessenen Laktatspiegeln zeitgleich entnommener arterieller und peripher venöser Proben bestand ($r^2=0,94$), jedoch bei peripher-venöser Messung der durchschnittliche Laktatspiegel um 0,3 mmol/l höher war als bei arterieller Messung.⁷⁰ Die Ergebnisse unserer Studie legen darüber hinaus nahe, dass venöses Laktat die Ergebnisse des in der ESC 2019 Leitlinie empfohlenen Risikostratifizierungsalgorithmus verbessern kann.⁶⁹ So bestand in unserer Analyse bei Patienten mit intermediär-niedrigem Komplikationsrisiko, bei denen zudem ein normaler venöser Laktatspiegel ($<2,3$ mmol/l) vorlag, ein sehr hoher negativ prädiktiver Wert für das

Auftreten von LE-assoziierten Komplikationen (0,99 [95% KI 0,97-1,00]). Hingegen kam es in der Gruppe von Patienten mit intermediär-hohem Komplikationsrisiko bei Überschreiten eines venösen Laktatspiegels von 3,3 mmol/l zu einem signifikant häufigeren Auftreten von Komplikationen im Vergleich zu Patienten in der gleichen Risikogruppe, die einen Laktatspiegel <3,3 mmol/l aufwiesen. Sollten diese Ergebnisse sich in einer größeren, prospektiven Untersuchung bestätigen, könnte venöses Laktat einen wichtigen und leicht verfügbaren Marker zur Risikostratifizierung von Patienten mit intermediärem Komplikationsrisiko darstellen.⁷²

Eine besondere Herausforderung bei der Risikoabschätzung von Patienten mit LE im klinischen Alltag ist das häufige Vorliegen von kardialen Komorbiditäten. So kann insbesondere VHF unabhängig von einer LE-bedingten Rechtsherzbelastung zu Tachykardie und Troponinerhöhung führen.⁷³ VHF ist die häufigste chronische Herzrhythmusstörung bei Erwachsenen und erreicht in der Gesamtbevölkerung eine Prävalenz von etwa 3%.⁷⁴ Bei Patienten mit akuter LE wurden in verschiedenen Kohorten wesentlich höhere Raten zwischen 12% und 24% beschrieben.⁷⁵⁻⁷⁷ Diese im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöhte Prävalenz kann zumindest teilweise durch überlappende Risikofaktoren für das Auftreten beider Krankheitsbilder erklärt werden, wie beispielsweise höheres Alter, arterielle Hypertonie, Übergewicht und Diabetes mellitus.^{1, 74} Kohortenstudien weisen darüber hinaus auf eine Assoziation zwischen dem Auftreten von VTE und der Erstdiagnose eines VHF hin.^{78, 79} So haben Patienten mit bekanntem VHF insbesondere in den ersten Monaten nach Diagnosestellung ein erhöhtes Risiko eine VTE zu erleiden.^{79, 80} Andererseits haben auch Patienten mit VTE ein erhöhtes Risiko in den ersten 6 Monaten nach dem Ereignis ein neues VHF zu entwickeln.⁷⁸ Das Auftreten von VHF führt unabhängig von Alter und Vorerkrankungen zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko, das bei Männern etwa um das 1,5-fache erhöht ist und sich bei Frauen sogar verdoppelt.^{81, 82} Wesentliche Ursachen hierfür sind neben ischämischen Schlaganfällen als Folge arterieller Embolien auch andere kardiovaskuläre Erkrankungen wie chronische Herzinsuffizienz.⁷⁴

Hämodynamisch kommt es im Rahmen von VHF aufgrund des Verlusts der Vorhofkontraktion und der schnellen und unregelmäßigen Ventrikelkontraktion zu einer Abnahme des HZV um bis zu 25%.⁷⁹ Bei akuter LE führt dies zu einer verminderten Möglichkeit des RV die akute Druckbelastung zu kompensieren und könnte somit die Entwicklung eines

Rechtsherzversagens begünstigen.¹² Ob diese Effekte relevanten Einfluss auf den klinischen Verlauf von Patienten mit LE haben und deshalb Eingang in die initiale Risikostratifizierung finden sollten war bislang nicht ausreichend geklärt. Frühere Studien kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen hinsichtlich des Einflusses von VHF auf die frühe Mortalität von Patienten mit LE.^{75, 76, 83, 84} Wir untersuchten deshalb die Prävalenz und die prognostische Bedeutung von VHF bei Patienten mit LE, die zwischen September 2008 und September 2017 in PERGO eingeschlossen wurden.⁸⁵ Anhand der Daten von 528 Patienten mit einem medianen Alter von 70 Jahren konnten wir zeigen, dass bei 16,3% entweder die Vordiagnose eines VHF bestand oder VHF bei Aufnahme erstdiagnostiziert wurde. Diese Prävalenz liegt deutlich über den in Deutschland für ähnliche Altersgruppen berichteten Daten (65-69 Jahre: 4,7%; 70-74 Jahre: 7,6%)⁸⁶, deckt sich jedoch mit Berichten aus anderen LE Kohorten.^{75, 77, 83} Im zum Zeitpunkt der LE Diagnose erstellten Elektrokardiogramm (EKG) lag VHF bei 10,8% der Patienten vor, wobei es sich hier bei mehr als der Hälfte der Fälle um das erste dokumentierte Auftreten der Rhythmusstörung handelte. Obwohl Patienten mit VHF bei Aufnahme häufiger eine Tachykardie und erhöhte kardiale Biomarker aufwiesen, konnten wir keinen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von VHF bei Aufnahme und der Häufigkeit eines komplikativen Verlaufs oder der Krankenhausmortalität feststellen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Resultaten eines Berichts von Koracevic und Kollegen, die in einer Kohorte von 140 LE-Patienten ebenfalls keinen Hinweis auf einen Einfluss von VHF auf die Krankenhausmortalität fanden.⁷⁶ Zudem ergaben sich in den Ergebnissen multivariabler logistischer Regressionsanalysen keine Hinweise darauf, dass das Vorliegen von VHF den prognostischen Wert etablierter Risikofaktoren und Risikostratifizierungsalgorithmen beeinflusst. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Anwendbarkeit gängiger Instrumente zur Risikostratifizierung durch das Vorliegen von VHF nicht eingeschränkt wird. Dies bestätigt die Ergebnisse einer früheren Studie von Barra und Kollegen, in der die Hinzunahme von VHF zum sPESI ebenfalls zu keiner Verbesserung in der Risikostratifizierung führte.⁷⁵

Während bei der Nicht-Hochrisiko-LE weitgehender Konsens darüber besteht, dass kein einzelner Risikomarker eine adäquate Einschätzung des Komplikationsrisikos erlaubt und deshalb klinische, bildgebende und laborchemische Parameter bei der Risikostratifizierung Beachtung finden sollten¹, basierte in den Leitlinien europäischer und amerikanischer Fachgesellschaften die Diagnose einer Hochrisiko-LE bis vor kurzem einzig auf dem Vorliegen

von systemischer Hypotonie.^{87, 88} Erst in der neuesten Überarbeitung der ESC Leitlinie zur Diagnose und Therapie der akuten LE aus dem Jahr 2019 wurden die geltenden Kriterien für das Vorliegen von hämodynamischer Instabilität konkretisiert und unterscheiden nun drei klinische Subtypen von Patienten mit Hochrisiko-LE: (1) Patienten mit Kreislaufstillstand, (2) Patienten obstruktivem Schock (definiert als systolischer Blutdruck <90 mmHg in Kombination mit Endorganhypoperfusion) und (3) Patienten mit persistierender Hypotonie (systolischer Blutdruck <90 mmHg oder Vasopressorpflichtigkeit ohne alternative auslösende Ursache).¹

Durch diese neu in die Leitlinie eingeführte Unterscheidung werden mehrere Überlegungen berücksichtigt: Einerseits belegen Untersuchungen, dass das Auftreten eines Kreislaufstillstandes bei akuter LE mit einer deutlich erhöhten Mortalität von mehr als 80% vergesellschaftet ist.^{6, 50} In der Analyse von Daten des Statistischen Bundesamtes konnte kürzlich gezeigt werden, dass sich die Mortalität von LE-Patienten mit Kreislaufstillstand (84,2%) deutlich von der Mortalitätsrate anderer Hochrisiko-LE Patienten (46,9%) unterscheidet.⁶ Die Einführung des Begriffs „obstruktiver Schocks“ für Patienten mit Hypotonie *und* Hypoperfusion erfolgte in Analogie mit anderen etablierten Definitionen des kardiogenen Schocks, in denen die Organhypoperfusion als relevanter pathophysiologischer Parameter eine zentrale Rolle spielt.⁸⁹⁻⁹² Die letzte klinische Subgruppe, Patienten mit „isolierter“ Hypotonie (*ohne* Zeichen von Hypoperfusion), beruht hingegen auf der etablierten Rolle von systemischer Hypotonie als starkem Prädiktor von LE-bedingter Mortalität.⁹³⁻⁹⁵

Die prognostischen Implikationen dieser neu eingeführten klinischen Subgruppen (insbesondere zwischen Patienten mit obstruktivem Schock und „isolierter“ Hypotonie) waren bisher nicht bekannt. Hinweise geben nur ältere Analysen des *Management Strategy and Prognosis of Pulmonary Embolism Registry* (MAPPET), in das zwischen September 1993 und Dezember 1994 1.001 Patienten mit schwerer LE eingeschlossen wurde.⁹⁶ Hier bestand bei Patienten mit persistierender Hypotonie ohne Zeichen von kardiogenem Schock oder Katecholaminpflichtigkeit eine niedrigere Mortalität als bei Patienten mit Hypotonie in Kombination mit Schockzeichen oder Katecholaminpflichtigkeit (15% vs. 25%). Einschränkend ist zu betonen, dass sich die in dieser Studie verwendeten Definitionen von denen der aktuellen ESC Leitlinie hinsichtlich der Klassifikation katecholaminpflichtiger Patienten

unterscheiden, eine definitive Diagnosesicherung der LE mittels CTPA nur in etwa 60% stattfand und die Übertragbarkeit dieser vor mehr als 25 Jahren erhobenen Daten auf die aktuelle Prognose kritisch kranker Patienten eingeschränkt ist. Wir untersuchten deshalb in einer eigenen Studie die prognostische Bedeutung der unterschiedlichen klinischen Subtypen der Hochrisiko-LE entsprechend der Definition der ESC 2019 Leitlinie anhand von 784 Patienten, die in PERGO eingeschlossen wurden.⁹⁷ Übereinstimmend mit anderen Untersuchungen^{6, 96} konnten auch wir bei Patienten mit Kreislaufstillstand eine gegenüber anderen Subtypen der Hochrisiko-LE deutlich erhöhte Rate an Komplikationen und Mortalität bestätigen. Trotz des im Vergleich zu anderen Registern^{46, 98} hohen Anteils an Hochrisiko-LE (11,0%), erfüllten nur 1,4% der eingeschlossenen Patienten die Kriterien einer persistierenden Hypotonie. Ein klarer prognostischer Unterschied zwischen dieser Gruppe und der deutlich größeren Gruppe von Hochrisikopatienten mit obstruktivem Schock (4,8%) bestand nicht.

Wir konnten zeigen, dass durch die Anwendung eines modifizierten Laktatgrenzwertes (3,8 mmol/l) die prognostische Abgrenzung zwischen Patienten mit obstruktivem Schock und persistierender Hypotonie verbessert werden kann. Unter Anwendung dieser optimierten Diagnosekriterien sank die Komplikationsrate in der Gruppe von Patienten mit persistierender Hypotonie und glich sich dem bei Patienten mit intermediär-hohem Risikoprofil beobachteten Niveau an. Hieraus ergibt sich die Frage, ob persistierende Hypotonie ohne weiteren Hinweis auf relevante Hypoperfusion tatsächlich die Anwendung einer systemischen Thrombolyse rechtfertigt, zumal diese mit einer relevanten Rate an Blutungskomplikationen einhergeht.²⁶

Die Ergebnisse der dargestellten Untersuchungen zeigen, dass das risikoadaptierte Management der akuten LE trotz wichtiger Fortschritte immer noch eine klinische und wissenschaftliche Herausforderung darstellt. Insbesondere stellen neue Erkenntnisse die strikte Trennung zwischen Patienten mit Hochrisiko-LE und Patienten mit Nicht-Hochrisiko-LE basierend auf dem systolischen Blutdruck in Frage. Damit einhergehend ergeben sich Hinweise darauf, dass möglicherweise eine systemische Thrombolyse nicht für alle bislang als Hochrisiko-LE klassifizierten Patienten vorteilhaft sein könnte. Gleichzeitig erlauben verbesserte Strategien zur Risikostratifizierung bei normotensiven Patienten eine präzisere Selektion von Patienten mit einem deutlich erhöhten Risiko für LE-bedingte Komplikationen.

Zukünftige Studien sind notwendig, um diese Erkenntnisse in größeren Kohorten zu validieren und therapeutische Konsequenzen für Patienten im Grenzbereich der bisherigen Risikokategorien zu untersuchen. Besonderes Augenmerk liegt hier auf neuen therapeutischen Optionen zur Reperfusionstherapie wie beispielsweise katheterbasierte lokale Thrombolyse^{99, 100} oder der systemischen Gabe einer reduzierten Thrombolysedosis¹⁰¹, deren möglicherweise vorteilhafte Sicherheitsprofile aktuell im Rahmen von prospektiven randomisierten Studien überprüft werden.

Zusammenfassung

Demographische Entwicklungen, technischer Fortschritt und neue wissenschaftliche Erkenntnisse führten in den letzten beiden Dekaden zu deutlichen Änderungen in der Diagnostik und Therapie von Patienten mit LE. In der vorliegenden Arbeit konnte anhand der Daten eines Registers konsekutiver Patienten mit akuter LE, die an einem großen deutschen Universitätsklinikum behandelt wurden, gezeigt werden, dass der Anteil von LE mit niedrigerem Komplikationsrisiko über einen Zeitraum von 8 Jahren zunahm. Über den gleichen Zeitraum verminderte sich die mediane Verweildauer im Krankenhaus und mehr Patienten konnten früh in eine ambulante Behandlung entlassen werden. Ein Grund hierfür ist wahrscheinlich eine parallel hierzu beobachtete Entwicklung in der therapeutischen Antikoagulation. Hier kam es zu einem vermehrten Einsatz der einfach anzuwendenden NOAC, die Vitamin-K Antagonisten als am häufigsten verwendete Substanzgruppe zur oralen Antikoagulation ablösten.

Trotz dieser positiven Entwicklungen ist die akute LE weiterhin mit einer hohen Mortalität und Morbidität vergesellschaftet. Aufgrund der hohen prognostischen Heterogenität ist die Anwendung von effektiven Algorithmen zur Risikostratifizierung von großer Relevanz. Die vorliegende Arbeit liefert hier wertvolle Beiträge. Ein wesentlicher prognostischer Marker ist das Vorliegen einer myokardialen Ischämie im Rahmen der durch die LE ausgelösten RV-Belastung. Wir konnten einen krankheitsspezifischen Grenzwert für Assays zur hochsensitiven Messung von Troponin I definieren und liefern Hinweise dafür, dass sich hsTnI und hsTnT nicht in ihrem prognostischen Wert unterscheiden. In einer anderen Studie untersuchten wir die Bedeutung des Laktatspiegels im venösen Blut für die Risikostratifizierung bei akuter LE. Bei Vorliegen einer LE mit Intermediär-Risiko Konstellation erlaubt dieser klinisch einfach erfassbare Parameter sowohl die Identifikation von Patienten mit besonders niedrigem als auch von Patienten mit besonders hohem Komplikationsrisiko. Zudem untersuchten wir die Bedeutung von VHF als prognostischer Faktor für frühe LE-bedingte Komplikationen. Die Ergebnisse unserer Analysen legen nahe, dass das Vorliegen von VHF keinen Einfluss auf die Prognose bei normotensiven Patienten mit LE hat und die Anwendbarkeit von gängigen Algorithmen zur Risikostratifizierung davon nicht eingeschränkt wird. Eine weitere Studie beschäftigte sich mit der prognostischen Bedeutung verschiedener klinischer Subtypen von Hochrisiko-LE. Durch die Berechnung eines optimierten Laktatgrenzwertes zur Diagnose eines

obstruktiven Schocks konnte hier eine verbesserte prognostische Unterscheidung zwischen Patienten im Schock und Patienten mit „isolierter“ persistierender Hypotonie getroffen werden.

Den dargestellten Entwicklungen in der klinischen Charakteristik von Patienten mit LE und den verbesserten Methoden zur Risikostratifizierung stehen neue Möglichkeiten zur Therapie gegenüber. So ermöglichen einfacher handhabbare Substanzen zur therapeutischen Antikoagulation eine frühere ambulante Therapie von ausgewählten Patienten mit niedrigem Komplikationsrisiko. Andererseits erfüllen möglicherweise nicht alle Patienten, die bisher als Hochrisiko-LE klassifiziert wurden, ein ausreichend hohes Nutzen-Risiko-Verhältnis, das die Anwendung der komplikationsbehafteten systemischen Thrombolyse rechtfertigt. Für diese und möglicherweise auch ausgewählte Patienten mit einem besonders hohen (noch) intermediärem Komplikationsrisiko bieten neuen Methoden zu Reperfusionstherapie wie katheterbasierte Thrombolyse eine potenziell sicherere Therapieoption.

Literaturangaben

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2019; 41: 543-603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405.
2. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014; 34: 2363-2371. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304488.
3. Wendelboe AM and Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res*, 2016; 118: 1340-1347. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.
4. Centers for Disease C and Prevention. Venous thromboembolism in adult hospitalizations - United States, 2007-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2012; 61: 401-404.
5. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003; 107: 14-8. DOI: 10.1161/01.Cir.0000078468.11849.66.
6. Keller K, Hobohm L, Ebner M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J*, 2019. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz236.
7. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*, 2007; 98: 756-764.
8. Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000-15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir Med*, 2020; 8: 277-287. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30354-6.
9. Blann AD and Lip GY. Venous thromboembolism. *BMJ*, 2006; 332: 215-219. DOI: 10.1136/bmj.332.7535.215.
10. McIntyre KM and Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol*, 1971; 28: 288-294. DOI: 10.1016/0002-9149(71)90116-0.

11. Burrowes KS, Clark AR and Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ*, 2011; 1: 365-376. DOI: 10.4103/2045-8932.87302.
12. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkiene J, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 2016; 18: 226-241. DOI: 10.1002/ejhf.478.
13. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2018; 137: e578-e622. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000560.
14. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, et al. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J*, 2016; 48: 780-786. DOI: 10.1183/13993003.00024-2016.
15. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*, 2002; 121: 877-905. DOI: 10.1378/chest.121.3.877.
16. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, et al. Management of Pulmonary Embolism: An Update. *J Am Coll Cardiol*, 2016; 67: 976-990. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.11.061.
17. Stein PD and Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med*, 2012; 125: 465-470. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.10.015.
18. Meneveau N, Guillon B, Planquette B, et al. Outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of high-risk pulmonary embolism: a multicentre series of 52 cases. *Eur Heart J*, 2018; 39: 4196-4204. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy464.
19. Hobohm L, Hellenkamp K, Hasenfuss G, et al. Comparison of risk assessment strategies for not-high-risk pulmonary embolism. *Eur Respir J*, 2016; 47: 1170-1178. DOI: 10.1183/13993003.01605-2015.
20. Zondag W, Hiddinga BI, Crobach MJ, et al. Hestia criteria can discriminate high- from low-risk patients with pulmonary embolism. *Eur Respir J*, 2013; 41: 588-592. DOI: 10.1183/09031936.00030412.
21. Barco S, Schmidtman I, Ageno W, et al. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an

- international multicentre single-arm clinical trial. *Eur Heart J*, 2019. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz367.
22. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005; 172: 1041-1046. DOI: 10.1164/rccm.200506-862OC.
23. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*, 2010; 170: 1383-1389. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.199.
24. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*, 2019; 40: 902-910. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy873.
25. Becattini C, Vedovati MC, Pruszczyk P, et al. Oxygen saturation or respiratory rate to improve risk stratification in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*, 2018; 16: 2397-2402. DOI: 10.1111/jth.14299.
26. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2014; 370: 1402-1411. DOI: 10.1056/NEJMoa1302097.
27. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, et al. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol*, 2017; 69: 1536-1544. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.12.039.
28. Puls M, Dellas C, Lankeit M, et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2007; 28: 224-229. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl405.
29. Dellas C, Puls M, Lankeit M, et al. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55: 2150-2157. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.078.
30. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J*, 2014; 43: 1669-1677. DOI: 10.1183/09031936.00211613.
31. Hellenkamp K, Schwung J, Rossmann H, et al. Risk stratification of normotensive pulmonary embolism: prognostic impact of copeptin. *Eur Respir J*, 2015; 46: 1701-1710. DOI: 10.1183/13993003.00857-2015.

32. Hellenkamp K, Pruszczyk P, Jimenez D, et al. Prognostic impact of copeptin in pulmonary embolism: a multicentre validation study. *Eur Respir J*, 2018; 51. DOI: 10.1183/13993003.02037-2017.
33. Vanni S, Socci F, Pepe G, et al. High plasma lactate levels are associated with increased risk of in-hospital mortality in patients with pulmonary embolism. *Acad Emerg Med*, 2011; 18: 830-835. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2011.01128.x.
34. Vanni S, Viviani G, Baioni M, et al. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med*, 2013; 61: 330-338. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2012.10.022.
35. Vanni S, Jimenez D, Nazerian P, et al. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax*, 2015; 70: 333-338. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206300.
36. Lankeit M, Friesen D, Schafer K, et al. A simple score for rapid risk assessment of non-high-risk pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol*, 2013; 102: 73-80. DOI: 10.1007/s00392-012-0498-1.
37. Bova C, Sanchez O, Prandoni P, et al. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur Respir J*, 2014; 44: 694-703. DOI: 10.1183/09031936.00006114.
38. Dellas C, Lobo JL, Rivas A, et al. Risk stratification of acute pulmonary embolism based on clinical parameters, H-FABP and multidetector CT. *Int J Cardiol*, 2018; 265: 223-228. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.066.
39. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation*, 2011; 124: 2716-2724. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051177.
40. Kaeberich A, Seeber V, Jimenez D, et al. Age-adjusted high-sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J*, 2015; 45: 1323-1331. DOI: 10.1183/09031936.00174514.
41. Becattini C, Vedovati MC and Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation*, 2007; 116: 427-433. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.680421.

42. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, et al. Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: A meta-analysis. *J Crit Care*, 2015; 30: 1151 e1151-1157. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.05.026.
43. Bolignano D, Cabassi A, Fiaccadori E, et al. Copeptin (CTproAVP), a new tool for understanding the role of vasopressin in pathophysiology. *Clin Chem Lab Med*, 2014; 52: 1447-1456. DOI: 10.1515/cclm-2014-0379.
44. Lehnert P, Lange T, Moller CH, et al. Acute Pulmonary Embolism in a National Danish Cohort: Increasing Incidence and Decreasing Mortality. *Thromb Haemost*, 2018; 118: 539-546. DOI: 10.1160/TH17-08-0531.
45. Dentali F, Ageno W, Pomero F, et al. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy. *Thromb Haemost*, 2016; 115: 399-405. DOI: 10.1160/TH15-02-0172.
46. Jimenez D, de Miguel-Diez J, Guijarro R, et al. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism: Analysis From the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2016; 67: 162-170. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.060.
47. Wiener RS, Schwartz LM and 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. DOI: 10.1136/bmj.f3368.
48. Carrier M, Righini M, Wells PS, et al. 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: 1716-1722. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03938.x.
49. Ebner M, Kresoja KP, Keller K, et al. Temporal trends in management and outcome of pulmonary embolism: a single-centre experience. *Clin Res Cardiol*, 2020; 109: 67-77. DOI: 10.1007/s00392-019-01489-9.
50. Kurkciyan I, Meron G, Sterz F, et al. Pulmonary embolism as a cause of cardiac arrest: presentation and outcome. *Arch Intern Med*, 2000; 160: 1529-1535.
51. Investigators E-P, Buller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2012; 366: 1287-1297. DOI: 10.1056/NEJMoa1113572.

52. Hokusai VTEI, Buller HR, Decousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013; 369: 1406-1415. DOI: 10.1056/NEJMoa1306638.
53. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013; 369: 799-808. DOI: 10.1056/NEJMoa1302507.
54. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2009; 361: 2342-2352. DOI: 10.1056/NEJMoa0906598.
55. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, et al. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. *Heart Lung*, 2015; 44: 327-334. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2015.03.007.
56. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016; 37: 267-315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320.
57. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64: e139-e228. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.017.
58. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2010; 31: 1836-1844. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq234.
59. Walter T, Apfaltrer P, Weilbacher F, et al. Predictive value of high-sensitivity troponin I and D-dimer assays for adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism. *Exp Ther Med*, 2013; 5: 586-590. DOI: 10.3892/etm.2012.825.
60. Beshiri A and Ravalico T. A New Paradigm for Acute Coronary Syndrome: High Sensitive Troponin, www.corelaboratory.abbott/sal/whitePaper/CR_ADD-00001076_ARCHITECT_hsTnI_WhitePaper_072613.pdf (Zugriff am 14. November 2019).
61. Ebner M, Guddat N, Keller K, et al. High-sensitivity troponin I for risk stratification in normotensive pulmonary embolism. *ERJ Open Research*, 2020; 6: 00625-02020. DOI: 10.1183/23120541.00625-2020.

62. Shah ASV, Anand A, Strachan FE, et al. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*, 2018; 392: 919-928. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31923-8.
63. Thiele H, Ohman EM, Desch S, et al. Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J*, 2015; 36: 1223-1230. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv051.
64. Kruse O, Grunnet N and Barfod C. Blood lactate as a predictor for in-hospital mortality in patients admitted acutely to hospital: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2011; 19: 74. DOI: 10.1186/1757-7241-19-74.
65. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med*, 2015; 43: 567-573. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000742.
66. Regnier MA, Raux M, Le Manach Y, et al. Prognostic significance of blood lactate and lactate clearance in trauma patients. *Anesthesiology*, 2012; 117: 1276-1288. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318273349d.
67. Vanni S, Nazerian P, Bova C, et al. Comparison of clinical scores for identification of patients with pulmonary embolism at intermediate-high risk of adverse clinical outcome: the prognostic role of plasma lactate. *Intern Emerg Med*, 2017; 12: 657-665. DOI: 10.1007/s11739-016-1487-6.
68. Freitas P, Santos AR, Ferreira AM, et al. Derivation and external validation of the SHIELD score for predicting outcome in normotensive pulmonary embolism. *Int J Cardiol*, 2019; 281: 119-124. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.12.062.
69. Ebner M, Pagel CF, Sentler C, et al. Venous lactate improves the prediction of in-hospital adverse outcomes in normotensive pulmonary embolism. *Eur J Intern Med*, 2021; 86: 25-31. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.01.021.
70. Lavery RF, Livingston DH, Tortella BJ, et al. The utility of venous lactate to triage injured patients in the trauma center. *J Am Coll Surg*, 2000; 190: 656-664. DOI: 10.1016/s1072-7515(00)00271-4.
71. Younger JG, Falk JL and Rothrock SG. Relationship between arterial and peripheral venous lactate levels. *Acad Emerg Med*, 1996; 3: 730-734. DOI: 10.1111/j.1553-2712.1996.tb03502.x.

72. Meneveau N. Venous lactate: The new "magic marker" for stratification in intermediate-risk pulmonary embolism? *Eur J Intern Med*, 2021; 86: 32-33. DOI: 10.1016/j.ejim.2021.03.004.
73. Parwani AS, Boldt LH, Huemer M, et al. Atrial fibrillation-induced cardiac troponin I release. *Int J Cardiol*, 2013; 168: 2734-2737. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.03.087.
74. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016; 37: 2893-2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
75. Barra SN, Paiva LV, Providencia R, et al. Atrial fibrillation in acute pulmonary embolism: prognostic considerations. *Emerg Med J*, 2014; 31: 308-312. DOI: 10.1136/emered-2012-202089.
76. Geibel A, Zehender M, Kasper W, et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J*, 2005; 25: 843-848. DOI: 10.1183/09031936.05.00119704.
77. Kukla P, McIntyre WF, Koracevic G, et al. Relation of atrial fibrillation and right-sided cardiac thrombus to outcomes in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*, 2015; 115: 825-830. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.12.049.
78. Hald EM, Enga KF, Lochen ML, et al. Venous thromboembolism increases the risk of atrial fibrillation: the Tromso study. *J Am Heart Assoc*, 2014; 3: e000483. DOI: 10.1161/JAHA.113.000483.
79. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, et al. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation*, 2011; 124: 1435-1441. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025627.
80. Enga KF, Rye-Holmboe I, Hald EM, et al. Atrial fibrillation and future risk of venous thromboembolism: the Tromso study. *J Thromb Haemost*, 2015; 13: 10-16. DOI: 10.1111/jth.12762.
81. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*, 2013; 34: 1061-1067. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs469.
82. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*, 2002; 113: 359-364. DOI: 10.1016/s0002-9343(02)01236-6.

83. Krajewska A, Ptaszynska-Kopczynska K, Kiluk I, et al. Paroxysmal Atrial Fibrillation in the Course of Acute Pulmonary Embolism: Clinical Significance and Impact on Prognosis. *Biomed Res Int*, 2017; 2017: 5049802. DOI: 10.1155/2017/5049802.
84. Koracevic G and Atanaskovic V. Is atrial fibrillation a prognosticator in acute pulmonary thromboembolism? *Med Princ Pract*, 2010; 19: 166. DOI: 10.1159/000273082.
85. Ebner M, Rogge NIJ, Parwani AS, et al. Atrial fibrillation is frequent but does not affect risk stratification in pulmonary embolism. *J Intern Med*, 2020; 287: 100-113. DOI: 10.1111/joim.12985.
86. Wilke T, Groth A, Mueller S, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace*, 2013; 15: 486-493. DOI: 10.1093/europace/eus333.
87. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 2014; 35: 3033-3069, 3069a-3069k. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283.
88. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011; 123: 1788-1830. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318214914f.
89. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail*, 2015; 17: 544-558. DOI: 10.1002/ejhf.289.
90. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016; 37: 2129-2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
91. van Diepen S, Katz JN, Albert NM, et al. Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2017; 136: e232-e268. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000525.

92. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med*, 2016; 42: 147-163. DOI: 10.1007/s00134-015-4041-5.
93. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*, 2008; 117: 1711-1716. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726232.
94. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, et al. Massive pulmonary embolism. *Circulation*, 2006; 113: 577-582. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592592.
95. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation*, 1997; 96: 882-888. DOI: 10.1161/01.cir.96.3.882.
96. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol*, 1997; 30: 1165-1171.
97. Ebner M, Sentler C, Harjola VP, et al. Outcome of different clinical presentations of high-risk pulmonary embolism. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2021. DOI: 10.1093/ehjacc/zuab038.
98. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. 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: 700-706. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.05.071.
99. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, et al. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism: The SEATTLE II Study. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015; 8: 1382-1392. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.04.020.
100. Tapson VF, Sterling K, Jones N, et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018; 11: 1401-1410. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.04.008.

101. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, et al. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol*, 2013; 111: 273-277. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.09.027.

Danksagung

Die Erstellung dieser Arbeit wäre nicht ohne die Unterstützung all jener Menschen möglich gewesen, die mich in den letzten Jahren gefördert, gefordert, mich durch Diskussionen und Kritik auf neue Ideen gebracht und mir in den notwendigen Momenten immer wieder Motivation geschenkt haben.

Hervorheben möchte ich Prof. Dr. Jakob Troppmair, durch den ich zum ersten Mal mit der wissenschaftlichen Welt in Kontakt kam und der mir bei meinen ersten Schritten in dieser noch neuen Umgebung mit viel Geduld und Rat zur Seite stand.

Durch PD Dr. med. Sven Poli gewann ich einen Mentor und Freund, der in mir nicht nur die Begeisterung für die klinische Forschung weckte, sondern mir auch beibrachte hartnäckig nach Antworten auf offene Fragen zu suchen. Auch lehrte er mich, dass keine Idee zu abwegig ist, um nicht gedacht zu werden. Für seine Unterstützung insbesondere in den ersten Jahren meiner wissenschaftlichen Tätigkeit kann ich nicht genug danken.

Mein größter Dank gebührt zudem PD Dr. med. Mareike Lankeit, die mich in Berlin in ihre Arbeitsgruppe aufnahm und in den letzten Jahren bedingungslos unterstützte und förderte. Mit großzügiger Offenheit ermöglichte sie mir einen Einblick in die wissenschaftlichen Themen auf denen diese Arbeit basiert und gab mir die Möglichkeit mit dem von ihr aufgebauten PERGO Register zu arbeiten. In der Arbeit mit ihr durfte ich erleben, was es bedeutet sich stets nach den höchsten akademischen Qualitätsansprüchen zu richten. Nicht nur für die unermüdliche Unterstützung in wissenschaftlichen Belangen, sondern auch für die Freundschaft, die sich während dieser Zeit entwickelte, empfinde ich große Dankbarkeit.

Ebenso danken möchte ich allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe und allen Ko-Autoren, ohne deren Mithilfe die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Dazu gehören auch die zahlreichen Doktoranden und wissenschaftlichen Hilfskräfte des PERGO Teams in Göttingen, die mit viel Fleiß und Engagement das Register weiterführen, das die Grundlage dieser wissenschaftlichen Arbeit darstellt.

Zudem möchte ich in chronologischer Reihenfolge Prof. Dr. med. Ulf Ziemann, Prof. Dr. med. Burkert Pieske, Prof. Dr. med. Kai-Uwe Eckard und Prof. Dr. med. Karl Stangl danken, die mir an den von ihnen geleiteten Kliniken die Unterstützung und den Raum gaben, um meine wissenschaftliche Tätigkeit zu ermöglichen.

Ganz besonderer Dank gebührt meiner Familie und meinen Freunden, die mich begleiteten, prägten und mir die notwendige Sicherheit gaben, um meinen beruflichen Weg finden und folgen zu können. Widmen möchte ich diese Arbeit meinem Großvater, Dipl.-Ing. Dr. Hans Kaiserfeld, der mir von Kindheit an in allen Bereichen des Lebens ein großer Lehrer und Vorbild war. Umso tiefer ist die Trauer darüber, dass er die Fertigstellung dieser Arbeit nicht mehr erleben darf.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, 14. Juni 2021

Dr. med. Matthias Ebner