

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Prognostische Bedeutung
von Vorhofflimmern
bei Patienten mit akuter Lungenembolie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Nina In Jung Rogge

aus

Incheon (Südkorea)

Göttingen 2023

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück

Betreuungsausschuss

Betreuer/in: PD Dr. med. K. Hellenkamp.....

Ko-Betreuer/in: Prof. Dr. med. M. Roessler

Prüfungskommission

Referent/in: PD Dr. med. K. Hellenkamp.....

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. M. Roessler

Drittreferent/in: Prof. Dr. med. Thomas Meyer.....

Datum der mündlichen Prüfung: 21.03.2024.....

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel
**"Prognostische Bedeutung von Vorhofflimmern bei
Patienten mit akuter Lungenembolie"** eigenständig
angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen
Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....
(Unterschrift)

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Ebner M*, **Rogge NIJ***, Parwani AS, Sentler C, Lerchbaumer MH, Pieske B, Konstantinides SV, Hasenfuß G, Wachter R, Lankeit M (2019): Atrial fibrillation is frequent but does not affect risk stratification in pulmonary embolism. J Intern Med 278, 100-113
** geteilte Erstantorenschaft*

Ebner M, Kresoja KP, Keller K, Hobohm L, **Rogge NIJ**, Hasenfuß G, Pieske B, Konstantinides SV, Lankeit M (2019): Temporal trends in risk-adjusted management and outcome of pulmonary embolism. Clin Res Cardiol 109, 67-77

Kresoja KP, Ebner M, **Rogge NIJ**, Sentler C, Keller K, Hobohm L, Hasenfuß G, Konstantinides SV, Pieske B, Lankeit M (2019): Prediction and prognostic importance of in-hospital major bleeding in a real-world cohort of patients with pulmonary embolism. Int J Cardiol 290, 144-149

Lerchbaumer MH, Ebner M, Ritter C, Steimke L, **Rogge NIJ**, Sentler C, Thielmann A, Hobohm L, Keller K, Lotz J, Hasenfuß G, Wachter R, Hamm B, Konstantinides SV, Aviram G, Lankeit M (2021): Prognostic value of RA/LA volume ratio on computed tomography in patients with pulmonary embolism. ERJ Open Res 7, 00414-2020

Pohl KR, Hobohm L, Krieg VJ, Sentler C, **Rogge NIJ**, Steimke L, Ebner M, Lerchbaumer MH, Hasenfuß G, Konstantinides SV, Lankeit M, Keller K (2022): Impact of thyroid dysfunction on short-term outcomes and long-term mortality in patients with pulmonary embolism. Thromb Res 211, 70-78

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------------|
| Abbildungsverzeichnis | III |
| Tabellenverzeichnis..... | IV |
| Abkürzungsverzeichnis | V |
| 1 Einleitung..... | 1 |
| 1.1 Akute Lungenembolie..... | 1 |
| 1.1.1 Epidemiologie und Pathophysiologie der akuten Lungenembolie..... | 1 |
| 1.1.2 Klinische Symptome und Risikofaktoren bei akuter Lungenembolie..... | 2 |
| 1.1.3 Diagnostische Verfahren bei akuter Lungenembolie..... | 3 |
| 1.1.4 Klinische Bedeutung der Risikostratifizierung bei akuter Lungenembolie | 4 |
| 1.1.5 Biomarker und ihr prognostischer Wert bei akuter Lungenembolie..... | 7 |
| 1.2 Vorhofflimmern..... | 9 |
| 1.2.1 Epidemiologie und Pathophysiologie von Vorhofflimmern | 9 |
| 1.2.2 Klinische Bedeutung der Risikostratifizierung bei Vorhofflimmern..... | 11 |
| 1.3 Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und Lungenembolie..... | 13 |
| 1.4 Zielsetzung der Arbeit | 15 |
| 2 Material und Methoden..... | 16 |
| 2.1 Lungenembolie-Register Göttingen | 16 |
| 2.1.1 Durchführung des Registers - PERGO..... | 17 |
| 2.2 Aktuelle Studie | 18 |
| 2.2.1 Einschluss-/Ausschlusskriterien | 18 |
| 2.2.2 Klinische Endpunkte | 19 |
| 2.2.3 Definition bildgebender Zeichen der Rechtsherzbelastung | 19 |
| 2.2.4 Durchführung der Biomarkermessung | 20 |
| 2.2.5 Erfassung der Risikostratifizierung bei akuter Lungenembolie | 21 |
| 2.2.6 Auswertung der Elektrokardiogramme..... | 21 |
| 2.3 Statistische Analysen | 22 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 3 | Ergebnisse | 24 |
| 3.1 | Patientenpopulation zum Zeitpunkt der Aufnahme..... | 24 |
| 3.2 | Vorhofflimmern bei akuter Lungenembolie | 27 |
| 3.2.1 | Charakteristika von Patienten mit Vorhofflimmern bei Aufnahme..... | 28 |
| 3.2.2 | Charakteristika spezieller Patientengruppen mit Vorhofflimmern..... | 30 |
| 3.3 | Prognostische Bedeutung von Vorhofflimmern bei akuter Lungenembolie..... | 33 |
| 3.3.1 | Prognostischer Wert von Vorhofflimmern zum Zeitpunkt der Aufnahme | 33 |
| 3.3.2 | Prognostischer Wert von Vorhofflimmern für die Ein-Jahres Mortalität..... | 35 |
| 3.4 | Einfluss von Vorhofflimmern auf Prädiktoren eines komplizierten Verlaufs und die Mortalität im Krankenhaus | 37 |
| 3.4.1 | Einfluss anderer Patientencharakteristika bei akuter Lungenembolie | 37 |
| 3.4.2 | Einfluss von Vorhofflimmern auf etablierte kardiale Biomarker und Strategien zur Risikoklassifizierung bei akuter Lungenembolie..... | 41 |
| 4 | Diskussion | 45 |
| 4.1 | Prognostischer Wert von Vorhofflimmern bei Lungenembolie..... | 45 |
| 4.1.1 | Etablierte Algorithmen zur Risikostratifizierung bei akuter Lungenembolie werden durch Vorhofflimmern nicht beeinflusst | 47 |
| 4.1.2 | Unterschiede zwischen erstmalig diagnostiziertem und bekanntem Vorhofflimmern .. | 49 |
| 4.2 | Biomarker MR-proANP bei Vorhofflimmern und Lungenembolie..... | 51 |
| 4.3 | Limitationen der Studie und Ausblick..... | 54 |
| 5 | Zusammenfassung | 56 |
| 6 | Anhang | 57 |
| 6.1 | Einverständniserklärung zur Teilnahme an PERGO | 57 |
| 6.2 | Datenerfassungsbogen PERGO | 63 |
| 6.3 | Datenerfassungsbogen der EKG-Auswertung..... | 72 |
| 7 | Literaturverzeichnis..... | 74 |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|--------------|---|----|
| Abbildung 1: | Rechtsherzversagen bei akuter Lungenembolie..... | 2 |
| Abbildung 2: | CTPA eines Patienten mit beidseitiger akuter Lungenembolie..... | 4 |
| Abbildung 3: | Diagnostischer Algorithmus für Patienten mit akuter Lungenembolie | 5 |
| Abbildung 4: | Elektrokardiogramm eines Patienten mit Vorhofflimmern..... | 10 |
| Abbildung 5: | Logo des Lungenembolie-Registers Göttingen | 16 |
| Abbildung 6: | Zusammensetzung der Studienkohorte | 24 |
| Abbildung 7: | Zeitpunkt des Auftretens von Vorhofflimmern bei Lungenembolie..... | 27 |
| Abbildung 8: | Wahrscheinlichkeit für Ein-Jahres-Überleben der Gesamtkohorte..... | 36 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|-------------|--|----|
| Tabelle 1: | Risikofaktoren für akute Lungenembolie | 3 |
| Tabelle 2: | Risikostratifizierung bei akuter Lungenembolie | 7 |
| Tabelle 3: | CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score | 13 |
| Tabelle 4: | Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Aufnahme | 25 |
| Tabelle 5: | Analysierte Patientengruppen und ihre Häufigkeit | 27 |
| Tabelle 6: | Vergleich von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus zum Zeitpunkt der Aufnahme..... | 28 |
| Tabelle 7: | Vergleich von Patienten mit Erstdiagnose Vorhofflimmern, Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern und Patienten ohne bekannte Rhythmusstörung.... | 31 |
| Tabelle 8: | Prognostischer Wert von Vorhofflimmern zum Zeitpunkt der Aufnahme in der Gesamtkohorte (n= 528) | 34 |
| Tabelle 9: | Prognostischer Wert von Vorhofflimmern zum Zeitpunkt der Aufnahme bei normotensiven Patienten (n= 501)..... | 34 |
| Tabelle 10: | Prädiktoren für Ein-Jahres-Mortalität bei 504 Patienten, die lebend aus dem Krankenhaus entlassen wurden..... | 35 |
| Tabelle 11: | Prädiktiver Wert von Patientencharakteristika, Risikoklassifizierung und Biomarkern für das Auftreten von Lungenembolie-bedingten Komplikationen . | 38 |
| Tabelle 12: | Prädiktiver Wert der Patientencharakteristika für die Krankenhausmortalität..... | 40 |
| Tabelle 13: | Prädiktiver Wert von Vorhofflimmern für das Vorliegen von Risikofaktoren eines komplizierten Verlaufes im Krankenhaus bei akuter Lungenembolie..... | 42 |
| Tabelle 14: | Prognostischer Wert von Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf und Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes in der Gesamtkohorte..... | 43 |
| Tabelle 15: | Prognostischer Wert von Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf und Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes bei normotensiven Patienten. | 44 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--|--|
| AUC | <i>Area under the curve</i> |
| ANP | Atriales natriuretisches Peptid |
| CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score | Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos |
| BNP | Natriuretisches Peptid vom B-Typ |
| CTPA | Computertomographische Pulmonalisangiographie |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| ECLIA | Elektrochemilumineszenz Immuno Assay |
| ELISA | Enzym Immuno Assay |
| ESC | <i>European Society of Cardiology</i> |
| HR | <i>Hazard Ratio</i> |
| hsTnT | hochsensitives Troponin T |
| IQA | Interquartilenabstand |
| KI | Konfidenzintervall |
| LE | Lungenembolie |
| LV | linker Ventrikel/linksventrikulär |
| mFAST | modifizierter FAST-Score |
| MR-proANP | Mittregionales pro-atriales natriuretisches Peptid |
| n. b. | nicht berechenbar |
| NT-proBNP | N-terminales pro-natriuretisches Peptid vom B-Typ |
| OR | <i>Odds Ratio</i> |
| PERGO | <i>Pulmonary Embolism Registry Goettingen</i> |
| RHB | Rechtsherzbelastung |
| RV | rechter Ventrikel/rechtsventrikulär |
| SOP | <i>Standard Operating Procedure</i> |
| (s)PESI | (simplifizierter) <i>Pulmonary Embolism Severity Index</i> |
| SR | Sinusrhythmus |
| TAPSE | <i>Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion</i> |
| TTE | Transthorakale Echokardiographie |
| TVT | Tiefe Beinvenenthrombose |
| vs. | versus |
| VHF | Vorhofflimmern |
| VTE | Venöse Thromboembolie |

1 Einleitung

1.1 Akute Lungenembolie

1.1.1 Epidemiologie und Pathophysiologie der akuten Lungenembolie

Unter der Bezeichnung venöse Thromboembolie (VTE) werden die akute Lungenembolie (LE) und die tiefe Beinvenenthrombose (TVT) zusammengefasst (Tapson 2008). In amerikanischen und europäischen Registern stellt die VTE nach dem akuten Myokardinfarkt und dem ischämischen Schlaganfall die dritthäufigste kardiovaskuläre Erkrankung mit einer jährlichen Inzidenz von 100–200 pro 100 000 Einwohner dar (Anderson und Spencer 2003; Goldhaber und Bounameaux 2012; Roy et al. 2006). In Deutschland ist in dem Zeitraum von 2005 bis 2015 eine jährliche Inzidenz von 98,6 Fällen pro 100 000 Einwohner mit steigender Tendenz zu verzeichnen (Keller et al. 2019). Bei etwa einem Drittel aller Patienten mit VTE kommt es zu einer akuten LE (White 2003), welche die schwerwiegendste Form einer VTE darstellt (Konstantinides et al. 2020; Raskob et al. 2014). Bis zu 10 % der Patienten mit akuter LE versterben innerhalb der ersten drei Monate (Lankeit 2017).

Eine LE ist in der Regel die Folge einer Einschwemmung von thrombotischem Material, das zur Verlegung der Arteria pulmonalis oder eines ihrer Äste führt. Häufigster Ursprungsort des thrombotischen Materials sind die tiefen Beinvenen (Lankeit 2017; Sevitt und Gallagher 1961). Von hier aus gelangen die Thromben über die Vena cava inferior und das rechte Herz in die Pulmonalarterien. Die pathophysiologischen Folgen einer Lungenembolie werden in **Abbildung 1** dargestellt.

Der Verschluss von pulmonalen Gefäßen durch embolisierte Thromben führt zu einem Anstieg des pulmonal-arteriellen Widerstandes und somit zu einer erhöhten Nachlast des rechten Ventrikels (RV) (Tapson 2008). Bei pulmonal-arteriellen Drücken über 40 mmHg kommt es zu einer Dilatation des dünnwandigen RV, die bei starker Ausprägung zu einem Abfall der rechtsventrikulären Koronarperfusion führt (Konstantinides et al. 2020).

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

Im Rahmen einer akuten Rechtsherzbelastung (RHB) führt die Kombination aus erhöhter Nachlast und reduzierter Koronarperfusion zu einer sinkenden Kontraktilität und Auswurfleistung des RV. Zusätzlich wird die diastolische Füllung des linken Ventrikels (LV) durch den dilatierten RV behindert. Aufgrund der resultierenden Reduktion des Herzzeitvolumens kann es zur Ausbildung eines kardiogenen Schocks kommen, der mit einer hohen Letalität verbunden ist (Konstantinides et al. 2020).

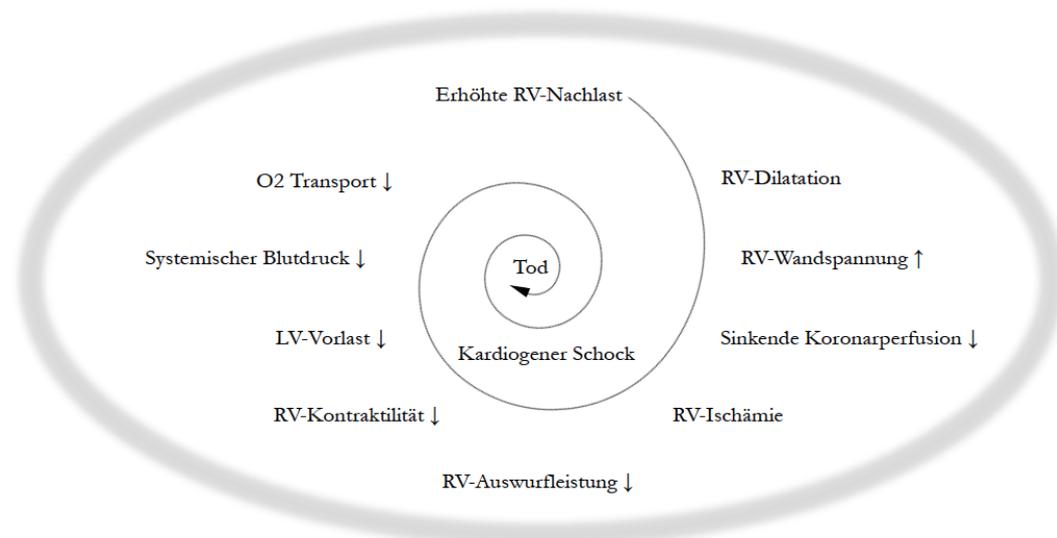


Abbildung 1: Rechtsherzversagen bei akuter Lungenembolie

modifiziert/simplifiziert nach den Leitlinien der *European Society of Cardiology* 2019 (Konstantinides et al. 2020)
Abkürzungen: RV steht für rechter Ventrikel; LV, linker Ventrikel; O₂, Sauerstoff.

1.1.2 Klinische Symptome und Risikofaktoren bei akuter Lungenembolie

Die klinischen Zeichen einer LE sind unspezifisch. Dyspnoe, Brustschmerz, Tachykardie, Hämoptysen und das Auftreten einer Synkope stellen dabei die häufigsten Symptome dar (Miniati et al. 2012). In anderen Fällen kommt es zu einem völlig asymptomatischen Verlauf, sodass die Diagnose nur als Zufallsbefund im Rahmen einer ct-angiographischen Bildgebung oder Autopsie bei „plötzlichem Herztod“ gestellt wird (Fedullo und Tapson 2003; Micallef 2018). Risikofaktoren für das Auftreten einer LE können sowohl in transiente und persistierende, als auch in starke und schwache Faktoren unterteilt werden, siehe **Tabelle 1**. Starke transiente Faktoren sind zeitlich begrenzt wirksame Risikofaktoren, deren Vorliegen das Auftreten einer LE deutlich wahrscheinlicher machen. Demzufolge besteht ein nur geringes Rezidivrisiko, sobald der auslösende Risikofaktor nicht mehr vorliegt. Bei schwachen transienten und schwachen persistierenden Faktoren ist die Assoziation von Risikofaktor mit einer LE weniger stark.

Da somit keine sichere kausale Kette für das Auftreten der LE vorliegt, ist das Rezidivrisiko höher. Diese Patientengruppe benötigt deshalb eine verlängerte Antikoagulation, wobei die Indikation regelmäßig reevaluiert werden sollte. Starke persistierende Faktoren gehen lebenslang mit einem hohen Rezidivrisiko einher und bedingen somit eine dauerhafte Antikoagulation (Konstantinides et al. 2020).

Tabelle 1: Risikofaktoren für akute Lungenembolie

| | |
|--|---|
| <p>Starke transiente Risikofaktoren</p> <p>Operationen mit Narkosedauer > 30 Minuten</p> <p>Hospitalisierung mit Bettlägerigkeit ≥ 3 Tage wegen akuter Erkrankung oder Exazerbation einer chronischen Erkrankung</p> <p>Trauma mit Fraktur</p> | <p>Starke persistierende Risikofaktoren</p> <p>Rezidivierende VTE (≥ 1 VTE ohne starken transienten Risikofaktor in der Vergangenheit)</p> <p>Antiphospholipid-Syndrom</p> <p>Aktive Krebserkrankung</p> |
| <p>Schwache transiente Risikofaktoren</p> <p>Kontrazeptiva</p> <p>Schwangerschaft</p> <p>Operation mit Narkosedauer < 30 Minuten</p> <p>Hospitalisierung < 3 Tage</p> <p>Immobilisierung/Bettlägerigkeit ≤ 3 Tage</p> | <p>Schwache persistierende Risikofaktoren</p> <p>Autoimmunerkrankung</p> <p>Chronisch inflammatorische Darmerkrankung</p> |

modifiziert/simplifiziert nach den Leitlinien der *European Society of Cardiology* 2019 (Konstantinides et al. 2020)

Hinweis: Die Tabelle ist unvollständig.

Abkürzung: VTE steht für venöse Thromboembolie.

1.1.3 Diagnostische Verfahren bei akuter Lungenembolie

Bei klinischem Verdacht auf eine LE wird routinemäßig, neben der klinischen Untersuchung und Messung der Vitalparameter, ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet. Dieses erfolgt sowohl zur Dokumentation von möglichen Hinweisen auf das Vorliegen einer RHB im Rahmen der LE, als auch zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber pectanginösen Beschwerden im Rahmen einer Koronarschämie.

Bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Verdacht auf LE erfolgt zusätzlich die Abschätzung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer LE mittels etablierter diagnostischer Scores (z. B. Wells Score/Geneva-Score). Bei niedriger Wahrscheinlichkeit erfolgt eine D-Dimer-Testung zum Nachweis bzw. Ausschluss einer akuten Gerinnungsaktivierung. Bei negativem Befund ist das Vorliegen einer akuten LE unwahrscheinlich. Bei positivem Befund ist eine weitere ct-angiographische oder perfusionsszintigraphische Bildgebung erforderlich.

Bei Patienten mit einer hohen klinischen Wahrscheinlichkeit oder hämodynamischer Instabilität wird direkt eine weiterführende Bildgebung empfohlen. Ist der Patient zu instabil für den Transport ist eine transthorakale Echokardiographie (TTE) am Patientenbett zur Evaluation einer akuten RHB die Methode der Wahl (Konstantinides et al. 2020).

Zur diagnostischen Sicherung der akuten LE hat sich die Bildgebung mittels computertomographischer Pulmonalisangiographie (CTPA) etabliert, siehe **Abbildung 2**. Im Falle relativer Kontraindikationen, wie beispielsweise bei Schwangerschaft, bei Personen mit Kontrastmittelallergie oder schwerer Niereninsuffizienz, kann alternativ die Durchführung einer Lungenperfusionsszintigraphie zur Diagnosesicherung erfolgen (Konstantinides et al. 2020).



Abbildung 2: CTPA eines Patienten mit beidseitiger akuter Lungenembolie

Abkürzung: CTPA steht für computertomographische Pulmonalisangiographie.

Ein wesentlicher Vorteil der CTPA gegenüber der Lungenperfusionsszintigraphie besteht darin, dass neben der Visualisierung des Thrombus auch die Beurteilung einer RHB möglich ist. Zeichen einer RHB sind hier insbesondere ein erhöhtes Verhältnis zwischen RV und LV Diameter ($RV/LV \text{ Ratio} \geq 1,0$) und ein Kontrastmittlrückstau in die Lebervenen (Aviram et al. 2008; Harjola et al. 2016; Kang et al. 2011; Konstantinides et al. 2020). Eine weitere Methode zur Beurteilung der RHB ist die TTE. Die Zeichen einer akuten RHB im TTE sind vielfältig und beinhalten einen $RV/LV \text{ Ratio} \geq 1,0$, eine eingeschränkte systolische Exkursionsbewegung der Trikuspidalklappe (TAPSE) oder das Vorliegen einer paradoxen Septumbewegung. Des Weiteren kann im Querschnitt des LV eine charakteristische D-Form visualisiert werden, die aufgrund einer Kompression des LV durch den druckbelasteten RV ausgelöst und als „D-Sign“ bezeichnet wird (Konstantinides et al. 2020).

1.1.4 Klinische Bedeutung der Risikostratifizierung bei akuter Lungenembolie

Aufgrund des stark variierenden klinischen Bildes mit sehr heterogener Prognose bei Patienten mit akuter LE ist eine risikoadaptierte Diagnostik und Therapie im klinischen Alltag von besonderer Bedeutung. Wie in **Abbildung 3** dargestellt, erfolgt im Rahmen des diagnostischen Algorithmus primär eine Unterteilung in hämodynamisch instabile Hoch-Risiko Patienten und hämodynamisch stabile Nicht-Hoch-Risiko Patienten.

Diagnostik, Therapie und das Risiko für das Auftreten von LE-bedingten Komplikationen unterscheiden sich in diesen beiden Gruppen wesentlich.

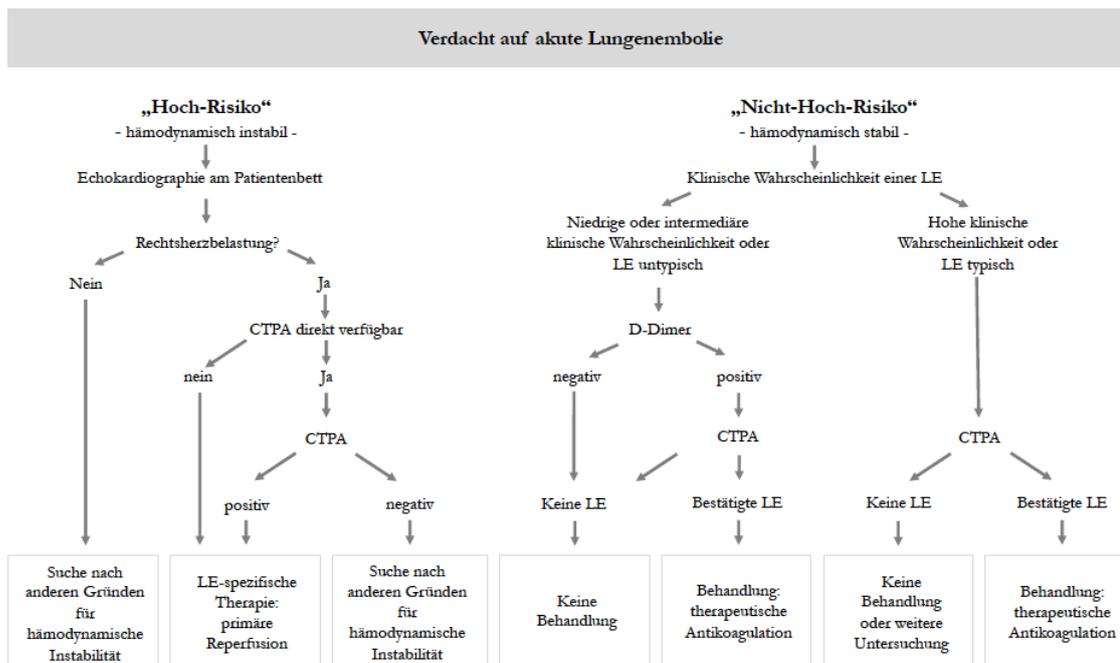


Abbildung 3: Diagnostischer Algorithmus für Patienten mit akuter Lungenembolie

modifiziert/simplifiziert nach den Leitlinien der *European Society of Cardiology* 2019 (Konstantinides et al. 2020)

Abkürzungen: CTPA steht für computertomographische Pulmonalisangiographie; LE, Lungenembolie.

Bei einer „Hoch-Risiko“ LE handelt es sich um eine akut lebensbedrohliche Erkrankung. Die Letalitätssrate liegt bereits in den ersten Stunden nach stationärer Aufnahme bei bis zu 65 % (Lankeit et al. 2018). Die Diagnose einer hämodynamisch instabilen „Hoch-Risiko“ LE wird definiert als Kreislaufstillstand, obstruktiver Schock oder persistierende Hypotension mit einem RR < 90 mmHg (Konstantinides et al. 2020), siehe **Tabelle 2**. Die Leitlinie der *European Society of Cardiology* (ESC) empfiehlt eine sofortige CTPA um eine LE zu diagnostizieren bzw. auszuschließen und/oder TTE zum Nachweis einer schweren RHB (Konstantinides et al. 2020). Ist der Patient zu instabil für den Transport zur CTPA oder steht die Untersuchung nicht zeitnah zur Verfügung, ist die TTE die Methode der Wahl um die Verdachtsdiagnose zu bestätigen. In diesem Fall wird auf die Diagnosesicherung durch CTPA oder Szintigraphie verzichtet und das Vorliegen einer RHB bei passender klinischer Symptomatik als ausreichend angesehen.

Nach Sicherung der Diagnose einer LE empfiehlt der Behandlungsalgorithmus neben allgemeinen kreislaufunterstützenden Maßnahmen und einer therapeutischen Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin die sofortige Veranlassung einer reperfundierenden Therapie, vorzugsweise mittels Thrombolyse. Durch diese kann der pulmonalarterielle Druck gesenkt und eine rasche Entlastung des RV erreicht werden.

Alternativ kann bei absoluten Kontraindikationen für eine systemische Lyse, im Sinne einer akuten intrazerebralen Blutung oder Subarachnoidalblutung, eine chirurgische (Embolektomie) oder eine interventionelle Reperfusionstherapie (lokale Thrombolyse oder kathetergestützte Thrombektomie) erfolgen. Bei akuter Lebensgefahr ohne therapeutische Alternative sind die relativen Kontraindikationen wie beispielsweise intrakranielle Neoplasmen, Gefäßmalformationen, Aneurysmen, ulzerierende Gastritiden vor weniger als drei Monaten, Ösophagusvarizen, schwere Schlaganfälle, Schwangerschaft, erniedrigte Thrombozytenzahl und/oder Tumore mit erhöhtem Blutungsrisiko gegebenenfalls zu vernachlässigen (Konstantinides et al. 2020).

Für alle hämodynamisch stabilen Patienten mit „Nicht-Hoch-Risiko“ LE wird nach Diagnosesicherung eine therapeutische Antikoagulation empfohlen. Zusätzlich sollte aufgrund der großen prognostischen Heterogenität eine weiterführende Risikostratifizierung erfolgen. Diese ist bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Lungenembolie für die weiterführende Behandlung von besonderer Bedeutung. Die Ermittlung des Risikos einer erhöhten Mortalität im Krankenhaus wird anhand der klinischen Parameter des LE Schweregrads und/oder der Komorbiditäten mithilfe des (simplifizierten) *Pulmonary Embolism Severity Index* [(s)PESI] Scores, der RV-Dysfunktion im TTE oder CTPA und der Messung kardialer Troponin Level durchgeführt (Konstantinides et al. 2020). Die Risikostratifizierung in ein intermediär-hohes und intermediär-niedriges Risiko, sowie Patienten mit niedrigem Risiko hilft bei der Entscheidung, ob es einer stationären Aufnahme mit bzw. ohne Monitoring bedarf oder ob eine frühe ambulante Therapie in Erwägung gezogen werden kann. In **Tabelle 2** wird die von der *European Society of Cardiology* (ESC) empfohlene Risikostratifizierung, entsprechend dem Risiko einer frühen Mortalität, dargestellt.

Das Risiko zu versterben liegt bei Patienten mit intermediär-hohem Risiko bei 7,7 % (95 % KI 4,5-10,9), mit intermediär-niedrigem Risiko bei 6,0 % (95 % KI 3,4-8,6) und bei Niedrig-Risiko Patienten bei unter 1,0 % (95 % KI 0,0-1,0) (Becattini et al. 2016). Patienten mit intermediär-hohem Risiko sollten eine intensivierete Überwachung erhalten, um im Falle einer sekundären hämodynamischen Verschlechterung sofort eine Reperfusionstherapie einleiten zu können. Während Patienten mit intermediär-niedrigem Risiko eine stationäre Überwachung benötigen, können Patienten mit niedrigem klinischen Komplikationsrisiko und fehlenden Hinweisen auf RHB frühzeitig aus dem Krankenhaus entlassen werden, falls keine anderen Gründe für eine Hospitalisierung vorliegen (Konstantinides et al. 2020).

Tabelle 2: Risikostratifizierung bei akuter Lungenembolie

| Risiko einer frühen Mortalität (Krankenhausmortalität bzw. innerhalb von 30 Tagen) | | Risiko Indikatoren | | | |
|--|---------------------|--|--|--|------------------------------------|
| | | Hämo- dynamische Instabilität ^a | Klinische Parameter des LE Schweregrads und/oder Komorbiditäten: PESI III-IV oder sPESI ≥ 1 ^b | RV Dysfunktion in TTE oder CTPA ^c | Erhöhte kardiale Troponin Level |
| Hoch-Risiko | | + | (+) | + | (+) |
| Intermediäres Risiko | Intermediär-hoch | - | + | + | + |
| | Intermediär-niedrig | - | + | Eins (oder keins) positiv | |
| Niedrig-Risiko | | - | - | - | optional |

modifiziert/simplifiziert nach den Leitlinien der *European Society of Cardiology* 2019 (Konstantinides et al. 2020)

^a definiert als Kreislaufstillstand, obstruktiver Schock oder persistierende Hypotension (sysRR < 90 mmHg)

^b sPESI Score zur Risikostratifizierung bei LE (jeweils 1 Punkt für Krebserkrankung, chronische Herzinsuffizienz und/oder chronische Lungenerkrankung, Puls ≥ 110 Schläge/min, systolischer Blutdruck < 100 mmHg, arterielle Sauerstoffsättigung < 90 %, maximaler Score 5 Punkte)

^c definiert als LV/RV Ratio ≥ 1,0

Abkürzungen: LE steht für Lungenembolie; PESI, *Pulmonary Embolism Severity Index*; sPESI, *simplifizierter Pulmonary Embolism Severity Index*; RV, rechter Ventrikel; TTE, transthorakale Echokardiographie; CTPA, computertomographische Pulmonalisangiographie, sysRR, systolischer Blutdruck.

1.1.5 Biomarker und ihr prognostischer Wert bei akuter Lungenembolie

Kardiale Troponine sind etablierte Biomarker zur Risikostratifizierung bei LE (Becattini et al. 2007; Binder et al. 2005; Lankeit et al. 2014). Ein erhöhter Spiegel von kardialen Troponinen bei akuter LE ist Ausdruck einer rechtsventrikulären myokardialen Ischämie im Rahmen einer RHB (Konstantinides et al. 2020; Lankeit et al. 2010). Sie sind sowohl mit dem Mortalitätsrisiko assoziiert, als auch mit dem Risiko Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes zu entwickeln (Becattini et al. 2007). Kardiale Troponine haben zudem besonderen Wert in der Risikostratifizierung der normotensiven Patienten mit akuter LE. Sie sind wichtiger Bestandteil zur Klassifizierung und Identifikation von Patienten mit niedrigem, intermediär-niedrigem, intermediär-hohem und hohem Mortalitäts-Risiko (Konstantinides et al. 2020). In dieser Studie wird das hochsensitive kardiale Troponin T (hsTnT) untersucht, das eine verbesserte prognostische Sensitivität und bessere Messgenauigkeit im Vergleich zum regulären kardialen Troponin T besitzt (Ebner et al. 2020; Tsounis et al. 2013).

Natriuretisches Peptid vom B-Typ (BNP) und sein biologisch inaktives Signalpeptid, das N-terminale pro-natriuretische Peptid vom B-Typ (NT-ProBNP) sind bereits etablierte Biomarker in der Herzinsuffizienzdiagnostik und Therapie. Aufgrund des hohen negativen prädiktiven Werts haben sie beide eine große Bedeutung in der Ausschlussdiagnostik einer akuten Herzinsuffizienz (McDonagh et al. 2021). BNP und NT-proBNP werden in äquimolaren Konzentrationen aus den Herzmuskelzellen in das Blut sezerniert. Die biochemischen Eigenschaften und Plasmakonzentrationen unterscheiden sich jedoch, sodass in dieser Studie die Quantifizierung des stabileren NT-proBNP durchgeführt wurde.

Im Rahmen der akuten LE konnte eine prognostische Bedeutung für BNP/NT-proBNP nachgewiesen werden (Becattini et al. 2007). Da BNP/NT-proBNP aufgrund einer erhöhten Wandspannung des RV sezerniert wird, dienen beide bei einer nicht vorbestehender Linksherzinsuffizienz auch als Marker einer LE-bedingten RV Dilatation (Kucher und Goldhaber 2003).

Während der prognostische Wert von kardialen Troponinen und natriuretischen Peptiden bei akuter LE gut belegt ist (Lankeit et al. 2010; Lankeit et al. 2011; Schnabel et al. 2014), gibt es bisher keine Studie zur prognostischen Bedeutung der atrialen natriuretischen Peptide (ANP) bei Patienten mit LE. Das mittregionale pro-atriale natriuretischen Peptid (MR-proANP) ist ein inaktives stabiles Prohormon-Fragment vom ANP, einem diuretischen, natriuretischen und vasodilatorischen Peptidhormon, welches in den Herzvorhöfen als Reaktion auf eine vermehrte Dehnung gebildet wird. Da ANP in Plasmaproben instabil ist, wird als Surrogatmarker das stabilere MR-proANP gemessen, das in äquimolaren Mengen sezerniert wird (Morgenthaler et al. 2004). Bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) und Linksherzinsuffizienz konnte der prognostische Wert von MR-proANP bereits demonstriert werden (Daniels et al. 2012; Koracevic und Atanaskovic 2010), bei Patienten mit akuter LE liegen bisher noch wenig Daten vor. MR-pro-ANP ist ein möglicher neuer Biomarker in der Risikostratifizierung für Nicht-Hochrisiko Patienten mit akuter LE.

1.2 Vorhofflimmern

1.2.1 Epidemiologie und Pathophysiologie von Vorhofflimmern

VHF ist die häufigste chronische Herzrhythmusstörung (Hindricks et al. 2020; Lopes et al. 2008) mit einer Prävalenz von 1–2 % in der Gesamtbevölkerung (Wilke et al. 2013). Eine Metaanalyse zeigte, dass im Jahr 2010 weltweit 33,5 Millionen Menschen an VHF erkrankt waren, wobei zu 62,4 % Männer und zu 37,6 % Frauen betroffen waren (Chugh et al. 2014). Aufgrund der alternden Bevölkerung ist anzunehmen, dass die Belastung des Gesundheitssystems durch VHF in den nächsten Jahrzehnten stetig zunehmen wird (Aliot et al. 2014; Anderson und Spencer 2003; Andrade et al. 2014). Basierend auf den Angaben des *United States Census Bureau* wird in den USA ein Anstieg der Patienten mit VHF von 2,3 Millionen im Jahre 2008 auf 5,6 Millionen Patienten bis zum Jahr 2050 prognostiziert (Kannel und Benjamin 2008).

Die Letalität von Patienten mit VHF ist unabhängig vom Alter und anderen prädisponierenden Faktoren hoch (Kannel und Benjamin 2008). Bei Männern mit VHF steigt die Mortalität um das 1,5-fache im Vergleich zur gesunden Bevölkerung, bei Frauen verdoppelt sich das Risiko sogar (Benjamin et al. 1998). Die Prävalenz von VHF steigt mit dem Alter und dem Vorliegen von Grunderkrankungen wie arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz. Inhalativer Tabakkonsum, Alkoholkonsum und eine manifeste Hyperthyreose stellen zusätzliche Risikofaktoren für das Auftreten eines VHF dar (Hindricks et al. 2020).

VHF wird durch eine Mikro-*Reentry* Störung im Vorhof ausgelöst. Durch eine ungerichtete kreisende Erregung kann die Flimmerfrequenz auf 300–600 pro Minute steigen. Der Atrioventrikularknoten erfüllt seine physiologische Filterfunktion und leitet die Impulse mit einer niedrigeren, jedoch unregelmäßigen Frequenz, an die Ventrikel weiter. Durch die hohe Flimmerfrequenz kommt es auf Vorhofebene zu einem Verlust der atrialen Kontraktion. Dies führt auf ventrikulärer Ebene zu einer verschlechterten diastolischen Füllung, die zusätzlich noch durch die unregelmäßige Ventrikelfrequenz vermindert wird. In Summe führt ein VHF so zu einem Abfall des Herzzeitvolumens (Harjola et al. 2016; Kotecha und Piccini 2015).

Seit fast 100 Jahren stellt das EKG ein schnell verfügbares, simples und kostengünstiges Mittel zur Diagnose von VHF dar (Koracevic 2007). In **Abbildung 4 A** und **B** wird ein typisches EKG eines Patienten mit akuter LE und VHF bei Aufnahme gezeigt.

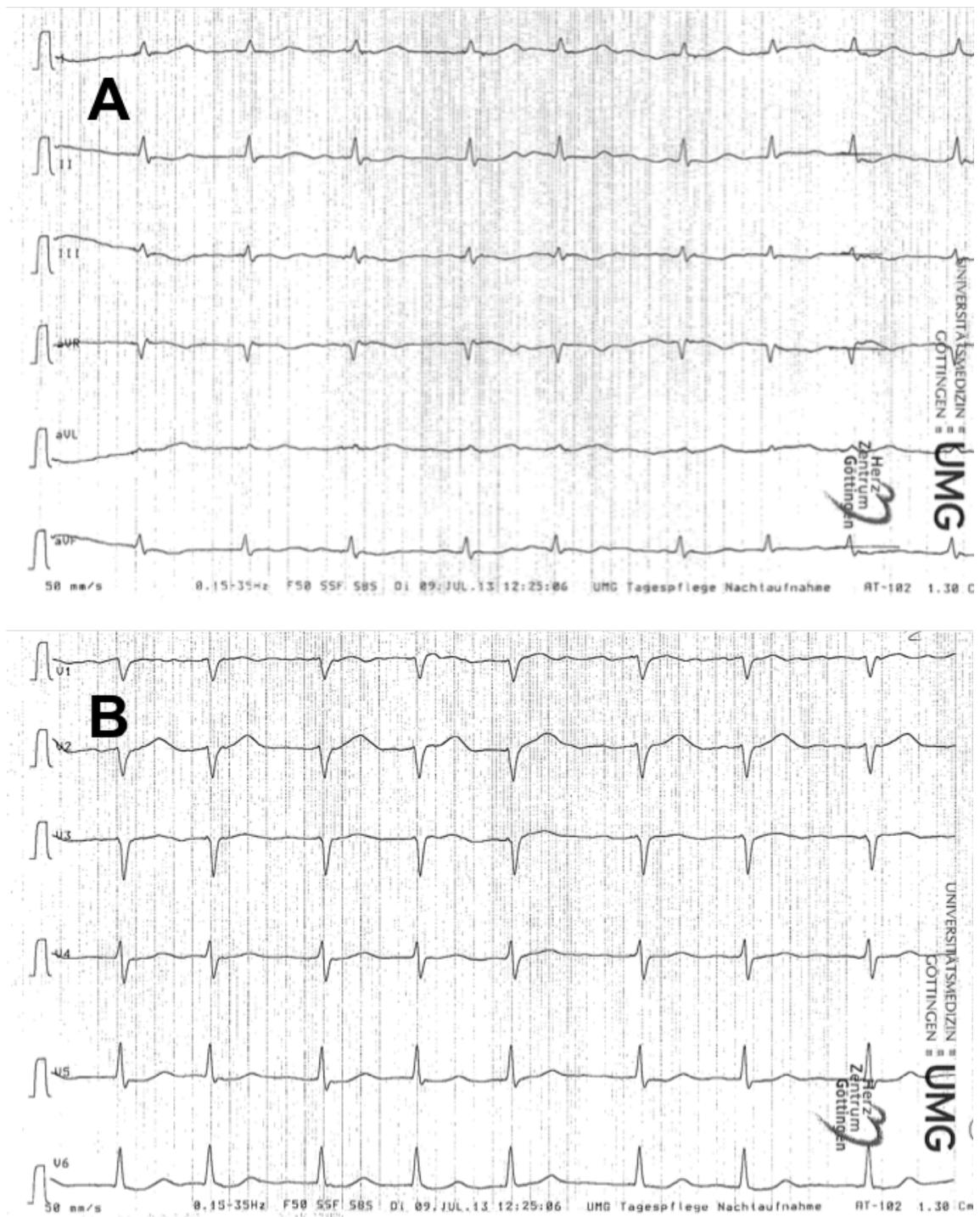


Abbildung 4: Elektrokardiogramm eines Patienten mit Vorhofflimmern

A: Extremitätenableitungen, B: Brustwandableitungen

VHF lässt sich nach den aktuellen Leitlinien der ESC von 2019 in folgende fünf Gruppen kategorisieren (Hindricks et al. 2020):

- Erstmalig diagnostiziertes VHF; Erstdiagnose, unabhängig von Schwere und Dauer der Symptomatik
- Paroxysmales VHF; spontanes Auftreten für maximal sieben Tage, meist Selbstlimitierung nach 48 Stunden, bei erfolgreicher Kardioversion innerhalb von sieben Tagen
- Persistierendes VHF; anhaltendes VHF über mindestens sieben Tage, aber danach durch therapeutische Maßnahme zu konvertieren
- Langanhaltendes persistierendes VHF (kontinuierliches VHF); Dauer mehr als ein Jahr, bevor eine Rhythmus-erhaltende Intervention begonnen wird
- Permanentes VHF; therapieresistent, definitionsgemäß werden keine rhythmuserhaltenden Maßnahmen durchgeführt

1.2.2 Klinische Bedeutung der Risikostratifizierung bei Vorhofflimmern

VHF führt zu einer reduzierten Lebensqualität und körperlichen Belastbarkeit. Die reduzierte Lebensqualität ist laut Studien auf Beschwerden wie Palpitationen, Brustschmerz, Schwindel und rezidivierende kardiale Dekompensationen zurückzuführen, die mit einer häufigen Hospitalisierung einhergehen (Steg et al. 2012; Thrall et al. 2006). Therapeutische Maßnahmen in Form von medikamentöser Frequenzkontrolle und operativer Intervention haben einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität und gewinnen immer mehr an Bedeutung (Gronefeld et al. 2003; Hindricks et al. 2020). Die aktuellen Leitlinien haben das „4S-AF-Schema“ zur Risikostratifizierung bezüglich der Behandlung und der Prognose etabliert. Die vier S-Domänen werden durch das Schlaganfall-Risiko (CHA₂DS₂-VASc-Score), die Symptomschwere (EHRA Score), die Schwere des zeitlichen Auftretens (paroxysmal, persistent, permanent) und die strukturelle/funktionelle Schädigung der Vorhöfe des Herzens definiert. Die ganzheitliche Behandlung nach ABC-Schema beinhaltet die A) Antikoagulation zur Minimierung des Schlaganfallrisikos, B) die bessere Symptombehandlung und C) die Reduzierung von kardiovaskulärem Risiko und Komorbiditäten (Hindricks et al. 2020).

Die erhöhte Mortalität von Patienten mit VHF ist auf eine erhöhte Inzidenz von ischämischen Schlaganfällen zurückzuführen (Hindricks et al. 2020; Wolf et al. 1991). Die durch das VHF bedingte Störung der atrialen Kontraktion führt zu einem verminderten Blutfluss, insbesondere im Bereich des linken Vorhofohrs. Dies begünstigt die Bildung von Thromben, die zu arteriellen Embolien und im Falle einer Embolisation in die zerebralen Gefäße zu einem ischämischen Schlaganfall führen können (Watson et al. 2009). Bei 20–30 % der Patienten mit ischämischem Schlaganfall besteht ein VHF bzw. wird im Verlauf die Diagnose eines VHF gestellt (Cotter et al. 2013; Grond et al. 2013; Kishore et al. 2014). Das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden, steigt bei Vorliegen eines VHF um das Vier- bis Fünffache an (Kannel und Benjamin 2008).

Eine therapeutische Antikoagulation ist zur Prophylaxe von thromboembolischen Ereignissen bei Patienten mit VHF hoch effektiv (Kirchhof et al. 2011; Lip und Al-Khatib und et al. 2014; Lip und Laroche und et al. 2014; Ruff et al. 2014). Mit der therapeutischen Antikoagulation steigt jedoch auch das Risiko für Blutungsereignisse, sodass der potentielle Nutzen gegen die Blutungsgefahr der Antikoagulation abgewogen werden muss (Redfors et al. 2017). Um das Risiko für einen kardio-embolischen ischämischen Schlaganfall und so die Notwendigkeit einer präventiven therapeutischen Antikoagulation bei Patienten mit VHF abschätzen zu können, wurden klinische Scores entwickelt (Hindricks et al. 2020):

Der CHA₂DS₂-VASc-Score ist der bekannteste Test zur Vorhersage des Schlaganfallrisikos unter Berücksichtigung vorliegender Risikofaktoren (Chao et al. 2016; Olesen et al. 2011), dargestellt in **Tabelle 3**. Dieser Score erlaubt eine differenzierte Risikostratifizierung anhand der erreichten Punktzahl (Hindricks et al. 2020).

Bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 0 Punkten beträgt das adjustierte Schlaganfallrisiko pro Jahr 0 %, sodass eine therapeutische Antikoagulation nicht erforderlich ist. Patienten mit einem Score von 2 Punkten haben ein Schlaganfallrisiko von 2,2 %/Jahr. Dieses Risiko steigt mit der Anzahl der erreichten Punkte an und beträgt bei Patienten mit 6 Punkten 9,8 %/Jahr (Wijffels et al. 1995). Bei einem Score von 2 Punkten oder höher ist deshalb eine therapeutische Antikoagulation mit einem Nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulant oder einem Vitamin-K-Antagonisten indiziert. Bei Männern mit einem Score von 1 Punkt sollte eine orale Antikoagulation unter Berücksichtigung des Blutungsrisikos und der Präferenz des Patienten erwogen werden (Hindricks et al. 2020).

Tabelle 3: CHA₂DS₂-VASc-Score

| Risikofaktor | Score |
|--|----------|
| Chronische Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion ¹ | 1 |
| Hypertonie oder aktuelle antihypertensive Therapie | 1 |
| Alter ≥ 75 Jahre | 2 |
| Diabetes mellitus, Blutzucker > 125 mg/dl oder aktuelle antidiabetische Therapie | 1 |
| Schlaganfall/TIA/VTE | 2 |
| Vaskuläre Vorerkrankungen ² | 1 |
| Alter 65–74 Jahre | 1 |
| Weibliches Geschlecht | 1 |
| Maximaler Score | 9 |

modifiziert nach den Leitlinien der *European Society of Cardiology* 2020 (Hindricks et al. 2020)

¹ definiert als objektive Hinweise auf eine mittelschwere bis schwere LV Dysfunktion oder Kardiomyopathie

² definiert als angiographisch signifikante koronare Herzerkrankung, vorausgegangener Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Plaque in der Aorta

Anmerkung: Da das Alter mit 0, 1 oder 2 Punkten bewertet werden kann, beträgt der maximale Score 9 Punkte.

Abkürzungen: TIA steht für transitorisch ischämische Attacke; VTE, venöse Thromboembolie; LV, linksventrikulär.

In einer retrospektiven Studie konnte gezeigt werden, dass der CHA₂DS₂-VASc-Score auch zur Vorhersage des LE-Risikos von Bedeutung ist. Die Autoren analysierten die Inzidenz von LE bei 73 540 Patienten mit VHF in Zusammenhang mit dem CHA₂DS₂-VASc-Score. Während des Beobachtungszeitraums von einem Jahr entwickelten 158 aller eingeschlossenen Patienten eine akute LE. Die Studie konnte zeigen, dass jede Erhöhung des Scores um einen Punktwert mit einem signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten einer LE bei VHF Patienten einhergeht (HR, 1,22 [95 % KI 1,13-1,32]) (Saliba und Rennert 2014).

1.3 Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und Lungenembolie

Mehrere Studien lassen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von VHF und einer VTE schließen (Hald et al. 2014; Konstantinides et al. 2020; Lutsey et al. 2018; Sorensen et al. 2011). Beide Krankheitsbilder haben gemeinsame Risikofaktoren wie Adipositas, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und Hypertonus. Zudem zeigen beide eine altersabhängig steigende Inzidenz. Bei gleichzeitigem Auftreten einer LE und VHF bildet jeweils das eine Krankheitsbild einen zusätzlichen Risikofaktor für das andere. VHF kann einerseits zu venöser Stase und einer Aktivierung des prokoagulatorischen Systems mit

resultierender Thrombenbildung führen und so das Auftreten von einer LE begünstigen (Carmichael und Martin 1991; Szwasz et al. 2007; Torbicki et al. 2003). Andererseits kann die LE durch die vermehrte Belastung des rechten Ventrikels zu einem VHF führen (Flegel 1999; Gex et al. 2012). Ob bei gemeinsamem Auftreten VHF eine Folge einer LE oder die LE eine konsekutive Auswirkung von VHF darstellt, ist bisher nicht geklärt (Barra et al. 2014; Flegel 1999).

Durch Wang et al. konnte in einer retrospektiven Kohortenstudie mit über 10 000 VHF Patienten gezeigt werden, dass diese im Vergleich zu Patienten ohne VHF eine erhöhte VTE-Inzidenz haben (*Hazard Ratio* [HR] 1,92 [95 % KI 1,54-2,39] vs. HR 2,68 [95 % KI 1,97-3,64]). Auch nach Adjustierung der statistischen Analyse für Alter, Geschlecht und Komorbiditäten blieb die Inzidenz einer VTE im Vergleich zur Kohorte ohne VHF erhöht (adjustierte HR, 1,74 [95 % KI 1,36-2,24]) (Wang et al. 2015). Die Studie wurde aufgrund einer ungleichen Verteilung von relevanten Risikofaktoren in den beiden Vergleichsgruppen kritisiert, da die Gruppe der Patienten mit VHF vermehrt Patienten mit großen chirurgischen Eingriffen und Unterschenkel-Frakturen beinhaltet, die relevante, starke transiente Risikofaktoren für eine LE darstellen (Basili et al. 2015). Zwei weitere Studien belegten ein erhöhtes VTE Risiko bei Patienten mit VHF, insbesondere in den ersten Monaten nach Diagnosestellung (Enga et al. 2015; Sorensen et al. 2011). Lediglich in einer Studie, in der jedoch ausschließlich antikoagulierte Patienten eingeschlossen wurden, konnte kein Zusammenhang zwischen VHF und dem Auftreten einer VTE gezeigt werden (Basili et al. 2015).

Einen umgekehrten Ansatz wählten die Autoren der populationsbasierten, prospektiven Tromsø-Studie. Hier wurde die Inzidenz von VHF und einer VTE bei knapp 30 000 Studienteilnehmern untersucht. Ziel der Studie war zu evaluieren, ob das Auftreten einer VTE das Risiko VHF zu entwickeln erhöht. In der 16-jährigen Nachbeobachtungsphase trat VHF bei 5,5 % und eine VTE bei 1,8 % der Teilnehmer auf. Probanden mit einer VTE hatten im Vergleich zu Teilnehmern ohne VTE ein um 63 % erhöhtes Risiko im Verlauf des Beobachtungszeitraums VHF zu entwickeln (HR, 1,63 [95 % KI 1,22-2,17]). Bemerkenswerterweise war das Risiko innerhalb der ersten sechs Monate nach einer VTE besonders hoch (HR, 4,00 [95 % KI 2,21-7,25]). Diese Studie unterstützt die Hypothese, dass die akute LE zu einer kardialen Dysfunktion führt, die das Auftreten von VHF begünstigen kann (Hald et al. 2014).

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Obwohl einige Studien auf eine erhöhte Prävalenz von VHF bei Patienten mit akuter LE hindeuten, ist die exakte Prävalenz und der prognostische Wert unbekannt. VHF führt zu einer verminderten diastolischen Füllung des RV und könnte somit die durch eine LE hervorgerufene RHB verstärken. Zudem ist denkbar, dass die durch die RHB hervorgerufene Belastung der Atrien ein VHF auslöst und das VHF somit eine Folge der akuten RHB darstellt.

In der aktuellen Arbeit werden Prävalenz, Inzidenz und Risikofaktoren, sowie die prognostische Bedeutung von VHF bei Patienten mit akuter LE analysiert. Zudem soll untersucht werden, ob VHF den Vorhersagewert bereits etablierter Risikostratifizierungsalgorithmen bei akuter LE beeinflusst.

2 Material und Methoden

2.1 Lungenembolie-Register Göttingen

Das *Pulmonary Embolism Registry Goettingen* (PERGO) ist eine fortlaufende, monozentrische und prospektive epidemiologische Kohortenstudie der Universitätsmedizin Göttingen. Im Zeitraum von August 1999 bis Oktober 2018 wurden konsekutive Patienten mit objektiv bestätigter LE in das Register aufgenommen.



Abbildung 5: Logo des Lungenembolie-Registers Göttingen

Das Studienprotokoll entspricht der Deklaration von Helsinki und wurde durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen geprüft und genehmigt (Antragsnummer 14/6/10). Alle Patienten oder ihre gesetzlichen Vertreter wurden vor Aufnahme in das Register mündlich und schriftlich über den Ablauf, Risiken und Nutzen der Studie aufgeklärt. Die im Rahmen der Studie verwendete Einverständniserklärung ist Teil des Anhangs dieser Dissertationsschrift, siehe **6.1**. Das Einverständnis zur Teilnahme an dieser nicht-interventionellen Beobachtungsstudie musste schriftlich erteilt werden. Wenn zum Zeitpunkt der Diagnosestellung keine schriftliche Einwilligung zum Einschluss in PERGO möglich war, konnte diese zu einem späteren Zeitpunkt im einwilligungsfähigen Zustand erfolgen. Bei weiter persistierendem nicht-einwilligungsfähigen Zustand oder Versterben war laut Amendment des Ethikantrags von 07/2017 der Einschluss in das Register ab 06/2014 mit schriftlicher Einwilligung durch einen berechtigten Patientenvertreter über die „Vereinbarung über die stationäre/teilstationäre/vorstationäre Behandlung der Universitätsmedizin Göttingen zugelassen, solange kein Widerspruch bezüglich der „Verwendung von Biomaterialien und krankheitsbezogenen Daten zu Forschungszwecken“ erhoben wurde. Ein Widerruf der Einwilligung ist ohne Angabe von Gründen jederzeit möglich und hat keinen Einfluss auf die medizinische Behandlung.

Die Datenerfassungsbögen, schriftlichen Aufklärungen und Kopien der Befunde wurden archiviert und in einem verschlossenen Raum gelagert. Die elektronische Speicherung aller Daten und fallbezogener Befunde erfolgte in pseudonymisierter Form.

Diagnostik und Therapie der eingeschlossenen Patienten wurden durch das Studienprotokoll nicht beeinflusst und wurden durch die betreuenden Ärzte/Ärztinnen in Übereinstimmung mit den geltenden *Standard Operating Procedures* (SOP) der Universitätsmedizin Göttingen und der je gültigen Leitlinien der ESC aus dem Jahr 2008 (09/2008–08/2014) und 2014 (09/2014–09/2017) durchgeführt (Konstantinides et al. 2014; Torbicki et al. 2008).

2.1.1 Durchführung des Registers - PERGO

Durch tägliches Screening aller Patienten der interdisziplinären Notaufnahme, aller Patienten der Normal- und Intensiv-Stationen und aller Befunde der im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie durchgeführten ct-angiographischen Bildgebungen wurden an der Universitätsmedizin Göttingen konsekutive Patienten mit objektiv bestätigter Diagnose einer akuten LE identifiziert.

Die Messung von laborchemischen Parametern fand im Rahmen der Routinediagnostik zum Zeitpunkt der Aufnahme (Zeitpunkt Null) aus venösem Blutmaterial im Zentrallabor der Abteilung für Klinische Chemie der Universitätsmedizin Göttingen statt. Für die Routinediagnostik nicht benötigte Rückstände der studienunabhängig gewonnenen venösen Blutproben (Rückstellproben) wurden durch den Studienbetreuer in Aliquots (250 µl Plasma) abpipettiert und bei -80 °C eingefroren. Zur Messung spezifischer Biomarker außerhalb der Routinediagnostik wurden die Proben einmalig aufgetaut und schubweise mittels etablierter Nachweismethoden durch geschultes Personal nach den Empfehlungen des Herstellers analysiert. Meistens wurden die Messungen mittels kommerziell erhältlicher Enzym Immuno Assays (ELISAs) oder elektrochemilumineszierende Immuno Assays (Elecsys) durchgeführt. Die Proben werden in der Biobank der Universitätsmedizin Göttingen pseudonymisiert gelagert um gegebenenfalls weitere erforderliche Nachmessungen zu ermöglichen, siehe **2.2.4**.

In einem ausführlichen Anamnesegespräch durch den Studienbetreuer wurden Informationen zu Patientendaten, Vorerkrankungen, Vormedikation, Risikofaktoren für eine LE und die klinische Symptomatik erhoben. Die Ergebnisse diagnostischer Untersuchungen (Vitalparameter, Labor, EKG; Bildgebung inklusive TTE), die eingeleitete Therapie und Erfassung spezifischer Scores zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer LE und dem Risiko für Komplikationen/Tod während des Krankenhausaufenthaltes wurden mithilfe eines standardisierten Erfassungsbogens erfasst und dokumentiert. Der Datenerfassungsbogen ist im Anhang **6.2** einsehbar. Unklare Befunde wurden durch Einsicht in die Patientenakte und das persönliche Gespräch mit dem behandelnden Arzt reevaluiert. Alle Patienten wurden über den Zeitraum ihres Krankenhausaufenthaltes hinsichtlich klinischer Ereignisse (LE-bedingte Komplikationen oder Tod) nachverfolgt, darüber hinaus erfolgte eine Erfassung des Überlebensstatus im Langzeitverlauf durch Kontaktierung der zuständigen Einwohnermeldeämter. Im Todesfall erfolgte die Kontaktierung des betreuenden (Haus-) Arztes oder Sichtung der Patientenakte zur Ermittlung der Todesursache.

Die Auswertung der Befunde bildgebender Diagnostik mittels CTPA und TTE wird in Abschnitt 2.2.3 gesondert aufgeführt. Der Zeitpunkt der ct-angiographischen Bestätigung einer LE wurde alternativ als Zeitpunkt der Aufnahme/Zeitpunkt Null gewertet, wenn keine Blutentnahme vorher durchgeführt wurde.

2.2 Aktuelle Studie

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine post-hoc Analyse von Patienten mit einer bestätigten akuten LE, die im Zeitraum von September 2008 bis September 2016 in PERGO eingeschlossen wurden.

2.2.1 Einschluss-/Ausschlusskriterien

Bei Erfüllung aller folgenden Einschlusskriterien wurden die Patienten in die Studie aufgenommen:

- Alter \geq 18 Jahre
- objektiv bestätigte LE
- schriftliche Einwilligung der Patienten zur Teilnahme an PERGO

Ein Ausschluss aus der Studie fand statt, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt wurde:

- Reanimation, Notwendigkeit einer elektrischen Kardioversion und anhaltende ventrikuläre Rhythmusstörungen ($>$ 30 Sekunden) vor/bei Aufnahme
- kein dokumentiertes EKG innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme
- andere akute kardiopulmonale Erkrankungen, die für die klinische Beschwerdesymptomatik verantwortlich waren (beispielsweise Myokardinfarkt, dekompensierte Linksherzinsuffizienz, dekompensiertes hochgradiges Vitium cordis oder respiratorische Dekompensation im Rahmen einer vorbestehenden chronischen Lungenerkrankung)
- mehrmaliger Einschluss desselben Patienten in PERGO aufgrund rezidivierender Lungenembolien; im Falle eines wiederholten Einschlusses wurde der Aufenthalt in die Analysen aufgenommen, in dessen Rahmen eine gültige MR-proANP-Messung verfügbar war
- Widerruf der zuvor erteilten Einwilligung zur Teilnahme an PERGO

2.2.2 Klinische Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie ist die Häufigkeit von LE-bedingten Komplikationen, definiert als LE-bedingter Tod, kardiopulmonale Reanimation oder Katecholaminpflichtigkeit während des Krankenhausaufenthaltes.

Sekundäre Endpunkte sind:

- 1.) Tod jeglicher Ursache während des Krankenhausaufenthaltes
- 2.) Tod jeglicher Ursache in der Langzeitverlaufsbeobachtung

Der Tod gilt als LE-bedingt, wenn die Diagnose durch eine Autopsie bestätigt wurde oder wenn kein anderer Auslöser für die Todesfolge einer schweren Episode der akuten LE ausfindig gemacht werden konnte.

Alle Todesfälle wurden unabhängig voneinander von einem Arzt und einer Ärztin beurteilt (Dr. med. Matthias Ebner und Nina In Jung Rogge). In unklaren Fällen wurde eine dritte Gutachterin einbezogen (PD Dr. med. Mareike Lankeit).

2.2.3 Definition bildgebender Zeichen der Rechtsherzbelastung

Die Durchführung und Befundung der CTPA Bildgebung mittels *Siemens Healthcare multidetector CT Scanner* Gerät erfolgte im Rahmen der klinischen Routinediagnostik zur Bestätigung einer akuten LE.

Im Rahmen der Studie erfolgte eine Analyse der vorliegenden diagnostischen CTPA Bildgebungen (nicht EKG-gesteuertes Protokoll) hinsichtlich des Vorliegens einer RHB. Hierzu wurde in axialer Sicht (Transversalschicht) des Weichteilfensters im Vier-Kammer-Blick der maximale RV- und LV Diameter zur Berechnung des Verhältnisses (RV/LV Ratio) gemessen. Die Messung und Berechnung erfolgte anhand rekonstruierter drei-dimensionaler Bilder durch eine voll-automatische Software (*Pulmonary Arterial Analysis, Extended Brilliance Workspace, Portal Version 7, Philips Healthcare*). Alle Messungen wurden unter Aufsicht eines unabhängigen Radiologen (Dr. med. Markus Lerchbaumer) und unter Supervision einer Expertin für Radiologie (Prof. Dr. med. Galit Aviram) durchgeführt. Das Vorliegen einer $RV/LV \text{ Ratio} \geq 1,0$ wurde als RHB gewertet (Konstantinides et al. 2020).

Zudem erfolgte eine Erfassung der RHB anhand der routinemäßig erfassten TTEs, die maximal 48 Stunden nach Zeitpunkt Null (Zeitpunkt der Blutentnahme bei Aufnahme oder bei fehlender Blutentnahme, der Zeitpunkt der Diagnosestellung der LE in der CTPA) durchgeführt wurden. Die in dieser Studie relevanten Parameter einer RV Dilatation, die als

Zeichen der RHB definiert wurden, sind ein end-diastolischer RV Diameter ≥ 30 mm in der parasternalen Achse (gemessen direkt über der Trikuspidalklappe von der lateralen Wand des Endokards zum Septum) oder RV/LV Ratio $\geq 1,0$ in der subcostalen oder apikalen Achse in Kombination mit einem fehlenden inspiratorischen Kollaps der Vena cava inferior und in Abwesenheit einer relevanten linksventrikulären Dysfunktion oder eines relevanten Mitralklappenitiums (Lankeit et al. 2010).

2.2.4 Durchführung der Biomarkermessung

Sowohl die NT-pro-BNP-, als auch die hsTnT-Messungen wurden aus den bei -80° C eingefrorenen venösen Rückstellproben im Zentrallabor der Klinischen Chemie der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt, soweit diese nicht im Rahmen des venösen Routinelabors bereits erfolgt waren. Die Proben (Heparinat-Plasma) wurden einmalig aufgetaut und schubweise durch geschultes Personal nach Empfehlungen des Herstellers analysiert.

Die NT-proBNP Messungen wurden anhand eines elektrochemilumineszierenden Immuno Assay (*Elecsys NT-proBNP, Roche Diagnostics Mannheim, Deutschland*) und einem chemilumineszierenden Mikropartikelimmunoassay (*Cobase, Abbott Diagnostics, Dundee, United Kingdom*) durchgeführt. Die Messungen des hsTnT erfolgten ebenfalls mittels eines hochsensitiven quantitativen elektrochemilumineszierenden Immuno Assays (*Elecsys Troponin T-high sensitive, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland*). Das Messprinzip basiert auf einem Sandwichprinzip (Antikörper-Antigen-Antikörper). Die Patientenprobe wird mit zwei unterschiedlich markierten Antikörpern inkubiert, welche mit der Probe einen Immunkomplex bilden. Nach Zugabe von Streptavidin Mikropartikeln, erneuter Inkubation und weiterer Prozessierung können Chemilumineszenzemissionen induziert werden, die mittels *Photomultiplier* gemessen werden können. Die Testdauer beträgt durchschnittlich 18 Minuten.

Die Plasmakonzentration von MR-proANP wurde ebenfalls aus eingefrorenen venösen Rückstellblutproben vom Zeitpunkt der Aufnahme gemessen. Die laborchemische Untersuchung wurde unter strikter Einhaltung der Kühlkette nach Versand auf Trockeneis durch die klinische Chemie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Die Messung erfolgte mittels des MR-proANP KRYPTOR Assays (*BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, Deutschland*). Das Messprinzip basiert auf der TRACE Technologie (*Time-Resolved Amplified Cryptate Emission*) bei der das von einem Immunkomplex emittierte Signal zeitverzögert gemessen wird (*Datasheet B·R·A·H·M·S MR-proANP KRYPTOR*).

Die klinisch relevanten Grenzwerte wurden für hsTnT auf ≥ 14 pg/ml (Lankeit et al. 2010) und für NT-proBNP auf ≥ 600 pg/ml festgelegt (Lankeit et al. 2014). Da bisher keine Studien zur prognostischen Bedeutung von MR-proANP bei Patienten mit akuter LE existieren, wurde der etablierte Grenzwert einer akuten Herzinsuffizienz von ≥ 120 pmol/l gewählt (Maisel et al. 2010).

2.2.5 Erfassung der Risikostratifizierung bei akuter Lungenembolie

Aus den erfassten Parametern wurden innerhalb dieser vorliegenden Studie folgende Scores zur Risikostratifizierung berechnet und verwendet:

- ESC 2019 Einteilung: Niedrig-Risiko/intermediär-niedriges Risiko/intermediär-hohes Risiko/Hoch-Risiko zur Vorhersage eines komplizierten Verlaufes während des Krankenhausaufenthaltes (Konstantinides et al. 2020)
- sPESI zur Einstufung der Schwere der klinischen Symptomatik der LE und der Vorerkrankungen (Jimenez et al. 2010)
- modifizierter FAST Score (mFAST) ≥ 3 Punkte zur Risikostratifizierung bei Nicht-Hoch-Risiko Patienten (Hobohm und Hellenkamp und Hasenfuss und et al. 2016)
- CHA₂DS₂-VASc-Score zur Vorhersage des Schlaganfallrisikos (Hindricks et al. 2020)

Fehlende Werte wurden zur Berechnung der Algorithmen und Scores als normal gewertet (Hobohm und Hellenkamp und Hasenfuss und et al. 2016).

2.2.6 Auswertung der Elektrokardiogramme

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden alle archivierten 12-Kanal-EKGs vom Zeitpunkt der Aufnahme im Krankenhaus oder aus dem Rettungswagen durch zwei unabhängige Untersucherinnen (Nina I. J. Rogge und PD Dr. med. Mareike Lankeit) hinsichtlich des vorliegenden Herzrhythmus und der Ventrikelfrequenz ausgewertet. Bei Unstimmigkeiten erfolgte eine Adjudikation durch einen unabhängigen dritten Begutachter (Dr. med. Abdul S. Parwani). Das Auftreten von VHF zu einem späteren Zeitpunkt, ab 24 Stunden nach Aufnahme wurde als keine Rhythmusstörung gewertet.

Entsprechend der geltenden Definition wurde bei dem Vorliegen von absolut unregelmäßigen RR-Abständen (R-Zacke bis R-Zacke des nächsten Kammer-Komplexes) und nicht abgrenzbare P-Wellen VHF diagnostiziert (Hindricks et al. 2020). Im Rahmen der Studie wurde das Vorliegen von Vorhofflattern mit VHF gleichgesetzt (Halligan et al. 2004; Hindricks et al. 2020).

Zudem erfolgte eine Differenzierung anhand des Zeitpunkts der VHF-Diagnosestellung. Ein VHF im Aufnahme-EKG wurde als Erstdiagnose VHF gewertet, wenn keine Hinweise auf eine frühere Episode eines VHF dokumentiert waren. VHF wurde als bekannt definiert, wenn es nach Sichtung der Krankenakte im Vorfeld diagnostiziert und dokumentiert wurde. Eine Spezifizierung in paroxysmal, persistentes, langanhaltend persistierendes und permanentes VHF wurde aufgrund fehlender Informationen nicht für weitere Analysen verwendet. Eine detaillierte Auflistung der weiteren spezifischen Datenerfassung für dieses Patientenkollektiv ist dem EKG-Datenerfassungsbogen im Anhang **6.3** zu entnehmen.

2.3 Statistische Analysen

Es erfolgte eine deskriptive Analyse aller analysierten Parameter. Dabei wurden kontinuierliche Variablen auf Normalverteilung mittels des modifizierten Kolmogorov-Smirnov-Tests getestet. Nicht-normal verteilte, kontinuierliche Variablen wurden mittels Mann-Whitney U-Test verglichen und anhand des Medians und dem damit korrespondierenden Interquartilenabstand (IQA) dargestellt. Kategoriale Variablen wurden mittels des Fisher-Exakt Test oder dem χ^2 Test verglichen und als ganze Zahlen mit Prozentangaben aufgeführt.

Es wurden folgende Subgruppen definiert:

- 1.) Patienten mit Erstdiagnose VHF bei Aufnahme: alle Patienten, bei denen im Aufnahme-EKG die Erstdiagnose eines VHF gestellt wurde
- 2.) Patienten mit bekanntem VHF: alle Patienten mit bekanntem VHF unabhängig vom Herzrhythmus bei Aufnahme
- 3.) Patienten ohne bekannte Rhythmusstörung: alle Patienten mit Sinusrhythmus (SR) im Aufnahme-EKG ohne bekanntes VHF

Es wurden folgende Vergleiche durchgeführt:

- 1.) VHF vs. SR im Aufnahme-EKG
- 2.) Erstdiagnose VHF vs. bekanntes VHF vs. Patienten ohne bekannte Rhythmusstörung

Die prognostische Relevanz von VHF, Patientencharakteristika und Komorbiditäten, Biomarkern und Strategien/Scores zur Risikostratifizierung für das Auftreten von Komplikationen im Krankenhaus wurde mittels univariabler logistischer Regressionsanalyse unter Darstellung der jeweiligen *Odds Ratio* (OR) und zugehörigem 95 % Konfidenzintervall (KI) untersucht und dem prädiktiven Wert etablierter Risikomarker gegenübergestellt.

In insgesamt acht multivariaten logistischen Regressionsanalysen, die neben VHF bei Aufnahme auch (1) hsTnT, (2) NT-proBNP, (3) MR-proANP, (4) Tachykardie, (5) RV/LV Ratio in der diagnostischen CTPA, (6) die ESC 2019 Risikoklasse, (7) den sPESI und (8) den mFAST Score inkludierten, wurde die Unabhängigkeit des prädiktiven Wertes der genannten Risikomarker vom Vorliegen von VHF geprüft. Die kardialen Biomarker wurden anhand ihrer jeweils definierten Grenzwerte nominal untersucht. Die vierstufige Klassifikation des ESC 2019 Algorithmus wurde dichotomisiert und Patienten mit niedrigem und intermediär-niedrigem Risiko mit Patienten mit intermediär-hohem und hohem Risiko verglichen (Hobohm und Hellenkamp und Hasenfuss und et al. 2016). Die dazugehörigen OR wurden mit zugehörigem 95 % KI dargestellt.

Prädiktoren für Langzeitmortalität wurden mittels univariabler Cox-Regressionsanalyse unter Darstellung des jeweiligen *Hazard Ratios* (HR) mit zugehörigem 95 % KI identifiziert. Die Darstellung der Ein-Jahres-Mortalität erfolgt mittels Kaplan-Meier Kurven.

Für alle Tests wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 festgelegt.

Alle statistischen Tests sind zweiseitig und wurden mit dem *Statistics Package for Social Sciences* (IBM SPSS Statistics, version 25.0, IBM Corporation Armonk, NY) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenpopulation zum Zeitpunkt der Aufnahme

Im Zeitraum von September 2008 bis September 2017 wurden insgesamt 635 Patienten in PERGO aufgenommen, von denen 107 Patienten (16,9 %) aus der Studie ausgeschlossen wurden, siehe **Abbildung 6**. Insgesamt sind somit 528 Patienten (83,1 %) in die Analyse einbezogen worden.

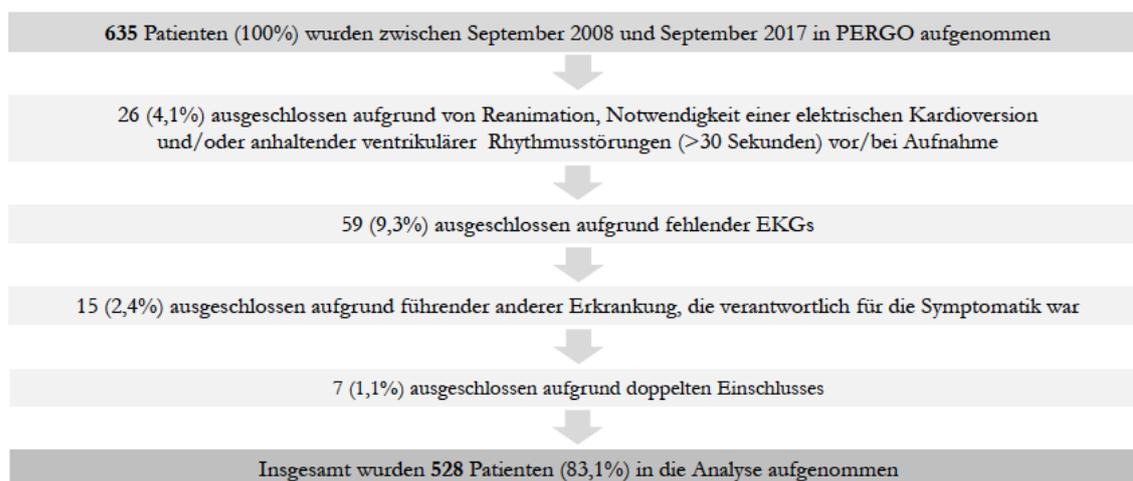


Abbildung 6: Zusammensetzung der Studienkohorte

Abkürzungen: PERGO steht für *Pulmonary Embolism Registry Göttingen*, EKG, Elektrokardiogramm.

Die Patientencharakteristika der Studienkohorte werden in **Tabelle 4** dargestellt. Anhand der ESC 2019 Klassifikation wurden 85 Patienten (16,1 %) mit niedrigem Risiko, 201 Patienten (38,1 %) mit intermediär-niedrigem Risiko, 215 Patienten (40,7 %) mit intermediär-hohem Risiko und 27 Patienten (5,1 %) mit einem hohen Risiko für einen LE-bedingten komplizierten Verlauf und eine erhöhte Mortalität im Krankenhaus identifiziert.

Während des Krankenhausaufenthaltes erlitten 8,3 % der Patienten LE-bedingte Komplikationen. Die Krankenhausmortalität betrug 4,5 %, wovon 54,2 % der Todesfälle auf einen LE-bedingten Tod zurückzuführen waren.

Tabelle 4: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Aufnahme

| Parameter | Alle Patienten (n= 528) * | Normotensive Patienten (n= 501) * | Hoch-Risiko Patienten (n= 27) * | p-Wert |
|---|------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Allgemein | | | | |
| Alter (Jahre) | 70 (55-78) | 70 (55-78) | 68 (57-76) | 0,74 |
| Alter ≥ 75 Jahre | 181 (34,3 %) | 172 (34,3 %) | 9 (33,3 %) | 0,92 |
| Geschlecht (weiblich) | 281 (53,2 %) | 265 (52,9 %) | 16 (59,3 %) | 0,52 |
| Grunderkrankungen | | | | |
| Chronische Herzinsuffizienz | 84 (15,9 %) | 79 (15,8 %) | 5 (18,5 %) | 0,79 |
| Lungenerkrankung (Asthma/COPD) | 79 (15,0 %) | 72 (14,4 %) | 7 (25,9 %) | 0,16 |
| Arterieller Hypertonus | 336 (63,6 %) | 316 (63,1 %) | 20 (74,1 %) | 0,25 |
| Ischämischer Schlaganfall | 3 (0,6 %, n= 527) | 3 (0,6 %, n= 500) | 0 (0,0 %) | 1,00 |
| Diabetes mellitus | 93 (17,6 %) | 87 (17,4 %) | 6 (22,2 %) | 0,60 |
| Niereninsuffizienz ¹ | 181 (34,7 %), n= 522 | 164 (33,1 %), n= 496 | 17 (63,0 %), n= 26 | 0,001 |
| Krebserkrankung ² | 76 (14,4 %) | 71 (14,2 %) | 5 (18,5 %) | 0,57 |
| Risikofaktoren für VTE/VHF | | | | |
| Frühere tiefe TVT/LE | 145 (27,5 %) | 142 (28,3 %) | 3 (11,1 %) | 0,05 |
| Früherer operativer Eingriff/Trauma/ Immobilisation (< 4 Wochen) | 150 (28,4 %) | 138 (27,5 %) | 12 (44,4 %) | 0,06 |
| Inhalativer Tabakkonsum | 119 (22,8 %), n= 522 | 113 (22,8 %), n= 495 | 6 (22,2 %) | 0,94 |
| Manifeste Hyperthyreose ³ | 23 (4,4 %), n= 518 | 21 (4,3 %), n= 491 | 2 (7,4 %) | 0,34 |
| Vormedikation | | | | |
| Betablocker | 222 (42,7 %), n= 520 | 212 (42,8 %), n= 495 | 10 (37,0 %), n= 25 | 0,78 |
| Antiarrhythmika | 15 (2,9 %), n= 520 | 15 (3,0 %), n= 495 | 0 (0,0 %), n= 25 | 1,00 |
| Therapeutische Antikoagulation | 30 (5,7 %), n= 527 | 26 (5,2 %) | 4 (14,8 %), n= 26 | 0,05 |
| Prophylaktische Antikoagulation | 43 (8,2 %), n= 527 | 42 (9,2 %), n= 459 | 1 (3,7 %), n= 26 | 0,71 |
| Thrombozytenaggregationshemmer | 166 (31,4 %), n= 527 | 159 (31,7 %) | 7 (26,9 %), n= 26 | 0,61 |
| Vitalparameter | | | | |
| Herzfrequenz (Schläge/min) | 90 (76-105), n= 519 | 90 (76-105), n= 494 | 99 (81-128), n= 25 | 0,09 |
| Tachykardie (≥ 100 Schläge/min) | 187 (36,0 %), n= 519 | 175 (35,4 %), n= 494 | 12 (44,4 %), n= 25 | 0,20 |
| Systolischer Blutdruck (mmHg) | 130 (119-150), n= 511 | 130 (120-150), n= 487 | 80 (70-85), n= 24 | < 0,0001 |
| Hypotonie (sysRR < 90 mmHg) | 24 (4,7 %), n= 511 | - | - | - |
| Hypoxie ⁴ | 122 (27,2 %), n= 448 | 108 (25,4 %), n= 425 | 14 (51,9 %), n= 23 | < 0,0001 |
| Bildgebende Zeichen der RHB | | | | |
| RV Dysfunktion in TTE/CTPA | 401 (75,9 %) | 377 (75,2 %) | 24 (88,9 %) | 0,11 |
| RV Dysfunktion in TTE | 148 (47,6 %), n= 311 | 130 (45,1 %), n= 288 | 18 (66,7 %), n= 23 | 0,002 |
| RV/LV Ratio ≥ 1 in CTPA | 373 (81,4 %), n= 458 | 355 (81,4 %), n= 436 | 18 (66,7 %), n= 22 | 1,00 |

Fortsetzung nächste Seite

| (Fortsetzung Tabelle 4) | Alle Patienten (n= 528) * | Normotensive Patienten (n= 501) * | Hoch-Risiko Patienten (n= 27) * | p-Wert |
|--|------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Kardiale Biomarker bei Aufnahme | | | | |
| hsTnT (pg/ml) | 28,5 (9,8-67,0) | 27,6 (9,1-65,4) | 41,1 (22,4-114,3) | 0,039 |
| hsTnT ≥ 14 pg/ml | 314 (67,0 %), n= 469 | 297 (66,1 %), n= 449 | 17 (63,0 %), n= 20 | 0,08 |
| NT-proBNP (pg/ml) | 871 (185-3029) | 838 (174-2772) | 2050 (429-7762) | 0,027 |
| NT-proBNP ≥ 600 pg/ml | 263 (55,3 %), n= 476 | 246 (54,5 %), n= 451 | 17 (63,0 %), n= 25 | 0,19 |
| MR-proANP (pmol/l) | 150,4 (72,5-273,8) | 143,4 (71,0-244,5) | 429,0 (238,0-580,4) | < 0,0001 |
| MR-proANP ≥ 120 pmol/l | 259 (57,0 %), n= 454 | 237 (55,2 %), n= 429 | 22 (81,5 %), n= 25 | 0,001 |
| Risikostratifizierung | | | | |
| ESC 2019 Algorithmus: | | | | |
| Niedrig-Risiko | 85 (16,1 %) | 85 (17,0 %) | - | |
| Intermediär-niedriges Risiko | 201 (38,1 %) | 201 (40,1 %) | - | |
| Intermediär-hohes Risiko | 215 (40,7 %) | 215 (42,9 %) | - | |
| Hoch-Risiko | 27 (5,1 %) | - | 27 (100,0 %) | |
| sPESI ≥ 1 Punkt | 357 (67,6 %) | 330 (65,9 %) | 27 (100,0 %) | < 0,0001 |
| mFAST ≥ 3 Punkte | 160 (30,3 %) | 147 (29,3 %) | 13 (48,1 %) | 0,041 |
| CHA ₂ DS ₂ -VAsC-Score | 3 (1-4) | 3 (1-4) | 3 (2-4) | 0,83 |
| Verlauf | | | | |
| Aufenthalt im Krankenhaus (Tage) | 9 (5-14) | 9 (6-14) | 10 (5-13) | 0,83 |
| Komplikationen im Krankenhaus: | 44 (8,3 %) | 28 (5,6 %) | 16 (59,3 %) | < 0,0001 |
| Katecholamintherapie | 35 (6,6 %) | 20 (4,0 %) | 15 (55,6 %) | < 0,0001 |
| Reanimation | 13 (2,5 %) | 10 (22,0 %) | 3 (11,1 %) | 0,024 |
| LE-bedingter Tod | 13 (2,5 %) | 10 (2,0 %) | 3 (11,1 %) | 0,024 |
| Krankenhausmortalität | 24 (4,5 %) | 19 (3,8 %) | 5 (18,5 %) | 0,005 |
| Ein-Jahres Mortalität | 77 (14,8 %), n= 520 | 64 (13,0 %), n= 493 | 13 (48,1 %) | < 0,0001 |

* Häufigkeit in Prozent oder Median mit IQA

¹ definiert als glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73 m² bei Aufnahme

² definiert als bekannte Erkrankung, Behandlung mit anti-tumoraler Therapie innerhalb der letzten 6 Monaten, Metastasenstadium oder hämatologischer Krebs ohne komplette Remission (Raskob et al. 2018)

³ definiert als TSH < 0,35 ml U/l, fT₃ > 3,71 ng/l, fT₄ > 14,8 ng/l

⁴ definiert als arterielle Sauerstoffsättigung < 90 mmHg mit oder ohne Sauerstoffgabe

Bei unvollständigem Vorliegen von Daten, entspricht n der Anzahl an Patienten mit dokumentierten Daten. Die p-Werte < 0,05 sind fett gedruckt hervorgehoben.

Abkürzungen: COPD steht für chronisch obstruktive Lungenerkrankung; VTE, venöse Thromboembolie; VHF, Vorhofflimmern; TVT, venöse Thromboembolie; LE, Lungenembolie; sysRR, systolischer Blutdruck; RHB, Rechtsherzbelastung; TTE, transthorakale Echokardiographie; CTPA, computertomographische Pulmonalisangiographie; RV, rechter Ventrikel; LV, linker Ventrikel; hsTnT, hochsensitives Troponin T; NT-proBNP, N-terminales pro-natriuretisches Peptid vom B-Typ; MR-proANP, mittregionales pro-atriales natriuretisches Peptid; ESC, *European Society of Cardiology*; sPESI, simplifizierter *Pulmonary Embolism Severity Index*; mFAST, modifizierter FAST Score; LE, Lungenembolie; IQA, Interquartilenabstand.

3.2 Vorhofflimmern bei akuter Lungenembolie

In der gesamten Kohorte hatten 86 Patienten (16,3 %) ein bekanntes oder neu diagnostiziertes VHF, siehe **Abbildung 7, Tabelle 5**. 57 Patienten (10,8 %) präsentierten sich mit einem VHF bei Aufnahme. Bei 34 von diesen 57 Patienten (59,6 %) wurde im Aufnahme-EKG die Erstdiagnose VHF gestellt. 52 Patienten des gesamten Kollektivs (9,8 %, n= 528) wiesen ein bereits bekanntes VHF auf, wovon sich 23 Patienten (44,2 %) auch mit VHF im Aufnahme-EKG präsentierten, siehe **Abbildung 7**.

Während in 67,3 % der Fälle ein paroxysmales VHF und bei 19,2 % ein permanentes VHF dokumentiert war, wurde die VHF Diagnose bei 13,5 % nicht näher spezifiziert.

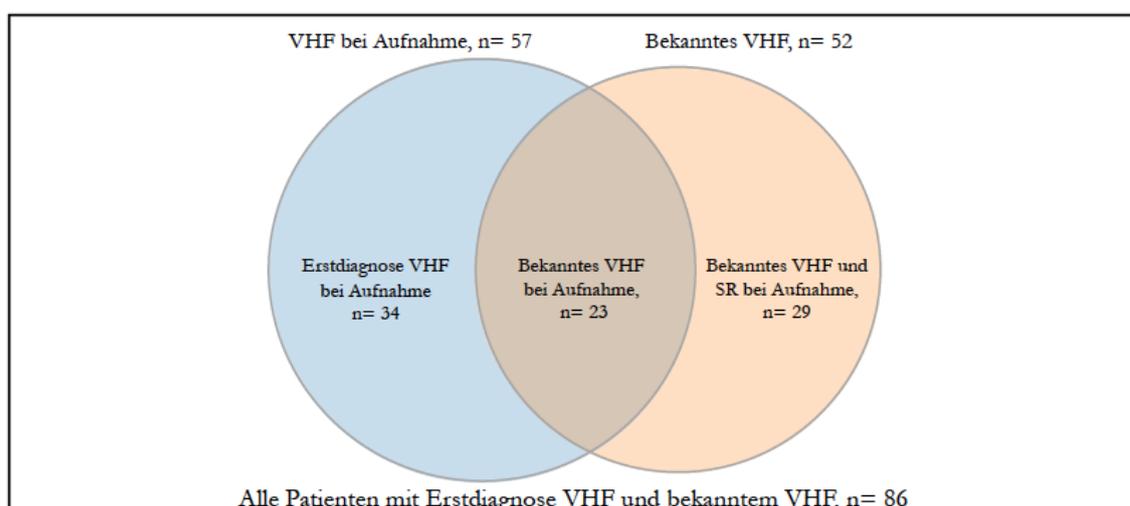


Abbildung 7: Zeitpunkt des Auftretens von Vorhofflimmern bei Lungenembolie

Abkürzung: VHF steht für Vorhofflimmern; SR, Sinusrhythmus.

Tabelle 5: Analytierte Patientengruppen und ihre Häufigkeit

| Patientengruppen | Alle Patienten (n= 528) | Normotensive Patienten (n= 501) | Hoch-Risiko Patienten (n= 27) |
|---|----------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| Patienten mit VHF bei Aufnahme | 57 (10,8 %) | 53 (10,6 %) | 4 (14,8 %) |
| Patienten mit Erstdiagnose VHF bei Aufnahme | 34 (6,4 %) | 32 (6,4 %) | 2 (7,4 %) |
| Patienten mit SR bei Aufnahme | 471 (89,2 %) | 448 (89,4 %) | 23 (85,2 %) |
| Patienten mit bekanntem VHF | 52 (9,8 %) | 47 (9,4 %) | 5 (18,5 %) |
| Patienten ohne bekannte Rhythmusstörung | 442 (83,7 %) | 422 (84,2 %) | 20 (74,1 %) |

Abkürzungen: VHF steht für Vorhofflimmern; SR, Sinusrhythmus.

3.2.1 Charakteristika von Patienten mit Vorhofflimmern bei Aufnahme

Die Charakteristika von Patienten mit VHF und Patienten mit SR bei Aufnahme werden in **Tabelle 6** verglichen.

Patienten mit VHF bei Aufnahme waren, verglichen mit Patienten mit SR im Aufnahme-EKG, häufiger älter als 75 Jahre. Eine bekannte Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz und manifeste Hyperthyreose wurde bei Patienten mit VHF bei Aufnahme ebenfalls häufiger beobachtet als bei Patienten mit SR. Außerdem waren die kardialen Biomarker NT-proBNP und MR-proANP in der VHF Gruppe bei einem fast doppelt so großen Anteil der Patienten oberhalb des Grenzwerts erhöht, $p < 0,0001$.

Tabelle 6: Vergleich von Patienten mit Vorhofflimmern und Patienten mit Sinusrhythmus zum Zeitpunkt der Aufnahme

| Parameter | VHF bei Aufnahme (n= 57) * | SR bei Aufnahme (n= 471) * | p-Wert |
|---|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| Allgemein | | | |
| Alter \geq 75 Jahre | 34 (59,6 %) | 147 (31,2 %) | < 0,0001 |
| Geschlecht (weiblich) | 34 (59,6 %) | 247 (52,4 %) | 0,33 |
| Grunderkrankungen | | | |
| Chronische Herzinsuffizienz | 16 (28,1 %) | 68 (14,4 %) | 0,012 |
| Lungenerkrankung (Asthma/COPD) | 9 (15,8 %) | 70 (14,9 %) | 0,49 |
| Arterieller Hypertonus | 42 (73,7 %) | 294 (62,4 %) | 0,11 |
| Ischämischer Schlaganfall | 1 (1,8 %) | 2 (0,4 %), n= 470 | 0,21 |
| Diabetes mellitus | 14 (24,6 %) | 79 (16,8 %) | 0,14 |
| Niereninsuffizienz ¹ | 29 (51,8 %) | 152 (32,6 %), n= 466 | 0,007 |
| Krebserkrankung ² | 7 (12,3 %) | 69 (14,6 %) | 0,84 |
| Risikofaktoren für VTE/VHF | | | |
| Frühere TVT/LE | 17 (29,8 %) | 128 (27,2 %) | 0,64 |
| Früherer operativer Eingriff/Trauma/ Immobilisation (< 4 Wochen) | 17 (29,8 %) | 133 (28,2 %) | 0,88 |
| Inhalativer Tabakkonsum | 8 (14,3 %), n= 56 | 111 (23,8 %), n= 466 | 0,13 |
| Manifeste Hyperthyreose ³ | 8 (14,3 %), n= 56 | 15 (3,2 %), n= 462 | < 0,0001 |
| Vormedikation | | | |
| Betablocker | 37 (64,9 %) | 185 (40 %), n= 463 | < 0,0001 |
| Therapeutische Antikoagulation | 8 (14,0 %) | 22 (4,7 %), n= 470 | 0,004 |
| Prophylaktische Antikoagulation | 4 (7,0 %) | 39 (8,3 %), n= 470 | 0,74 |
| Thrombozytenaggregationshemmer | 28 (49,1 %) | 138 (29,4 %), n= 470 | 0,002 |

Fortsetzung nächste Seite

| (Fortsetzung Tabelle 6) | VHF bei Aufnahme (n= 57)* | SR bei Aufnahme (n= 471)* | p-Wert |
|--|------------------------------|------------------------------|--------------------|
| Parameter | | | |
| Vitalparameter | | | |
| Tachykardie (≥ 100 Schläge/min) | 34 (60,7 %, n= 56) | 153 (33,0 %, n= 463) | < 0,0001 |
| Hypotonie (sysRR < 90 mmHg) | 3 (5,5 %, n= 55) | 21 (4,6 %, n= 456) | 0,78 |
| Hypoxie ⁴ | 12 (24,0 %, n= 50) | 110 (27,6 %, n= 398) | 0,74 |
| Bildgebende Zeichen der RHB | | | |
| RV Dysfunktion in TTE/CTPA | 44 (77,2 %) | 357 (75,8 %) | 0,87 |
| RV Dysfunktion in TTE | 15 (44,1 %, n= 34) | 133 (48,0 %, n= 277) | 0,72 |
| RV/LV Ratio ≥ 1 in CTPA | 41 (85,4 %, n= 48) | 332 (81,0 %, n= 410) | 0,56 |
| Kardiale Biomarker bei Aufnahme | | | |
| hsTnT ≥ 14 pg/ml | 41 (80,4 %, n= 51) | 273 (65,3 %, n= 418) | 0,039 |
| NT-proBNP ≥ 600 pg/ml | 46 (90,2 %, n= 51) | 217 (51,1 %, n= 425) | < 0,0001 |
| MR-proANP ≥ 120 pmol/l | 49 (98,0 %, n= 50) | 210 (52,0 %, n= 404) | < 0,0001 |
| Risikostratifizierung | | | |
| ESC 2019 Algorithmus: | | | 0,002 |
| Niedrig-Risiko | 2 (3,5 %) | 83 (17,6 %) | - |
| Intermediär-niedriges Risiko | 16 (28,1 %) | 185 (39,3 %) | - |
| Intermediär-hohes Risiko | 35 (61,4 %) | 180 (38,2 %) | - |
| Hoch-Risiko | 4 (7,0 %) | 23 (4,9 %) | - |
| sPESI ≥ 1 Punkt | 51 (89,5 %) | 306 (65,0 %) | < 0,0001 |
| mFAST ≥ 3 Punkte | 28 (49,1 %) | 132 (28,0 %) | 0,002 |

* Häufigkeit in Prozent

¹ definiert als glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73 m² bei Aufnahme

² definiert als bekannte Erkrankung, Behandlung mit anti-tumoraler Therapie innerhalb der letzten 6 Monaten, Metastasenstadium oder hämatologischer Krebs ohne komplette Remission (Raskob et al. 2018)

³ definiert als TSH < 0,35 mU/l, fT3 > 3,71 ng/l, fT4 > 14,8 ng/l

⁴ definiert als arterielle Sauerstoffsättigung < 90 mmHg mit oder ohne Sauerstoffgabe

Bei unvollständigem Vorliegen von Daten, entspricht n der Anzahl an Patienten mit dokumentierten Daten. Die p-Werte < 0,05 sind fett gedruckt hervorgehoben.

Abkürzungen: VHF steht für Vorhofflimmern; SR, Sinusrhythmus; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; VTE, venöse Thromboembolie; VHF, Vorhofflimmern; TVT, venöse Thromboembolie; LE, Lungenembolie; sysRR, systolischer Blutdruck; RHB, Rechtsherzbelastung; TTE, transthorakale Echokardiographie; CTPA, computertomographische Pulmonalisangiographie; RV, rechter Ventrikel; LV, linker Ventrikel; hsTnT, hochsensitives Troponin T; NT-proBNP, N-terminales pro-natriuretisches Peptid vom B-Typ; MR-proANP, mittregionales pro-atriales natriuretisches Peptid; ESC, *European Society of Cardiology*; sPESI, simplifizierter *Pulmonary Embolism Severity Index*; mFAST, modifizierter FAST Score.

3.2.2 Charakteristika spezieller Patientengruppen mit Vorhofflimmern

Die detaillierten Ergebnisse der Vergleiche sowohl von Patienten mit Erstdiagnose VHF, als auch von Patienten mit bekanntem VHF gegenüber Patienten ohne bekannte Rhythmusstörung werden in **Tabelle 7** dargestellt.

Während Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonus und Niereninsuffizienz bei Patienten mit bekanntem VHF häufiger vorlag als bei Patienten ohne bekannte Rhythmusstörung, unterschieden sich Patienten mit einer Erstdiagnose VHF hinsichtlich dieser Grunderkrankungen nicht von Patienten ohne bekannte Rhythmusstörung. Allerdings konnte in diesem Vergleich eine manifeste Hyperthyreose häufiger bei Patienten mit einer Erstdiagnose VHF als bei Patienten ohne Rhythmusstörung beobachtet werden. Zudem präsentierten sich Patienten mit neu diagnostiziertem VHF im Vergleich zu Patienten ohne bekannte Rhythmusstörung häufiger mit einer Tachykardie bei Aufnahme.

Tabelle 7: Vergleich von Patienten mit Erstdiagnose Vorhofflimmern, Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern und Patienten ohne bekannte Rhythmusstörung

| Parameter | Erstdiagnose VHF (n= 34)* | p-Wert ^a | Keine bekannte Rhythmusstörung (n= 442)* | p-Wert ^b | Bekanntes VHF (n= 52)* |
|--|------------------------------|---------------------|--|---------------------|---------------------------|
| Allgemein | | | | | |
| Alter ≥ 75 Jahre | 16 (47,1 %) | 0,06 | 134 (30,3 %) | < 0,0001 | 31 (59,6 %) |
| Geschlecht (weiblich) | 21 (61,8 %) | 0,38 | 237 (53,6 %) | 0,24 | 23 (44,2 %) |
| Grunderkrankungen | | | | | |
| Chronische Herzinsuffizienz | 7 (20,6 %) | 0,22 | 58 (13,1 %) | < 0,0001 | 19 (36,5 %) |
| Lungenerkrankung (Asthma/COPD) | 4 (11,8 %) | 0,48 | 62 (14,0 %) | 0,06 | 13 (25,0 %) |
| Arterieller Hypertonus | 26 (76,5 %) | 0,07 | 268 (60,6 %) | 0,004 | 42 (80,8 %) |
| Ischämischer Schlaganfall | 1 (2,9 %) | 0,08 | 2 (0,5 %), n= 441 | 0,63 | 0 (0,0 %) |
| Diabetes mellitus | 8 (23,5 %) | 0,22 | 68 (15,4 %) | 0,003 | 17 (32,7 %) |
| Niereninsuffizienz ¹ | 14 (42,4 %), n= 33 | 0,25 | 137 (31,3 %), n= 438 | < 0,0001 | 30 (58,8 %), n= 51 |
| Krebserkrankung ² | 3 (8,8 %) | 0,35 | 65 (14,7 %) | 0,84 | 8 (15,4 %) |
| Risikofaktoren für VTE/VHF | | | | | |
| Frühere TVT/LE | 11 (32,4 %) | 0,42 | 114 (25,8 %) | 0,07 | 20 (38,5 %) |
| Früherer operativer Eingriff/ Trauma/Immobilisation (≤ 4 Wochen) | 9 (26,5 %) | 1,00 | 123 (27,8 %) | 0,33 | 18 (34,6 %) |
| Inhalativer Tabakkonsum | 7 (21,2 %), n= 33 | 1,00 | 99 (22,7 %), n= 437 | 0,73 | 13 (25,0 %) |
| Manifeste Hyperthyreose ³ | 7 (21,2 %), n= 33 | < 0,0001 | 14 (3,2 %), n= 433 | 0,82 | 2 (3,8 %) |
| Vormedikation | | | | | |
| Betablocker | 22 (64,7 %) | 0,003 | 164 (37,8 %), n= 434 | < 0,0001 | 36 (69,2 %) |
| Antiarrhythmika | 3 (8,8 %) | 0,005 | 7 (5,2 %), n= 134 | < 0,0001 | 5 (9,6 %) |
| Therapeutische Antikoagulation | 1 (2,9 %) | 0,74 | 18 (4,1 %), n= 441 | < 0,0001 | 11 (21,2 %) |
| Prophylaktische Antikoagulation | 3 (8,8 %) | 0,85 | 35 (7,9 %), n= 441 | 0,66 | 5 (9,6 %) |
| Thrombozytenaggregations- hemmer | 15 (44,1 %) | 0,032 | 119 (26,9 %), n= 441 | < 0,0001 | 12 (23,1 %) |
| Vitalparameter | | | | | |
| Tachykardie (≥ 100 Schläge/min) | 23 (67,6 %), n= 23 | < 0,0001 | 148 (34,0 %), n= 435 | 0,88 | 16 (32,0 %), n= 50 |
| Hypotonie (sysRR < 90 mmHg) | 1 (3,0 %), n= 33 | 0,70 | 19 (4,4 %), n= 429 | 0,25 | 4 (8,2 %), n= 49 |
| Hypoxie ⁴ | 7 (22,6 %), n= 31 | 0,68 | 104 (27,6 %), n= 377 | 0,99 | 11 (27,5 %), n= 40 |

Fortsetzung nächste Seite

| (Fortsetzung Tabelle 7) | Erstdiagnose VHF (n= 34) * | p-Wert ^a | Keine bekannte Rhythmusstörung (n= 442) * | p-Wert ^b | Bekanntes VHF (n= 52) * |
|--|-------------------------------|---------------------|---|---------------------|----------------------------|
| Parameter | | | | | |
| Bildgebende Zeichen der RHB | | | | | |
| RV Dysfunktion in TTE/CTPA | 24 (70,6 %) | 0,54 | 334 (75,6 %) | 0,30 | 43 (82,7 %) |
| RV Dysfunktion in TTE | 9 (42,9 %), n= 21 | 0,82 | 125 (47,5 %), n= 263 | 0,69 | 14 (51,9 %), n= 27 |
| RV/LV Ratio ≥ 1 in CTPA | 22 (81,5 %), n= 27 | 1,00 | 312 (80,4 %), n= 388 | 0,15 | 39 (90,7 %), n= 43 |
| Kardiale Biomarker bei Aufnahme | | | | | |
| hsTnT ≥ 14 pg/ml | 22 (75,9 %), n= 29 | 0,23 | 253 (64,4 %), n= 393 | 0,013 | 39 (83,0 %), n= 47 |
| NT-proBNP ≥ 600 pg/ml | 27 (87,1 %), n= 31 | < 0,0001 | 199 (49,6 %), n= 401 | < 0,0001 | 7 (84,1 %), n= 44 |
| MR-proANP ≥ 120 pmol/l | 29 (96,7 %), n= 30 | < 0,0001 | 192 (50,3 %), n= 382 | < 0,0001 | 38 (90,5 %), n= 42 |
| Risikostratifizierung | | | | | |
| ESC 2019 Algorithmus: | | | | | |
| Niedrig-Risiko | 2 (5,9 %) | 0,14 | 80 (18,1 %) | 0,002 | 3 (5,8 %) |
| Intermediär-niedriges Risiko | 12 (35,2 %) | | 174 (39,4 %) | | 15 (28,8 %) |
| Intermediär-hohes Risiko | 18 (52,9 %) | | 168 (38,0 %) | | 29 (55,8 %) |
| Hoch-Risiko | 2 (5,9 %) | | 20 (4,5 %) | | 5 (9,6 %) |
| sPESI ≥ 1 Punkt | 29 (85,3 %) | 0,014 | 285 (64,5 %) | 0,008 | 43 (82,7 %) |
| mFAST ≥ 3 Punkte | 20 (58,8 %) | < 0,0001 | 126 (28,5 %) | 0,87 | 14 (26,9 %) |

* Häufigkeit in Prozent

¹ definiert als glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73 m² bei Aufnahme

² definiert als bekannte Erkrankung, Behandlung mit anti-tumoraler Therapie innerhalb der letzten 6 Monaten, Metastasenstadium oder hämatologischer Krebs ohne komplette Remission (Raskob et al. 2018)

³ definiert als TSH $< 0,35$ ml U/l, fT3 $> 3,71$ ng/l, fT4 $> 14,8$ ng/l

⁴ definiert als arterielle Sauerstoffsättigung < 90 mmHg mit oder ohne Sauerstoffgabe

^a Patienten mit Erstdiagnose VHF (linke Spalte) wurden verglichen mit Patienten ohne VHF (mittlere Spalte).

^b Patienten mit bekanntem VHF (rechte Spalte) wurden verglichen mit Patienten ohne VHF (mittlere Spalte).

Bei unvollständigem Vorliegen von Daten, entspricht n der Anzahl an Patienten mit dokumentierten Daten. Die p-Werte $< 0,05$ sind fett gedruckt hervorgehoben.

Abkürzungen: VHF steht für, Vorhofflimmern; SR, Sinusrhythmus; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; VTE, venöse Thromboembolie; TVT, venöse Thromboembolie; LE, Lungenembolie; sysRR, systolischer Blutdruck; RHB, Rechtsherzbelastung; TTE, transthorakale Echokardiographie; CTPA, computertomographische Pulmonalisangiographie; RV, rechter Ventrikel; LV, linker Ventrikel; hsTnT, hochsensitives Troponin T; NT-proBNP, N-terminales pro-natriuretisches Peptid vom B-Typ; MR-proANP, mittregionales pro-atriales natriuretisches Peptid; ESC, *European Society of Cardiology*; sPESI, simplifizierter *Pulmonary Embolism Severity Index*; mFAST, modifizierter FAST Score.

3.3 Prognostische Bedeutung von Vorhofflimmern bei akuter Lungenembolie

3.3.1 Prognostischer Wert von Vorhofflimmern zum Zeitpunkt der Aufnahme

Das Vorliegen von VHF bei Aufnahme war nicht mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von LE-bedingten Komplikationen und/oder die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes assoziiert, siehe **Tabelle 8**.

In der Subgruppe der normotensiven Patienten (n= 501) konnte eine höhere Rate an LE-bedingten Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes bei Patienten mit VHF zum Zeitpunkt der Aufnahme beobachtet werden, als bei Patienten mit SR (9,6 % zu 5,1 %). Das prozentual häufigere Auftreten von LE-bedingten Komplikationen erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (OR 1,93 [95 % KI 0,70-5,30]), siehe **Tabelle 9**.

In anderen untersuchten Subgruppen (Frauen, Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, Rechtsherzbelastung in TTE/CTPA oder Patienten mit Hoch-Risiko/intermediär-hohem Risiko in der Risikoklassifizierung) wurde durch das Vorliegen von VHF bei Aufnahme im Vergleich zu Patienten im SR ebenfalls kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von LE-bedingten Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes beobachtet.

Patienten mit VHF im Aufnahme-EKG wurden, verglichen mit Patienten mit SR, im Median jedoch länger stationär behandelt.

Tabelle 8: Prognostischer Wert von Vorhofflimmern zum Zeitpunkt der Aufnahme in der Gesamtkohorte (n= 528)

| Parameter | SR bei Aufnahme (n= 471) | VHF bei Aufnahme (n= 57) | OR (95 % KI) | p-Wert | Erstdiagnose VHF bei Aufnahme (n= 34) | OR (95 % KI) | p-Wert |
|---|--------------------------------|--------------------------------|------------------|--------------|--|------------------|--------------|
| LE-bedingte Komplikationen im Krankenhaus | 39 (8,3 %) | 5 (8,8 %) | 1,06 (0,40-2,82) | 0,89 | 3 (8,8 %) | 1,07 (0,31-3,67) | 0,91 |
| Krankenhaus- mortalität | 22 (4,7 %) | 2 (3,5 %) | 0,74 (0,17-3,24) | 0,69 | 0 (0,0 %) | n. b.* | 1,00 |
| Aufenthalt im Krankenhaus (Tage) | 9 (5-13) | 10 (7-19) | - | 0,021 | 12 (7-19) | - | 0,018 |
| Ein-Jahres- Mortalität n= 463 | 67 (14,5 %) | 10 (17,5 %) | 1,26 (0,61-2,61) | 0,55 | 4 (11,8 %) | 0,79 (0,27-2,31) | 0,80 |

* Sensitivität = 1 und damit nicht berechenbar

Bei unvollständigem Vorliegen von Daten, entspricht n der Anzahl an Patienten mit dokumentierten Daten.

Abkürzungen: SR steht für Sinusrhythmus; VHF, Vorhofflimmern; LE, Lungenembolie; OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall; n. b., nicht berechenbar.

Tabelle 9: Prognostischer Wert von Vorhofflimmern zum Zeitpunkt der Aufnahme bei normotensiven Patienten (n= 501)

| Parameter | SR bei Aufnahme (n= 448) | VHF bei Aufnahme (n= 53) | OR (95 % KI) | p-Wert | Erstdiagnose VHF bei Aufnahme (n= 32) | OR (95 % KI) | p-Wert |
|---|--------------------------------|--------------------------------|------------------|--------------|--|------------------|--------------|
| LE-bedingte Komplikationen im Krankenhaus | 23 (5,1 %) | 5 (9,6 %) | 1,93 (0,70-5,30) | 0,21 | 3 (9,4 %) | 1,84 (0,52-6,45) | 0,34 |
| Krankenhaus- mortalität | 17 (3,8 %) | 2 (3,8 %) | 0,99 (0,22-4,43) | 0,99 | 0 (0,0 %) | n. b.* | 1,00 |
| Aufenthalt im Krankenhaus (Tage) | 9 (5-13) | 10 (7-20) | - | 0,020 | 12 (7-19) | - | 0,008 |
| Ein-Jahres- Mortalität n= 440 | 56 (12,7 %) | 8 (15,1 %) | 1,22 (0,55-2,72) | 0,63 | 3 (9,4 %) | 0,68 (0,20-2,30) | 0,53 |

* Sensitivität = 1 und damit nicht berechenbar

Bei unvollständigem Vorliegen von Daten, entspricht n der Anzahl an Patienten mit dokumentierten Daten.

Abkürzungen: SR steht für Sinusrhythmus; VHF, Vorhofflimmern; LE, Lungenembolie; OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall; n. b., nicht berechenbar.

3.3.2 Prognostischer Wert von Vorhofflimmern für die Ein-Jahres Mortalität

Insgesamt konnten von 496 Patienten (98,4 %) Angaben zum Überlebensstatus erfasst werden. Von 504 Patienten, die lebend aus dem Krankenhaus entlassen wurden, verstarben 53 (10,7 %) innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung der LE.

Die Subgruppe der Patienten mit VHF bei Aufnahme war nicht mit einem erhöhten Risiko für Ein-Jahres-Mortalität assoziiert, siehe **Tabelle 10** und **Abbildung 8 A**. Auch nach Differenzierung des Zeitpunkts des Auftretens eines VHF, Erstdiagnose vs. bekanntes VHF, konnte in der Subgruppe der Patienten mit VHF bei Aufnahme kein erhöhtes Risiko für Ein-Jahres-Mortalität beobachtet werden, siehe **Abbildung 8 B**.

In der Gesamtkohorte konnte zwischen Patienten mit SR und Patienten mit VHF im Aufnahme-EKG kein Unterschied in der Ein-Jahres-Mortalität beobachtet werden, siehe **Abbildung 8 A**.

Tabelle 10: Prädiktoren für Ein-Jahres-Mortalität bei 504 Patienten, die lebend aus dem Krankenhaus entlassen wurden

| Parameter | HR (95 % KI) | p-Wert |
|-----------------------------|--------------------|-----------------|
| VHF bei Aufnahme | 1,40 (0,66-2,98) | 0,38 |
| Krebserkrankung | 10,02 (5,91-17,48) | < 0,0001 |
| Hypotonie (sysRR < 90 mmHg) | 4,17 (1,87-9,24) | < 0,0001 |
| hsTnT \geq 14 pg/ml | 4,16 (1,64-10,56) | 0,003 |
| NT-proBNP \geq 600 pg/ml | 2,64 (1,37-5,07) | 0,004 |
| MR-proANP \geq 120 pmol/l | 2,95 (1,46-5,94) | 0,003 |

Die p-Werte < 0,05 sind fett gedruckt hervorgehoben.

Abkürzungen: HR steht für *Hazard Ratio*; KI, Konfidenzintervall; VHF, Vorhofflimmern; sysRR, systolischer Blutdruck; hsTnT, hochsensitives Troponin T; NT-proBNP, N-terminales pro-natriuretisches Peptid vom B-Typ; MR-proANP, mittregionales pro-atriales natriuretisches Peptid.

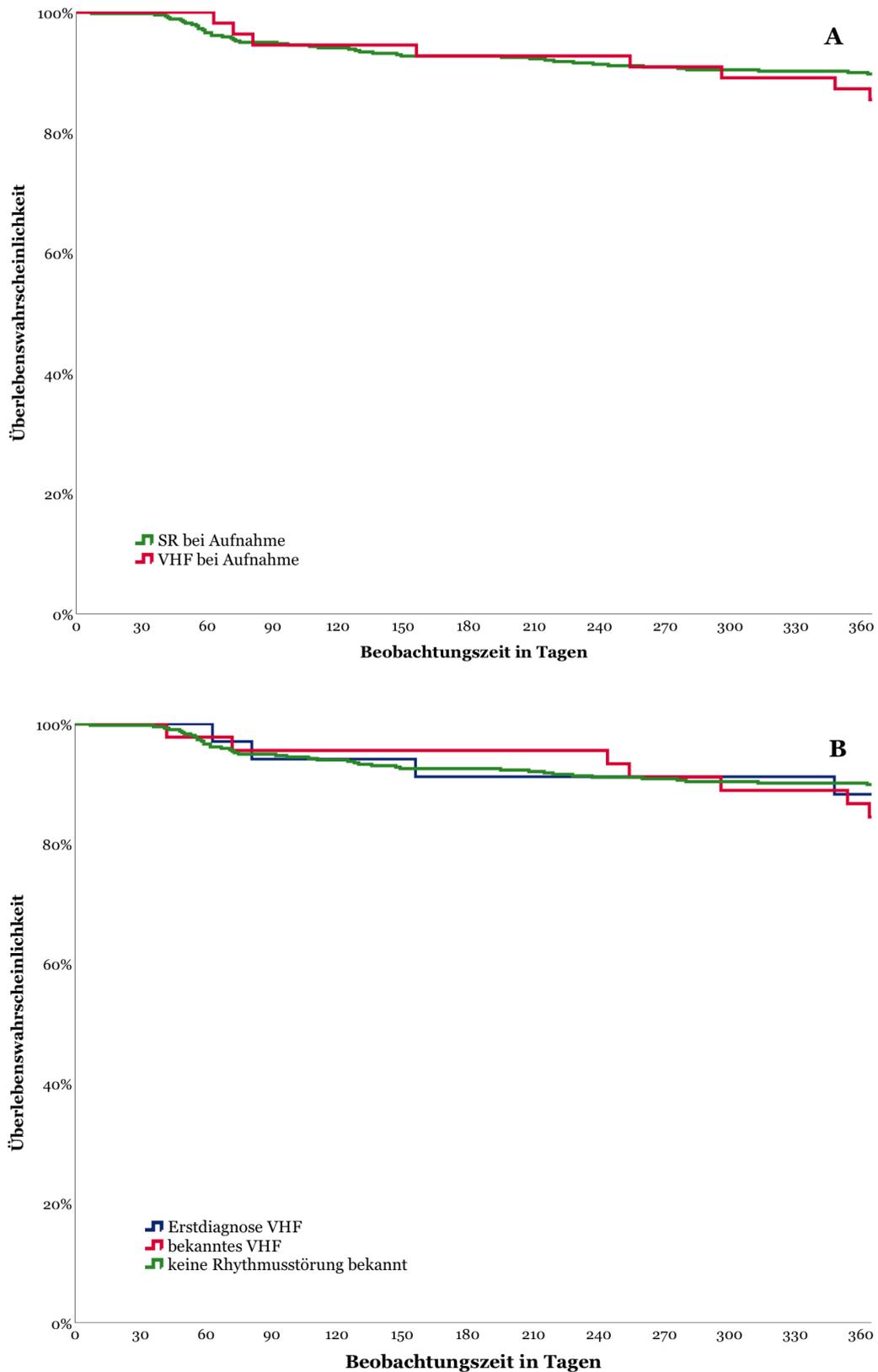


Abbildung 8: Wahrscheinlichkeit für Ein-Jahres-Überleben der Gesamtkohorte

A: Herzrhythmus bei Aufnahme, B: Zeitpunkt der VHF Diagnose

Abkürzungen: SR steht für Sinusrhythmus; VHF, Vorhofflimmern.

3.4 Einfluss von Vorhofflimmern auf Prädiktoren eines komplizierten Verlaufs und die Mortalität im Krankenhaus

3.4.1 Einfluss anderer Patientencharakteristika bei akuter Lungenembolie

Der prädiktive Wert einzelner Patientencharakteristika und der Ergebnisse initialer Risikostratifizierung bezüglich des Auftretens von LE-bedingten Komplikationen und der Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes wird in **Tabelle 11** und **Tabelle 12** dargestellt.

Stärkster Prädiktor für das Auftreten von LE-bedingten Komplikationen war eine Klassifizierung in die Hoch-Risiko Kategorie des ESC 2019 Algorithmus. Hier zeigte sich das Komplikationsrisiko 24,6-fach erhöht. Als weitere Prädiktoren konnten identifiziert werden: ein sPESI ≥ 1 Punkt, bildgebende Zeichen der RHB in der TTE und CTPA, Tachykardie ≥ 100 Schläge/min sowie eine Erhöhung kardialer Biomarker (hsTnT und MR-proANP), oberhalb ihres jeweiligen Grenzwerts. Prognostisch relevante Vorerkrankung war eine Niereninsuffizienz bei Aufnahme, siehe **Tabelle 11**.

Auch bezüglich der Krankenhausmortalität wies die Klassifizierung in die Hoch-Risiko Kategorie des ESC 2019 Algorithmus den höchsten prädiktiven Wert auf. Weitere Prädiktoren waren hier eine begleitende Krebserkrankung, die Einnahme einer therapeutischen Antikoagulation und das Auftreten einer Hypoxie bei Aufnahme, siehe **Tabelle 12**.

Tabelle 11: Prädiktiver Wert von Patientencharakteristika, Risikoklassifizierung und Biomarkern für das Auftreten von Lungenembolie-bedingten Komplikationen

| Parameter | Gesamtkohorte (n= 528) | | Normotensive Patienten (n= 501) | |
|---|------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------|
| | OR (95 % KI) | p-Wert | OR (95 % KI) | p-Wert |
| Allgemein | | | | |
| Alter ≥ 75 Jahre | 1,23 (0,65-2,32) | 0,53 | 1,07 (0,48-2,36) | 0,87 |
| Geschlecht (weiblich) | 0,96 (0,52-1,78) | 0,90 | 0,76 (0,35-1,63) | 0,48 |
| Grunderkrankungen | | | | |
| Chronische Herzinsuffizienz | 2,15 (1,06-4,36) | 0,035 | 2,27 (0,96-5,34) | 0,06 |
| Lungenerkrankung (Asthma/COPD) | 1,91 (0,93-3,95) | 0,08 | 1,53 (0,60-3,90) | 0,37 |
| Arterieller Hypertonus | 2,36 (1,11-5,03) | 0,026 | 1,81 (0,75-4,34) | 0,18 |
| Ischämischer Schlaganfall | n. b.* | - | n. b.* | - |
| Diabetes mellitus | 2,12 (1,06-4,23) | 0,033 | 2,40 (1,05-5,50) | 0,04 |
| Niereninsuffizienz ¹ | 3,72 (1,95-7,08) | < 0,0001 | 2,88 (1,33-6,25) | 0,007 |
| Krebserkrankung ² | 1,36 (0,61-3,05) | 0,46 | 1,34 (0,49-3,65) | 0,57 |
| Risikofaktoren für VTE/VHF | | | | |
| Frühere TVT/LE | 0,18 (0,05-0,58) | 0,004 | 0,09 (0,01-0,64) | 0,017 |
| Früherer operativer Eingriff/Trauma/ Immobilisation (< 4 Wochen) | 1,85 (0,98-3,48) | 0,06 | 1,26 (0,56-2,86) | 0,58 |
| Inhalativer Tabakkonsum | 1,66 (0,85-3,24) | 0,14 | 1,96 (0,88-4,38) | 0,10 |
| Manifeste Hyperthyreose ³ | 3,25 (1,14-9,22) | 0,027 | 2,97 (0,82-10,74) | 0,10 |
| Vormedikation | | | | |
| Betablocker | 1,15 (0,59-2,26) | 0,68 | 1,24 (0,53-2,86) | 0,62 |
| Antiarrhythmika | 3,46 (0,93-12,86) | 0,06 | 5,75 (1,50-22,00) | 0,011 |
| Therapeutische Antikoagulation | 2,42 (0,88-6,67) | 0,09 | 0,66 (0,09-5,06) | 0,69 |
| Prophylaktische Antikoagulation | 1,54 (0,57-4,15) | 0,39 | 1,91 (0,63-5,79) | 0,25 |
| Thrombozytenaggregationshemmer | 0,73 (0,36-1,49) | 0,39 | 0,57 (0,23-1,44) | 0,23 |
| Vitalparameter | | | | |
| Tachykardie (≥ 100 Schläge/min) | 2,08 (1,09-3,99) | 0,026 | 2,23 (1,01-4,92) | 0,048 |
| Hypotonie (sysRR < 90 mmHg) | 25,87 (10,46-64,01) | < 0,0001 | - | - |
| Hypoxie ⁴ | 4,26 (2,16-8,43) | < 0,0001 | 4,14 (1,82-9,43) | 0,001 |
| Bildgebende Zeichen der RHB | | | | |
| RV Dysfunktion in TTE/CTPA | 3,41 (1,20-9,72) | 0,022 | 2,87 (0,85-9,66) | 0,09 |
| RV Dysfunktion in TTE | 6,38 (2,57-15,85) | < 0,0001 | 5,79 (1,90-17,68) | 0,002 |
| RV/LV Ratio ≥ 1 in CTPA | 1,45 (0,55-3,85) | 0,46 | 1,58 (0,46-5,44) | 0,47 |

Fortsetzung nächste Seite

| <i>(Fortsetzung Tabelle 11)</i> Parameter | Gesamtkohorte (n= 528) | | Normotensive Patienten (n= 501) | |
|--|------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|
| | OR (95 % KI) | p-Wert | OR (95 % KI) | p-Wert |
| Kardiale Biomarker bei Aufnahme | | | | |
| hsTnT \geq 14 pg/ml | 9,29 (2,20-39,19) | 0,002 | n. b.* | - |
| NT-proBNP \geq 600 pg/ml | 6,39 (2,46-16,61) | < 0,0001 | n. b.* | - |
| MR-proANP \geq 120 pmol/l | 7,71 (2,70-22,05) | < 0,0001 | 6,22 (1,83-21,17) | 0,006 |
| Risikostratifizierung | | | | |
| ESC 2019 Algorithmus: | | | | |
| Hoch-/intermediär-hohes Risiko oder intermediär-niedriges/Niedrig-Risiko | 10,80 (4,18-27,87) | < 0,0001 | 6,71 (2,51-17,95) | < 0,0001 |
| sPESI \geq 1 Punkt | 11,27 (2,69-47,12) | 0,001 | 7,25 (1,70-30,97) | 0,007 |
| mFAST \geq 3 Punkte | 2,77 (1,48-5,18) | 0,001 | 4,07 (1,86-8,91) | < 0,0001 |

* Sensitivität = 1 und damit nicht berechenbar

¹ definiert als glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73 m² bei Aufnahme

² definiert als bekannte Erkrankung, Behandlung mit anti-tumoraler Therapie innerhalb der letzten 6 Monaten, Metastasenstadium oder hämatologischer Krebs ohne komplette Remission (Raskob et al. 2018)

³ definiert als TSH $< 0,35$ ml U/l, fT₃ $> 3,71$ ng/l, fT₄ $> 14,8$ ng/l

⁴ definiert als arterielle Sauerstoffsättigung < 90 mmHg mit oder ohne Sauerstoffgabe

Bei unvollständigem Vorliegen von Daten, entspricht n der Anzahl an Patienten mit dokumentierten Daten. Die p-Werte $< 0,05$ sind fett gedruckt hervorgehoben.

Abkürzungen: VHF steht für Vorhofflimmern; SR, Sinusrhythmus; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; VTE, venöse Thromboembolie; VHF, Vorhofflimmern; TVT, venöse Thromboembolie; LE, Lungenembolie; sysRR, systolischer Blutdruck; RHB, Rechtsherzbelastung; TTE, transthorakale Echokardiographie; CTPA, computertomographische Pulmonalisangiographie; RV, rechter Ventrikel; LV, linker Ventrikel; ESC, *European Society of Cardiology*; hsTnT, hochsensitives Troponin T; NT-proBNP, N-terminales pro-natriuretisches Peptid vom B-Typ; MR-proANP, mittregionales pro-atriales natriuretisches Peptid; sPESI, simplifizierter *Pulmonary Embolism Severity Index*; mFAST, modifizierter FAST Score; n. b., nicht berechenbar.

Tabelle 12: Prädiktiver Wert der Patientencharakteristika für die Krankenhausmortalität

| Parameter | Gesamtkohorte (n= 528) | | Normotensive Patienten (n= 501) | |
|---|------------------------|--------------------|---------------------------------|--------------------|
| | OR (95 % KI) | p-Wert | OR (95 % KI) | p-Wert |
| Allgemein | | | | |
| Alter ≥ 75 Jahre | 0,96 (0,41-2,28) | 0,92 | 1,12 (0,43-2,90) | 0,81 |
| Geschlecht (weiblich) | 0,61 (0,27-1,41) | 0,25 | 0,8 (0,32-1,99) | 0,62 |
| Grunderkrankungen | | | | |
| Chronische Herzinsuffizienz | 1,06 (0,35-3,18) | 0,92 | 1 (0,29-3,52) | 1,00 |
| Lungenerkrankung (Asthma/COPD) | 1,53 (0,55-4,22) | 0,41 | 1,62 (0,52-5,04) | 0,40 |
| Arterieller Hypertonus | 0,95 (0,41-2,21) | 0,91 | 0,8 (0,32-2,02) | 0,63 |
| Ischämischer Schlaganfall | n. b.* | - | n. b.* | - |
| Diabetes mellitus | 2,47 (1,02-5,94) | 0,045 | 2,29 (0,84-6,19) | 0,10 |
| Niereninsuffizienz ¹ | 1,77 (0,77-4,12) | 0,18 | 2,08 (0,81-5,35) | 0,13 |
| Krebserkrankung ² | 5,72 (2,46-13,34) | < 0,0001 | 4,84 (1,87-12,49) | 0,001 |
| Risikofaktoren für VTE/VHF | | | | |
| Frühere TVT/LE | 0,52 (0,02-1,53) | 0,23 | 0,67 (0,22-2,04) | 0,48 |
| Früherer operativer Eingriff/Trauma/ Immobilisation (< 4 Wochen) | 1,28 (0,53-3,04) | 0,59 | 0,94 (0,33-2,65) | 0,90 |
| Inhalativer Tabakkonsum | 1,74 (0,73-4,21) | 0,21 | 1,59 (0,59-4,29) | 0,36 |
| Manifeste Hyperthyreose ³ | 2,05 (0,45-9,29) | 0,35 | 2,81 (0,6-13,02) | 0,19 |
| Vormedikation | | | | |
| Betablocker | 1,96 (0,74-5,24) | 0,18 | 1,81 (0,62-5,30) | 0,28 |
| Antiarrhythmika | 2,18 (0,27-17,63) | 0,46 | 2,57 (0,31-21,00) | 0,38 |
| Therapeutische Antikoagulation | 5,32 (1,83-15,51) | 0,002 | 3,74 (1,02-13,76) | 0,047 |
| Prophylaktische Antikoagulation | 2,51 (0,81-7,74) | 0,11 | 2,13 (0,60-7,63) | 0,25 |
| Thrombozytenaggregationshemmer | 0,76 (0,29-1,96) | 0,57 | 0,56 (0,18-1,72) | 0,31 |
| Vitalparameter | | | | |
| Tachykardie (≥ 100 Schläge/min) | 1,82 (0,78-4,33) | 0,17 | 2,36 (0,91-6,08) | 0,08 |
| Hypotonie (sysRR < 90 mmHg) | 5,53 (1,72-17,95) | 0,004 | - | - |
| Hypoxie ⁴ | 4,75 (2,42-9,29) | < 0,0001 | 4,84 (2,17-10,82) | < 0,0001 |
| Bildgebende Zeichen der RHB | | | | |
| RV Dysfunktion in TTE/CTPA | 0,95 (0,67-2,44) | 0,91 | 0,70 (0,26-1,89) | 0,48 |
| RV Dysfunktion in TTE | 2,29 (0,76-6,86) | 0,14 | 2,94 (0,75-11,61) | 0,12 |
| RV/LV Ratio ≥ 1 in CTPA | 2,08 (0,91-4,77) | 0,08 | 2,72 (1,14-6,46) | 0,023 |

Fortsetzung nächste Seite

| <i>(Fortsetzung Tabelle 12)</i> Parameter | Gesamtkohorte (n= 528) | | Normotensive Patienten (n= 501) | |
|--|------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|
| | OR (95 % KI) | p-Wert | OR (95 % KI) | p-Wert |
| Kardiale Biomarker bei Aufnahme | | | | |
| hsTnT ≥ 14 pg/ml | 3,26 (0,95-11,24) | 0,06 | 4,27 (0,97-18,82) | 0,06 |
| NT-proBNP ≥ 600 pg/ml | 1,94 (0,73-5,14) | 0,18 | 5,66 (1,26-25,40) | 0,024 |
| MR-proANP ≥ 120 pmol/l | 2,52 (0,90-7,05) | 0,08 | 2,45 (0,77-7,87) | 0,13 |
| Risikostratifizierung | | | | |
| ESC 2019 Algorithmus: | | | | |
| Hoch-/intermediär-hohes Risiko oder intermediär-niedriges/Niedrig-Risiko | 3,75 (1,46-9,61) | 0,006 | 3,00 (1,12-8,04) | 0,029 |
| sPESI ≥ 1 Punkt | 11,71 (1,57-87,42) | 0,016 | 9,81 (1,30-74,11) | 0,027 |
| mFAST ≥ 3 Punkte | 2,41 (1,06-5,48) | 0,037 | 3,5 (1,38-8,88) | 0,008 |

* Sensitivität = 1 und damit nicht berechenbar

¹ definiert als glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73 m² bei Aufnahme

² definiert als bekannte Erkrankung, Behandlung mit anti-tumoraler Therapie innerhalb der letzten 6 Monaten, Metastasenstadium oder hämatologischer Krebs ohne komplette Remission (Raskob et al. 2018)

³ definiert als TSH $< 0,35$ ml U/l, fT3 $> 3,71$ ng/l, fT4 $> 14,8$ ng/l

⁴ definiert als arterielle Sauerstoffsättigung < 90 mmHg mit oder ohne Sauerstoffgabe

Bei unvollständigem Vorliegen von Daten, entspricht n der Anzahl an Patienten mit dokumentierten Daten. Die p-Werte $< 0,05$ sind fett gedruckt hervorgehoben.

Abkürzungen: VHF steht für Vorhofflimmern; SR, Sinusrhythmus; COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung; VTE, venöse Thromboembolie; VHF, Vorhofflimmern; TVT, venöse Thromboembolie; LE, Lungenembolie; sysRR, systolischer Blutdruck; RHB, Rechtsherzbelastung; TTE, transthorakale Echokardiographie; CTPA, computertomographische Pulmonalisangiographie; RV, rechter Ventrikel; LV, linker Ventrikel; hsTnT, hochsensitives Troponin T; NT-proBNP, N-terminales pro-natriuretisches Peptid vom B-Typ; MR-proANP, mittregionales pro-atriales natriuretisches Peptid; ESC, *European Society of Cardiology*; sPESI, *simplified Pulmonary Embolism Severity Index*; mFAST, modifizierter FAST Score; n. b., nicht berechenbar.

3.4.2 Einfluss von Vorhofflimmern auf etablierte kardiale Biomarker und Strategien zur Risikoklassifizierung bei akuter Lungenembolie

Obwohl VHF bei Aufnahme selbst keine prognostische Bedeutung für LE-bedingte Komplikationen und Mortalität während des Krankenhausaufenthalts hatte, war das Vorliegen von VHF bei Aufnahme mit erhöhten kardialen Biomarkern und einer Stratifizierung in höhere Risikoklassen assoziiert, siehe **Tabelle 13**.

Die im Rahmen der univariaten Analyse identifizierten Prädiktoren für einen komplizierten Verlauf während des Krankenhausaufenthaltes waren: erhöhte hsTnT- und MR-proANP Plasmakonzentrationen oberhalb des Grenzwerts, sowie die Klassifizierung in die Hoch-Risiko Gruppe im ESC 2019 Algorithmus. Diese Prädiktoren behielten in der multivariaten Analyse ihren prognostischen Wert, unabhängig vom Vorliegen eines VHF zum Zeitpunkt der Aufnahme, siehe **Tabelle 14 A**, rechte Spalte.

Für die Krankenhausmortalität konnte ein erhöhtes Risiko für die untersuchten Risikostratifizierungsmodelle nachgewiesen werden, während einzelne Parameter wie kardiale Biomarker oder Tachykardie diesbezüglich keinen prognostischen Wert hatten, siehe **Tabelle 14 B**.

Eine Subanalyse unter Ausschluss von Patienten mit Hoch-Risiko LE ergab vergleichbare Ergebnisse, siehe **Tabelle 15 A und B**.

Tabelle 13: Prädiktiver Wert von Vorhofflimmern für das Vorliegen von Risikofaktoren eines komplizierten Verlaufes im Krankenhaus bei akuter Lungenembolie

| Parameter | VHF bei Aufnahme, (n= 57) | | Erstdiagnose VHF, (n= 34) | | Bekanntes VHF, (n= 52) | |
|--|---------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------|------------------------|--------------------|
| | OR (95 % KI) | p-Wert | OR (95 % KI) | p-Wert | OR (95 % KI) | p-Wert |
| hsTnT \geq 14 pg/ml | 2,18 (1,06-4,47) | 0,034 | 1,74 (0,73-4,17) | 0,22 | 2,70 (1,23-5,93) | 0,014 |
| NT-proBNP \geq 600 pg/ml | 8,82 (3,44-22,63) | < 0,0001 | 6,85 (2,36-19,94) | < 0,0001 | 5,37 (2,34-12,32) | < 0,0001 |
| MR-proANP \geq 120 pmol/l | 45,27 (6,19-333,97) | < 0,0001 | 28,70 (3,87-121,80) | < 0,0001 | 9,40 (3,29-26,85) | < 0,0001 |
| RV/LV Ratio \geq 1 in CTPA | 1,38 (0,06-3,18) | 0,46 | 1,07 (0,39-2,92) | 0,89 | 2,38 (0,82-6,85) | 0,11 |
| Tachykardie (\geq 100 Schläge/min) | 3,13 (1,77-5,54) | < 0,0001 | 4,06 (1,92-8,54) | < 0,0001 | 0,91 (0,49-1,71) | 0,78 |
| ESC 2019 Algorithmus: Hoch-/intermediär-hohes Risiko oder intermediär-niedriges/ Niedrig-Risiko | 2,86 (1,59-5,15) | < 0,0001 | 1,93 (0,95-3,92) | 0,07 | 2,55 (1,40-4,66) | 0,002 |
| sPESI \geq 1 Punkt | 4,58 (1,93-10,91) | < 0,0001 | 3,20 (1,21-8,42) | 0,019 | 2,63 (1,25-5,54) | 0,011 |
| mFAST \geq 3 Punkte | 2,48 (1,42-4,32) | < 0,0001 | 3,58 (1,76-7,31) | < 0,0001 | 0,92 (0,48-1,76) | 0,81 |

Abkürzungen: VHF steht für Vorhofflimmern; OR, *Odds Ratio*; KI, Konfidenzintervall; hsTnT, hochsensitives Troponin T; NT-proBNP, N-terminales pro-natriuretisches Peptid vom B-Typ; MR-proANP, mittregionales pro-atriales natriuretisches Peptid; RV, rechter Ventrikel; LV, linker Ventrikel; CTPA, computertomographische Pulmonalisangiographie; ESC, *European Society of Cardiology*; sPESI, simplifizierter *Pulmonary Embolism Severity Index*; mFAST, modifizierter FAST Score.

Tabelle 14: Prognostischer Wert von Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf und Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes in der Gesamtkohorte

| A: LE-bedingte Komplikationen in der Gesamtkohorte (n= 528) | | | | |
|--|----------------------------|--------------------|---|--------------------|
| Parameter | Univariates Modell | | Multivariates Modell (adjustiert für VHF bei Aufnahme) | |
| | Univariate OR (95 % KI) | p-Wert | Adjustierte OR (95 % KI) | p-Wert |
| hsTnT \geq 14 pg/ml | 9,29 (2,20-37,20) | 0,002 | 9,22 (2,18-38,95) | 0,003 |
| NT-proBNP \geq 600 pg/ml | 6,39 (2,46-16,61) | < 0,0001 | 6,88 (2,63-18,02) | < 0,0001 |
| MR-proANP \geq 120 pmol/l | 7,71 (2,70-22,05) | < 0,0001 | 8,57 (2,97-24,70) | < 0,0001 |
| RV/LV Ratio \geq 1 in CTPA | 1,45 (0,55-3,84) | 0,46 | 1,44 (0,54-3,81) | 0,47 |
| Tachykardie (\geq 100 Schläge/min) | 2,08 (1,09-3,99) | 0,026 | 2,09 (1,08-4,04) | 0,028 |
| ESC 2019 Algorithmus: | | | | |
| Hoch-/intermediär-hohes Risiko oder Niedrig-/intermediär-niedriges Risiko | 10,80 (4,18-27,87) | < 0,0001 | 11,17 (4,31-28,95) | < 0,0001 |
| sPESI \geq 1 Punkt | 11,27 (2,69-47,12) | 0,001 | 11,55 (2,75-48,45) | 0,001 |
| mFAST \geq 3 Punkte | 2,77 (1,48-5,18) | 0,001 | 2,82 (1,50-5,29) | 0,001 |
| B: Krankenhausmortalität in der Gesamtkohorte (n= 528) | | | | |
| Parameter | Univariates Modell | | Multivariates Modell (adjustiert für VHF bei Aufnahme) | |
| | Univariate OR (95 % KI) | p-Wert | Adjustierte OR (95 % KI) | p-Wert |
| hsTnT \geq 14 pg/ml | 3,26 (0,95-11,20) | 0,06 | 3,33 (0,97-11,46) | 0,06 |
| NT-proBNP \geq 600 pg/ml | 1,94 (0,73-5,14) | 0,18 | 2,17 (0,81-5,8) | 0,12 |
| MR-proANP \geq 120 pmol/l | 2,52 (0,90-7,05) | 0,08 | 2,93 (1,03-8,29) | 0,043 |
| RV/LV Ratio \geq 1 in CTPA | 2,08 (0,91-4,77) | 0,08 | 2,09 (0,91-4,80) | 0,08 |
| Tachykardie (\geq 100 Schläge/min) | 1,82 (0,78-4,29) | 0,17 | 1,89 (0,80-4,51) | 0,15 |
| ESC 2019 Algorithmus: | | | | |
| Hoch-/intermediär-hohes Risiko oder Niedrig-/intermediär-niedriges Risiko | 3,75 (1,46-9,61) | 0,006 | 3,94 (1,53-10,14) | 0,005 |
| sPESI \geq 1 Punkt | 11,71 (1,57-87,42) | 0,016 | 12,34 (1,65-92,40) | 0,014 |
| mFAST \geq 3 Punkte | 2,41 (1,06-5,48) | 0,037 | 2,51 (1,09-5,75) | 0,030 |

Die p-Werte $< 0,05$ sind fett gedruckt hervorgehoben.

Abkürzungen: VHF steht für Vorhofflimmern; OR, *Odds Ratio*; KI, Konfidenzintervall; hsTnT, hochsensitives Troponin T; NT-proBNP, N-terminales pro-natriuretisches Peptid vom B-Typ; MR-proANP, mittregionales pro-atriales natriuretisches Peptid; RV, rechter Ventrikel; LV, linker Ventrikel; CTPA, computertomographische Pulmonalisangiographie; ESC, *European Society of Cardiology*; sPESI, simplifizierter *Pulmonary Embolism Severity Index*; mFAST, modifizierter FAST Score.

Tabelle 15: Prognostischer Wert von Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf und Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes bei normotensiven Patienten

| A: LE-bedingte Komplikationen bei normotensiven Patienten (n= 501) | | | | |
|---|----------------------------|--------------------|--|--------------------|
| Parameter | Univariates Model | | Multivariates Model (adjustiert für VHF bei Aufnahme) | |
| | Univariate OR (95 % KI) | p-Wert | Adjustierte OR (95 % KI) | p-Wert |
| hsTnT \geq 14 pg/ml | n. b.* | - | n. b.* | - |
| NT-proBNP \geq 600 pg/ml | n. b.* | - | n. b.* | - |
| MR-proANP \geq 120 pmol/l | 6,22 (1,83-21,17) | 0,006 | 6,23 (1,80-21,60) | 0,004 |
| RV/LV Ratio \geq 1 in CTPA | 1,58 (0,46-5,44) | 0,47 | 2,84 (0,84-9,60) | 0,92 |
| Tachykardie (\geq 100 Schläge/min) | 2,24 (1,01-4,95) | 0,047 | 2,07 (0,92-4,66) | 0,08 |
| ESC 2019 Algorithmus: Hoch-/intermediär-hohes Risiko oder Niedrig-/intermediär-niedriges Risiko | 6,71 (2,51-17,95) | < 0,0001 | 6,49 (2,41-17,50) | < 0,0001 |
| sPESI \geq 1 Punkt | 7,25 (1,70-30,97) | 0,007 | 6,92 (1,61-29,72) | 0,009 |
| mFAST \geq 3 Punkte | 4,07 (1,86-8,91) | < 0,0001 | 3,90 (1,76-8,64) | 0,001 |
| B: Krankenhausbsterblichkeit bei normotensiven Patienten (n= 501) | | | | |
| Parameter | Univariates Model | | Multivariates Model (adjustiert für VHF bei Aufnahme) | |
| | Univariate OR (95 % KI) | p-Wert | Adjustierte OR (95 % KI) | p-Wert |
| hsTnT \geq 14 pg/ml | 4,27 (0,97-18,82) | 0,06 | 4,30 (0,97-18,99) | 0,06 |
| NT-proBNP \geq 600 pg/ml | 5,66 (1,26-25,40) | 0,024 | 6,29 (1,39-28,40) | 0,017 |
| MR-proANP \geq 120 pmol/l | 2,45 (0,77-7,84) | 0,13 | 2,80 (0,86-9,09) | 0,86 |
| RV/LV Ratio \geq 1 in CTPA | 2,72 (1,14-6,46) | 0,023 | 2,68 (1,12-6,41) | 0,026 |
| Tachykardie (\geq 100 Schläge/min) | 2,36 (0,92-6,12) | 0,08 | 2,41 (0,92-6,31) | 0,07 |
| ESC 2019 Algorithmus: Hoch-/intermediär-hohes Risiko oder Niedrig-/intermediär-niedriges Risiko | 3,00 (1,12-8,04) | 0,029 | 3,08 (1,14-8,30) | 0,026 |
| sPESI \geq 1 Punkt | 9,81 (1,32-74,11) | 0,027 | 10,11 (1,33-76,69) | 0,025 |
| mFAST \geq 3 Punkte | 3,50 (1,38-8,88) | 0,008 | 3,60 (1,40-9,22) | 0,008 |

* Sensitivität = 1 und damit nicht berechenbar, die p-Werte < 0,05 sind fett gedruckt hervorgehoben.

Abkürzungen: VHF steht für Vorhofflimmern; OR, Odds Ratio; KI, Konfidenzintervall; hsTnT, hochsensitives Troponin T; NT-proBNP, N-terminales pro-natriuretisches Peptid vom B-Typ; MR-proANP, mittregionales pro-atriales natriuretisches Peptid; RV, rechter Ventrikel; LV, linker Ventrikel; CTPA, computertomographische Pulmonalisangiographie; ESC, European Society of Cardiology; sPESI, simplifizierter Pulmonary Embolism Severity Index; mFAST, modifizierter FAST Score; n. b., nicht berechenbar.

4 Diskussion

Die Prävalenz, Inzidenz und der prognostische Wert von VHF bei Patienten mit akuter LE ist bisher nur in wenigen Studien untersucht worden und wurde in der vorliegenden Arbeit anhand des Zeitpunkts des Auftretens betrachtet.

4.1 Prognostischer Wert von Vorhofflimmern bei Lungenembolie

Die wenigen Studien, die den prognostischen Stellenwert von VHF mit zeitgleicher Diagnosestellung einer akuten LE untersuchten, ergaben kontroverse Ergebnisse.

Eine 2005 publizierte Analyse von 508 LE Patienten aus einem prospektiven Register berichtet, dass sich Patienten, die innerhalb der ersten 30 Tage verstarben, häufiger mit atrialen Arrhythmien bei Aufnahme präsentierten, als Patienten, die diese 30 Tage überlebten (25 % vs. 12 %, $p < 0,001$) (Geibel et al. 2005). Es ist jedoch zu beachten, dass dieses Register nur Patienten mit „schwerer“ LE einschloss. Die LE wurde als schwer definiert, sobald eine hämodynamische Instabilität, RHB oder ein Zeichen der pulmonalen Hypertonie im TTE beziehungsweise in einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung vorlag. Die Ergebnisse dieser Studie sind folglich nicht auf Patienten mit weniger ausgeprägter LE übertragbar. In einer von Barra und Kollegen durchgeführten retrospektiven Analyse von 270 LE Patienten wurde eine etablierte Diagnose von VHF als unabhängiger Prädiktor für Mortalität, einen und sechs Monate nach LE identifiziert, OR 3,16 [95 % KI 1,61-6,21] bzw. OR 4,67 [95 % KI 2,37-9,21]. Das Auftreten von VHF bei Aufnahme hatte in dieser Studie additiven prädiktiven Wert für die Vorhersage der Ein-Monats- und Sechs-Monats-Mortalität, zeigte jedoch keine Auswirkung auf die Krankenhausmortalität (Barra et al. 2014). Eine Analyse von Krajewska et al. untersuchte bei 391 Patienten mit LE den prognostischen Einfluss von VHF während des Krankenhausaufenthaltes. Identifiziert wurden 31 Patienten mit paroxysmalem und 32 Patienten mit permanentem VHF. Während sich die Mortalitätsrate für Patienten mit paroxysmalem VHF nicht von den Patienten mit SR unterschieden (Mortalitätsrate 6,5 % vs. 5,0 %), wurde bei Patienten mit permanentem VHF eine höhere Mortalitätsrate von 25 % beobachtet, $p < 0,0001$ (Krajewska et al. 2017). Allerdings stellt eine ungleiche Verteilung von grundlegenden Charakteristika, wie zum Beispiel das Vorliegen einer niedrigeren LV Ejektionsfraktion und das häufigere Auftreten einer eingeschränkten Nierenfunktion bei den Patienten mit permanentem VHF, eine mögliche Erklärung für die hohe Mortalitätsrate dar.

Die vorherigen Studien, die eine prognostische Bedeutung von VHF bei akuter LE bestätigen, analysieren spezifische Subgruppen, die mit hämodynamischer Instabilität und einer ungleichen Verteilung an prognostisch ungünstigen Vorerkrankungen einhergehen (Geibel et al. 2005; Krajewska et al. 2017). Der prognostische Wert von VHF scheint auf das Vorliegen dieser Komorbiditäten zurückzuführen zu sein. Diese Erklärung wird durch eine im Jahr 2020 in Schweden publizierte Studie unterstützt: In einer zufällig randomisierten Gruppe von 1,5 Millionen schwedischer Einwohner war die Gruppe mit VHF im Durchschnitt 25 Jahre älter als der Median und hatte ein dreifach erhöhtes Risiko für eine LE, $p < 0,0001$. Es konnte jedoch nach Adjustierung an das Alter und andere Komorbiditäten, sowie Kofaktoren, beobachtet werden, dass VHF ohne eingeleitete therapeutische Antikoagulation kein Prädiktor für das Auftreten einer LE ist. Die erhöhte Morbidität konnte durch die Unterschiede im Alter und der Komorbiditäten erklärt werden. Es fehlen jedoch präzise Angaben zu den Komorbiditäten und der Methodik (Friberg und Svennberg 2020).

Im Gegensatz zu dem bestätigten prognostischen Wert von VHF zeigte eine Beobachtungsstudie von Keller und Kollegen mit 295 LE Patienten keinen Einfluss von VHF auf die Ein-Jahres-Mortalität (Keller et al. 2015). Auch Koracevic und Kollegen berichten in einer Studie von 140 Patienten mit LE, dass kein Einfluss von VHF auf die Krankenhausmortalität besteht (Koracevic und Atanaskovic 2010). Im Bericht der Autoren fehlen jedoch wichtige Informationen zu Methodik und Ergebnissen der Studie, sodass eine Bewertung der Resultate nur eingeschränkt möglich ist.

In unserer Studie erwies sich das Vorliegen von VHF bei Aufnahme entgegen unserer Studienhypothese nicht als Prädiktor für die Entwicklung von LE-bedingten Komplikationen oder Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes. Dennoch weisen zwei Ergebnisse unserer Studie auf eine prognostische Bedeutung von VHF für die Entwicklung eines komplizierten Verlaufes bei Patienten mit LE hin: Normotensive Patienten mit VHF bei Aufnahme entwickelten numerisch häufiger LE-bedingte Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes, als Patienten mit SR (9,6 % vs. 5,1 %), wobei dieses Ergebnis aufgrund der Größe der Vergleichsgruppen keine statistische Signifikanz erreichte. Weiterhin bestand eine Assoziation zwischen VHF und dem häufigeren Auftreten erhöhter kardialer Biomarker und einer Tachykardie. VHF präsentiert sich meistens mit einer Tachyarrhythmia absoluta (Hindricks et al. 2020) und die kreisende Erregung erklärt die verminderte Auswurfleistung mit konsekutiv erhöhter Belastung des Myokards. Dieses kann wiederum zu erhöhten Herzenzymen führen

(Hindricks et al. 2020). Laut Leitlinien der ESC 2019 haben bereits einige Studien kardiale Biomarker als mögliche Parameter in der Risikostratifizierung für VHF untersucht (Schnabel et al. 2014). Es konnten bisher jedoch keine Grenzwerte für kardiale Troponine oder natriuretische Peptide in der Risikoklassifizierung bei VHF etabliert werden (Hindricks et al. 2020). In der Risikostratifizierung bei akuter LE sind Grenzwerte für kardiale Biomarker und Tachykardie bereits etabliert. Patienten mit erhöhten Plasmawerten von hsTnT ≥ 14 pg/ml und einer HF ≥ 100 Schläge/Minute wurden sowohl durch den ESC 2019 Algorithmus, den sPESI, als auch den mFAST Score, in höhere Risikogruppen klassifiziert (Lukas Hobohm et al. 2020). Aufgrund dieser Ergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass ein indirekter prognostische Einfluss von VHF bei Patienten mit akuter LE vorhanden ist. Zur Demonstration statistischer Unterschiede wäre die Analyse einer größeren Studienpopulation notwendig gewesen. Der Studieneinschluss von Patienten mit VHF bei LE stellt jedoch eine Herausforderung dar, da Patienten mit vorbekanntem VHF durch eine leitliniengerechte therapeutische Antikoagulation zur Prophylaxe eines Schlaganfalls (Hart et al. 2007) und somit gegen die Entwicklung einer LE geschützt sein sollten (Agnelli et al. 2003; Couturaud et al. 2015).

In der vorliegenden Arbeit konnte entgegen der Studienhypothese kein direkter prognostischer Wert für das Auftreten von VHF bei Aufnahme bei Patienten mit akuter LE nachgewiesen werden.

4.1.1 Etablierte Algorithmen zur Risikostratifizierung bei akuter Lungenembolie werden durch Vorhofflimmern nicht beeinflusst

Aufgrund der heterogenen klinischen Präsentation einer LE ergeben sich Herausforderungen für die weitere Diagnostik. Da normotensive Patienten mit LE eine sehr unterschiedliche Prognose haben, ist die Risikostratifizierung von besonderer Bedeutung. In dieser Promotionsarbeit wurde erstmalig der Einfluss von VHF zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Gültigkeit etablierter Risikostratifizierungsmodelle untersucht.

Andere Studien untersuchten bereits den prognostischen Wert von Vorerkrankungen bei Patienten mit akuter LE. Vorerkrankungen mit einer deutlich erhöhten Mortalität sind neben den bekannten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wie arterieller Hypertonus, Adipositas, Diabetes mellitus und Hyperlipoproteinämie, eine Krebserkrankung und Niereninsuffizienz (Andersson und Söderberg 2017; Gupta et al. 2020). Der Einfluss von Niereninsuffizienz auf die Risikostratifizierung bei akuter LE wurde bereits in einer multizentrischen Studie mit 2 845 konsekutiv eingeschlossenen Patienten untersucht. Es

konnte gezeigt werden, dass die Mortalität jeglicher Ursache bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) erhöht ist HR 2,3 [95% KI 1,7-3,0], $p < 0,0001$. Nach Einbeziehung in den ESC 2019 Algorithmus zeigte sich eine Verbesserung der Identifizierung von sowohl Niedrig-, als auch Hoch-Risiko Patienten (Kostrubiec et al. 2019). Die Differenzierung in Patienten mit intermediär-niedrigem und intermediär-hohem Risiko sind jedoch nicht durchgeführt worden. Eine weitere multizentrische Studie bestätigt, dass der ESC 2019 Algorithmus unter Berücksichtigung einer glomerulären Filtrationsrate $< 60 \text{ ml/min}$ eine differenziertere Risikoklassifizierung in Patienten mit intermediär-hohem und Hoch-Risiko ermöglicht (Chopard et al. 2021). Auch Parameter wie die Sauerstoffsättigung und der *Respiratory Index* (Verhältnis von Sauerstoffsättigung zu Atemfrequenz) bei Aufnahme stellen mögliche neue Faktoren zur Identifikation von hämodynamisch stabilen Patienten mit einem erhöhten Risiko für Mortalität dar (Becattini et al. 2018; Vedovati et al. 2020).

Der durch die Leitlinien des ESC 2019 empfohlene Algorithmus zur Risikostratifizierung bei LE beinhaltet klinische Scores (vorzugsweise sPESI), Biomarkermessungen und bildgebende Zeichen einer RV Dysfunktion im Sinne einer RHB (Konstantinides et al. 2020). Vorangehende Studien haben bereits die Validität der Risikostratifizierung in Abhängigkeit verschiedener Bildgebungen und Definitionen für Zeichen einer RHB untersucht (Becattini et al. 2011; Coutance et al. 2011). Die meisten Studien konzentrieren sich auf die Evaluation der Grenzwerte für Plasmakonzentrationen kardialer Biomarker (Becattini et al. 2007; Dellas et al. 2010; Lankeit et al. 2010; Lankeit et al. 2014). In dieser Studie wurde bei inkompletten *heart-type fatty acid-binding-protein*-Messungen das hsTnT zur Berechnung des mFAST Scores verwendet. Der prognostische Wert von hsTnT für die Entwicklung eines komplizierten LE-bedingten Verlaufes konnte als ebenso valide nachgewiesen werden (Hobohm und Hellenkamp und Hasenfuß und et al. 2016).

Multimarkermodelle wie der mFAST (Dellas et al. 2014; Lankeit et al. 2013) und der Bova Score (Bova et al. 2014; Bova et al. 2018; Fernández et al. 2015) wurden zur Identifikation von normotensiven Patienten mit erhöhtem Risiko für LE-bedingte Komplikationen entwickelt und validiert. Tachykardie ist bereits ein etablierter Prädiktor für hämodynamische Instabilität und einen komplizierten Krankenhausverlauf bei normotensiven Patienten mit LE und fester Bestandteil der Risikostratifizierung mittels sPESI-, Bova- und FAST Score (Lukas Hobohm et al. 2020). Eine Anpassung des Herzfrequenz-Grenzwerts ist nicht erforderlich und hat keine Auswirkung auf die Risikostratifizierung (L. Hobohm et al. 2020),

sodass in dieser Studie der etablierte prognostisch relevante Grenzwert von ≥ 100 Schlägen/Minute als Tachykardie im FAST Score definiert wurde (Donzé et al. 2008).

In der vorliegenden Studie bestätigte sich der prognostische Wert für die Entwicklung von LE-bedingten Komplikationen folgender, bereits in der Risikostratifizierung etablierter Parameter: sPESI ≥ 1 Punkt, mFAST ≥ 3 Punkte und Erhöhung kardialer Biomarker (hsTnT und MR-proANP), oberhalb ihres jeweiligen Grenzwerts. Konsekutiv erfolgte eine höhere Klassifizierung im ESC 2019 Algorithmus. Diese Prädiktoren für einen komplizierten Verlauf im Krankenhaus wurden mittels multivariater Regressionsanalysen auf ihre Gültigkeit bei Vorliegen eines VHF bei Aufnahme überprüft.

Es konnte gezeigt werden, dass der prognostische Wert etablierter Biomarker und Risikostratifizierungsalgorithmen bei LE durch das Auftreten von VHF nicht beeinflusst wird. Die prognostische Bedeutung der Risikostratifizierung bei Patienten mit akuter LE bleibt also unabhängig vom Herzrhythmus bei Aufnahme erhalten.

4.1.2 Unterschiede zwischen erstmalig diagnostiziertem und bekanntem Vorhofflimmern

Sowohl Prävalenz als auch prognostische Bedeutung von neu diagnostiziertem VHF zum Zeitpunkt der Aufnahme wurde bei Patienten mit akuter LE bisher noch nicht untersucht. Vorherige Studien weisen bereits auf eine höhere Prävalenz von VHF bei Patienten mit akuter LE hin. In dieser Promotionsarbeit wurden in einem Zeitraum von neun Jahren konsekutiv 528 LE Patienten in die untersuchte monozentrische Kohorte (PERGO) eingeschlossen. Die Prävalenz von VHF lag innerhalb der untersuchten Kohorte mit 16,3 % höher als in der deutschen Allgemeinbevölkerung. Die Prävalenz variiert hier zwischen 4,7 % und 7,6 % bei Patienten mit einem Alter von 65–69 Jahren beziehungsweise 70–74 Jahren (Wilke et al. 2013). 10,8 % der Patienten aus PERGO präsentierten sich bei Aufnahme mit VHF, wovon bei 59,6 % dieser Patienten eine Erstdiagnose VHF identifiziert werden konnte. In der populationsbasierten Gutenberg-Gesundheitsstudie wurden 5 000 Personen im Alter von 34–74 Jahre mit einem mittleren Alter von 52 Jahren erfasst. Die Prävalenz von VHF aller Teilnehmer betrug 2,5 %. In der Altersgruppe der 65–74-jährigen Männer stieg die Prävalenz auf 10,6 % an. Bei 15,5 % aller Probanden mit VHF wurde das VHF erstmalig diagnostiziert (Schnabel et al. 2012). In der hier vorliegenden Studie wurde bei Patienten mit akuter Lungenembolie häufiger eine Erstdiagnose VHF gestellt als in der Gesamtbevölkerung.

Prävalenz und Erstdiagnose VHF bei Patienten mit akuter LE sind in unserer Studie hoch und die Charakteristika von Patienten mit Erstdiagnose VHF unterscheiden sich in relevanten Punkten von Patienten mit bereits bekanntem VHF:

Patienten mit bekanntem VHF zeigten eine höhere Prävalenz von Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit, chronischen Lungenerkrankungen, arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz als Patienten ohne VHF. Bei Patienten mit neu diagnostiziertem VHF lag eine solche Häufung nicht vor. Jedoch konnte bei Patienten mit neu diagnostiziertem VHF häufiger eine manifeste Hyperthyreose beobachtet werden, ein Krankheitsbild das mit einem bekannten pro-arrhythmogenen Potenzial einhergeht (Bielecka-Dabrowa et al. 2009; Hindricks et al. 2020). Eine weitere auf PERGO basierende Studie unserer Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass erhöhte fT4-Werte in Kombination mit erniedrigten, als auch mit erhöhten fT3-Werten einen Einfluss auf die Entwicklung von Komplikationen im Kurzzeit- und Langzeitverlauf haben (Pohl et al. 2022). Die Anzahl der Patienten mit Schilddrüsendysfunktion bei Patienten mit akuter Lungenembolie war niedrig, sodass die Ergebnisse nur eingeschränkt beurteilbar sind. Ein indirekter prognostischer Einfluss einer Schilddrüsendysfunktion auf die Entwicklung von Komplikationen bei Patienten mit einer Erstdiagnose VHF ist möglich.

Bei 93,4 % der Patienten mit bekanntem VHF und LE bestand mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 2 Punkten eine Indikation zur Antikoagulation. Tatsächlich erhielten in der Zeit vor Aufnahme mit akuter LE jedoch nur 23,1 % dieser Patienten eine leitliniengerechte therapeutische Antikoagulation aufgrund des bekannten VHF. Ein Drittel dieser Patienten befand sich zudem nicht im therapeutischen Ziel-Bereich. Demzufolge erhielten nur neun der 52 (17,3 %) Patienten mit bekanntem VHF eine leitliniengerechte Therapie. Die hohe Anzahl an Patienten mit bekanntem VHF bei Patienten mit akuter LE ist somit auf die nicht leitliniengerecht eingeleitete Antikoagulation zurückzuführen und belegt gleichzeitig ihre hohe Wirksamkeit zur Prävention einer VTE und LE bei leitliniengerechter Gabe.

VHF bei Aufnahme hat jedoch unabhängig des Zeitpunkts des Auftretens keinen Einfluss auf die prognostische Bedeutung für die Entwicklung von LE-bedingten Komplikationen oder die Mortalität während des Krankenhausaufenthalts.

4.2 Biomarker MR-proANP bei Vorhofflimmern und Lungenembolie

MR-proANP wird bei erhöhter Wandspannung und gesteigerter Vorhofdehnung (Levin et al. 1998) als Surrogatmarker des instabileren ANP in äquimolaren Mengen durch die Myozyten ausgeschüttet (Morgenthaler et al. 2004). MR-proANP stellt somit einen neuen möglichen Biomarker bei Patienten mit akuter LE dar.

MR-proANP wurde bisher jedoch im Gegensatz zu den bereits etablierten Biomarkern hsTnT und NT-proBNP wenig untersucht. Im Rahmen der Posterpräsentation zur prognostischen Bedeutung von MR-proANP bei normotensiven Patienten mit akuter LE korrelierten die gemessenen MR-proANP Werte mit den Plasmakonzentrationen von hsTnT und NT-proBNP. Ein optimierter Grenzwert von MR-proANP ≥ 209 pmol/l konnte mit einem fast 13-fach erhöhten Risiko für einen komplizierten Verlauf während des Krankenhausaufenthaltes assoziiert werden. In einer multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich MR-proANP ≥ 209 pmol/l zudem als unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung von Komplikationen im Krankenhaus (Rogge et al. 2017). In einem weiteren auf PERGO basierenden Projekt der LE-Arbeitsgruppe Universitätsmedizin Göttingen wurde ebenfalls der Einfluss auf die Entwicklung von Komplikationen und Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes untersucht. Es wurden Analysen für die gesamte Kohorte, als auch für normotensive Patienten durchgeführt. Alle untersuchten 609 konsekutiv eingeschlossenen Patienten erhielten MR-proANP Messungen zum Zeitpunkt der Aufnahme. Ein Grenzwert $\geq 120,0$ pmol/l wurde als unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung von Komplikationen identifiziert: Gesamtkohorte OR 4,6 [95 % KI 2,3-9,3], normotensive Patienten OR 5,1 [95% KI 1,5-17,6] (Lerchbaumer et al. 2021). Der optimierte Grenzwert von ≥ 209 pmol/l wurde nicht berücksichtigt und der additive Nutzen für die Risikostratifizierung im Vergleich zu den etablierten kardialen Biomarkern bleibt offen. Eine Untersuchung des Langzeitverlauf bei Patienten mit akuter LE ist ebenso ausstehend.

Eine kleine Studie aus dem Jahr 2020 hat 82 Patienten mit LE und eine Kontrollgruppe mit 50 gesunden Probanden auf den prognostischen Wert von MR-proANP bezogen auf die Kurzzeit-Mortalität untersucht. Patienten mit Hoch-Risiko zeigten höhere MR-proANP Plasmaspiegel als Patienten mit Niedrig-Risiko. Eine Erhöhung des MR-proANP Spiegels $> 123,3$ pmol/l zeigte eine höhere Ein-Monats und Drei-Monats-Mortalität (Öner et al. 2020). Aufgrund der niedrigen Patientenzahl und fehlenden Angaben zu Ausschlusskriterien und Vorerkrankungen sind diese Werte eingeschränkt beurteilbar.

Der prognostische Wert von MR-proANP für den Langzeitverlauf wurde bereits untersucht. In einer post-hoc Studie mit 359 Patienten konnte im Langzeitverlauf über zehn Jahre ein prognostischer Wert für Mortalität und die Entwicklung von Komplikationen (Tod, LE, große kardiovaskuläre oder cerebrovaskuläre Ereignisse) nachgewiesen werden. Im Zeitraum von zehn Jahren verstarben 9,8 % der Patienten. Bei den Nicht-Verstorbenen waren die MR-proANP Plasmakonzentrationen höher als bei den verstorbenen Probanden: 80,5 [58,6-126,0] pmol/l vs. 45,6 [34,2-68,3] pmol/l, $p < 0,0001$. Tod jeglicher Ursache hatte nach Anpassung an das Alter eine HR von 2,0 [95 % KI 1,3-3,1], $p = 0,002$] und eine *Area under the curve* (AUC) von 0,79 (Odermatt et al. 2017). Die Probanden der Kohorte wurden als sich selbst versorgend beschrieben, es fehlen jedoch Angaben zu relevanten Vorerkrankungen und dem medianen Alter.

Eine Assoziation zwischen erhöhten MR-proANP Plasmakonzentrationen und VHF konnte bei Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall bereits nachgewiesen werden (Frontzek et al. 2014; Schweizer et al. 2022). Das Risiko für die Entwicklung eines Schlaganfalls ist bei Patienten mit VHF insbesondere ohne medikamentöse Therapie bekannt hoch. Zwei Drittel aller Schlaganfälle sind auf eine kardioembolische Genese zurückzuführen (Hindricks et al. 2020). Bei 1 759 Patienten mit Schlaganfall aus der multizentrischen BIOSIGNAL (*Biomarker Signature of Stroke Aetiology*) Studie wurden innerhalb der ersten 24 Stunden nach Symptombeginn MR-proANP Messungen durchgeführt. Die Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall hatten doppelt so hohe MR-proANP Plasmakonzentrationen wie Patienten mit Schlaganfall anderer Ursache: 238,0 [95% KI 145,0-355,0] pmol/l vs. 117,0 [95% KI 76,0-192,0] pmol/l, $p = 0,0001$. Interessanterweise konnte nicht nur eine Assoziation zwischen erhöhten MR-proANP Plasmaspiegeln und Schlaganfall nachgewiesen werden, sondern auch eine Assoziation für die Entwicklung eines neu aufgetretenen VHF, OR 35,3 [95 % KI 17,58-71,03]. Der Beobachtungszeitraum betrug ein Jahr. MR-proANP hat somit einen möglichen prädiktiven Wert für Patienten mit hohem Risiko ein VHF zu entwickeln. Die Aussagekraft der Risikostratifizierung mittels CHA₂DS₂-VASc-Score und 4S-AF-Schema bei Patienten mit Schlaganfall wurde nach Berücksichtigung der MR-proANP Werte sogar verbessert. Eine erhöhte MR-proANP Plasmakonzentration könnte in der Entscheidungsfindung helfen, welche Patienten einer längeren Überwachung nach Schlaganfall oder eines spezifischen VHF Monitorings bedürfen. (Schweizer et al. 2022).

Eine weitere Studie mit 5 230 Probanden aus der Allgemeinbevölkerung (69 % Männer, Alter $69,2 \pm 6,2$ Jahre) ohne VHF oder Schlaganfall zeigte in einem Nachverfolgungs-

Zeitraum von im Median 5,6 Jahren, dass MR-proANP ein möglicher suffizienter Biomarker zur Identifikation von Patienten mit erhöhtem VHF Risiko ist (Berntsson et al. 2017). Eine kleine Studie berichtet sogar über die Bestimmung des Zeitpunkts des Auftretens von VHF in Abhängigkeit von der MR-proANP Plasmakonzentration. Patienten mit akuter Herzinsuffizienz, akutem Myokardinfarkt, Nierenversagen oder akuter respiratorischer Insuffizienz wurden ausgeschlossen. Unter 47 kardiologischen Patienten mit VHF präsentierten sich 19 Patienten (40,4 %) mit VHF < 48 Stunden. Diese Patienten hatten niedrigere MR-proANP Plasmakonzentrationen als Patienten mit VHF > 48 Stunden: 144,0 [95% KI 129,2-213,7] pmol/l vs. 321,7 [95% KI 236,4-425,6] pmol/l, $p < 0,0001$. Zudem konnte ein Patient mit VHF < 48 Stunden mit einer Sensitivität von > 85 % und einer Spezifität von > 73 % anhand einer einmaligen MR-proANP Messung bei Aufnahme identifiziert werden (Meune et al. 2011). Bei kleiner Probandenzahl ist diese Analyse jedoch nur eingeschränkt beurteilbar.

Auch bei Patienten mit Myokardinfarkt wurde MR-proANP als Prädiktor für die Entwicklung eines VHF validiert. Alle Patienten erhielten MR-proANP Messungen bei Aufnahme, sowie am ersten und am fünften Tag des Krankenhausaufenthaltes. Von 96 Patienten mit Myokardinfarkt, die innerhalb eines Jahres in die Studie aufgenommen wurden, präsentierten 9,6 % im Verlauf eine Erstdiagnose VHF. Die MR-proANP Plasmakonzentrationen waren in der Gruppe mit neu diagnostiziertem VHF signifikant höher als in der Gruppe ohne neu aufgetretenes VHF, $p = 0,0001$ (Karolina et al. 2020). In einer weiteren Analyse wurden 680 Patienten mit ST-Hebungs-Myokardinfarkt auf Mortalität untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass MR-proANP ein unabhängiger Prädiktor für jeglichen Tod bei Patienten mit ST-Hebungs-Myokardinfarkt ist (Lindberg et al. 2015).

In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass mehr Patienten mit VHF bei Aufnahme und akuter LE erhöhte MR-proANP Plasmakonzentrationen ≥ 120 pmol/l haben, als Patienten mit SR: 97,9 % vs. 50,1 %. Eine Erhöhung der MR-proANP Plasmakonzentrationen war, ebenso wie die Erhöhung von hsTnT und NT-proBNP Plasmakonzentrationen, häufiger mit der Entwicklung LE-bedingter Komplikationen während des Krankenhausaufenthalts verbunden. Dieser Einfluss zeigte sich unabhängig von der Präsentation eines VHF bei Aufnahme. Ob ein Vorteil gegenüber etablierten kardialen Biomarkern und/oder ein additiver prognostischer Wert in Multimarkermodellen zur Risikostratifizierung bei akuter LE besteht, muss in weiteren Studien untersucht werden.

MR-proANP ist ein vielversprechender neuer Biomarker in der Risikostratifizierung bei normotensiven Patienten mit LE.

4.3 Limitationen der Studie und Ausblick

Bei der Beurteilung der präsentierten Ergebnisse muss beachtet werden, dass die vorliegende Arbeit auf den Daten eines monozentrischen Registers basiert und eine reine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie darstellt. Trotz umfangreicher Datenerfassung bei Aufnahme des Patienten bestand zu keinem Zeitpunkt Einfluss auf die Durchführung fehlender Diagnostik oder Erhebung fehlender klinischer Parameter.

In dieser Studie wurde bei mehr als der Hälfte der Patienten, die ein VHF bei Aufnahme präsentierten, erstmalig die Diagnose VHF im Rahmen der akuten LE diagnostiziert. Ob bei diesen Patienten auch im weiteren Verlauf wiederholt VHF auftrat oder die Rhythmusstörung auf den Zeitraum der akuten LE beschränkt blieb, konnte im Rahmen dieser Untersuchung nicht beantwortet werden. Die daraus resultierende Frage, ob Patienten, die im Rahmen einer akuten LE VHF entwickeln eine dauerhafte Antikoagulation benötigen, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Die Auswertung des Herzrhythmus erfolgte gemäß Studienprotokoll nur einmalig zum Zeitpunkt der Aufnahme mit akuter LE. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten bereits zu einem früheren Zeitpunkt Episoden eines asymptomatischen oder paroxysmalen VHF erlebten. Eine systematische Recherche durch Befragung der Hausärzte auf Hinweise einer früheren Episode eines VHF oder einer nicht dokumentierten VHF-Diagnose ist nicht erfolgt. Die Dunkelziffer eines nicht erkannten meist asymptomatischen VHF ist unbekannt, wird jedoch als sehr hoch eingeschätzt (Konstantinides et al. 2020). Das nicht erkannte VHF bildet somit einen nicht kalkulierbaren Faktor.

Bei Patienten mit bekanntem VHF sind 10–40 % klinisch asymptomatisch (Savelieva und Camm 2000). Die Morbiditäts- und Mortalitätsrate ist bei asymptomatischem VHF jedoch wie bei symptomatischem VHF erhöht (Flaker et al. 2005), sodass auch Patienten mit einmaligem asymptomatischem VHF bei erhöhtem thromboembolischem Risiko eine therapeutische Antikoagulation zur Schlaganfallprophylaxe erhalten sollten (Binici et al. 2010). In der vorliegenden Studie sollten die Patienten mit bekanntem VHF optimalerweise leitliniengerecht durch eine therapeutische Antikoagulation vor dem Auftreten einer akuten Lungenembolie geschützt sein (Hindricks et al. 2020). In dieser Kohorte erhielten jedoch nur 23,1 % der Patienten mit bekanntem VHF eine leitliniengerechte Antikoagulation, wodurch sich die hohe Anzahl an Patienten mit bekanntem VHF und LE erklären lässt. Zur Demonstration statistisch signifikanter Unterschiede bei Patienten mit VHF wäre eine größere Studienpopulation notwendig gewesen.

Die Beurteilung der RHB erfolgte anhand der LV/RV Ratio ≥ 1 anhand der ct-angiographische Bildgebung bei Aufnahme. Da das CTPA-Protokoll nicht EKG-getriggert durchgeführt wurde, erfolgte die Bildgebung in verschiedenen Phasen der kardialen Hämodynamik, sodass es zu unterschiedlich großer Darstellung der Ventrikel gekommen sein kann (Hefeda und Elmasry 2014).

Die Risikostratifizierung von normotensiven Patienten mit akuter LE bleibt eine Herausforderung. Es bedarf weiterer Studien zur Identifizierung besonders gefährdeter Patienten mit akuter LE zur gezielten Anpassung einer individuellen Therapie.

5 Zusammenfassung

Bereits publizierte Studien weisen auf eine höhere Prävalenz von VHF bei Patienten mit akuter LE hin. Obwohl VHF zu einer Reduktion der ventrikulären atrialen Füllung und des Herzzeitvolumens führen kann, ist der hämodynamische Einfluss und die prognostische Bedeutung von VHF bei Patienten mit akuter LE bislang unklar.

In der vorliegenden Studie wurden 528 Patienten mit akuter Lungenembolie hinsichtlich Risikofaktoren für das Auftreten von LE-bedingten Komplikationen und Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes, die Prävalenz von bekanntem und die Inzidenz von neu-diagnostiziertem VHF untersucht. In dieser Arbeit konnte bestätigt werden, dass VHF bei Patienten mit akuter LE häufig auftritt. Mehr als 10 % der Patienten mit akuter LE präsentierten bei Aufnahme ein VHF, welches bei fast 60 % dieser Patienten die erstmalige Diagnose des VHF darstellte.

Patienten mit bekanntem VHF zeigten, verglichen mit Patienten ohne bekannte Rhythmusstörung, ein spezielles Muster an Risikofaktoren: Es konnte eine höhere Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterieller Hypertonus, koronare Herzerkrankung, sowie Herz- und Niereninsuffizienz als Komorbiditäten beobachtet werden. Patienten mit neu aufgetretenem VHF im Aufnahme-EKG unterschieden sich hinsichtlich dieser Vorerkrankungen hingegen nicht von Patienten ohne bekannte Rhythmusstörung, zeigten jedoch signifikant häufiger eine manifeste Hyperthyreose (21,2 % vs. 3,3 %, $p < 0,0001$).

Obwohl VHF bei Aufnahme keine prognostische Bedeutung für die Entwicklung von LE-bedingten Komplikationen und Mortalität während des Krankenhausaufenthalts hatte, konnte bei Patienten mit VHF bei Aufnahme häufiger die Erhöhung kardialer Biomarker und das Vorliegen einer Tachykardie beobachtet werden. Folglich wurden diese Patienten in höhere Risikoklassen des ESC 2019 Algorithmus klassifiziert.

Mithilfe von multivariaten logistischen Regressionsanalysen konnte gezeigt werden, dass VHF keinen Einfluss auf den prädiktiven Wert von kardialen Biomarkern, Tachykardie und auf den ESC 2019 Algorithmus bezüglich des Auftretens von LE-bedingten Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes hat.

Die etablierte Risikostratifizierung bei Patienten mit akuter Lungenembolie kann also auch bei Vorliegen von VHF angewendet werden und bleibt unabhängig vom Herzrhythmus bei Aufnahme valide.

6 Anhang

6.1 Einverständniserklärung zur Teilnahme an PERGO

UNIVERSITÄTSMEDIZIN : UMG
GÖTTINGEN

Universitätsmedizin Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
Priv.-Doz. Dr. med. M. Lankeit, Klinik für Kardiologie und Pneumologie
Prof. Dr. med. C. Dellas, Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin
Dr. med. K. Hellenkamp, Klinik für Kardiologie und Pneumologie



Aufklärung für die Studie

„Lungenembolie-Register Göttingen“

(„*Pulmonary Embolism Registry Göttingen* (PERGO)“)

Version 4.0 vom 08.07.2016

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen ist eine *akute Lungenembolie* festgestellt worden.

Bei einer akuten Lungenembolie handelt es sich um die Verstopfung einer Lungenarterie durch ein Blutgerinnsel. Kleine Gerinnsel sind nicht gefährlich und lösen sich innerhalb weniger Tage unter therapeutischer Antikoagulation (= gerinnungshemmende Therapie) auf. Bei größeren Gerinnseln kommt es jedoch zu einem Druckanstieg in den Blutgefäßen der Lunge, der zu einer Störung der Herzfunktion führen kann. In diesem Fall kann es möglicherweise zu lebensbedrohlichen Situationen kommen.

Die *Risikostratifizierung* dient der Abschätzung des individuellen Risikos eines Patienten, an der Lungenembolie zu versterben oder schwere Komplikationen zu entwickeln. Dies soll dann eine individuelle risikoadaptierte Therapie ermöglichen. Bisher wird diese Abschätzung durch Verfahren zur Beurteilung der Herzfunktion, wie dem Herzultraschall oder einer Computertomographie (CT) (= Schichtröntgen) Untersuchung sowie anhand von Laborwerten (Herztroponine) im Blut durchgeführt. Diese Befunde können Hinweise darauf geben, dass ein erhöhtes Risiko für einen ungünstigen Verlauf besteht. Die genannten Verfahren unterliegen jedoch einigen Einschränkungen, so dass die *Notwendigkeit zur Untersuchung neuer Biomarker und prognostischer Modelle für eine optimierte Risikostratifizierung* besteht. Mit Erkenntnissen aus dem „Lungenembolierregister Göttingen“ möchten wir derartige wissenschaftliche Projekte durchführen, um die Strategien zur Risikostratifizierung von Lungenemboliepatienten zu verbessern.

Darüber hinaus ist bekannt, dass eine sehr geringe Anzahl an Patienten nach einer akuten Lungenembolie eine *Chronisch Thromboembolische Pulmonale Hypertonie* (CTEPH) entwickelt. Dabei handelt es sich um eine schwere Erkrankung mit Druckerhöhung in der Lungenstrombahn (Pulmonale Hypertonie = Lungenhochdruck), die wahrscheinlich durch eine unvollständige Auflösung der Blutgerinnsel ausgelöst wird. Die genauen Mechanismen und Risikofaktoren sowie die genaue Anzahl betroffener Patienten sind derzeit jedoch noch unzureichend bekannt. Durch Nachuntersuchungen von Patienten des „Lungenembolie-Register Göttingen“ möchten wir die Nachbetreuung von Patienten mit akuter Lungenembolie verbessern und Strategien zur Früherkennung (Screening) einer CTEPH entwickeln.

Wir möchten Sie daher bitten, an dem „Lungenembolierregister Göttingen“ freiwillig teilzunehmen.

Ziel der Studie ist es, neue Biomarker (Laborwerte) im Blut sowie prognostische Modelle (Scores) hinsichtlich ihrer Eignung für eine optimierte Risikostratifizierung von Patienten mit einer akuten Lungenembolie zu untersuchen. Ein weiteres **Ziel der Studie** ist es, Erkenntnisse über den Langzeitverlauf nach einer akuten Lungenembolie zu gewinnen (beispielsweise Häufigkeit und Risikofaktoren für eine erneute Lungenembolie oder die Entwicklung einer CTEPH). Die an der Studie beteiligten Ärzte erhoffen sich damit, in Zukunft eine Verbesserung der medizinischen Versorgung von Patienten mit einer akuten Lungenembolie erreichen zu können.

Studiendurchführung: Durch Ihre Einwilligung und Teilnahme an dieser Studie können Ihre im Rahmen der Routinediagnostik bereits abgenommenen und im Zentrallabor der Abteilung Klinische Chemie der Universitätsmedizin Göttingen gelagerten Überstände der Blutproben, die nicht mehr für die Routine benötigt werden, weiterverwendet werden. Diese Blutproben werden durch an der Studie beteiligten Mitarbeiter eingefroren und im Verlauf zur Bestimmung von Biomarkern verwendet. Zusätzliche studienbedingte Blutentnahmen oder gerätetechnische Untersuchungen sind im Rahmen der Studie nicht vorgesehen. Bei ca. 100 Patienten ist eine *ausführlichere* transthorakale Echokardiographie (Verlängerung der Dauer einer im Rahmen der klinischen Routine ohnehin durchgeführten Untersuchung von ca. 15 Minuten auf ca. 25 Minuten) geplant.

Wir werden uns nach 6 Monaten (sowie ggf. erneut zu einem späteren Zeitpunkt) telefonisch mit Ihnen oder Ihrem Hausarzt in Verbindung setzen, um den Verlauf Ihrer Erkrankung zu erfragen. Gegebenenfalls werden wir Ihnen eine Nachsorgeuntersuchung in der Klinik für Kardiologie und Pneumologie der Universitätsmedizin Göttingen empfehlen und Sie bitten, Fragebögen zur Erfassung Ihrer Lebensqualität und Ihrer Zufriedenheit mit der Therapie auszufüllen.

Im Detail werden folgende Untersuchungen **nur im Rahmen der Beobachtungsstudie**, die Ihnen hier vorgestellt wird, gemacht oder anders gemacht, als dies im Rahmen der Krankenversorgung gegenwärtig allgemein üblich ist. Der damit für Sie voraussichtlich verbundene Zeitaufwand ist in Klammern angegeben.

| |
|---|
| Bei allen Patienten |
| <i>Detailliertere</i> (als in der klinischen Routine üblich) <i>Anamnese</i> durch eine/n Studienbetreuer/in (Dauer ca. 10 Minuten). |
| <i>Erfassung von Informationen</i> über Symptomatik, Risikofaktoren, Vorerkrankungen, Vormedikation, Ergebnisse der diagnostischen Untersuchungen, Therapie und Verlauf in einem standardisierten Datenerfassungsbogen und pseudonymisiert in einer Datenbank. |
| <i>Archivierung</i> von im Rahmen der Routinediagnostik ohnehin abgenommenen <i>venösen Blutproben</i> zur späteren (Projekt-abhängigen) Messungen von Biomarkern (siehe unten). |
| Kontaktierung der jeweiligen zuständigen Einwohnermeldeämter zu unterschiedlichen Zeitpunkten (Projekt-abhängig) im Langzeitverlauf zur <i>Erfassung des Überlebensstatus</i> sowie Kontaktierung des betreuenden (Haus-)Arztes oder Sichtung der Krankenakte zur Ermittlung der Todesursache bei Versterben. |
| Bei ausgewählten Patienten |
| Projekt-abhängig (bei ausgewählten Patienten) anonymisierte <i>Messung von Biomarkern (Blutwerten)</i> , die für die Entstehung, die Risikoabschätzung oder den Verlauf von einer Lungenembolie eventuell wichtig sind. |
| Projekt-abhängig (bei ausgewählten Patienten) anonymisierte <i>Berechnung von Scores</i> . |
| Projekt-abhängig (bei ausgewählten Patienten) pseudonymisierte Untersuchung von <i>echokardiographischen</i> und <i>computertomographischen Parametern</i> für den Nachweis einer Rechtsherzbelastung und Ausdehnung der Lungenembolie (Auswertung der im Rahmen der klinischen Routine ohnehin erfolgten Untersuchungen). |
| Projekt-abhängig (bei ca. 100 ausgewählten Patienten) <i>ausführlichere transthorakale Echokardiographie</i> (Verlängerung der Dauer einer im Rahmen der klinischen Routine ohnehin durchgeführten Untersuchung von ca. 15 Minuten auf ca. 25 Minuten). |
| Sollte eine <i>klinische Kontrolluntersuchung</i> in der Klinik für Kardiologie und Pneumologie durchgeführt werden (im Rahmen der klinischen Routine), Projekt-abhängig (bei ausgewählten Patienten) <i>detailliertere</i> (als in der klinischen Routine üblich) <i>Anamnese</i> durch eine/n Studienbetreuer/in (Dauer ca. 10 Minuten) sowie <i>Erfassung von Informationen</i> über Symptomatik, Medikation, Ergebnisse der diagnostischen Untersuchungen und ggf. neu aufgetretene Erkrankungen in einem standardisierten Datenerfassungsbogen und pseudonymisiert in einer Datenbank. |
| Sollte eine klinische Kontrolluntersuchung nicht durchgeführt werden, Projekt-abhängig (bei ausgewählten Patienten) <i>telefonische Kontaktierung</i> von Ihnen oder Ihrem Hausarzt nach 6 Monaten und nach ca. 5 Jahren (bei ca. 300 ausgewählten Patienten), um den Verlauf Ihrer Erkrankung zu erfragen (Dauer ca. 10 Minuten). Außerdem werden wir Sie ggf. bitten, im Rahmen der klinischen Kontrolluntersuchung oder durch postalische Zusendung <i>Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität</i> auszufüllen (Dauer ca. 10–15 Minuten). |

Risiken: Diese Studie dient ausschließlich der Erhebung von patientenbezogenen Daten (sogenannte epidemiologische Studie). Eine therapeutische Intervention (z. B. durch die Gabe einer Prüfmedikation) ist nicht vorgesehen. Die Studie hat *keinen Einfluss auf Ihre Behandlung* und die medizinische Betreuung liegt ausschließlich im Ermessen des behandelnden Arztes. Die im Rahmen der Studie gemessenen Biomarker werden den behandelnden Ärzten nicht mitgeteilt und zu keinem Zeitpunkt verwendet, um den Therapieerfolg zu überwachen oder Therapieentscheidungen zu beeinflussen. Durch die Studienteilnahme besteht für Sie *kein unmittelbares Risiko*.

Vorteile: Durch die Studienteilnahme besteht für Sie *kein unmittelbarer Nutzen*.

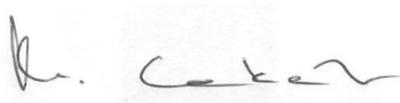
Vertraulichkeit und Datenschutz: Die an der Studie beteiligten Ärzte und Medizinstudenten unterliegen grundsätzlich der ärztlichen Schweigepflicht.

Während der Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben durch Befragung von Ihnen, Ihrem Hausarzt und Ihren betreuenden Ärzten sowie durch Einsicht in Ihre Krankenakte und in der Prüfstelle in Ihre persönliche Akte niedergeschrieben und elektronisch gespeichert. Die für die Studie wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form (also durch Verschlüsselung mit einem Nummerncode) gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls (beispielsweise zur statistischen Auswertung durch einen Statistiker) an Dritte weitergegeben. Die Zuordnung von Daten oder Laborwerten aus den Blutproben zu einer Person ist nur durch den Einsatz des Schlüssels möglich, der für die Pseudonymisierung verwendet wurde. Die personenbezogenen Daten und die Blutproben werden unter besonderen Schutzvorkehrungen getrennt von den pseudonymisierten Daten aufbewahrt. Eine Entschlüsselung ist nur durch die verantwortlichen Studienärzte möglich. Die Speicherung der Patientendaten und Identifizierungsschlüssel erfolgt für 15 Jahre, die Aufbewahrung der Blutproben 10 Jahre.

Ergebnisse der Studie sollen in medizinischen oder wissenschaftlichen Zeitschriften publiziert werden, Sie bleiben als Patient dabei jedoch anonym.

Studienteilnahme und Widerrufsmöglichkeit: Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Ihre weitere medizinische Versorgung von der Teilnahme zurücktreten. Wenn sie sich entscheiden sollten, an dieser Studie nicht teilzunehmen oder Ihre Teilnahme widerrufen, wird dies keinen Einfluss auf Ihre medizinische Betreuung oder das Verhältnis zwischen Ihnen und den behandelnden Ärzten haben. Bei Rücktritt von der Studie kann auf Wunsch bereits gewonnenes Daten-/Probenmaterial vernichtet werden. Sie können sich bei der Rücknahme der Einwilligung entscheiden, ob Sie mit der Auswertung des Materials bzw. Ihrer Studiendaten einverstanden sind oder nicht. Sollten Sie zu einem späteren Zeitpunkt Ihre Entscheidung ändern wollen, setzen Sie sich bitte mit dem Studienarzt in Verbindung.

Göttingen im Juli 2016



Priv.-Doz. Dr. med. M. Lankeit
Studienleiterin



Prof. Dr. med. C. Dellas
Studienärztin



Dr. med. K. Hellenkamp
Studienarzt

Kontakt:

Klinik für Kardiologie und Pneumologie

Herzzentrum

Universitätsmedizin Göttingen

Robert-Koch-Str. 40

Tel.: 0551 / 39-65980

Fax: 0551 / 39-65981

Email: mareike.lankeit@med.uni-goettingen.de

Universitätsmedizin Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
Priv.-Doz. Dr. med. M. Lankeit, Klinik für Kardiologie und Pneumologie
Prof. Dr. med. C. Dellas, Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin
Dr. med. K. Hellenkamp, Klinik für Kardiologie und Pneumologie



Einverständniserklärung zur Studie

„Lungenembolierregister Göttingen“

(„Pulmonary Embolism Registry Göttingen [PERGO]“)

Version 4.0 vom 08.07.2016

Hiermit bestätige

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

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

Mir ist bekannt und ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen dieses Forschungsvorhabens personenbezogene Daten erhoben und Blutproben von mir archiviert werden, die in pseudonymisierter (verschlüsselter) Form aufgezeichnet, gespeichert und ausgewertet werden.

- Ich stimme der Aufbewahrung der personenbezogenen Daten (Patientendaten und Identifizierungsschlüssel für 15 Jahre, Blutproben für 10 Jahre) zu.
- Ich wurde darüber informiert und ich gebe mein Einverständnis, dass die Entschlüsselung der Patientendaten nur durch die verantwortlichen Studienärzte möglich ist und dass die Weitergabe meiner pseudonymisierten Daten an Dritte (beispielsweise zur statistischen Auswertung durch einen Statistiker) erfolgen kann.
- Zur Erhebung von Informationen zum Verlauf meiner Erkrankung entbinde ich meinen betreuenden Hausarzt / weiterbehandelnden Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
- Ich weiß, dass ich mein Einverständnis zur Speicherung der personenbezogenen Daten jederzeit widerrufen kann. Im Falle des Widerrufs werden allen personenbezogenen Daten auf meinen Wunsch gelöscht.

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

_____, den _____

Ort, Datum

Unterschrift der Patientin / des Patienten

_____, den _____

Ort, Datum

Unterschrift der Ärztin / des Arztes

6.2 Datenerfassungsbogen PERGO

Datenerfassungsbogen Lungenembolie

Studiennummer C _____

Patientendaten

Geburtsdatum: _____.____.19____

Geschlecht: m w

Aufnahmedatum: _____.____.20____

Entlassungs-/Todesdatum: _____.____.20____

(entlassen von Station _____)

Größe: _____cm

Gewicht: _____kg

BMI: _____

Hausarzt: _____

Telefonnr. (Patient) privat: _____

Teilnahme an klinischen Studien

Der Patient wurde außerdem in eine klinische Studie eingeschlossen ja nein

wenn ja, welche Studie: _____

Initiale Risikostratifizierung (nach ESC Leitlinie 2014)

| |
|---|
| Einteilung*: Hoch-Risiko <input type="checkbox"/> Nicht-Hoch-Risiko <input type="checkbox"/> |
|---|

*Definition:

- Die Risikostratifizierung erfolgt anhand des Blutdrucks bei Aufnahme bzw. vor Beginn einer Therapie.
- Als Hoch-Risiko Patienten werden Patienten definiert, die einen systolischen Blutdruck < 90 mmHg bzw. einen Blutdruckabfall um ≥ 40 mmHg in > 15 min erleiden, insofern dieser nicht durch eine neu-aufgetretene Arrhythmie, Hypovolämie oder Sepsis erklärbar ist. Dazu zählen auch alle Patienten, die vor Beginn einer Therapie reanimiert wurden.
- Nicht-Hoch-Risiko sind alle Patienten mit einem syst. Blutdruck ≥ 90 mmHg.

Weiterführende Risikostratifizierung (nach ESC Leitlinie 2014)

| |
|---|
| Einteilung*: Niedrig-Risiko <input type="checkbox"/> Intermediär-niedriges Risiko <input type="checkbox"/> Intermediär-hohes Risiko <input type="checkbox"/> |
|---|

* Definition:

3: intermediär-hohes Risiko (ALLE 3 Kriterien müssen erfüllt sein)

- sPESI ≥ 1 Punkte UND
- RHB (im TTE oder RV/LV Ratio ≥ 1 im CT) UND
- Biomarkererhöhung (Troponin Erhöhung (cTnT $\geq 0,03$ $\mu\text{g/l}$, hsTnT ≥ 14 pg/ml , cTnI ≥ 13 ng/l ♀ / ≥ 33 ng/l ♂); NT-proBNP ≥ 600 pg/ml oder BNP ≥ 100 pg/ml)

2: intermediär-niedriges Risiko (1-2 der 3 Kriterien müssen erfüllt sein)

- sPESI ≥ 1 Punkte ODER
- RHB (im TTE oder RV/LV Ratio ≥ 1 im CT) ODER
- Biomarkererhöhung (Troponin Erhöhung (cTnT $\geq 0,03$ $\mu\text{g/l}$, hsTnT ≥ 14 pg/ml , cTnI ≥ 13 ng/l ♀ / ≥ 33 ng/l ♂); NT-proBNP ≥ 600 pg/ml oder BNP ≥ 100 pg/ml)

1: Niedrig- Risiko (KEINES der 3 Kriterien darf erfüllt sein)

Klinische Wahrscheinlichkeit einer LE: Wells Score

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

Klinische Wahrscheinlichkeit einer LE: Revidierter Genfer Score

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

Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)

| Parameter | ja | nein | Score |
|--|----|------|--------|
| Alter in Jahren | | | +Alter |
| Männliches Geschlecht | | | +10 |
| Krebserkrankung | | | +30 |
| Herzinsuffizienz | | | +10 |
| Chronische Lungenerkrankung | | | +10 |
| Herzfrequenz ≥ 110 /min | | | +20 |
| Systolischer Blutdruck < 100 mmHg | | | +30 |
| Atemfrequenz ≥ 30 /min | | | +20 |
| Temperatur < 36 °C | | | +20 |
| Neuaufgetretene psychische Auffälligkeit* | | | +60 |
| Arterielle O ₂ -Sättigung $< 90\%$ § | | | +20 |
| Summe: _____; Klasse: _____ | | | |
| Klasse I: ≤ 65, Klasse II: 66-85, Klasse III: 86-105, Klasse IV: 106-125, Klasse V: >125 Punkte | | | |
| * definiert als Verwirrtheit, Lethargie, Stupor, Koma | | | |
| § mit oder ohne O ₂ -Gabe | | | |

simplifizierter PESI (sPESI)

| Parameter | ja | nein | Score |
|--|----|------|-------|
| Alter > 80 Jahre | | | +1 |
| Krebserkrankung | | | +1 |
| Herzinsuffizienz und / oder chronischen Lungenerkrankung | | | +1 |
| Herzfrequenz ≥ 110 /min | | | +1 |
| Systolischer Blutdruck < 100 mmHg | | | +1 |
| Arterielle O ₂ -Sättigung $< 90\%$ * | | | +1 |
| Summe: _____; niedriges Risiko (0 Punkte) <input type="checkbox"/> hohes Risiko (≥ 1 Punkt(e)) <input type="checkbox"/> | | | |
| * mit oder ohne O ₂ -Gabe | | | |

Bova Score (LE-bedingte Komplikationen bei *normotensiven* Patienten)

| Parameter | ja | nein | Score |
|--|----|------|-------|
| Systolischer Blutdruck 90-100 mmHg | | | +2 |
| Erhöhtes kardiales Troponin* | | | +2 |
| RHB (im CT oder Echo) | | | +2 |
| Herzfrequenz ≥ 110 /min | | | +1 |
| Summe: _____ ; Class 1 (0-2 Punkte) <input type="checkbox"/> ; Class 2 (3-4 Punkte) <input type="checkbox"/> ; Class 3 (>4 Punkte) <input type="checkbox"/> | | | |
| * definiert als hsTnT ≥ 14 pg/ml, cTnT $\geq 0,03$ μ l/l oder Troponin I ≥ 13 ng/l weibl. / ≥ 33 ng/l männl. | | | |

Modifizierter FAST Score (LE-bedingte Komplikationen bei *normotensiven* Patienten)

| Parameter | ja | nein | Score |
|---|----|------|-------|
| Erhöhtes kardiales Troponin* | | | +1,5 |
| Synkope | | | +1,5 |
| Herzfrequenz ≥ 100 /min | | | +2 |
| Summe: _____ ; low-risk (<3 Punkte) <input type="checkbox"/> intermediate-high-risk (≥ 3 Punkte) <input type="checkbox"/> | | | |
| * definiert als hsTnT ≥ 14 pg/ml, cTnT $\geq 0,03$ μ l/l oder Troponin I ≥ 13 ng/l weibl. / ≥ 33 ng/l männl. | | | |

VTE-BLEED Score (Blutungsscore)

| Parameter | ja | nein | Score |
|--|----|------|-------|
| Aktive Krebserkrankung | | | +2 |
| Männlich mit unkontrolliertem arteriellem Hypertonus | | | +1 |
| Anämie* | | | +1,5 |
| Blutungen in der Vorgeschichte | | | +1,5 |
| Alter ≥ 60 Jahre | | | +1,5 |
| Niereninsuffizienz§ | | | +1,5 |
| Summe: _____ ; niedriges Risiko (< 2 Punkte) <input type="checkbox"/> hohes Risiko (≥ 2 Punkte) <input type="checkbox"/> | | | |
| * definiert als Hb < 12 g/dl bei Männern oder <11 g/dl bei Frauen | | | |
| § definiert als GFR < 60ml/min/1,73 m ² | | | |

Anamnese**Risikofaktoren für LE**

- Unprovozierte* Lungenembolie ja nein
 * definiert als keine OP; kein Trauma; keine Immobilisierung; keine Schwangerschaft/postpartum, keine Kontrazeptiva/Hormontherapie
- Z. n. tiefer Beinvenenthrombose ja nein ; wann _____
- Z. n. Lungenembolie ja nein ; wann _____
- Hospitalisierung (innerhalb der letzten 3 Monate) ja nein ;
 Myokardinfarkt kardiolog. Erkrankung internist. Erkrankung;
 sonstige _____
- Z. n. OP (innerhalb der letzten 4 Wochen) ja nein
- Z. n. Trauma (innerhalb der letzten 4 Wochen) ja nein
- Immobilisierung (innerhalb der letzten 4 Wochen) ja nein
- Reise ja nein
- Rauchen ja nein ; py ____ bis wann _____
- Port / ZVK / SM / ICD ja nein ; welche _____
- Gravidität / postpartum (6 Wochen) ja nein ; SSW _____
- bekannte Hyperkoagulabilität ja nein ; welche _____
- Krebserkrankung ja nein ; welche _____
 Metastasen ja nein
 aktuelle Chemotherapie ja nein

Vorerkrankungen

- Herzinsuffizienz ja nein
- Koronare Herzkrankheit ja nein
- Z. n. ACS ja nein ; wann _____
- COPD / Asthma ja nein ; welche _____
- PAH ja nein
- Vorhofflimmern ja nein ; wann _____
- Arterieller Hypertonus ja nein
- pAVK ja nein
- Z.n. Apoplex / PRIND / TIA ja nein ; wann _____
- Hyperlipoproteinämie ja nein
- Diabetes mellitus ja nein ; Typ _____
- Niereninsuffizienz ja nein ; akut chron.
- Lebererkrankung (Fibrose, Hepatitis) ja nein ; welche _____
- Alkoholabusus ja nein
- Z. n. Blutung ja nein ; welche _____
- Erhöhte Sturzneigung ja nein
- Chron. inflamm. Darmerkrankung ja nein ; welche _____
- Rheumatoide Erkrankung ja nein ; welche _____

Vormedikation

Kontrazeptiva / Hormonpräp. ja nein ; welche _____

therapeutische Antikoagulation ja nein ; welche _____

VKA Rivaroxaban Apixaban Dabigatran Edoxaban
 NMH Fondaparinux UFH

prophylaktische Antikoagulation ja nein ; welche _____

Rivaroxaban Apixaban Dabigatran Edoxaban NMH
 Fondaparinux UFH

ASS ja nein

thrombozytäre ADP P₂Y₁₂ Inhibitoren ja nein ; welche _____

Cortison / Immunsupp. ja nein

NSAR ja nein ; welche _____

Statin ja nein ; welche _____

Sonstige: _____

Symptomatik

Beginn der Symptomatik: keine innerh. 24 h (~ _____ h.v.A.)
 1-4 Tage 4-14 Tage >14 Tage

Beinschwellung ja nein

Beinschmerzen ja nein

thorakale Schmerzen ja nein

Dyspnoe ja nein

Hämoptysen ja nein

Synkope ja nein

Herzrhythmusstörungen ja nein ; supraventrikulär ventrikulär

kardiogener Schock (nach Definition) ja nein

Herzstillstand / Reanimation ja nein

reduzierter mentaler Zustand ja nein

(Desorientierung, Lethargie, Koma, Somnolenz, Stupor)

Apoplex / PRIND / TIA ja nein

paradoxe arterielle Embolie ja nein

Klinischer Status bei Diagnose

Puls _____ / min (NA) RR _____ / _____ mmHg (NA) Atemfrequenz _____ / min (NA)

SaO₂ _____ % ohne O₂-Gabe (NA) SaO₂ _____ % unter _____ l O₂ (NA)

PO₂ (art.) _____ mmHg ohne O₂-Gabe PO₂ _____ mmHg unter _____ l O₂

PCO₂ (art.) _____ mmHg Temperatur _____ °C

Diagnostik**Transthorakale Echokardiographie** (innerhalb von 48 h)

durchgeführt ja nein ; Datum, Uhrzeit: _____

RHB (nach Definition) ja nein

RV-Dilatation (RV > LV) ja nein

RV Diameter D1, D2, D3 _____, _____, _____ mm

RV EDD: _____ mm

LV EDD: _____ mm

paradoxe Septumbewegung ja nein

LV-EI / D-Sign ja nein

VCI gestaut ja nein

intrakardiale Thromben ja nein ; wenn ja, TTE TEE CT

PFO ja nein

Geschwindigkeit des Jets über der Trikuspidalklappe _____ m/s

TI ja nein ; Grad ___° (MI ___°, AI ___°)

geschätzter systolischer PA-Druck _____ mmHg

TAPSE _____ mm

PV AccT _____ ms

S' _____ cm/s

diast. Dysfunktion

normal (keine diastolische Dysfunktion) Relaxationsstörung (Grad 1)

pseudonormales EA Muster (Grad 2) Restriktives EA Muster (Grad 3)

nicht bestimmbar

LV-Funktion

normal eingeschränkt EF _____%

alternativ: leichtgradig / mittelgradig / hochgradig

Elektrokardiogramm (EKG)

S_IQ_{III}-Typ ja nein

T-Negativierung V₁-V₃ ja nein

Rechtsschenkelblock ja nein

wenn ja: komplett inkomplett

atriale Arrhythmien ja nein

nicht verwertbar (LSB, SM) ja nein

LE bzw. TVT gesichert durch

Pulmonalisangiographie ja nein

Kompressions-Sonographie ja nein ;
TVT ja nein ; wo _____

Phlebographie ja nein ;
TVT ja nein ; wo _____

Lungenszintigramm ja nein ; Segmente _____

Spiral-CT

durchgeführt ja nein

Diagnose: _____ Datum, Uhrzeit: _____

CT Venen ja nein ; TVT ja nein ; wo _____

RHB (laut Befund) ja nein

Thrombophiliediagnostik

durchgeführt ja nein

Diagnose: _____

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

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

Infarktpneumonie ja nein

Sepsis ja nein

ANV / MOV ja nein

Apoplex / PRIND / TIA ja nein

paradoxe arterielle Embolie ja nein

Blutungen ja nein EK-Gabe(Anzahl): _____
 1a – **severe bleeding** (tödlich, lebensbedrohlich, mit hämodynamischer Instabilität und Notfalltransfusion /-OP, Katecholamine, jede intrakranielle Blutung)
 1b – **moderate bleeding** (Notwendigkeit von EKs, jedoch keine Lebensgefahr oder hämodynamische Instabilität)
 2 – **minor bleeding** (Hb-relevant (2g / dl) Einblutung Blutverluste ohne EK Substitution)
 Auftreten (Datum, Uhrzeit: _____) ; ggf. Stunden nach Lyse _____h

Katecholamingabe ja nein

Intubation ja nein Anzahl der Tage: _____

Reanimation ja nein
neuroprotektive Kühlung ja nein

Tod ja nein wenn ja: Datum: _____._____._____

Obduktion ja nein Todesursache: _____

Therapie

- Thrombolyse ja nein Datum, Uhrzeit: _____
; prähospital initial (< 24h) spät (> 24h)
- Thrombusdefragmentation ja nein ; Datum, Uhrzeit: _____
- operative Thrombektomie ja nein ; Datum, Uhrzeit: _____
- Cava Schirm ja nein
- therapeutische AK (initial) ja nein ; wenn ja:
 UFH NMH / Fondaparinux Rivaroxaban Apixaban
 sonstige: _____
- therapeutische AK (Entlassung) ja nein ; wenn ja:
 VKA Rivaroxaban Apixaban Dabigatran Edoxaban NMH

6.3 Datenerfassungsbogen der EKG-Auswertung

Datenerfassungsbogen Vorhofflimmern

Pat.nummer: _____

Vorhofflimmern ja nein, wenn ja: erstmalig diagnostiziert
 paroxysmal persistierend permanent
 (Erstdiagnose am _____)
 bekannt, nicht näher spezifiziert
 (Erstdiagnose _____)

Elektrokardiogramm (EKG)

Datum, Uhrzeit: _____, _____

Rhythmus

Sinusrhythmus
 Vorhofflimmern Vorhofflattern
 sonstige supraventrikuläre Arrhythmie
 ventrikulärer Ersatzrhythmus sonstige

AV-Block

kein AV-Block AV-Block I° AV-Block III°
 AV-Block II° (Mobitz 1) AV-Block II° (Mobitz 2)

PQ-Zeit

_____ ms

Schrittmacherstimulation

ja nein
 atrial ventrikulär (incl. CRT) atrial und ventrikulär

Extrasystolen

ja nein
 SVES VES SVES und VES

Ventrikelfrequenz

_____ Schläge pro Minute

QRS-Achse

_____ °

Lagetyp

überdreht links links indifferent/normal
 steil rechts überdreht rechts
 S_IQ_{III} S_IS_{II}S_{III}

QRS-Zeit

_____ ms

Blockbild

RSB inkompletter RSB LSB inkompletter LSB
 ja nein unspezifisch/sonstiges

LAH

Q in III & aVF (aber nicht in II)

ja nein

rSr' oder rSR' in V1

ja nein

Höhe R Amplitude in V1

_____ mV

Höhe S Amplitude in V1

_____ mV

R/S Verhältnis in V1

T-Neg. V1-V3

ja nein

T-Neg. II, III, aVF

ja nein

ST Senkung I, II, V4-6

ja nein _____ mm

ST Hebung aVR

ja nein _____ mm

ST Hebung I, II, V4-6

ja nein _____ mm

CHA₂DS₂-VASc-Score

| Parameter | ja | nein | Score |
|---|-----------------------|------|-------|
| Chronische Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion ¹ | | | +1 |
| Hypertonie oder aktuelle antihypertensive Therapie | | | +1 |
| Alter ≥ 75 Jahre | | | +2 |
| Diabetes mellitus, Blutzucker > 125 mg/dl oder aktuelle antidiabetische Therapie | | | +1 |
| Schlaganfall/TIA/VTE | | | +2 |
| Vaskuläre Vorerkrankungen ² | | | +1 |
| Alter 65-74 Jahre | | | +1 |
| Weibliches Geschlecht | | | +1 |
| Risiko für Schlaganfall | Score (max. 9) | | |
| 0 Punkte: 0 %/Jahr, 2 Punkte: 2,2 %/Jahr, 6 Punkte 9,8 %/Jahr | | | |
| ¹ definiert als objektive Hinweise auf eine mittelschwere bis schwere linksventrikuläre Dysfunktion oder Kardiomyopathie ² definiert als angiographisch signifikante koronare Herzerkrankung, vorausgegangener Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Plaque in der Aorta | | | |

Labor

Kalium: _____ mg/dl

Vormedikation:

β-Blocker ja nein Dosierung: _____
 Propranolol Metoprolol
 Bisoprolol Nebivolol
 Sotalol Carvedilol

Digitalis Präparate ja nein Dosierung: _____
 Digoxin Digitoxin

Ca-Antagonisten ja nein Dosierung: _____
 Verapamil Diltiazem
 Amlodipin Lercanidipin
 sonstige

Amiodaron ja nein Dosierung: _____
 Dronedaron ja nein Dosierung: _____
 Mexiletin ja nein Dosierung: _____
 Flecainid ja nein Dosierung: _____
 Propafenon ja nein Dosierung: _____

7 Literaturverzeichnis

Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, Imberti D, Poggio R, Ageno W, Pogliani E, et al. (2003): Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 139, 19-25

Aliot E, Botto GL, Crijns HJ, Kirchhof P (2014): Quality of life in patients with atrial fibrillation: how to assess it and how to improve it. *Europace* 16, 787-796

Anderson FA, Jr., Spencer FA (2003): Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 107, I9-16

Andersson T, Söderberg S (2017): Incidence of acute pulmonary embolism, related comorbidities and survival; analysis of a Swedish national cohort. *BMC Cardiovasc Disord* 17, 155

Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S (2014): The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res* 114, 1453-1468

Aviram G, Rogowski O, Gotler Y, Bendler A, Steinvil A, Goldin Y, Graif M, Berliner S (2008): Real-time risk stratification of patients with acute pulmonary embolism by grading the reflux of contrast into the inferior vena cava on computerized tomographic pulmonary angiography. *J Thromb Haemost* 6, 1488-1493

Barra SN, Paiva LV, Providencia R, Fernandes A, Leitao Marques A (2014): Atrial fibrillation in acute pulmonary embolism: prognostic considerations. *J Emerg Med* 31, 308-312

Basili S, Proietti M, Perticone F, Corazza GR, Violi F, Investigators AS (2015): Atrial fibrillation is not associated with increased risk of venous thromboembolism: Results from ARAPACIS study. *J Thromb Haemost* 114, 655

Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, Masotti L, Pruszczyk P, Casazza F, Vanni S, Nitti C, Kamphuisen PW, Vedovati MC, et al. (2016): Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J* 48, 780-786

Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, Salvi A, Bianchi M, Douma R, Konstantinides S, et al. (2011): Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J* 32, 1657-1663

Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G (2007): Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 116, 427-433

Becattini C, Vedovati MC, Pruszczyk P, Vanni S, Cotugno M, Cimini LA, Stefanone V, de Natale MG, Kozłowska M, Mannucci F, et al. (2018): Oxygen saturation or respiratory rate to improve risk stratification in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 16, 2397-2402

Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D (1998): Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 98, 946-952

Berntsson J, Smith JG, Nilsson PM, Hedblad B, Melander O, Engström G (2017): Pro-atrial natriuretic peptide and prediction of atrial fibrillation and stroke: The Malmö Preventive Project. *Eur J Prev Cardiol* 24, 788-795

Bielecka-Dabrowa A, Mikhailidis DP, Rysz J, Banach M (2009): The mechanisms of atrial fibrillation in hyperthyroidism. *J Thyroid Res* 2, 4

Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, Konstantinides S (2005): N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 112, 1573-1579

Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW, Køber L, Sajadieh A (2010): Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 121, 1904-1911

Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, Vanni S, Jiménez D (2014): Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur Respir J* 44, 694-703

Bova C, Vanni S, Prandoni P, Morello F, Dentali F, Bernardi E, Mumoli N, Bucherini E, Barbar S, Picariello C, et al. (2018): A prospective validation of the Bova score in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 165, 107-111

Carmichael AJ, Martin AM (1991): Pulmonary embolism: a complication of right atrial thrombi due to atrial fibrillation. *J R Soc Med* 84, 313

Chao TF, Lip GY, Liu CJ, Tuan TC, Chen SJ, Wang KL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, et al. (2016): Validation of a Modified CHA2DS2-VASc Score for Stroke Risk Stratification in Asian Patients With Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Stroke* 47, 2462-2469

Chopard R, Jimenez D, Serzian G, Ecartot F, Falvo N, Kalbacher E, Bonnet B, Capellier G, Schiele F, Bertoletti L, et al. (2021): Renal dysfunction improves risk stratification and may call for a change in the management of intermediate- and high-risk acute pulmonary embolism: results from a multicenter cohort study with external validation. *Crit Care* 25, 57

Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH, Jr., Zheng ZJ, et al. (2014): Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 129, 837-847

Cotter PE, Martin PJ, Ring L, Warburton EA, Belham M, Pugh PJ (2013): Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke. *Neurology* 80, 1546-1550

Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M (2011): The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care* 15, 1-10

Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jego P, Duhamel E, Provost K, dit Sollier CB, Presles E, Castellant P, et al. (2015): Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 314, 31-40

Daniels LB, Clopton P, Potocki M, Mueller C, McCord J, Richards M, Hartmann O, Anand IS, Wu AHB, Nowak R, et al. (2012): Influence of age, race, sex, and body mass index on interpretation of midregional pro atrial natriuretic peptide for the diagnosis of acute heart failure: results from the BACH multinational study. *Eur J Heart Fail* 14, 22-31

Dellas C, Puls M, Lankeit M, Schafer K, Cuny M, Berner M, Hasenfuss G, Konstantinides S (2010): 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* 55, 2150-2157

Dellas C, Tschepe M, Seeber V, Zwiener I, Kuhnert K, Schafer K, Hasenfuss G, Konstantinides S, Lankeit M (2014): A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 111, 996-1003

Donzé J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Cornuz J, Meyer G, Perrier A, Righini M, et al. (2008): Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 100, 943-948

Ebner M, Guddat N, Keller K, Merten MC, Lerchbaumer MH, Hasenfuß G, Konstantinides SV, Lankeit M (2020): High-sensitivity troponin I for risk stratification in normotensive pulmonary embolism. *ERJ Open Research* 6, 00625-02020

Enga KF, Rye-Holmboe I, Hald EM, Lochen ML, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, Braekkan SK, Hansen JB (2015): Atrial fibrillation and future risk of venous thromboembolism: the Tromso study. *J Thromb Haemost* 13, 10-16

Fedullo PF, Tapson VF (2003): Clinical practice. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 349, 1247-1256

Fernández C, Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, Vanni S, Fernández-Golfín C, Yusen RD, Jiménez D (2015): Validation of a Model for Identification of Patients at Intermediate to High Risk for Complications Associated With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Chest* 148, 211-218

Flaker GC, Belew K, Beckman K, Vidaillet H, Kron J, Safford R, Mickel M, Barrell P (2005): Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 149, 657-663

Flegel KM (1999): When atrial fibrillation occurs with pulmonary embolism, is it the chicken or the egg? *CMAJ* 160, 1181-1182

Friberg L, Svennberg E (2020): A diagnosis of atrial fibrillation is not a predictor for pulmonary embolism. *Thromb Res* 195, 238-242

Frontzek K, Fluri F, Siemerkus J, Müller B, Gass A, Christ-Crain M, Katan M (2014): Isolated insular strokes and plasma MR-proANP levels are associated with newly diagnosed atrial fibrillation: a pilot study. *PLoS One* 9, e92421

Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV (2005): Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 25, 843-848

Gex G, Gerstel E, Righini M, G LEG, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Rutschmann OT, Perneger T, et al. (2012): Is atrial fibrillation associated with pulmonary embolism? *J Thromb Haemost* 10, 347-351

Goldhaber SZ, Bounameaux H (2012): Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 379, 1835-1846

Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, Horn M, Weimar C, Kohrmann M, Wachter R, et al. (2013): Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke* 44, 3357-3364

Gronefeld GC, Lilienthal J, Kuck KH, Hohnloser SH (2003): Impact of rate versus rhythm control on quality of life in patients with persistent atrial fibrillation. Results from a prospective randomized study. *Eur Heart J* 24, 1430-1436

Gupta A, Day JR, Streiff MB, Takemoto C, Jung K, Abro C, Gehrie E, Bloch E, Tobian A, Goel R (2020): Mortality and Associated Comorbidities Among Patients Hospitalized for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in the United States: Results from a Nationally Representative. *Database Blood* 136, 39-40

Hald EM, Enga KF, Lochen ML, Mathiesen EB, Njolstad I, Wilsgaard T, Braekkan SK, Hansen JB (2014): Venous thromboembolism increases the risk of atrial fibrillation: the Tromso study. *J Am Heart Assoc* 3, e000483

Halligan SC, Gersh BJ, Brown RD, Jr., Rosales AG, Munger TM, Shen WK, Hammill SC, Friedman PA (2004): The natural history of lone atrial flutter. *Ann Intern Med* 140, 265-268

Harjola VP, Mebazaa A, Celutkiene J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, Crespo-Leiro MG, Falk V, Filippatos G, Gibbs S, et al. (2016): 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* 18, 226-241

Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI (2007): Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 146, 857-867

Hefeda M, Elmasry M (2014): Prediction of short term outcome of pulmonary embolism: Parameters at 16 multi-detector CT pulmonary angiography. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 45, 1089-1098

Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan G-A, Dilaveris PE, et al. (2020): 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 42, 373-498

Hobohm L, Becattini C, Ebner M, Lerchbaumer MH, Casazza F, Hasenfuß G, Konstantinides SV, Lankeit M (2020): Definition of tachycardia for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur J Intern Med* 82, 76-82

Hobohm L, Becattini C, Konstantinides SV, Casazza F, Lankeit M (2020): Validation of a fast prognostic score for risk stratification of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol* 109, 1008-1017

Hobohm L, Hellenkamp K, Hasenfuss G, Munzel T, Konstantinides S, Lankeit M (2016): Comparison of risk assessment strategies for not-high-risk pulmonary embolism. *Eur Respir J* 47, 1170-1178

Jimenez D, Aujesky D, Yusef RD (2010): Risk stratification of normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Br J Haematol* 151, 415-424

Kang DK, Thilo C, Schoepf UJ, Barraza JM, Jr., Nance JW, Jr., Bastarrika G, Abro JA, Ravenel JG, Costello P, Goldhaber SZ (2011): CT signs of right ventricular dysfunction: prognostic role in acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 4, 841-849

Kannel WB, Benjamin EJ (2008): Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 92, 17-40,

Karolina I, Michal K, Marzenna Z (2020): MR-proANP level predicts new onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction. *J Biomark* 25, 573-577

Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Munzel T, Konstantinides SV, Lankeit M (2019): Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J* 41, 522-529

Keller K, Prochaska JH, Coldewey M, Gobel S, Ullmann A, Junger C, Lamparter H, Ariza L, Bickel C, Lauterbach M, et al. (2015): History of deep vein thrombosis is a discriminator for concomitant atrial fibrillation in pulmonary embolism. *Thromb Res* 136, 899-906

Kirchhof P, Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Lewalter T, Goette A, Wegscheider K, Treszl A, Meinertz T, Oeff M, et al. (2011): Impact of the type of centre on management of AF patients: surprising evidence for differences in antithrombotic therapy decisions. *J Thromb Haemost* 105, 1010-1023

Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ (2014): Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 45, 520-526

Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, et al. (2020): 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 41, 543-603

Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, et al. (2014): 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 35, 3033-3069

Koracevic G (2007): Recognizing of atrial fibrillation (AF) on ECG in man: almost 100 years, but obviously not enough. *BMJ* 335, 380

Koracevic G, Atanaskovic V (2010): Is atrial fibrillation a prognosticator in acute pulmonary thromboembolism? *Med Princ Pract* 19, 166

Kostrubiec M, Plywaczewska M, Jiménez D, Lankeit M, Cierzynski M, Konstantinides S, Pruszczyk P (2019): The Prognostic Value of Renal Function in Acute Pulmonary Embolism-A Multi-Centre Cohort Study. *Thromb Haemost* 119, 140-148

Kotecha D, Piccini J (2015): Atrial fibrillation in heart failure: What should we do? *Eur Heart J* 36, 3250-3257

Krajewska A, Ptaszynska-Kopczynska K, Kiluk I, Kosacka U, Milewski R, Krajewski J, Musial WJ, Sobkowicz B (2017): Paroxysmal Atrial Fibrillation in the Course of Acute Pulmonary Embolism: Clinical Significance and Impact on Prognosis. *Biomed Res Int* 12, 1-7

Kucher N, Goldhaber SZ (2003): Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 108, 2191-2194

Lankeit M: Diagnostik und Therapie der akuten Lungenembolie. 2. Auflage; UNI-MED Science, Bremen 2017

Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H, Konstantinides S, Giannitsis E (2010): Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 31, 1836-1844

Lankeit M, Friesen D, Schafer K, Hasenfuss G, Konstantinides S, Dellas C (2013): A simple score for rapid risk assessment of non-high-risk pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol* 102, 73-80

Lankeit M, Hobohm L, Konstantinides S (2018): Akute Lungenembolie – Update 2018 *Kardio up* 14, 67-81

Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S (2011): 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* 124, 2716-2724

Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Kuhnert K, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S (2014): Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 43, 1669-1677

Lerchbaumer MH, Ebner M, Ritter CO, Steimke L, Rogge NIJ, Sentler C, Thielmann A, Hobohm L, Keller K, Lotz J, et al. (2021): Prognostic value of right atrial dilation in patients with pulmonary embolism. *ERJ Open Res* 7, 00414-2020

Levin ER, Gardner DG, Samson WK (1998): Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 339, 321-328

Lindberg S, Jensen JS, Pedersen SH, Galatius S, Goetze JP, Mogelvang R (2015): MR-proANP improves prediction of mortality and cardiovascular events in patients with STEMI. *Eur J Prev Cardiol* 22, 693-700

Lip GY, Al-Khatib SM, Cosio FG, Banerjee A, Savelieva I, Ruskin J, Blendea D, Nattel S, De Bono J, Conroy JM, et al. (2014): Contemporary management of atrial fibrillation: what can clinical registries tell us about stroke prevention and current therapeutic approaches? *J Am Heart Assoc* 3, e001179

Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L, Darabantiu D, Crijns HJ, Kirchhof P, Vardas P, et al. (2014): Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J* 35, 3365-3376

Lopes RD, Pieper KS, Horton JR, Al-Khatib SM, Newby LK, Mehta RH, Van de Werf F, Armstrong PW, Mahaffey KW, Harrington RA, et al. (2008): Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Heart* 94, 867-873

Lutsey PL, Norby FL, Alonso A, Cushman M, Chen LY, Michos ED, Folsom AR (2018): Atrial fibrillation and venous thromboembolism: evidence of bidirectionality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Thromb Haemost* 16, 670-679

Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, et al. (2010): Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 55, 2062-2076

McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, et al. (2021): 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 42, 3599-3726

Meune C, Vermillet A, Wahbi K, Guerin S, Aelion H, Weber S, Chenevier-Gobeaux C (2011): Mid-regional pro atrial natriuretic peptide allows the accurate identification of patients with atrial fibrillation of short time of onset: a pilot study. *Clin Biochem* 44, 1315-1319

Micallef MJ (2018): The autopsy and diagnosis of pulmonary thrombo-embolism. *Forensic Sci Med Pathol* 14, 241-243

Miniati M, Cenci C, Monti S, Poli D (2012): Clinical Presentation of Acute Pulmonary Embolism: Survey of 800 Cases. *PLoS ONE* 7, e30891

Morgenthaler NG, Struck J, Thomas B, Bergmann A (2004): Immunoluminometric assay for the midregion of pro-atrial natriuretic peptide in human plasma. *Clin Chem* 50, 234-236

Odermatt J, Hersberger L, Bolliger R, Graedel L, Christ-Crain M, Briel M, Bucher HC, Mueller B, Schuetz P (2017): The natriuretic peptide MR-proANP predicts all-cause mortality and adverse outcome in community patients: a 10-year follow-up study. *Clin Chem Lab Med* 55, 1407-1416

Olesen JB, Lip GYH, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, Selmer C, Ahlehoff O, Olsen A-MS, Gislason GH, et al. (2011): Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 342, 124

Öner Ö, Deveci F, Telo S, Kuluöztürk M, Balin M (2020): MR-proADM and MR-proANP levels in patients with acute pulmonary embolism. *J Med Biochem* 39, 328-335

Pohl KR, Hobohm L, Krieg VJ, Sentler C, Rogge NIJ, Steimke L, Ebner M, Lerchbaumer M, Hasenfuß G, Konstantinides S, et al. (2022): Impact of thyroid dysfunction on short-term outcomes and long-term mortality in patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 211, 70-78

Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, Hylek EM, Kakkar A, Konstantinides SV, McCumber M, et al. (2014): Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34, 2363-2371

Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, et al. (2018): Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 378, 615-624

Redfors B, Gray WA, Lee RJ, Ellenbogen KA, Bonafede M, Ben-Yehuda O (2017): Patients With Atrial Fibrillation Who Are Not on Anticoagulant Treatment Due to Increased Bleeding Risk Are Common and Have a High Risk of Stroke. *JACC Clin Electrophysiol* 3, 1369-1376

Rogge NIJ, Hellenkamp K, Kresoja KP, Wachter R, Hasenfuß G, Pieske B, Parwani A, Lankeit M (2017): Prognostic value of MR-proANP in normotensive pulmonary embolism. Posterpräsentation im Rahmen der 3. Europäische VTE Spring School, Chalkidiki, Greece, 09.05-14.05.2017

Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, Leveau P, Furber A (2006): Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 144, 157-164

Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, et al. (2014): Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 383, 955-962

Saliba W, Rennert G (2014): CHA2DS2-VASc score is directly associated with the risk of pulmonary embolism in patients with atrial fibrillation. *Am J Med* 127, 45-52

Savelieva I, Camm AJ (2000): Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Interv Card Electrophysiol* 4, 369-382

Schnabel RB, Wild PS, Wilde S, Ojeda FM, Schulz A, Zeller T, Sinning CR, Kunde J, Lackner KJ, Munzel T, et al. (2014): Multiple biomarkers and atrial fibrillation in the general population. *PLoS One* 9, e112486

Schnabel RB, Wilde S, Wild PS, Munzel T, Blankenberg S (2012): Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population. *Dtsch Arztebl Int* 109, 293-299

Schweizer J, Arnold M, König IR, Bicvic A, Westphal LP, Schütz V, Inauen C, Scherrer N, Luft A, Galovic M, et al. (2022): Measurement of Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide to Discover Atrial Fibrillation in Patients With Ischemic Stroke. *J Am Coll Cardiol* 79, 1369-1381

Sevitt S, Gallagher N (1961): Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinicopathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 48, 475-489

Sorensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P (2011): Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation* 124, 1435-1441

Steg PG, Alam S, Chiang CE, Gamra H, Goethals M, Inoue H, Krapf L, Lewalter T, Merioua I, Murin J, et al. (2012): Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart* 98, 195-201

Szwast A, Hanna B, Shah M (2007): Atrial fibrillation and pulmonary embolism. *Pediatr Emerg Care* 23, 826-828

Tapson VF (2008): Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 358, 1037-1052

Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY (2006): Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 119, 448

Torbicki A, Galie N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ (2003): Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 41, 2245-2251

Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, et al. (2008): 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* 29, 2276-2315

Tsounis D, Deftereos S, Bouras G, Giannopoulos G, Anatoliotakis N, Raisakis K, Kossyvakis C, Cleman MW (2013): High sensitivity troponin in cardiovascular disease. Is there more than a marker of myocardial death? *Curr Top Med Chem* 13, 201-215

Vedovati MC, Cimini LA, Pierpaoli L, Vanni S, Cotugno M, Pruszczyk P, Di Filippo F, Stefanone V, Torrecillas LG, Kozłowska M, et al. (2020): Prognostic value of respiratory index in haemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: The Respiratory Index model study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 9, 286-292

Wang CC, Lin CL, Wang GJ, Chang CT, Sung FC, Kao CH (2015): Atrial fibrillation associated with increased risk of venous thromboembolism. A population-based cohort study. *J Thromb Haemost* 113, 185-192

Watson T, Shantsila E, Fau-Lip GYH, Lip GY (2009): Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 373, 155-166

White RH (2003): The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 107, 4-8

Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA (1995): Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 92, 1954-1968

Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, Maywald U, Bauersachs R, Breithardt G (2013): Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace* 15, 486-493

Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB (1991): Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22, 983-988

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. Mareike Lankeit, die mich vom ersten Moment mit ihrer Leidenschaft für das wissenschaftliche Arbeiten begeistert hat. Ihr Engagement, ihre Förderung und der Support über den Rahmen der Dissertation hinaus haben mir ermöglicht, dieses Projekt erfolgreich zu absolvieren. Das geschenkte Vertrauen und das Ermöglichen eigenverantwortlicher Arbeit mit stets unterstützender Hand, ist gerade in der heutigen Zeit nicht selbstverständlich. Ich bedanke mich für das Teaching, die konstruktiven Anregungen und die Möglichkeit zur erfolgreichen Teilnahme an zwei internationalen Kongressen.

Ebenso herzlichen Dank an meinen Betreuer Dr. med. Matthias Ebner, der mich mit Geduld, Optimismus, kompetenter Hilfestellung und konstruktiver Kritik bei der Fertigstellung dieser Arbeit und der erfolgreichen Publikation dieses Projektes maßgeblich unterstützt hat.

Außerdem möchte ich mich für die inspirierende Teamarbeit, Kollegialität und gegenseitige Unterstützung innerhalb unserer Arbeitsgruppe bedanken, die immer einen großen Rückhalt gebildet hat.

Weiterhin gilt mein Dank allen Mitarbeiter/innen der Abteilung für Diagnostische Radiologie, der Internistischen Notaufnahme und der Abteilung für Klinische Chemie der Universitätsmedizin Göttingen, die mich stets unterstützend und freundlich bei meiner Arbeit begleitet haben.

Posterpräsentationen:

Rogge NIJ, Hellenkamp K, Kresoja KP, Wachter R, Hasenfuß G, Pieske B, Parwani A, Lankeit M (2017): Prognostic value of MR-proANP in normotensive pulmonary embolism. 3. Europäische VTE Spring School, Chalkidiki, Greece, 09.-14.05.2017

Rogge NIJ*, Ebner M*, Parwani A, Sentler C, Keller K, Hobohm L, Lerchbaumer M, Hasenfuß G, Konstantinides SV, Wachter R, Lankeit M (2019): Prognostic impact of atrial fibrillation in patients with pulmonary embolism. 85. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Mannheim, Deutschland, 24.-27.04.2019; 4. Internationale VTE Spring School, Kreta, Griechenland, 07.-12.05.2019

**geteilte Erstautorenschaft*

ausgezeichnet als bestes Poster der Session, nominiert für den Posterpreis der DGK 2019

ausgezeichnet mit dem „*Young Investigator Award*“ der 4. Internationalen VTE Spring School 2019