

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

**Untersuchung geschlechtsspezifischer
Unterschiede für den Verlauf einer
akuten Lungenembolie**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Lisa Franziska Rappold

aus

Stemwede GT Haldem

Göttingen 2017

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referentin: Prof. Dr. med C. Dellas

Ko-Referent/in: PD Dr. med U. Raaz

Drittreferent/in:

Tag der mündlichen Prüfung: 27.02.2018

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel „Untersuchung geschlechtsspezifischer Unterschiede für den Verlauf einer akuten Lungenembolie“ eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Göttingen, den

.....

Lisa Franziska Rappold

Inhaltsverzeichnis

1	1
<hr/>	
1.1	1
1.1.1	1
1.1.2	2
1.1.3	2
1.1.4	3
1.1.5	4
1.1.6	4
1.1.7	6
1.1.8	9
1.1.9	9
1.2	10
1.2.1	10
1.2.2	11
1.2.3	12
1.3	14
1.4	15
<hr/>	
2	16
<hr/>	
2.1	16
2.1.1	16
2.1.2	16
2.1.3	16
2.1.4	17
2.1.5	18
2.1.6	19
2.1.7	19
2.1.8	20
2.2	20
2.3	20
2.4	22
<hr/>	
3	23
<hr/>	
3.1	23
3.1.1	26
3.1.2	27
3.1.3	29
3.1.4	30
3.1.5	31
3.1.6	32
3.1.7	33
3.1.8	34
3.2	36
3.2.1	36

I.	ALLGEMEINE PARAMETER	36
II.	RISIKOFAKTOREN	36
III.	KOMORBIDITÄTEN	37
IV.	KLINISCHE PRÄSENTATION	37
V.	VERLAUF	39
VI.	LABORPARAMETER ZUM ZEITPUNKT DER AUFNAHME	40
3.2.2	ANALYSE DES GESAMTKOLLEKTIVS – KOMBINIERTER ENDPUNKT	40
I.	ALLGEMEINE PARAMETER	41
II.	RISIKOFAKTOREN	41
III.	KOMORBIDITÄTEN	42
IV.	KLINISCHE PRÄSENTATION	43
V.	VERLAUF	44
VI.	LABORPARAMETER ZUM ZEITPUNKT DER AUFNAHME	45
3.3	DESKRIPTIVE ANALYSE DES NICHT-HOCHRISIKOPATIENTENKOLLEKTIVS	46
3.3.1	RISIKOFAKTOREN	47
3.3.2	KOMORBIDITÄTEN	49
3.3.3	SYMPTOMATIK DER LUNGENEMBOLIE	50
3.3.4	KLINISCHE ZEICHEN DER LUNGENEMBOLIE	51
3.3.5	VERLAUF	52
3.3.6	LABORPARAMETER ZUM ZEITPUNKT DER AUFNAHME	53
3.3.7	6-MONATS-FOLLOW-UP	54
3.3.8	LANGZEIT-FOLLOW-UP	55
3.4	ANALYSE DER EINFLUSSFAKTOREN AUF DEN VERLAUF DES NICHT-HOCHRISIKOPATIENTENKOLLEKTIVS	56
4	DISKUSSION	59
4.1	GESCHLECHTSUNTERSCHIEDE DER LUNGENEMBOLIE	59
4.2	LIMITIERUNG	64
4.3	BEURTEILUNG UND AUSBLICK	64
5	ZUSAMMENFASSUNG	66
6	ANHANG	68
6.1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	68
6.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	70
6.3	TABELLENVERZEICHNIS	71
6.4	PERGO – AUFKLÄRUNG UND EINWILLIGUNG	74
6.5	PERGO-DATENERFASSUNGSBOGEN	77
6.6	PERGO-FOLLOW-UP-BOGEN	85
7	LITERATUR	87

1 Einleitung

1.1 Lungenembolie

1.1.1 Pathophysiologie

Eine Lungenembolie wird durch den thrombotischen Verschluss einer oder beider Pulmonalarterien oder ihrer Äste hervorgerufen. Dieser entsteht durch das Loslösen eines Thrombus in einer peripheren Vene. Das Blutgerinnsel entsteht in den meisten Fällen in einer Bein- oder Beckenvene, kann aber auch an zentralen Venen- oder Portkathetern entstehen und von dort in die Lungenstrombahn gelangen (Monreal et al. 1994; Tapson 2008). Ab einer Obstruktion der gesamten Lungenstrombahn von 30-50% kommt es durch den akuten Gefäßverschluss zu einem erhöhten Druck in den Pulmonalarterien (McIntyre und Sasahara 1971), welcher durch eine reaktive hypoxische Vasokonstriktion und humorale Faktoren, wie zum Beispiel Serotonin aus den Thrombozyten, ausgelöst wird. Die erhöhte Druckbelastung zeigt sich durch eine Dilatation und einen geringeren Auswurf des rechten Herzens sowie durch den Rückfluss des Blutes durch die Trikuspidalklappe (Goldhaber 1995; Goldhaber und Elliott 2003). Durch die Druckerhöhung im rechten Herzen kann es zur Einengung der subendokardialen Gefäße kommen, wodurch eine kardiale Ischämie erzeugt wird, welche die rechtsventrikuläre Pumpleistung weiter einschränkt (Wood 2002). Die kardiale Ischämie zeigt sich durch einen Anstieg der kardialen Ischämie marker Troponin I und T (Konstantinides et al. 2002). Der erhöhte Druck im rechten Ventrikel kann zu einer Verschiebung des interventrikulären Septums während der Diastole führen, was die Füllung des linken Ventrikels beeinträchtigt (Piazza und Goldhaber 2006). Zusätzlich resultiert das verringerte Pumpvolumen des rechten Ventrikels in einer verminderten Vorlast im linken Ventrikel. Der dadurch entstandene verringerte kardiale Auswurf wird zunächst durch eine reflektorische Tachykardie über die Aktivierung des sympathischen Nervensystems und eine erhöhte Pumpleistung des Herzens, ausgelöst durch den Frank-Starling-Mechanismus, kompensiert. Bei Versagen der Kompensationsmechanismen kommt

es zu Hypotension, Schock und Herzstillstand (Wood 2002; Goldhaber und Elliott 2003). Bei Patienten mit persistierendem Foramen ovale kann durch die Druckerhöhung im rechten Herzen ein Rechts-Links-Shunt entstehen. Dadurch ist das Risiko der Entstehung einer paradoxen arteriellen Embolie und eines Schlaganfalls erhöht (Konstantinides et al. 1998).

1.1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz von Lungenembolien schwankt zwischen 50 und 70 pro 100 000 Einwohner pro Jahr. In den USA wurde eine Inzidenz von 69 pro 100 000 (Silverstein et al. 1998), in Frankreich von 60 pro 100 000 Personen pro Jahr (Oger 2000), in Dänemark von 51 pro 100 000 (Severinsen et al. 2010), in Norwegen 50 pro 100 000 Einwohner angegeben (Naess et al. 2007). Analysen eines Krankenkassenberichts aus Hessen ergaben eine Inzidenz der Lungenembolie in Deutschland von 71,7 pro 100 000 im Jahr 2006 (Kröger et al. 2012).

1.1.3 Risikofaktoren

Die als Virchowsche Trias bekannten Faktoren Stase, Endothelschaden und Hyperkoagulabilität des Blutes fördern die Entstehung einer Thrombose. Die Risikofaktoren, die zur Entstehung einer Lungenembolie beitragen, lassen sich meist auf mindestens eine dieser drei Ursachen zurückführen (Dalen 2002).

Nach den Leitlinien zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) werden die Risikofaktoren in dispositionelle und expositionelle eingeteilt (s. Tabelle Nr. 1, S. 3). Zu den expositionellen Risikofaktoren gehören situationsbedingte Faktoren, wie z.B. vorangegangene Operationen, Traumata und Immobilisation, infolge deren eine Lungenembolie entstehen kann. Deshalb wird empfohlen, hospitalisierten Patienten, je nach Embolierisiko, eine prophylaktische Antikoagulation zu verabreichen (AWMF Leitlinie VTE 2009).

Maligne Neoplasien haben durch Sezernierung und Aktivierung prothrombotischer Faktoren und durch Endothelschädigung eine thrombosefördernde Wirkung (Prandoni et al. 1999), weshalb venöse Thromboembolien als paraneoplastisches Syndrom gehäuft vorkommen. Eine Tumorerkrankung wird nach den AWMF-

Leitlinien sowohl als expositioneller als auch als dispositioneller Risikofaktor gesehen (AWMF Leitlinie VTE 2009).

Weitere dispositionelle Risikofaktoren sind das Alter – das mediane Alter bei der Diagnose einer Lungenembolie liegt zwischen 60 und 70 Jahren (Kasper et al. 1997a; Silverstein et al. 1998; Oger 2000) – sowie genetische Ursachen, wie beispielsweise die Faktor-V-Leiden-Mutation und die Protein-C- oder -S-Defizienz (Anderson und Spencer 2003; Tapson 2008) und hormonelle Einflüsse. So erhöhen östrogenhaltige Kontrazeptiva sowie Hormonersatztherapien das Risiko, eine Lungenembolie zu erleiden (Lidegaard et al. 2009). Eine Schwangerschaft erhöht das Risiko, an einer tiefen Beinvenenthrombose und/oder einer Lungenembolie zu erkranken um das Fünffache, und ab dem Zeitpunkt der Entbindung bis drei Monate post partum ist das Risiko um das 60fache erhöht (Pomp et al. 2008).

Tabelle 1: Risikofaktoren, modifiziert nach der AWMF S-3 Leitlinie zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie (AWMF Leitlinie VTE 2009, S. 24)

Dispositionelle Risikofaktoren	Relative Bedeutung
Frühere Thrombose/Lungenembolie	Hoch
Thrombophile Hämostasedefekte	Artspezifisch gering bis hoch
Maligne Erkrankung *	Mittel bis hoch
Höheres Lebensalter (>60 Jahre, Risikozunahme mit dem Alter)	Mittel
VTE bei Verwandten 1. Grades	Mittel
Chronische Herzinsuffizienz, Z. n. Herzinfarkt*	Mittel
Akute Infektion / entzündliche Erkrankung mit Immobilisation	Mittel
Therapie mit oder Blockade von Sexualhormonen (Kontrazeption, postmenopausal, Tumortherapie)	Substanzspezifisch gering bis hoch
Schwangerschaft und Postpartalperiode	Gering
Nephrotisches Syndrom	Gering
Stark ausgeprägte Varikosis	Gering

*können auch als expositionelle Risikofaktoren auftreten

1.1.4 Symptome der Lungenembolie

Die Symptomatik einer Lungenembolie kann sehr unterschiedlich ausfallen, weshalb eine Lungenembolie auch leicht übersehen werden kann (Baglin et al. 1997; Pineda et al. 2001). Das Ausmaß und die Schwere der Symptome korrelieren nicht zwangsläufig mit der Größe der Embolie. Eher hängt die Symptomatik von den

individuellen kardialen Reserven und Vorerkrankungen des einzelnen Patienten ab (McIntyre und Sasahara 1977).

Das am häufigsten beschriebene Symptom ist Dyspnoe (73%-87%). Darauf folgen Thoraxschmerzen (42%-66%), Husten (11%-37%), Synkope (14%-26%), Palpitationen (10-18%) und Hämoptysen (7-13%) (Stein et al. 1991; Miniati et al. 1999; McHugh et al. 2002; Stein et al. 2007; Shteinberg et al. 2012).

1.1.5 Zeichen der Lungenembolie in der apparativen Diagnostik

Durch den erhöhten Druck in den Pulmonalarterien kann es zu einer akuten Rechtsherzbelastung kommen. Diese ist echokardiographisch nachweisbar durch eine Dilatation des rechten Ventrikels, eine Trikuspidalklappeninsuffizienz, eine gestaute untere Hohlvene und paradoxe Septumbewegungen (McConnell et al. 1996; Kasper et al. 1997b; Punukollu et al. 2005).

Computertomographisch wird eine Lungenembolie durch Kontrastmittelausparungen im pulmonalen Gefäßsystem sichtbar (Thelen 2007). Die Rechtsherzbelastung wird im CT durch eine Veränderung des Verhältnisses der Größe des rechten und linken Ventrikels, Septumverschiebungen und Kontrastmittelrückfluss in die Vena cava inferior sichtbar (Kang et al. 2011).

Im EKG können neben einer Tachykardie auch atriale Arrhythmien, ein neu aufgetretener Rechtsschenkelblock, periphere Niedervoltage, Q-Wellen in Ableitung III und aVF, ST-Strecken-Veränderungen und ein S₁Q_{III}-Typ zu sehen sein. Diese sind als Zeichen einer rechtsventrikulären Dilatation und als prognostischer Faktor zu deuten (Geibel et al. 2005).

Laborchemisch ist die myokardiale Ischämie durch die Ischämie marker Troponin T und I und H-FABP (Konstantinides et al. 2002; Puls et al. 2007; Dellas et al. 2010) und die rechtsventrikuläre Dilatation durch Dehnungsmarker NT-pro BNP oder BNP nachweisbar (Kucher und Goldhaber 2003).

1.1.6 Risikostratifizierung

Nach den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) werden die Patienten mit akuter Lungenembolie in Hochrisiko- und Nicht-Hochrisikopatienten eingestuft (Konstantinides et al. 2014). Nicht-Hochrisikopatienten werden noch

einmal in Patienten mit intermediärem und niedrigem Risiko eingeteilt. Bei Patienten mit intermediärem Risiko wird abermals zwischen Patienten mit intermediär-hohem und intermediär-niedrigem Risiko unterschieden (s. Tabelle Nr. 2, S. 6).

Hochrisikopatienten sind diejenigen mit hämodynamischer Instabilität oder Schock. Hämodynamische Instabilität wird definiert als ein systolischer Blutdruck unter 90 mmHg oder als ein Blutdruckabfall von über 40 mmHg über eine Zeitspanne von mindestens 15 Minuten, ohne dass eine andere Ursache wie eine Sepsis, Herzrhythmusstörungen oder eine Hypovolämie zugrunde liegt (Konstantinides et al. 2014).

Alle Patienten, die hämodynamisch stabil und nicht im Schock sind, gehören zur Nicht-Hochrisikogruppe und werden anhand eines klinischen Scores, zum Beispiel des Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) oder seiner vereinfachten Form, dem simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI, s. Tab. 5, S. 18), weiter klassifiziert. Der PESI umfasst 11 Faktoren mit unterschiedlicher Gewichtung, die in die Risikobewertung eingehen. Anhand der erhaltenen Punktzahl wird der Patient in eine Risikoklasse (I-V) eingestuft (Aujesky et al. 2005). Der sPESI als vereinfachte Version enthält nur 6 Parameter, die mit jeweils einem Punkt bewertet werden (Jiménez et al. 2010). Als Patienten mit intermediärem Risiko gelten diejenigen, bei denen die PESI-Klasse \geq III bzw. der sPESI \geq 1 ist. Bei Patienten mit intermediär-hohem Risiko liegen zusätzlich eine Rechtsherzbelastung in der Bildgebung und eine Erhöhung der myokardialen Ischämie- oder Dehnungsmarker (zB. BNP, NT-proBNP, Troponin) vor. Ein intermediär-niedriges Risiko ist definiert als eine PESI-Klasse \geq III beziehungsweise ein sPESI von \geq 1 und maximal einem Zeichen kardialer Belastung. Ein niedriges Risiko ist gegeben, wenn keiner der oben genannten Faktoren – also kein kardiogener Schock, keine Rechtsherzbelastungszeichen und keine kardiale Ischämie – vorliegen und die PESI-Klasse $<$ III beziehungsweise der sPESI $<$ 1 ist (Konstantinides et al. 2014).

Tabelle 2: Einteilung der Lungenemboliepatienten nach den Leitlinien der ESC (Konstantinides et al. 2014, S. 3051)

Risiko		Schock/ Hypotension	PESI III-V/ sPESI ≥ 1	RHB- Zeichen	Ischämie- Marker
Hoch		+	(+)	+	(+)
Intermediär	-hoch	-	+	+	+
	-niedrig	-	+	Einer (oder keiner) positiv	
Niedrig		-	-	Falls erhoben, negativ	

1.1.7 Risikoadaptierte Diagnostik

In den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) wird das folgende risikoadaptierte diagnostische Vorgehen empfohlen:

Bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Verdacht auf eine Lungenembolie soll den Leitlinien der ESC entsprechend die Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie mithilfe des Wells-Scores (Wells et al. 2000) oder des revidierten Genfer Scores (Le Gal et al. 2006) berechnet werden. Im häufig verwendeten Wells-Score werden Punkte für die Herzfrequenz, klinische Zeichen einer tiefen Beinvenenthrombose, Immobilisation, die länger als drei Tage andauert oder eine vorangegangene Operation vor weniger als vier Wochen, eine frühere Lungenembolie oder tiefe Beinvenenthrombose, Hämoptysen und Neoplasien vergeben. Zudem muss beurteilt werden, ob nicht eine andere Diagnose in Frage kommt, die wahrscheinlicher ist, als eine Lungenembolie. Beträgt die Summe des berechneten Wells-Scores mehr als 6 Punkte, spricht man von einer hohen Wahrscheinlichkeit, bei 2-6 Punkten von einer intermediären, bei weniger als 2 Punkten von einer niedrigen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Lungenembolie. Es gibt noch weitere Einteilungsmöglichkeiten und eine vereinfachte Version des Wells-Scores, bei der nur zwischen Lungenembolie wahrscheinlich oder unwahrscheinlich unterschieden wird (Gibson et al. 2008) (s. Tabelle Nr. 3, S. 8). Der Wells-Score wurde in mehreren Studien geprüft. Die Zahl der tatsächlich diagnostizierten Lungenembolien lag zwischen 1,3% und 27,9% in der Gruppe mit einer niedrigen Wahrscheinlichkeit, zwischen 8,6% und 54,2% in der Gruppe mit einer mittleren und zwischen 33,3% und 100% in der Gruppe mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie (Ceriani et al. 2010).

Bei niedriger und intermediärer Wahrscheinlichkeit werden zusätzlich D-Dimere im Plasma bestimmt. Ist der D-Dimer-Test positiv oder wurde im Wells-Score eine hohe

Wahrscheinlichkeit berechnet, folgt eine Bildgebung. Derzeitiger Standard ist die Computertomographie mit Kontrastmittel. Ist diese nicht möglich, können auch eine Perfusionsszintigraphie oder eine Pulmonalisangiographie zum Einsatz kommen. Ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Lungenembolie nach dem Wells-Score nicht hoch und die D-Dimere sind nicht erhöht, kann ohne weitere diagnostische Maßnahmen ein embolisches Geschehen ausgeschlossen werden.

Bei Hochrisikopatienten, also Patienten mit hämodynamischer Instabilität, bei denen der Verdacht auf eine Lungenembolie besteht, wird nach Möglichkeit sofort ein Spiral-CT zum Nachweis oder zum Ausschluss einer Lungenembolie durchgeführt. Ist keine Computertomographie verfügbar, sollte eine transthorakale Echokardiographie zum Nachweis von Rechtsherzbelastungszeichen durchgeführt werden. Beim Ausschluss einer Lungenembolie und fehlenden Zeichen einer Rechtsherzbelastung in der Echokardiographie muss nach weiteren möglichen Ursachen für die Kreislaufinstabilität gesucht werden (s. Abbildung Nr. 1, S. 8) (Konstantinides et al. 2014).

Tabelle 3: Originaler und vereinfachter Wells Score, Tabelle modifiziert nach Konstantinides et al. 2014, S. 3041; anhand der Gesamtpunktzahl erfolgt die Einteilung in die genannten Gruppen für die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Lungenembolie

Wells Score	Original	Vereinfacht
Klinische Zeichen und Symptome einer tiefen Beinvenenthrombose	3	1
Andere Diagnose als Lungenembolie unwahrscheinlich	3	1
Frühere tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie	1,5	1
Immobilisation oder Operation <4Wochen	1,5	1
Herzfrequenz >100/min	1,5	1
Hämoptysen	1	1
Maligner Tumor	1	1
Niedrige Wahrscheinlichkeit	<2	
Mittlere Wahrscheinlichkeit	2-6	
Hohe Wahrscheinlichkeit	>6	
Lungenembolie unwahrscheinlich	0-4	0-1
Lungenembolie wahrscheinlich	≥5	≥2

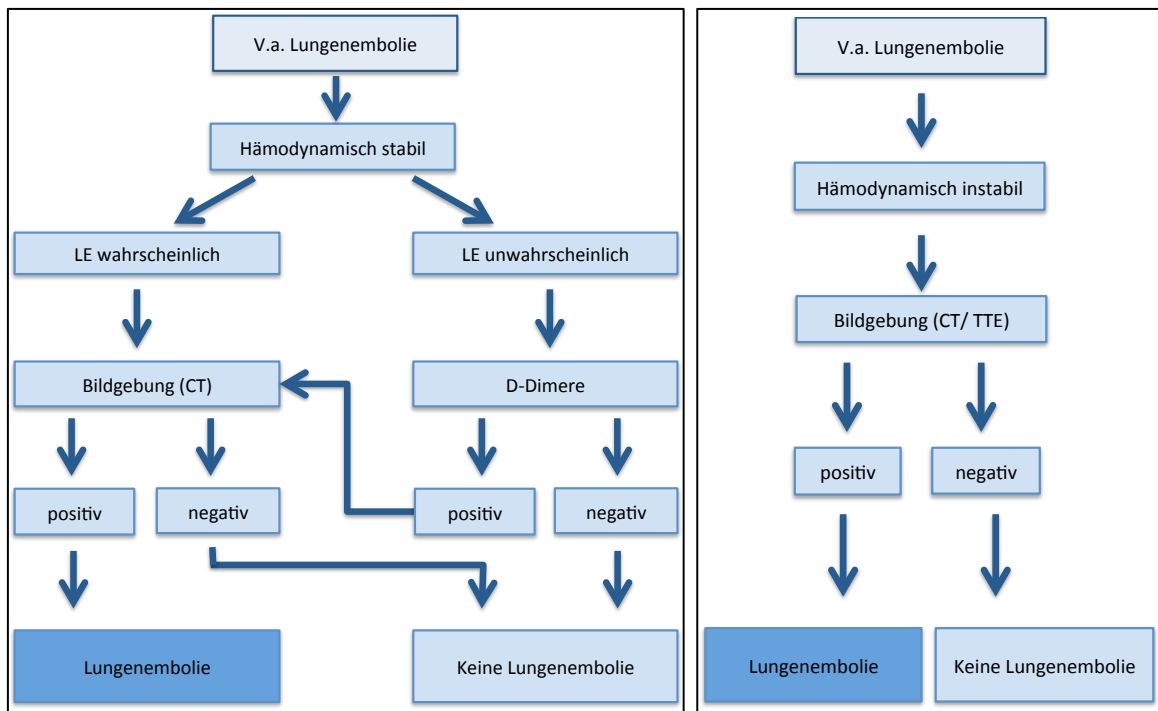


Abbildung 1: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf akute Lungenembolie, erstellt nach den Leitlinien der ESC (Konstantinides et al. 2014, S. 3045f.). Links: Vorgehen bei Nicht-Hochrisikopatienten; rechts: Vorgehen bei Hochrisikopatienten. Ausführliche Beschreibung s. Kapitel 1.1.6-7

1.1.8 Therapie der Lungenembolie

Alle Patienten mit einer Lungenembolie sollten eine Antikoagulation erhalten. Bei Patienten mit hoher und intermediärer Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie sollte noch vor Bestätigung der Diagnose mit der Therapie begonnen werden.

Bei Nicht-Hochrisikopatienten kann initial entweder parenteral, bevorzugt mit niedermolekularem Heparin oder Fondaparinux, oder auch oral mit Rivaroxaban oder Apixaban antikoaguliert werden. Patienten mit hämodynamischer Instabilität sollten sofort unfraktioniertes Heparin intravenös appliziert bekommen. Nach Bestätigung der Diagnose einer akuten Lungenembolie sollte bei diesen Patienten zusätzlich eine rekanalisierende Therapie in Form einer Thrombolyse, operativer oder interventioneller Thrombektomie oder lokaler Thrombolyse initiiert werden (Konstantinides et al. 2014).

In der PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis)-Studie wurde der Nutzen einer Thrombolyse bei hämodynamisch stabilen Patienten mit nachgewiesener Rechtsherzbelastung und Myokardschädigung untersucht. Dabei zeigte sich, dass in der Interventionsgruppe eine hämodynamische Verschlechterung verhindert werden konnte (Odds Ratio 0,3), wohingegen die 7-Tages- und 30-Tages-Überlebensrate unverändert blieb, während die Häufigkeit von extrakraniellen Blutungen bei 6,3% und von hämorrhagischen Schlaganfällen bei 2,0% lag (Meyer et al. 2014). Aktuell wird in den Leitlinien bei hämodynamisch stabilen Patienten keine Routinethrombolyse empfohlen, sondern nur bei rascher hämodynamischer Verschlechterung (Konstantinides et al. 2014)

Zur Sekundärprophylaxe einer Lungenembolie wird eine Langzeitantikoagulation über mindestens drei Monate mittels eines Vitamin-K-Antagonisten oder Substanzen aus der Gruppe der neuen oralen Antikoagulanzen empfohlen (Konstantinides et al. 2014).

1.1.9 Prognose im Akut- und Langzeitverlauf

Die Akutsterblichkeit innerhalb von zwei Wochen betrug in den Analysen des International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) 11,4%. Die 3-Monats-Mortalitätsrate lag bei 17,4%. In 45,1% der Fälle wurde die Todesursache

der Lungenembolie zugeschrieben (Goldhaber et al. 1999). Kasper et al. kamen auf eine Mortalitätsrate von 8,1% für hämodynamisch stabile Patienten, von 25% für instabile Patienten und von 65% für Patienten, die durch die Lungenembolie reanimationspflichtig wurden (Kasper et al. 1997a).

Das Drei-Monats-Mortalitätsrisiko wurde durch folgende Faktoren signifikant erhöht: Alter über 70 Jahre, eine chronische Herzinsuffizienz, eine Krebserkrankung, COPD, ein niedriger systolischer Blutdruck, Tachypnoe und eine linksventrikuläre Hypokinesie in der Echokardiographie (Goldhaber et al. 1999).

Die Rezidivrate innerhalb von 3 Monaten wurde mit 7,9% beschrieben (Goldhaber et al. 1999), kann jedoch für Hochrisikopatienten bei 12% liegen (Kucher et al. 2006).

Als Folge einer Lungenembolie kann eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) entstehen. Die Inzidenz der CTEPH als Folge einer Lungenembolie wird zwischen 0,57% und 9,1% angegeben (Pengo et al. 2004; Klok et al. 2010; Martí et al. 2010).

1.2 Gemeinsamkeiten und Unterschiede kardiovaskulärer Erkrankungen

1.2.1 Geschlechtsunterschiede bei anderen kardiovaskulären Erkrankungen

Ergebnisse von Studien, die sich mit Geschlechtsunterschieden von der Symptomatik kardiovaskulärer Erkrankungen befasst haben, sind kontrovers, bestätigen aber immer das Vorhandensein geschlechtsspezifischer Unterschiede. Die typischen Symptome des Herzinfarkts sind unter anderen Thoraxschmerzen, Angina pectoris und Dyspnoe (Kirchberger et al. 2011). Es wird beschrieben, dass Frauen häufiger einen Myokardinfarkt ohne Thoraxschmerzen haben als Männer (Canto et al. 2012; Coventry et al. 2013) und in einer Befragung von Frauen mit Myokardinfarkt hinsichtlich ihrer Akutsymptomatik wurden als häufigste Symptome Kurzatmigkeit (57,9%), Schwäche (54,8%), Fatigue (42,9%) und Kaltschweißigkeit (39%) genannt. 43% aller Frauen verneinten das Auftreten von Brustschmerzen. Wenn Schmerzen vorhanden waren, traten sie am häufigsten im Rücken (37%) und im oberen Brustbereich (27,7%) auf (McSweeney et al. 2003). Goldberg et al. unterstützen die These, dass Frauen vermehrt atypische Symptomatik aufweisen, aber in ihren

Untersuchungen variierte die Häufigkeit von Brustschmerzen nicht signifikant zwischen den Geschlechtern (Goldberg et al. 1998). Im ACI-TIPI (Acute Cardiac Ischemia Time-Insensitive Predictive Instrument)-Trial wurde ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen bezüglich der Häufigkeit von Thoraxschmerzen festgestellt. Frauen gaben jedoch seltener an, dass die Thoraxschmerzen die Hauptbeschwerde wären (Männer: 69% vs. Frauen: 66%, $p < 0,01$) (Zucker et al. 1997). Beim Herzinfarkt entsteht durch eine Verlegung der Koronargefäße durch einen atherosklerotischen Plaque eine Myokardischämie (Thygesen et al. 2012). Die Symptomatik der Lungenembolie wird – unter anderem – auch durch eine entstehende Myokardischämie verursacht. Durch diese pathophysiologische Auswirkung der beiden Erkrankungen auf das Myokard lassen sich möglicherweise die Ähnlichkeiten der Symptome beim Myokardinfarkt und bei der Lungenembolie erklären (Kirchberger et al. 2011; García-Sanz et al. 2014), und es stellt sich die Frage, ob auch bei der Symptomatik der Lungenembolie Geschlechtsunterschiede vorhanden sind.

Geschlechtsunterschiede finden sich auch bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), die seltener bei Frauen als bei Männern auftritt, aber mit stärkeren Schmerzen und größeren Funktionseinschränkungen einhergeht (Vogt et al. 1993; McDermott et al. 2003).

1.2.2 Risikofaktoren verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen

Zu den Hauptrisikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen gehören das Alter, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Adipositas, Hyperlipoproteinämie und Zigarettenkonsum (Yusuf et al. 2004). Diese sind besonders schädlich für die Beschaffenheit des Endothels in den Gefäßen. An Schäden der Gefäßwände können Lipoproteine und Leukozyten, hauptsächlich Makrophagen und T-Lymphozyten, in die Gefäßwand eindringen, und es entsteht Arteriosklerose (Libby und Theroux 2005), die in den Koronargefäßen zu einem Herzinfarkt führen kann. Hinsichtlich der genannten Risikofaktoren fällt auf, dass – unter Patienten mit Herzinfarkt – Frauen häufiger an arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus leiden, Männer hingegen vermehrt Raucher sind (Hailer et al. 2011; Janion-Sadowska et al. 2011). Auch wurde

festgestellt, dass die Low-Density-Lipoproteine von Frauen größer sind und eine geringere Atherogenität vorweisen als die von Männern (Nikkilä et al. 1996).

Möglicherweise beeinflussen die unterschiedliche Häufigkeit und Ausprägung der Risikofaktoren bei Männern und Frauen die Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen: In vielen Studien über den Myokardinfarkt machen Frauen einen geringeren Anteil als Männer aus, 28% bis 42% der Patienten waren weiblich. Ebenso waren Frauen deutlich älter als die männlichen Patienten (s. 1.2.3) (Hailer et al. 2011; Janion-Sadowska et al. 2011; Canto et al. 2012; Nauta et al. 2012). Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit wurde ebenfalls häufiger bei Männern festgestellt (Kumakura et al. 2011; Félix-Redondo et al. 2012). Bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall wurden bei Männern signifikant häufiger atherosklerotische Plaques mit einer Größe von über 4mm in der Aorta entdeckt als bei Frauen (Di Tullio et al. 2000). Aufgrund der Gemeinsamkeiten der Risikofaktoren für die Entstehung einer Thromboembolie und denen für die Entstehung einer arteriellen Gefäßerkrankung und der nachgewiesenen Geschlechtsunterschiede bleibt zu untersuchen, ob hinsichtlich der Risikofaktoren für die Entstehung einer Lungenembolie auch geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen und ob diese die Häufigkeit der Lungenembolie beeinflussen.

1.2.3 Der mögliche Einfluss von Östrogenen auf die Entstehung und die Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen

Die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen wird durch komplexe Verstrickungen verschiedenster Einflussfaktoren gefördert. Die Geschlechtshormone bilden einen Teil davon. Im Tiermodell konnte ein protektiver Einfluss von Östradiol auf Endothelschäden nachgewiesen werden (Chen et al. 1996; Krasinski et al. 1997; Brouchet et al. 2001). Durch den postmenopausalen Abfall von Östrogenen im weiblichen Organismus fehlt dieser protektive Mechanismus (Schmidt Matthiesen und Wallwiener 2007). Frauen mit einem Myokardinfarkt sind circa 3-7 Jahre älter als Männer (Koek et al. 2006; Hailer et al. 2011; Janion-Sadowska et al. 2011; Canto et al. 2012; Nauta et al. 2012), und die Häufigkeit von Herzinfarkten bei Frauen steigt mit zunehmendem Alter stark an: In einer Studie von Kirchberger et al. waren 19,5% der Patientinnen mit Herzinfarkt unter 55 Jahre, 28,2% waren zwischen 55-64 Jahre

und 52,3% der Frauen mit Myokardinfarkt waren über 65 Jahre alt. Im Gegensatz dazu war die Häufigkeit der Erkrankung bei den männlichen Patienten über die Altersgruppen der unter 55-Jährigen (31,1%), 56-64-Jährigen (34,7%) und über 64-Jährigen (34,2%) gleichmäßig verteilt (Kirchberger et al. 2011). Auch die pAVK tritt bei Frauen in einem höheren Alter auf als bei Männern (McDermott et al. 2003). Da Endothelschäden auch die Entstehung einer Thrombose fördern, könnte die verminderte Endothelregeneration in der Postmenopause die Zunahme der Inzidenz von Lungenembolien bei Frauen ab einem Alter von 50 Jahren erklären (Stein et al. 1999).

Für die hormonelle Kontrazeption und Hormonersatztherapie wird das Östrogenanalogon Ethinylestradiol verwendet, welches bei oraler Einnahme in den Körper aufgenommen und metabolisiert werden kann. Im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko bei Einnahme ethinylestradiolhaltiger oraler Kontrazeptiva, deren Zufuhr eine Überflutung des Körpers mit Hormonen bedeutet, ist die Studienlage nicht eindeutig. Einige Studien sprechen gegen eine gefäßprotektive Wirkung von medikamentös eingesetzten Östrogenen und für ein erhöhtes Infarktisiko (Mann und Inman 1975; D'Avanzo et al. 1994; Tanis et al. 2001), andere Studien hingegen bestreiten diese Risikoerhöhung (Jensen et al. 1991; Dunn et al. 1999), oder bestätigen sie nur in Kombination mit anderen Risikofaktoren (Rosenberg L et al. 2001). Hierbei ist zu beachten, dass in manchen Studien Präparate mit unterschiedliche Östrogen- und Gestagendosen untersucht wurden, aber auch im Vergleich der Präparate waren die Ergebnisse widersprüchlich und zeigten keine einheitliche Risikoerhöhung bei hochdosierten Östrogenpräparaten (Dunn et al. 1999; Tanis et al. 2001; Margolis et al. 2007). Auch die Wirkung von Östrogenen als postmenopausale Hormonersatztherapie bleibt hinsichtlich der Reduktion des Herzinfarkttrisikos umstritten. Während frühere Studien von einer protektiven Wirkung ausgingen (Grady et al. 1992; Psaty BM et al. 1994), zeigen neuere Studien nur ein geringe oder gar keine schützende Wirkung vor Gefäßerkrankungen (Hulley et al. 1998; Grady et al. 2002; Rossouw et al. 2002). Die Thrombosegefahr ist durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva und Hormonersatztherapeutika jedoch eindeutig erhöht (Daly et al. 1996; Douketis et al. 1997; Pérez Gutthann et al. 1997; Hulley et al. 1998). In verschiedenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass

Ethinylestradiol eine vermehrte Expression unterschiedlicher Rezeptoren auf Thrombozyten induziert, die deren Aggregation fördert (Peters et al. 1979; Bar et al. 1993). In der Schwangerschaft und Postpartalperiode, in der die Konzentration der endogenen Östrogene im Blut besonders hoch sind (Kiechle 2007), steigt das Thromboserisiko auf das bis zu 60fache an (Heit et al. 2005; Pomp et al. 2008).

Bei Patienten mit Vorhofflimmern kann durch einen losgelösten Thrombus aus dem linken Vorhof des Herzens ein Schlaganfall entstehen. Mit dem CHA₂DS₂-VASc-Score wird die Wahrscheinlichkeit für einen thromboembolischen Schlaganfall bei bestehendem Vorhofflimmern beurteilt. Frauen ab einem Alter von 65 Jahren wird für ihr Geschlecht ein Punkt zugeschrieben, da das Risiko für einen Schlaganfall für Frauen erhöht ist (Wang et al. 2003; Lip et al. 2010). Daher wird Frauen ab 65 Jahren bei Vorhofflimmern eine Antikoagulation empfohlen. Das weibliche Geschlecht wird hier also ab einem bestimmten Alter als eigenständiger Risikofaktor zur Entstehung von Vorhofthromben und Schlaganfällen gesehen (European Heart Rhythm Association et al. 2010; Cove et al. 2014). Bei der Diagnose einer Lungenembolie oder tiefen Beinvenenthrombose wird das Geschlecht bisher nicht als eigener Risikofaktor gesehen. Und obwohl bekannt ist, dass die Einnahme oraler Kontrazeptiva oder Hormonpräparate die Thromboseneigung fördert (Grodstein et al. 1996), wird deren Einnahme bisher in den gängigen diagnostischen Scores nicht berücksichtigt (Wells et al. 2000; Le Gal et al. 2006).

1.3 Bisherige Daten zu Geschlechtsunterschieden bei der Lungenembolie

Studien, die sich ausführlich mit den Geschlechtsunterschieden der Lungenembolie beschäftigen, gibt es bisher nur wenige (Quinn et al. 1992; McHugh et al. 2002; Robert-Ebadi et al. 2010; Keller et al. 2014). Viele Studien beschäftigen sich nicht speziell mit der Lungenembolie, sondern mit venösen Thrombosen und Embolien im Allgemeinen (Kyrle et al. 2004; Moores et al. 2004; White et al. 2006; Montagnana et al. 2010; Douketis et al. 2011; Zöller et al. 2011; Tagalakakis et al. 2012; Roach et al. 2014). Auch fokussieren manche Studien lediglich auf die Geschlechtsunterschiede in der Inzidenz, Mortalität und Rezidivrate (Stein et al. 1999; Borrero et al. 2007; Geibel et al. 2007; Moysidis et al. 2010; Douketis et al. 2011). In den bisherigen Publikationen, die sich mit den Geschlechtsunterschieden bei der Lungenembolie

beschäftigen, wurde festgestellt, dass Frauen signifikant häufiger eine Lungenembolie erleiden (Silverstein et al. 1998; McHugh et al. 2002). Besonders zeigt sich dies in der Gruppe der über 50-Jährigen (Stein et al. 1999). Die Ergebnisse des PIOPED hingegen besagen, dass Frauen unter 50 Jahre seltener als die gleichaltrigen männlichen Patienten eine Lungenembolie erlitten, während dieser Unterschied bei den über 50-Jährigen nicht bestand (Quinn et al. 1992).

McHugh untersuchte im ICOPER die Geschlechtsunterschiede der Symptomatik. Dyspnoe (Frauen 84% vs. Männer 79%, $p=0,002$) trat signifikant häufiger bei Frauen, Thoraxschmerzen (Frauen 47% vs. Männer 51%; $p=0,021$) und Hämoptysen (Frauen 5% vs. Männer 9%, $p<0,001$) signifikant häufiger bei Männern auf (McHugh et al. 2002). Dies deckt sich mit den Analysen von Robert-Ebadi et al. und Quinn et al. (Quinn et al. 1992; Robert-Ebadi et al. 2010).

Im ICOPER wurde kein Unterschied zwischen der Rezidivrate von Lungenembolien bei Männern und Frauen festgestellt ($m=7,4\%$ vs. $f=8,0\%$ $p=0,56$). Die Überlebensrate von Männern und Frauen unterschied sich nicht signifikant (McHugh et al. 2002; Borrero et al. 2007).

1.4 Ziele dieser Arbeit

Viele bisher durchgeführte klinische Studien wurden mit einem Großteil Männer durchgeführt, und häufig wurde das Geschlecht in Studien nicht als zu analysierende Variable definiert (Geller et al. 2006; Melloni et al. 2010).

Geschlechtsunterschiede bei kardiovaskulären Krankheiten sind hinlänglich bekannt. Bezüglich der Lungenembolie ist die Datenlage noch sehr dünn. Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung geschlechtsspezifischer Unterschiede im Verlauf der akuten Lungenembolie.

Schwerpunkt der Untersuchung bildet die Analyse der epidemiologischen Daten, Risikofaktoren, Komorbiditäten, Symptome, klinischen Befunde, des Verlaufs und des Outcomes.

2 Methodik

2.1 Studienprotokoll

2.1.1 Das Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Januar 2003 bis September 2013 wurden alle Patienten, die mit der Diagnose Lungenembolie stationär im Universitätsklinikum Göttingen aufgenommen wurden, in das prospektive Pulmonary Embolism Registry Göttingen – PERGO – eingeschlossen.

2.1.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterium für die vorliegenden Analysen war eine akute, symptomatische, mit bildgebenden Verfahren gesicherte Lungenembolie. Die Patienten mussten bei Aufnahme mindestens 18 Jahre alt sein.

Ausschlusskriterien für die aktuelle Analyse waren

- a) eine asymptomatische Lungenembolie
- b) eine Lungenembolie, deren Symptomatik der einer anderen Erkrankung untergeordnet war
- c) Zufallsbefunde im Rahmen von Staging-Untersuchungen
- d) subakute Lungenembolien (mit einer Symptombdauer über 2 Wochen)
- e) die erneute Aufnahme in das PERGO aufgrund eines Lungenembolierrezidivs (nur das primäre Ereignis wurde in die Analysen aufgenommen)

2.1.3 Diagnostik

Diagnostik und Therapie wurden durch das Studienprotokoll nicht beeinflusst und lagen in der Hand der behandelnden Ärzte/Ärztinnen.

Bei allen Patienten wurde die Diagnose Lungenembolie mittels Spiral-CT mit Kontrastmittel, Pulmonalisangiographie, Ventilations-/Perfusionsszintigraphie oder Echokardiographie gestellt. Wenn eine Echokardiographie im Rahmen der Akutdiagnostik nicht durchgeführt wurde, erfolgte diese nach Möglichkeit innerhalb

von 48 Stunden nach Diagnosestellung. Durch einen erfahrenen Untersucher wurde nach Zeichen einer Rechtsherzbelastung gesucht sowie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) bestimmt. Eine Rechtsherzbelastung lag vor bei einem enddiastolischen rechtsventrikulären Durchmesser größer als 30 mm in der parasternalen Sicht oder einem rechten Ventrikel, der größer als der linke Ventrikel in der apikalen oder parasternalen Sicht erschien und einer gestauten unteren Hohlvene als Zeichen eines erhöhten Druckes im rechten Ventrikel (Kasper et al. 1997a; Kasper et al. 1997b; Puls et al. 2007).

Ein EKG wurde nach Möglichkeit schon kurz nach Beginn der Symptomatik durchgeführt.

Die Diagnose einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) wurde ab einem mittleren pulmonalarteriellen Druck ≥ 25 mmHg und einem Wedge-Druck ≤ 15 mmHg in der Rechtsherzkatheteruntersuchung und Zeichen eines thromboembolischen Verschlusses der Pulmonalarterien in der Ventilations-/Perfusionsszintigraphie oder Angiographie nach mindestens 3 Monaten adäquater Antikoagulation nach dem Akutereignis der Lungenembolie gestellt (Klok et al. 2015). Ein Teil der Patienten des PERGO (n=34, 6%) wurde in die PEITHO-Studie aufgenommen. Ihnen wurde nach Randomisierung entweder ein Placebo oder ein thrombolytisches Medikament verabreicht. Da die Medikation „verblindet“ im Rahmen der PEITHO-Studie erfolgte, wurden diese Patienten nicht in der Auswertung „Thrombolyse: ja/nein“ berücksichtigt.

2.1.4 Datenerfassung

Mit Hilfe eines standardisierten Datenerfassungsbogens (s. Kapitel 6.5) wurden Risikofaktoren, Symptomatik, Komorbiditäten, Vormedikation, Ergebnisse der Diagnostik, Therapie und Krankheitsverlauf der Patienten erfasst. Zur Bestimmung von Biomarkern im Blut wurden zu verschiedenen Zeitpunkten Blutproben von den Patienten abgenommen, welche bei -80 °C eingefroren wurden.

Zeitpunkt 1: Bei Aufnahme; Zeitpunkt 2: 6 ± 2 Stunden nach Aufnahme; Zeitpunkt 3: 24 ± 3 Stunden nach Aufnahme

2.1.5 Einteilung des Schweregrades der Lungenembolien

Die Schwere der Lungenembolien der Patienten des PERGO wurde anhand des „Simplified Pulmonary Embolism Severity Index“ (Jiménez et al. 2010) (s. Tabelle Nr. 4) eingeteilt. Mit Hilfe dieses Scores werden Schweregrad und Prognose beurteilt. Bewertet werden patientenabhängige Faktoren wie das Alter und das Geschlecht, Vorerkrankungen und klinische Zeichen.

Tabelle 4: Der simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI), modifiziert nach Jiménez et al. 2010, S. 1385

Faktor	Punkte
Alter > 80 Jahre	1
Krebs	1
Chronische Herzinsuffizienz oder chronische Lungenerkrankung	1
Herzfrequenz \geq 110/min	1
Systolischer Blutdruck < 100 mmHg	1
Sauerstoffsättigung < 90%	1

0 Punkte = niedriges Risiko, \geq 1=hohes Risiko

Als weitere Einteilung galt die Unterteilung nach den ESC-Leitlinien von 2008 (Torbicki et al. 2008) in Patienten mit hohem, intermediärem und niedrigem Risiko (s. Tabelle Nr. 5). Im Gegensatz zur Einteilung nach den Leitlinien der ESC 2014 (Konstantinides et al. 2014) wird die intermediäre Risikogruppe nicht noch einmal weiter unterteilt. Als Rechtsherzbelastungszeichen gilt eine rechtsventrikuläre Funktionseinschränkung im CT oder in der Echokardiographie oder eine Erhöhung von BNP oder NT-proBNP. Eine myokardiale Ischämie kann durch Troponin T und I sowie durch H-FABP nachgewiesen werden.

Bei den Patienten, die vor Erscheinen dieser Scores in das PERGO aufgenommen wurden, wurden diese im Nachhinein berechnet.

Tabelle 5: Einteilung nach den Leitlinien der ESC 2008 (Torbicki et al. 2008; S. 2281)

	Hochrisiko	Nicht-Hochrisiko		
		Intermediär		Niedrig
Hämodynamische Instabilität	+	-		-
Rechtsherzbelastungszeichen	(+)	+	+	-
Myokardiale Ischämie marker	(+)	+	-	+

2.1.6 Biomarker

Die im Folgenden beschriebenen Biomarker wurden im Nachhinein aus den konservierten Blutproben gemessen: Hochsensitives Troponin T (hsTnT) und kardiales Troponin T (cTnT) werden bei kardialer Ischämie aus den Zellen des Myokards freigesetzt (Katus et al. 1991). Für hsTnT hat sich ein Cut-off Wert von 14 pg/ml, für cTnT ein Wert von 0,03 pg/ml bewährt (Lankeit et al. 2010), N-Terminales pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) ist ein inaktiver Teil des Brain Natriuretic peptide (BNP), welches bei myokardialer Dehnung freigesetzt wird (Hall 2004). Als Grenzwert wurde ein NT-proBNP von 600 pg/ml gesetzt, der sich als prognostisch signifikanter Marker zur Risikostratifizierung erwiesen hat (Lankeit et al. 2014). Heart-type Fatty Acid Binding Protein (H-FABP) wird bei myokardialem Zelltod freigesetzt (Pelsers et al. 2005). Als Grenzwert wurde ein H-FABP ab 6 ng/ml definiert (Puls et al. 2007; Dellas et al. 2010).

2.1.7 Verlauf und sechs-Monats-Follow-Up

Die Patienten, die mit einer akuten Lungenembolie in unsere Studie aufgenommen wurden, kontaktierten wir nach sechs Monaten zur Durchführung einer Nachsorgeuntersuchung in der kardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Göttingen. Die Untersuchung beinhaltete die anamnestische und körperliche Untersuchung durch den diensthabenden Ambulanzzarzt, ein EKG sowie eine Echokardiographie. Damit sollten chronische Folgen einer akuten Lungenembolie wie zum Beispiel ein postthrombotisches Syndrom, eine mögliche noch bestehende Rechtsherzbelastung oder gar die Entwicklung einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie entdeckt werden. Die Patienten wurden während des Follow-Ups vom Studienbetreuer begleitet und die Daten anhand eines standardisierten Fragebogens festgehalten (s. Kapitel 6.6). Zur Analyse von Biomarkern wurde den Patienten Blut abgenommen, welches bei -80 °C eingefroren wurde.

Ein Langzeit-Follow-Up, um das Langzeitüberleben der Patienten zu erheben, wurde in regelmäßigen Abständen durchgeführt.

2.1.8 Ethik und Patienteneinwilligung

Jeder Patient wurde mündlich und schriftlich über den Zweck und die Vorgehensweise des Pulmonary Embolism Registry Göttingen (PERGO), seine Widerspruchsrechte und den Schutz seiner Daten aufgeklärt. Eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten oder der betreuenden Person wurde eingeholt (s. Kapitel 6.4). Die Erhebung der Daten und die Messung von Biomarkern wurde von der Ethikkommission der Universität Göttingen genehmigt (Ethiknummer 14/6/10).

2.2 Definition der Endpunkte

Die Endpunkte der Analysen wurden wie folgt definiert:

- I. Primärer Endpunkt: Tod jeglicher Todesursache innerhalb von 30 Tagen
- II. Kombiniertes Endpunkt: Die Notwendigkeit der Intubation, Katecholamintherapie, Reanimation oder das Eintreten des Todes innerhalb von 30 Tagen.
- III. Langzeit-Überleben

2.3 Definition der erhobenen Daten

Bei Aufnahme in das Register wurden alle Daten bezüglich der Patienten erhoben und archiviert.

Unter dem Begriff <Risikofaktor(en)> wurden folgende Zustände zusammengefasst:

- Zustand nach tiefer Beinvenenthrombose und/oder Lungenembolie
- Nikotinkonsum zum Zeitpunkt der Lungenembolie
- Zustand nach Operation, Trauma oder Immobilisation (jeweils innerhalb von vier Wochen vor der Lungenembolie)
- Vorhandensein eines zentralen Venen- oder Portkatheters
- Gravidität und die Postpartalperiode bis sechs Wochen nach Entbindung
- eine dem Ereignis vorangegangene Reise
- eine Hyperkoagulabilität
- die Einnahme von Hormonpräparaten (therapeutische Hormonpräparate, Hormonrezeptorblocker, Hormonersatztherapeutika und orale Kontrazeptiva) zum Zeitpunkt der Lungenembolie

Eine <unprovozierte Lungenembolie> oder <idiopathische Lungenembolie> galt als Lungenembolie, die in Abwesenheit folgender Risikofaktoren entstand: Operation, Trauma, Immobilisation, Reise, Hormonpräparate, Schwangerschaft / Postpartalperiode, Hyperkoagulabilität.

<Maligner Tumor> wurde definiert als das Vorhandensein einer aktiven bösartigen Erkrankung. Wenn nach einer vermeintlich idiopathischen Lungenembolie die Diagnose einer malignen Erkrankung gestellt wurde, wurde dies im PERGO auch als aktive Erkrankung vermerkt.

Die Diagnose <arterieller Hypertonus> wurde anamnestisch, bei entsprechender Medikation oder bei einem Vermerk im Arztbrief erhoben.

Als <Lungenerkrankung> wurden die Diagnosen Asthma, COPD, pulmonaler Hypertonus und weitere Lungengerüsterkrankungen festgelegt.

Eine <Niereninsuffizienz> galt ab einer glomerulären Filtrationsrate unter 60 ml/min/1,73m² Körperoberfläche.

Eine <rheumatoide Erkrankung> lag bei folgenden Erkrankungen vor: rheumatoide Arthritis, Morbus Wegener, systemischer Lupus Erythematodes und andere Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (Hettenkofer 2003).

Eine <Anämie> wurde definiert ab einem Hämoglobingehalt von

- a) < 13 g/dl für Männer
- b) < 12 g/dl für Frauen
- c) < 11 g/dl für Schwangere

Eine <Beinschwellung> war gegeben, bei einer Umfangsdifferenz der Unterschenkel, nicht jedoch bei beidseitiger Wadenschwellung.

Ab einer Sauerstoffsättigung unter 90% oder einem pO₂ unter 60 mmHg in der arteriellen Blutgasanalyse wurde eine <Hypoxie> definiert.

Eine echokardiographisch gesicherte <akute Rechtsherzbelastung> lag vor bei einer gestauten Vena cava inferior und entweder einem rechtsventrikulären Durchmesser von über 30 mm oder wenn der rechte Ventrikel größer als der Linke war (RV > LV).

Eine <schwere Blutung> wurde definiert als Blutung mit oder ohne Kreislaufinstabilität, jedoch mit Abfall des Hämoglobinwertes um mindestens 2 g/dl und der Notwendigkeit der Erythrozytentransfusion.

2.4 Statistik

Die Analysen wurden mit Hilfe des Programmes SPSS Statistics von IBM Version 22.0 durchgeführt. Die deskriptiven Ergebnisse wurden als Prozentzahl oder Median mit der 25. und 75. Perzentile angegeben. Die Werte von Männern und Frauen wurden bei dichotomen Variablen mithilfe des exakten Tests nach Fisher, bei stetigen Variablen mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Alle Signifikanztests wurden zweiseitig durchgeführt und ab einem p-Wert von kleiner 0,05 als signifikant gewertet.

Zur Beurteilung des Einflusses der einzelnen Parameter auf die Endpunkte erfolgte eine univariable logistische Regression. Hier wurde das Odds Ratio (OR) und das 95% Konfidenzintervall (KI) angegeben. Eine Signifikanz wurde ab einem p-Wert $<0,05$ definiert.

Ein Teil der Regressionsanalysen bezüglich der Risikofaktoren war mithilfe der univariablen logistischen Regression nicht berechenbar. Das war immer dann der Fall, wenn keiner mit der untersuchten Eigenschaft den definierten Endpunkt erreichte, oder alle, die den Endpunkt erreichten, die untersuchte Eigenschaft aufwiesen. Hier wurde der exakte Test nach Fisher verwendet, um eine Signifikanz zu berechnen.

Das Langzeitüberleben wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Kurve analysiert. Um einen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben zwischen Männern und Frauen zu berechnen, wurde der Log-Rank-Test durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Analyse des Gesamtkollektivs

Von Januar 2003 bis September 2013 wurden insgesamt 619 Patienten mit akuter Lungenembolie in das Göttinger Lungenembolie-Register PERGO aufgenommen.

50 Patienten wurden aus den Analysen ausgeschlossen, davon vier wegen einer asymptomatischen Lungenembolie; 11 Patienten, bei denen die Symptomatik eher durch eine andere Erkrankung hervorgerufen wurde; 14 Patienten mit einer Lungenembolie, die als Zufallsbefund während einer Staginguntersuchung entdeckt wurde; 6 Patienten mit subakuter Lungenembolie; 13 Patienten mit Lungenembolie-rezidiv und 2 Patienten wegen fehlender Daten. Insgesamt wurden 569 Patienten in die Analysen eingeschlossen.

Die Diagnose der Lungenembolie wurde bei 488 Patienten mittels Spiral-CT mit Kontrastmittel, bei 5 Patienten mittels Pulmonalisangiographie, bei 52 mittels Ventilations-/Perfusionsszintigraphie und bei 24 Patienten mittels Echokardiographie gesichert. Bei manchen Patienten wurde mehr als ein diagnostisches Verfahren angewandt. Insgesamt wurde bei 384 (67,5%) Patienten eine Echokardiographie durchgeführt. Von den 569 Patienten waren 318 (55,9%) weiblich und 251 (44,1%) männlich. Das mediane Alter bei Aufnahme war 69 (54-77) Jahre, wobei Frauen im Median 71 (55-79) und Männer 67 (53-75) Jahre alt waren ($p=0,008$) (s. Tabelle Nr. 6, S. 24). 115 (20,2%) Patienten waren unter 50 Jahre alt, davon waren 40% männlich und 60% weiblich. Unter den Patienten 50 Jahre und älter (79,8%) waren 45,2% männlich und 54,8% weiblich (s. Tabelle Nr. 7, S. 24). Der Altersgipfel der Lungenembolie lag bei beiden Geschlechtern zwischen 70 und 79 Jahren (s. Tabelle Nr. 8, S. 24). Zur geschlechtsabhängigen Altersverteilung s. Abbildungen Nr. 2 und 3 (S. 25).

Die mediane Aufenthaltsdauer im Krankenhaus betrug für beide Geschlechter 10 Tage. Den primären Endpunkt – Tod jeglicher Todesursache nach 30 Tagen – erreichten 43 (7,6%) Patienten: 25 (7,9%) Frauen und 18 (7,2%) Männer. Den kombinierten Endpunkt – Die Notwendigkeit der Intubation, Katecholamingabe oder

Reanimation und/oder Tod jeglicher Ursache – erreichten 89 (15,6%) Patienten: 51 (16,0%) Frauen und 38 (15,1%) Männer. Bezüglich der Endpunkte fand sich kein signifikanter Geschlechtsunterschied (s. Tabelle Nr. 6). Für eine ausführliche Beschreibung des Verlaufs der akuten Lungenembolie bei Männern und Frauen s. Kapitel 3.1.5.

Tabelle 6: Basisdaten des Gesamtkollektivs, Frauen und Männer im Vergleich

	Gesamt (n=569)	Weiblich (n=318; 55,9%)	Männlich (n=251; 44,1%)	p-Wert
Alter	69 (54-77)	71 (55-79)	67 (53-75)	0,008
BMI (kg/m ²)	27,4 (24,2-31,1) <i>n=553</i>	27,3 (23,3-31,6) <i>n=308</i>	27,6 (24,9-30,5) <i>n=245</i>	0,562
Dauer der Hospitalisierung (d)	10 (7-15)	10 (7-15)	10 (6-15)	0,702
Primärer Endpunkt	43 (7,6%)	25 (7,9%)	18 (7,2%)	0,873
Kombinierter Endpunkt	89 (15,6%)	51 (16,0%)	38 (15,1%)	0,817

Tabelle 7: Verteilung der Patienten jünger und älter als 50 Jahre: Frauen und Männer im Vergleich

Alter	<50	50 +
Männlich	40,0% (46)	45,2% (205)
Weiblich	60,0% (69)	54,8% (249)
Gesamt	115	454

Tabelle 8: Altersverteilung des Gesamtkollektivs: Frauen und Männer im Vergleich

Altersverteilung (in Jahren)	Gesamt (n=569)	Weiblich (n=318; 55,9%)	Männlich (n=251; 44,1%)
< 30	7,0% (40)	8,2% (26)	5,6% (14)
30-39	4,9% (28)	4,1% (13)	6,0% (15)
40-49	8,3% (47)	9,4% (30)	6,8% (17)
50-59	12,3% (70)	7,9% (25)	17,9% (45)
60-69	17,9 (102)	15,1% (48)	21,5% (54)
70-79	32,0% (182)	32,7% (104)	31,1% (78)
80-89	15,8% (90)	20,1% (64)	10,4% (26)
90-99	1,8% (19)	2,5% (8)	0,8% (2)

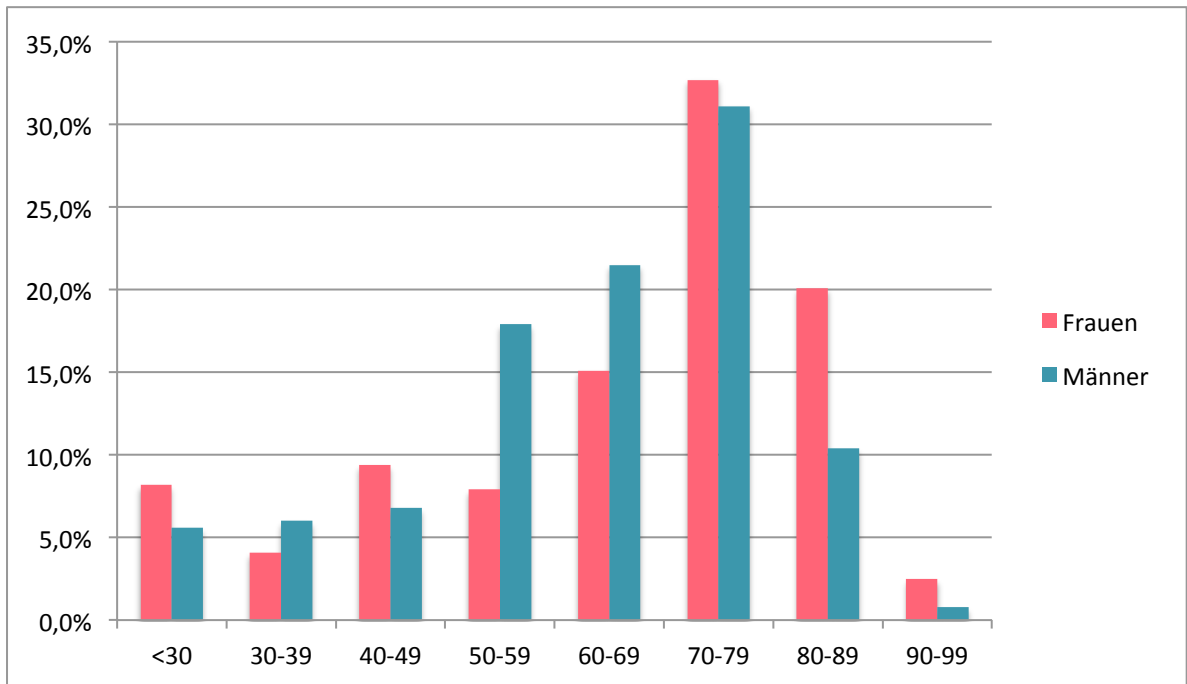


Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten des Gesamtkollektivs aufgeteilt in Frauen und Männer

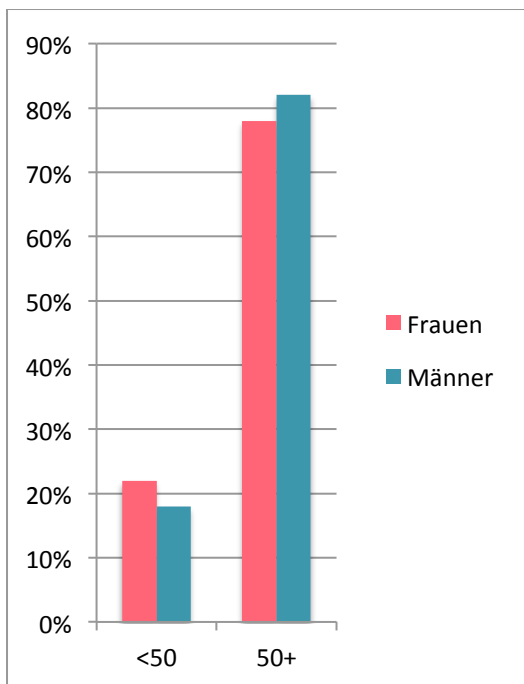


Abbildung 3: Relative Häufigkeit der Verteilung der Lungenembolien des Gesamtkollektivs bei Patienten unter und über 50 Jahre, getrennt für Frauen und Männer

Bezüglich der Schwere der Lungenembolie (s. Tabelle Nr. 9, S. 26), eingeteilt anhand der ESC Klassifikation nach den Guidelines von 2008 und anhand der Klasse des simplified Pulmonary Embolism Severity Index, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen.

Tabelle 9 Einteilung der Schweregrade der Lungenembolien: Frauen und Männer im Vergleich

Schwere der Lungenembolie	Gesamt (n=569)	Weiblich (n=318; 55,9%)	Männlich (n=251; 44,1%)	p-Wert
ESC Risikoklassifikation				
hoch	12% (68)	12,0% (38)	12,0% (30)	0,202
intermediär	57,9% (329)	60,9% (193)	54,2% (136)	
niedrig	30,1% (171/568)	27,1% (86/317)	33,9% (85)	
sPESI				
niedriges Risiko (<1)	28,0% (159)	25,9% (82)	30,7% (77)	0,222
hohes Risiko (≥1)	72,0% (408/567)	74,1% (234/316)	69,3% (174)	

3.1.1 Risikofaktoren

Die meisten Risikofaktoren waren bei Männern und Frauen dieselben. Auffallend war der erhöhte Nikotinkonsum der Männer. Männer erlitten außerdem häufiger unprovokede Lungenembolien als Frauen (s. Abbildung Nr. 4 und Tabelle Nr. 10, S. 27). Unprovokede Lungenembolien machten bei beiden Geschlechtern den prozentual größten Anteil aus (Männer: 58,6%, Frauen 46,2%). Bei Frauen war eine vorangegangene Immobilisation der häufigste Risikofaktor. 49 (8,6%) aller Frauen nahmen zum Zeitpunkt der Lungenembolie Hormonpräparate oder Kontrazeptiva ein. Von den Frauen unter 30 Jahre alt (n=26) nahmen 22 (84,6%) Kontrazeptiva ein. Von diesen 22 gaben 7 (31,8%) regelmäßigen Zigarettenkonsum an, keine litt an einer malignen Erkrankung. Von den Frauen unter 50 Jahre nahmen 54,4% Hormonpräparate ein. Männer hatten signifikant häufiger eine schon bekannte Blutgerinnungsstörung als Frauen.

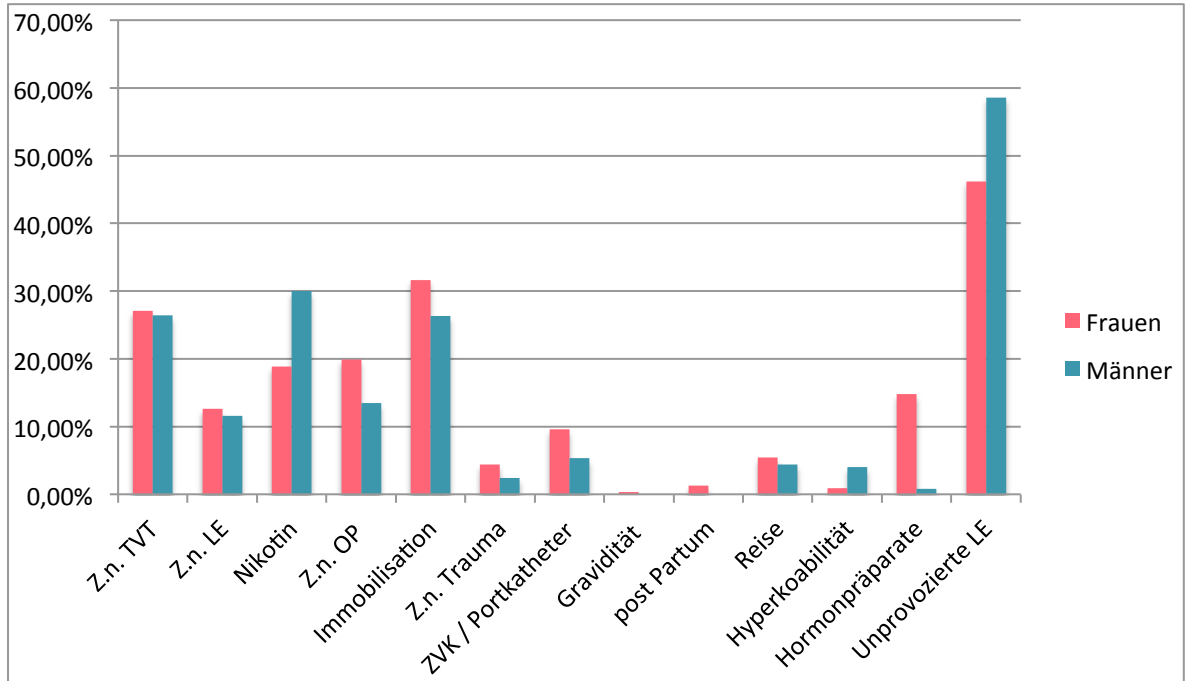


Abbildung 4: Graphische Darstellung der Häufigkeit der Risikofaktoren für eine Lungenembolie: Frauen und Männern im Vergleich

Tabelle 10: Häufigkeiten der Risikofaktoren: Frauen und Männer im Vergleich

Risikofaktoren	Gesamt (n=569)	Weiblich (n=318; 55,9%)	Männlich (n=251; 44,1%)	p-Wert
Z.n. TVT	26,8% (152/567)	27,1% (86/317)	26,4% (66/250)	0,924
Z.n. LE	12,2% (69/567)	12,6% (40/317)	11,6% (29/250)	0,796
Nikotin	23,8% (129/541)	18,9% (57/301)	30,0% (72/240)	0,003
Z.n. OP	17,1% (97/567)	19,9% (63/316)	13,5% (34)	0,056
Immobilisation	29,3% (166/567)	31,6% (100/316)	26,3% (66)	0,193
Z.n. Trauma	3,5% (20/567)	4,4% (14/316)	2,4% (6)	0,253
ZVK / Portkatheter	7,7% (43/559)	9,6% (30/314)	5,3% (13/245)	0,078
Gravidität	0,2% (1)	0,3% (1)	0	---
Post partum	0,7% (4)	1,3% (4)	0	---
Reise	4,9% (28/566)	5,4% (17/315)	4,4% (11)	0,697
Hyperkoagulabilität	2,3% (13/568)	0,9% (3/317)	4,0% (10)	0,022
Hormonpräparate	8,6% (49/568)	14,8% (47/317)	0,8% (2) *	<0,001
Unprovozierte LE	51,7% (294)	46,2% (147)	58,6% (147)	0,004

* im Rahmen einer Tumorthherapie

3.1.2 Komorbiditäten

Bezüglich der Begleiterkrankungen (s. Abbildung Nr. 5 und Tabelle Nr. 11, S. 28) ließ sich feststellen, dass Männer deutlich häufiger an malignen Erkrankungen litten als Frauen. 13,5% der weiblichen und 20,7% der männlichen Patienten litten an einer Tumorerkrankung (p=0,024). Eine koronare Herzkrankheit war ebenfalls häufiger in

der Krankengeschichte der männlichen Patienten zu finden. Eine Niereninsuffizienz hingegen wurde bei 39,4% der Frauen und 31,0% der Männer vermerkt ($p=0,042$). Eine rheumatoide Erkrankung lag signifikant häufiger bei Frauen vor.

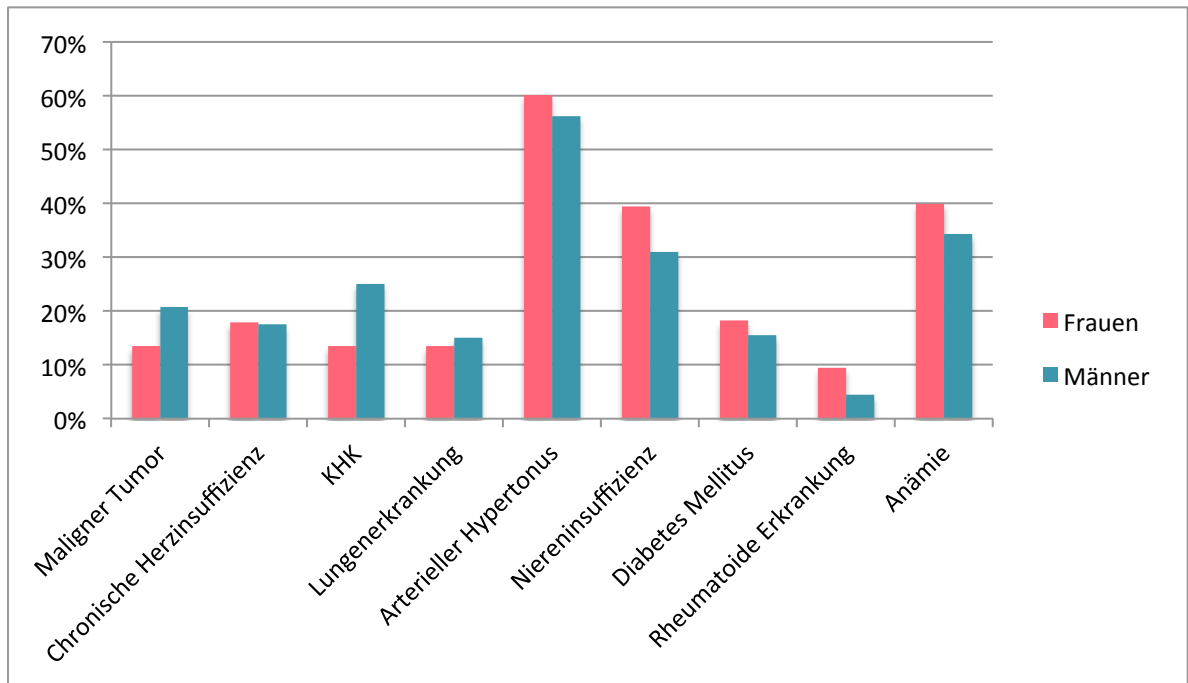


Abbildung 5: Graphische Darstellung der Häufigkeit der Komorbiditäten der Patienten mit einer akuten Lungenembolie, Frauen und Männer im Vergleich

Tabelle 11: Häufigkeiten der Komorbiditäten: Frauen und Männer im Vergleich

Komorbidität	Gesamt (n=569)	Weiblich (n=318; 55,9%)	Männlich (n=251; 44,1%)	p-Wert
Maligner Tumor	16,7% (95)	13,5% (43)	20,7% (52)	0,024
Chronische Herzinsuffizienz	17,8% (101)	17,9% (57)	17,5% (44)	0,913
KHK	18,6% (106)	13,5% (43)	25,1% (63)	0,001
Lungenerkrankung	14,2% (81)	13,5% (43)	15,1% (38)	0,692
Arterieller Hypertonus	58,3% (332)	60,1% (191)	56,2% (141)	0,392
Niereninsuffizienz	35,7% (200/560)	39,4% (123/312)	31,0% (77/248)	0,042
Diabetes mellitus	17,0% (97)	18,2% (58)	15,5% (39)	0,433
Rheumatoide Erkrankung	7,2% (41/567)	9,5% (30/317)	4,4% (11/250)	0,022
Anämie	37,4% (213)	39,9% (127)	34,3% (86)	0,191

3.1.3 Symptomatik der Lungenembolie

Das am häufigsten vermerkte Symptom der Patienten des PERGO war Dyspnoe (86,0%) gefolgt von thorakalen Schmerzen (52,0%).

Im Hinblick auf geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen Männern und Frauen zeigte sich, dass 88,9% aller Frauen und 82,5% aller Männer Dyspnoe beklagten ($p=0,037$). Hämoptysen wurden selten (3,4%), jedoch signifikant häufiger von Männern (5,2%) als von Frauen (1,9%) angegeben ($p=0,036$). Hinsichtlich der restlichen ausgewerteten Symptome wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt (s. Abbildung Nr.6 und Tabelle Nr. 12, S. 30).

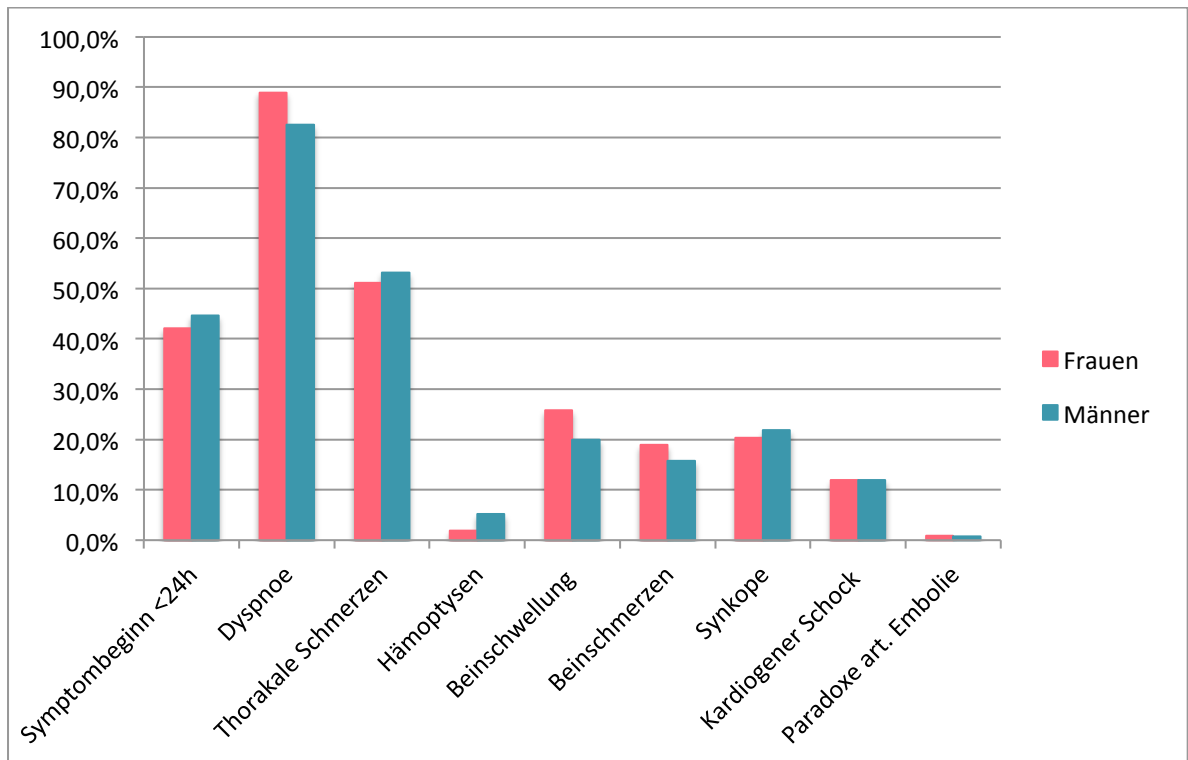


Abbildung 6: Graphische Darstellung der Häufigkeit der Symptome einer akuten Lungenembolie, Frauen und Männer im Vergleich

Tabelle 12: Analyse der Symptomatik: Frauen und Männer im Vergleich

Symptomatik	Gesamt (n=569)	Weiblich (n=318; 55,9%)	Männlich (n=251; 44,1%)	p-Wert
Symptombeginn < 24h	43,2% (246)	42,1% (134)	44,6% (112)	0,609
Dyspnoe	86,0% (487/566)	88,9% (280/315)	82,5% (207)	0,037
Thorakale Schmerzen	52,0% (294/565)	51,1% (161/315)	53,2% (133/250)	0,672
Hämoptysen	3,4% (19/567)	1,9% (6/316)	5,2% (13)	0,036
Beinschwellung	23,3% (128/550)	25,8% (79/305)	20% (49/245)	0,106
Beinschmerzen	17,5% (93/531)	18,9% (55/291)	15,8% (38/240)	0,362
Synkope	21,1% (120)	20,4% (65)	21,9% (55)	0,680
Kardiogener Schock	12,0% (68)	11,9% (38)	12,0% (30)	1,000
Paradoxe art. Embolie	0,9% (5)	0,9% (3)	0,8% (2)	1,000

3.1.4 Klinische Zeichen der Lungenembolie

Frauen hatten während der akuten Lungenembolie eine höhere Herzfrequenz, bei 42,3% der Frauen, verglichen mit 31,6% der Männer, lag sie über 100/min ($p=0,010$). Frauen waren mit 35,2% etwas häufiger hypoxisch als Männer, wobei das Signifikanzniveau jedoch nicht erreicht wurde ($p=0,053$). Echokardiographisch wurde bei Frauen signifikant häufiger als bei Männern eine Rechtsherzbelastung diagnostiziert ($p=0,023$) und im EKG zeigte sich bei Frauen häufiger eine T-Negativierung (Frauen 33,1%, Männer 24,5%, $p=0,035$) (s. Tabelle Nr. 13, S. 31).

Tabelle 13: Analyse der klinischen Parameter: Frauen und Männer im Vergleich

Klinische Zeichen	Gesamt (n=569)	Weiblich (n=318; 55,9%)	Männlich (n=251; 44,1%)	p-Wert
HF \geq 100/min	37,5% (208/554)	42,3% (131/310)	31,6% (77/244)	0,010
RR _{sys} (mmHg)	130 (110-143) <i>n=551</i>	130 (110-145) <i>n= 310</i>	130 (110-140) <i>n=241</i>	0,740
AF > 30/min	6,0% (13/215)	7,9% (10/126)	3,4% (3/89)	0,246
Hypoxie	31,7% (158/499)	35,2% (100/284)	27% (58/215)	0,053
Echokardiographie				
Akute RHB	51,4% (198/385)	56,6% (124/219)	44,6% (74/166)	0,023
RV > LV	42,1% (142/337)	45,5% (87/191)	37,7% (55/146)	0,150
EF < 55%	29,1% (92/316)	27,1% (49/181)	31,9% (43/135)	0,382
EKG				
S _I Q _{III} -Typ	33,9% (180/531)	34,7% (102/294)	32,9% (78/237)	0,712
T-Negativierung	29,2% (155/530)	33,1% (97/293)	24,5% (58/237)	0,035
Rechtsschenkelblock	24,1% (127/528)	21,9% (64/292)	26,7% (63/236)	0,220

3.1.5 Verlauf

Im akuten Krankheitsverlauf gab es nur bei der Häufigkeit von schweren Blutungen Geschlechtsunterschiede. Diese traten bei Frauen (10,1%) häufiger als bei Männern (3,6%) auf ($p=0,003$). Die Rezidivrate im akuten Krankheitsverlauf zeigte keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen. Im 30-Tages-Outcome (Tabelle Nr. 14, S. 32) ließen sich keine Geschlechtsunterschiede hinsichtlich des Eintretens von Komplikationen und des Versterbens feststellen. Der primäre Endpunkt wurde von 7,9% aller Frauen und 7,2% aller Männer erreicht. Der kombinierte Endpunkt wurde von 16,0% der Frauen und 15,1% der Männer erreicht. Eine Lungenembolie-assoziierte Todesursache wurde bei 6,3% aller Patienten festgestellt, es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen. Eine Thrombolyse (s. Tabelle Nr. 15, S. 32) wurde häufiger bei Frauen (17,3%) als bei Männern (9,8%) durchgeführt ($p=0,017$). 34 Patienten (jeweils 17 Männer und Frauen) wurden in die PEITHO Studie aufgenommen.

Die Häufigkeit der therapeutischen Antikoagulation bei Entlassung zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen. 67,5% aller Patienten wurden mit Marcumar, 4,6% mit Rivaroxaban und 13,7% mit einem niedermolekularen Heparin antikoaguliert.

Tabelle 14: Verlauf der akuten Lungenembolie: Frauen und Männer im Vergleich

30-Tage-Verlauf	Gesamt (n=569)	Weiblich (n=318; 55,9%)	Männlich (n=251; 44,1%)	p-Wert
Lungenembolierезидив	1,6% (9)	0,9% (3)	2,4% (6)	0,192
Schwere Blutung	7,2% (41)	10,1% (32)	3,6% (9)	0,003
Katecholamingabe	12,7% (72)	13,5% (43)	11,6% (29)	0,527
Intubation	11,8% (67)	11,6% (37)	12,0% (30)	1,000
Reanimation	6,7% (38)	6,6% (21)	6,8% (17)	1,000
Primärer Endpunkt (Tod)	7,6% (43)	7,9% (25)	7,2% (18)	0,873
LE- assoziierter Tod	6,3% (36)	7,2% (23)	5,2% (13)	0,387
Kombinierter Endpunkt	15,6% (89)	16,0% (51)	15,1% (38)	0,817

Tabelle 15: Therapie der akuten Lungenembolie: Frauen und Männer im Vergleich

Therapie	Gesamt (n=569)	Weiblich (n=318; 55,9%)	Männlich (n=251; 44,1%)	p-Wert
Thrombolyse	13,2% (75)	17,3% (52)	9,8% (23)	0,017
Einschluss PEITHO	6,0% (34)	5,3% (17)	6,8% (17)	0,482
Therapeutische Antikoagulation bei Entlassung	85,8%(488)	85,5% (272)	86,1% (216)	0,904

3.1.6 Laborparameter zum Zeitpunkt der Aufnahme

Bei den Laborparametern (s. Tabelle Nr. 16, S. 33) unterschied sich die Höhe des NT-proBNP und die Häufigkeit der Erhöhung des Wertes über 600 pg/ml zwischen Männern und Frauen: Bei Frauen war der mediane Wert signifikant höher und häufiger über den definierten Grenzwert erhöht.

Die Höhe der übrigen Laborparameter, zum Beispiel die Troponine und H-FABP zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen.

Tabelle 16: Laborparameter bei akuter Lungenembolie: Frauen und Männer im Vergleich

Laborparameter bei Aufnahme	Gesamt (n=569)	Weiblich (n=318; 55,9%)	Männlich (n=251; 44,1%)	p-Wert
hsTnT (pg/ml)	30,00 (9,94-72,70) n=395	31,10 (9,81-87,33) n=215	28,55 (10,88-68,28) n=180	0,744
hsTnT ≥ 14 pg/ml	66,8% (264/395)	66% (142/215)	67,8% (122/180)	0,748
hsTnT ≥ 14 pg/ml bzw. cTnT ≥ 0,03 ng/ml	61,9% (289/467)	60,2% (159/264)	64,0% (130/203)	0,442
H-FABP (ng/ml)	3,5 (1,5-6,6) n=386	3,7 (1,4-6,8) n=220	3,4 (1,4-6,1) n=166	0,307
H-FABP ≥ 6 ng/ml	28,2% (109/386)	30,5% (67/220)	25,3% (42/166)	0,304
NT-proBNP (pg/ml)	871,0 (180,9-3034,5) n=441	1214,0 (211-4680,5) n=249	566,70 (122,43-2196,0) n=192	<0,001
NT-proBNP ≥ 600 pg/ml	56,2% (248/441)	61,4% (153/249)	49,5% (95/192)	0,015

3.1.7 6-Monats-Follow-Up

Im 6-Monats-Follow-Up wurden insgesamt 173 (30,2%) der Patienten des PERGO in der Ambulanz des Herzzentrums des Universitätsklinikums Göttingen untersucht. In der klinischen Follow-Up-Untersuchung nach sechs Monaten (s. Tabelle Nr. 17) zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit eines Lungenembolie- oder Thromboserezidivs. 3,1% der Patienten litten infolge der Lungenembolie an einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH).

Tabelle 17: Krankheitsverlauf im 6-Monats-Follow-Up: Frauen und Männer im Vergleich

6-Monats-Follow-Up	Gesamt (n=173)	Weiblich (n=80; 46,2%)	Männlich (n=93; 53,8%)	p-Wert
Lungenembolierrezidiv	1,7% (3)	1,3% (1)	2,2% (2)	0,504
TVT-Rezidiv	0,6% (1/172)	1,3% (1/79)	0% (0/93)	
CTEPH	3,1% (5/159)	2,7% (2/74)	3,5% (3/85)	1,000

Bezüglich der klinischen Präsentation sechs Monate nach der Lungenembolie gab es nur wenige geschlechtsspezifische Unterschiede (s. Tabelle Nr. 18, S. 34). Männer gaben weiterhin häufiger thorakale Schmerzen an. Die echokardiographisch ermittelte Ejektionsfraktion des linken Ventrikels war bei den männlichen Patienten geringer als bei Frauen, 20,9% der im Follow-Up untersuchten Männer hatten eine

Ejektionsfraktion unter 55%, im Gegensatz zu 6,9% der Frauen ($p=0,014$). Das hsTnT und das NT-proBNP waren bei Männern im Follow-Up häufiger erhöht.

Darüber hinaus gab es hinsichtlich Symptomatik, EKG und Echokardiographie keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 18: Klinische Präsentation und Untersuchungsergebnisse im 6-Monats-Follow-Up: Frauen und Männer im Vergleich

6-Monats-Follow-Up	Gesamt (n=173)	Weiblich (n=80; 46,2%)	Männlich (n=93; 53,8%)	p-Wert
Dyspnoe	41,0% (68/166)	40,8% (31/76)	41,1% (37/90)	1,000
Thorakale Schmerzen	20,8% (21/101)	12,0% (6/50)	29,4% (15/51)	0,048
HF \geq 100/min	1,9% (3/158)	1,4% (1/74)	2,4% (2/84)	1,000
Echokardiographie				
RV > LV	2,0% (3/152)	2,9% (2/70)	1,2% (1/82)	0,595
PAP _{sys} (mmHg)	30 (24-36,5) <i>n=105</i>	31 (22,5-40) <i>n=49</i>	29 (24-35) <i>n=56</i>	0,539
EF < 55%	14,6% (23/158)	6,9% (5/72)	20,9% (18/86)	0,014
EKG				
Rechtsschenkelblock	15,2% (24/158)	20,3% (15/74)	10,7% (9/84)	0,121
S _I Q _{III} -Typ	5,8% (9/155)	5,5% (4/73)	6,1% (5/82)	1,000
T-Negativierung	7,1% (11/155)	8,2% (6/73)	6,1% (5/82)	0,757
Laborwerte				
hsTnT \geq 14 pg/ml	24,4% (31/127)	15,5% (9/58)	31,9% (22/69)	0,039
NT-proBNP \geq 600 pg/ml	10,2% (13/127)	3,4% (2/59)	16,2% (11/68)	0,020
NT-proBNP (pg/ml)	141,4 (56,77-298,5) <i>n=127</i>	176,5 (98,36-297,4) <i>n=59</i>	110,45 (41,56-302,55) <i>n=68</i>	0,081

3.1.8 Langzeit-Follow-Up

In der Langzeit-Follow-Up-Untersuchung (s. Tabelle Nr. 19, S. 35) bezüglich des Überlebens oder Versterbens der Patienten des PERGO ergaben sich keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Die mediane Follow-Up-Zeit betrug 461 Tage. 25,8% (138) der Patienten waren zum Zeitpunkt der Analysen verstorben. Auch hier gab es keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen. Abbildung Nr. 7 (S. 35) zeigt die geschätzte Überlebensrate in Abhängigkeit vom Geschlecht in Form einer Kaplan-Meier-Kurve.

Tabelle 19: Langzeit-Follow-Up-Daten: Frauen und Männer im Vergleich

Langzeit-Follow-Up	Gesamt (n=534)	Weiblich (n=296)	Männlich (n=238)	p-Wert
Langzeitüberleben (d)	461 (199-1459)	445 (188-1412)	486 (210-1492)	0,651
Verstorben (im Langzeit-Follow-Up)	25,8% (138/534)	28,0% (83/296)	23,1% (55/238)	0,233

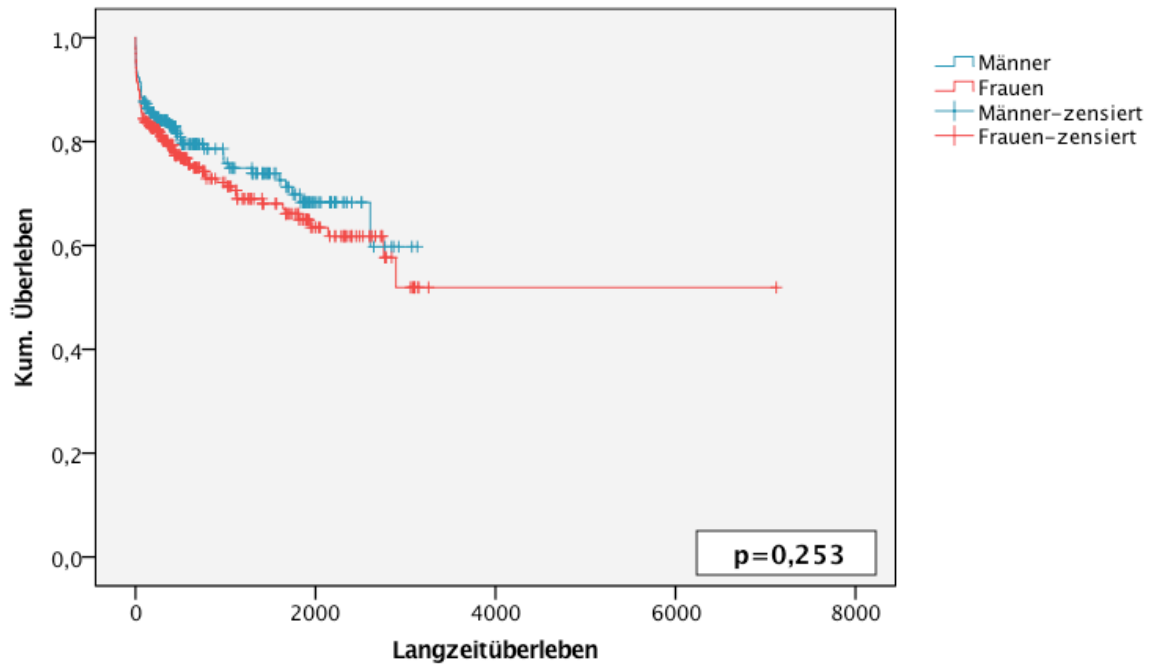


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Überlebensrate von Männern und Frauen des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Überlebenszeit (in Tagen), Vergleich der Überlebenszeit mit dem Log-Rank-Test

3.2 Untersuchung von Einflussfaktoren auf den Verlauf des Gesamtkollektivs

3.2.1 Analyse des Gesamtkollektivs – primärer Endpunkt

I. Allgemeine Parameter

Der primäre Endpunkt war als das Versterben des Patienten innerhalb von 30 Tagen aufgrund jeglicher Todesursache definiert. 7,6% aller Patienten haben den primären Endpunkt erreicht, 7,9% der Frauen und 7,2% der Männer.

Die Einteilung nach der ESC in eine höhere Risikostufe war mit einem erhöhten Risiko, den Endpunkt zu erreichen, vergesellschaftet. Ein sPESI ≥ 1 erhöhte das Risiko, den Endpunkt zu erreichen für Männer und Frauen. Das Alter über 50 Jahre stellte keinen signifikanten Risikofaktor dar. In der Analyse mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher konnte bei Männern und Frauen ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die den Endpunkt erreicht haben, und denen, die ihn nicht erreicht haben, bezüglich der sPESI Klasse gezeigt werden (s. Tabelle Nr. 20).

Tabelle 20: Univariable logistische Regression der Einteilung des Gesamtkollektivs in Risikogruppen bezogen auf den primären Endpunkt

Allgemeine Parameter	Frauen		Männer	
	OR; KI []	p-Wert	OR; KI []	p-Wert
Einteilung nach ESC	20,0 [8,0-50,1]	<0,001	12,4 [4,7-33,0]	<0,001
sPESI ≥ 1	*	0,001°	*	0,002°
Alter über 50 Jahre	3,4 [0,8-14,8]	0,102	1,1 [0,3-4,1]	0,850

*OR nicht berechenbar, °mit exaktem Test nach Fisher berechnet

II. Risikofaktoren

Die Regressionsanalyse der Risikofaktoren (s. 2.3) ergab sowohl bei Männern als auch bei Frauen keine signifikanten Ergebnisse. Keiner der untersuchten Risikofaktoren erhöhte das Risiko, zu versterben. Bei einigen Risikofaktoren ließ sich das Odds Ratio mithilfe der univariablen logistischen Regression nicht berechnen, da bei Vorhandensein jener Risikofaktoren der Endpunkt in keinem Fall erreicht wurde.

Hier wurde der exakte Test nach Fisher angewandt, um einen Unterschied zwischen jenen, die den Endpunkt erreichten, und jenen, die ihn nicht erreichten, hinsichtlich des Vorhandenseins von Risikofaktoren zu analysieren. Dabei wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede entdeckt.

III. Komorbiditäten

In der Regressionsanalyse der Komorbiditäten (s. Tabelle Nr. 21) wurde untersucht, ob sich bei Vorhandensein einer Komorbidität das Risiko, den primären Endpunkt zu erreichen, erhöht. Eine Niereninsuffizienz erhöhte bei beiden Geschlechtern das Risiko signifikant. Bei Frauen verschlechterte eine chronische Herzinsuffizienz das Outcome mit einem Odds Ratio von 2,9. Bei Männern erhöhte ein Diabetes mellitus das Risiko, den Endpunkt zu erreichen, um das Vierfache und eine Anämie um mehr als das Dreifache.

Die Untersuchung der anderen Komorbiditäten ergab keine signifikante Risikoerhöhung.

Tabelle 21: Univariable logistische Regression der Komorbiditäten bei Frauen und Männern des Gesamtkollektivs bezogen auf den primären Endpunkt

Komorbiditäten	Frauen		Männer	
	OR; KI []	p-Wert	OR; KI []	p-Wert
Maligner Tumor	1,7 [0,6-4,7]	0,328	1,5 [0,5-4,5]	0,446
Chronische Herzinsuffizienz	2,9 [1,2-6,9]	0,018	1,4 [0,4-4,4]	0,558
Koronare Herzkrankheit	1,2 [0,4-3,8]	0,706	1,5 [0,6-4,3]	0,406
Lungenerkrankung	1,2 [0,4-3,8]	0,706	0,7 [0,2-3,1]	0,623
Arterieller Hypertonus	2,2 [0,9-5,7]	0,097	0,8 [0,3-2,0]	0,585
Niereninsuffizienz	4,5 [1,8-11,0]	0,001	3,0 [1,2-8,0]	0,025
Diabetes Mellitus	1,1 [0,4-3,2]	0,812	4,0 [1,4-11,1]	0,008
Rheumatoide Erkrankung	1,4 [0,4-5,0]	0,599	*	1,000°
Anämie	1,7 [0,7-3,9]	0,204	3,3 [1,2-8,9]	0,017

*OR nicht berechenbar, °mit exaktem Test nach Fisher berechnet

IV. Klinische Präsentation

In der Regressionsanalyse der klinischen Parameter (s. Tabelle Nr. 22, S. 39) der Patienten wurden Faktoren gefunden, bei deren Vorhandensein sich das Risiko, den primären Endpunkt zu erreichen, signifikant erhöhte. Bezüglich der Risikoerhöhung bei bestehender Symptomatik gab es keine Unterschiede zwischen Männern und

Frauen. Bei beiden Geschlechtern erhöhte sich das Risiko, den Endpunkt zu erreichen, wenn die Patienten synkopal oder im kardiogenen Schock waren. Das Risiko verringerte sich hingegen bei einem Beginn der Symptomatik innerhalb von 24 Stunden vor stationärer Aufnahme und bei Angabe von thorakalen Schmerzen.

Auch bei den klinischen Zeichen gab es keine Geschlechtsunterschiede: Eine Hypoxie erhöhte das Risiko, den Endpunkt zu erreichen, bei Frauen mit einem Odds Ratio von 7,0 (KI: 2,7-18,1; $p < 0,001$) bei Männern mit einem Odds Ratio von 5,0 (KI: 1,8-13,7; $p = 0,002$). Ein hoher systolischer Blutdruck verringerte das Risiko, den Endpunkt zu erreichen, minimal.

Bei der Untersuchung der echokardiographisch nachgewiesenen rechtsventrikulären Dysfunktion auf ihren Einfluss auf das Erreichen des Endpunktes fiel auf, dass diese nur bei Frauen das Risiko erhöhte. Bei den männlichen Patienten war das nicht der Fall. Ebenso waren Zeichen einer rechtsventrikulären Belastung im EKG nur für Frauen mit einem erhöhten Risiko verbunden, den Endpunkt zu erreichen: Ein neu aufgetretener Rechtsschenkelblock mit einem Odds Ratio von 4,5 ($p = 0,002$) und ein S₁Q_{III}-Typ mit einem Odds Ratio von 3,1 ($p = 0,018$).

Tabelle 22: Univariable logistische Regression der Symptome und klinischen Parameter bei Frauen und Männern des Gesamtkollektivs bezogen auf den primären Endpunkt

Klinische Präsentation	Frauen		Männer	
	OR; KI []	p-Wert	OR; KI []	p-Wert
Symptombeginn < 24h	0,1 [0,03-0,5]	0,003	0,2 [0,06-0,8]	0,022
Dyspnoe	0,8 [0,2-2,9]	0,760	0,4 [0,1-1,1]	0,076
Thorakale Schmerzen	0,4 [0,2-0,1,0]	0,045	0,3 [0,1-0,9]	0,032
Hämoptysen	2,6 [0,3-23,4]	0,389	*	0,607°
Beinschwellung	0,7 [0,2-2,2]	0,535	0,2 [0,03-1,7]	0,145
Beinschmerzen	1,6 [0,6-4,2]	0,362	0,3 [0,04-2,4]	0,269
Synkope	13,5 [5,3-34,0]	<0,001	5,2 [2,0-14,0]	0,001
Kardiogener Schock	26,2 [10,2-67,4]	<0,001	23,9 [8,0-71,2]	<0,001
Herzfrequenz ≥ 100/min	1,4 [0,6-3,3]	0,447	2,0 [1,0-5,7]	0,201
Systolischer Blutdruck	0,96 [0,94-0,98]	<0,001	0,95 [0,94-0,98]	<0,001
Atemfrequenz > 30/min	4,1 [0,9-18,1]	0,064	*	1,000°
Hypoxie	7,0 [2,7-18,1]	<0,001	5,0 [1,8-13,7]	0,002
Akute Rechtsherzbelastung	9,5 [2,2-41,5]	0,003	2,1 [0,7-6,7]	0,208
RV > LV	7,6 [2,1-27,0]	0,002	1,7 [0,4-7,1]	0,464
Ejektionsfraktion < 55%	1,4 [0,4-4,8]	0,615	1,8 [0,5-7,0]	0,407
Rechtsschenkelblock	4,5 [1,8-11,6]	0,002	1,9 [0,7-5,6]	0,235
SiQ _{III} -Typ	3,1 [1,2-17,8]	0,018	1,0 [0,3-3,1]	0,971
T-Negativierung	1,9 [0,7-4,9]	0,178	1,1 [0,4-3,7]	0,838

*OR nicht berechenbar, °mit exaktem Test nach Fisher berechnet

V. Verlauf

Die Notwendigkeit jeglicher intensivmedizinischer Maßnahmen wie Intubation, Reanimation und die Gabe von Katecholaminen erhöhte das Risiko, den primären Endpunkt zu erreichen, für beide Geschlechter signifikant.

Die Durchführung einer Thrombolyse erhöhte sowohl für Männer als auch für Frauen signifikant das Risiko, den primären Endpunkt zu erreichen (s. Tabelle Nr. 23, S. 40).

Blutungen im Verlauf des klinischen Aufenthaltes verschlechterten bei den weiblichen Patientinnen das Outcome. Ein Lungenembolierезidiv erhöhte nicht das Risiko, den primären Endpunkt zu erreichen.

Tabelle 23: Univariable logistische Regression der Verlaufskomplikationen bei Frauen und Männern des Gesamtkollektivs bezogen auf den primären Endpunkt

Verlauf	Frauen		Männer	
	OR; KI []	p-Wert	OR; KI []	p-Wert
Lungenembolierezidiv	6,1 [0,5-69,3]	0,147	7,2 [1,2-42,1]	0,029
Schwere Blutung	4,2 [1,6-10,9]	0,004	3,0 [0,8-21,0]	0,098
Katecholamine	35,5 [13,0-97,3]	<0,001	35,3 [11,2-111,3]	<0,001
Intubation	48,4 [17,2-136,1]	<0,001	33,0 [10,5-103,7]	<0,001
Reanimation	52,0 [17,5-154,5]	<0,001	28,1 [8,8-89,9]	<0,001
Systemische Thrombolysse	7,8 [3,3-18,6]	<0,001	9,6 [2,8-32,7]	<0,001

VI. Laborparameter zum Zeitpunkt der Aufnahme

Die Regressionsanalyse der Laborparameter (s. Tabelle Nr. 24) ergab für Frauen mit erhöhten Troponinen und erhöhtem NT-proBNP ein erhöhtes Risiko, den primären Endpunkt zu erreichen. Ein H-FABP - Wert von mindestens 6 ng/ml erhöhte das Risiko für beide Geschlechter: Bei Frauen mit einem Odds Ratio von 12,7 (KI: 1,1-10,4), bei Männern von 5,0 (KI: 1,3-18,7).

Tabelle 24: Univariable logistische Regression der Laborparameter bei Frauen und Männern des Gesamtkollektivs bezogen auf den primären Endpunkt

Laborparameter zum Zeitpunkt der Aufnahme	Frauen		Männer	
	OR; KI []	p-Wert	OR; KI []	p-Wert
hsTnT \geq 14 pg/ml	4,2 [0,9-18,9]	0,062	2,5 [0,5-11,8]	0,247
hsTnT \geq 14 pg/ml bzw. cTnT \geq 0,03 ng/ml	3,4 [1,1-10,4]	0,029	3,6 [0,8-16,6]	0,099
H-FABP \geq 6 ng/ml	12,7 [1,1-10,4]	<0,001	5,0 [1,3-18,7]	0,017
NT-proBNP \geq 600pg/ml	3,3 [1,1-9,9]	0,037	2,4 [0,7-8,2]	0,151

3.2.2 Analyse des Gesamtkollektivs – kombinierter Endpunkt

Im folgenden wurden die gleichen Parameter wie schon unter 3.2.1 untersucht (allgemeine Parameter, Risikofaktoren, Komorbiditäten, klinische Präsentation, Verlauf und Laborparameter), jedoch wurde hier als kombinierter Endpunkt die Notwendigkeit der Intubation, Katecholamintherapie, Reanimation oder das Eintreten des Todes innerhalb von 30 Tagen definiert. 15,6% der Patienten erreichten den kombinierten Endpunkt, 16% der Frauen und 15,1% der Männer.

I. Allgemeine Parameter

Eine Einteilung in eine höhere Risikostufe nach den ESC-Leitlinien von 2008 war mit einem für Frauen 41fach und für Männer 11fach erhöhten Risiko verbunden, den kombinierten Endpunkt zu erreichen. Ein sPESI von ≥ 1 erhöhte bei den männlichen Patienten signifikant das Risiko. Bei den Frauen konnte kein OR berechnet werden, aber der exakte Test nach Fisher zeigte einen signifikanten Unterschied in der sPESI Klasse zwischen denen, die den Endpunkt erreichten, und denen, die ihn nicht erreichten. Bei den weiblichen Patienten wurde das Risiko erhöht, wenn sie älter als 50 Jahre waren (OR: 3,8; KI: 1,3-10,9; $p=0,014$) (s. Tabelle Nr. 25).

Tabelle 25: Univariable logistische Regression der Einteilung des Gesamtkollektivs in Risikogruppen bezogen auf den kombinierten Endpunkt

Parameter	Frauen		Männer	
	OR; KI []	p-Wert	OR; KI []	p-Wert
Einteilung nach ESC	41,0 [16,4-102,5]	<0,001	11,6 [5,4-25,0]	<0,001
sPESI ≥ 1	*	<0,001°	20,5 [2,8-152,6]	0,003
Alter über 50 Jahre	3,8 [1,3-10,9]	0,014	0,5 [0,2-1,1]	0,070

*OR nicht berechenbar, °mit exaktem Test nach Fisher berechnet

II. Risikofaktoren

Das Risiko, den kombinierten Endpunkt zu erreichen, wurde bei Frauen durch eine Immobilisation innerhalb der letzten vier Wochen signifikant erhöht (OR: 2,2; KI: 1,2-4,1; $p=0,014$). Bei Männern wurde das Risiko durch chronischen Zigarettenkonsum um das Doppelte (OR 2,3; KI 1,1-5,0; $p=0,037$) erhöht. Eine vorangegangene Operation (OR: 2,3; KI: 1,2-6,5; $p=0,016$) und ein zentraler Venenkatheter oder Portkatheter (OR: 3,9; KI: 1,2-12,7; $p=0,023$) erhöhten das Risiko für Männer ebenfalls signifikant (s. Tabelle Nr. 26, S. 42).

Tabelle 26: Univariable logistische Regression der Risikofaktoren bei Frauen und Männern des Gesamtkollektivs bezogen auf den kombinierten Endpunkt

Risikofaktoren	Frauen		Männer	
	OR; KI []	p-Wert	OR; KI []	p-Wert
Z.n. TVT	0,5 [0,2-1,0]	0,462	0,4 [0,2-1,1]	0,061
Z.n. LE	0,7 [0,3-2,0]	0,545	0,9 [0,3-2,8]	0,871
Nikotin	1,1 [0,5-2,5]	0,854	2,3 [1,1-5,0]	0,037
Z.n. OP	1,0 [0,5-2,2]	0,928	2,3 [1,2-6,5]	0,016
Immobilisation	2,2 [1,2-4,1]	0,014	1,6 [0,8-3,3]	0,231
Z.n. Trauma	0,9 [0,2-4,2]	0,897	1,1 [0,1-9,9]	0,961
ZVK / Portkatheter	1,7 [0,7-4,2]	0,248	3,9 [1,2-12,7]	0,023
Gravidität / post partum	*	0,616°	-	
Reise	0,7 [0,2-3,3]	0,683	1,3 [0,3-6,1]	0,774
Bekannte Hyperkoagulabilität	2,7 [0,2-30,4]	0,420	*	0,367°
Hormonpräparate	0,3 [0,1-1,1]	0,068	5,7 [0,4-93,6]	0,221

*OR nicht berechenbar, °mit exaktem Test nach Fisher berechnet

III. Komorbiditäten

Eine bestehende chronische Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz und Anämie erhöhten bei Männern und Frauen das Risiko, den kombinierten Endpunkt (die Notwendigkeit der Intubation, Katecholamintherapie, Reanimation oder das Eintreten des Todes innerhalb von 30 Tagen) zu erreichen. Ein arterieller Hypertonus erhöhte das Risiko für Frauen signifikant. Die restlichen erhobenen Komorbiditäten zeigten keine signifikante Risikoerhöhung (s. Tabelle Nr. 27).

Tabelle 27: Univariable logistische Regression der Komorbiditäten bei Frauen und Männern des Gesamtkollektivs bezogen auf den kombinierten Endpunkt

Komorbiditäten	Frauen		Männer	
	OR; KI []	p-Wert	OR; KI []	p-Wert
Maligner Tumor	1,2 [0,5-2,8]	0,622	1,0 [0,4-2,4]	0,956
Chronische Herzinsuffizienz	2,2 [1,1-4,4]	0,022	2,2 [1,0-4,9]	0,049
Koronare Herzkrankheit	1,7 [0,8-3,8]	0,169	1,5 [0,7-3,1]	0,319
Lungenerkrankung	1,0 [0,4-2,4]	0,963	1,6 [0,7-3,9]	0,273
Arterieller Hypertonus	2,2 [1,1-4,3]	0,024	0,7 [0,3-1,3]	0,237
Niereninsuffizienz	4,3 [2,3-8,2]	<0,001	2,1 [1,1-4,4]	0,036
Diabetes mellitus	1,1 [0,5-2,4]	0,782	1,9 [0,8-4,4]	0,137
Rheumatoide Erkrankung	1,4 [0,5-3,6]	0,506	*	0,377°
Anämie	2,3 [1,2-4,2]	0,008	4,8 [2,3-10,0]	<0,001

*OR nicht berechenbar, °mit exaktem Test nach Fisher berechnet

IV. Klinische Präsentation

Die univariable Regressionsanalyse der klinischen Präsentation und klinischen Zeichen (s. Tabelle Nr. 28, S. 44) ergab viele Risikofaktoren zum Erreichen des Endpunktes für Männer und Frauen.

Ein Beginn der Symptomatik der Lungenembolie innerhalb von 24 Stunden vor Aufnahme ins Krankenhaus war bei beiden Geschlechtern mit einem verringerten Risiko, den kombinierten Endpunkt zu erreichen, verbunden als eine längere anhaltende Symptombdauer. Thorakale Schmerzen verringerten ebenfalls das Risiko.

Die folgenden Einflussfaktoren waren sowohl für Männer als auch für Frauen mit einer signifikanten Risikoveränderung verbunden: eine Synkope, ein kardiogener Schock, eine hohe Herzfrequenz und eine Hypoxie erhöhten bei beiden Geschlechtern das Risiko eines ungünstigen Verlaufs. Je höher der systolische Blutdruck bei Aufnahme war, desto geringer war das Risiko. Eine akute Rechtsherzbelastung und ein neu aufgetretener Rechtsschenkelblock im EKG erhöhten im Sinne einer rechtsventrikulären Dysfunktion das Risiko. Eine Ejektionsfraktion unter 55% in der Echokardiographie erhöhte für beide Geschlechter das Risiko, den kombinierten Endpunkt zu erreichen.

Das Vorhandensein von Dyspnoe bei Männern halbierte das Risiko, den kombinierten Endpunkt zu erreichen. Eine Atemfrequenz von über 30 Atemzügen pro Minuten erhöhte das Risiko für Frauen um das Siebenfache, den kombinierten Endpunkt zu erreichen. Eine verändertes RV/LV-Verhältnis in der Echokardiographie als Zeichen einer Rechtsherzbelastung, ein S_IQ_{III}-Typ und T-Negativierungen im Elektrokardiogramm erhöhten das Risiko nur bei Frauen.

Tabelle 28: Univariable logistische Regression der Symptome und klinischen Parameter bei Frauen und Männern des Gesamtkollektivs bezogen auf den kombinierten Endpunkt

klinische Präsentation	Frauen		Männer	
	OR; KI []	p-Wert	OR; KI []	p-Wert
Symptombeginn < 24h	0,1 [0,1-0,3]	<0,001	0,3 [0,1-0,6]	0,002
Dyspnoe	1,5 [0,5-4,4]	0,477	0,5 [0,2-1,0]	0,049
Thorakale Schmerzen	0,4 [0,2-0,7]	0,002	0,4 [0,2-0,8]	0,008
Hämoptysen	1,1 [0,1-9,6]	0,937	*	0,227°
Beinschwellung	1,0 [0,5-2,1]	0,975	0,3 [0,1-1,1]	0,061
Beinschmerzen	0,9 [0,4-2,1]	0,834	0,8 [0,3-2,3]	0,729
Synkope	9,5 [4,9-18,4]	<0,001	4,3 [2,1-8,9]	<0,001
Kardiogener Schock	50,2 [20,4-123,5]	<0,001	45,1 [16,7-122,1]	<0,001
Herzfrequenz ≥ 100	2,8 [1,5-5,4]	0,002	2,9 [1,4-6,1]	0,006
Systolischer Blutdruck	0,96 [0,95-0,97]	<0,001	0,96 [0,94-0,98]	<0,001
Atemfrequenz > 30/min	7,2 [1,9-27,9]	<0,001	*	1,000°
Hypoxie	4,0 [2,1-7,6]	<0,001	4,9 [2,3-10,7]	<0,001
Akute Rechtsherzbelastung	15,7 [4,7-52,6]	<0,001	3,0 [1,2-7,1]	0,014
RV > LV	11,0 [4,0-29,8]	<0,001	2,3 [0,9-5,9]	0,091
Ejektionsfraktion < 55%	2,8 [1,2-6,5]	0,015	3,2 [1,2-8,4]	0,020
Rechtsschenkelblock	4,2 [2,1-8,1]	0,002	3,7 [1,8-7,7]	0,001
SiQ _{III} -Typ	2,4 [1,3-4,5]	0,008	1,7 [0,8-3,4]	0,178
T-Negativierung	2,0 [1,0-3,8]	0,038	0,9 [0,4-2,1]	0,810

*OR nicht berechenbar, °mit exaktem Test nach Fisher berechnet

V. Verlauf

Der Krankheitsverlauf (s. Tabelle Nr. 29, S. 45) wurde bei beiden Geschlechtern durch das Eintreten von schweren Blutungen bestimmt. Diese erhöhten das Risiko, den kombinierten Endpunkt zu erreichen bei Frauen mit einem Odds Ratio von 10,6 (KI: 14,8-23,3; $p < 0,001$) und bei Männern mit einem Odds Ratio von 23,8 (KI: 4,7-119,9; $p < 0,001$). Die Notwendigkeit einer Thrombolyse erhöhte ebenfalls bei beiden Geschlechtern das Risiko, den kombinierten Endpunkt zu erreichen. Ein Lungenembolierезidiv im Krankheitsverlauf erhöhte das Risiko bei Männern, den kombinierten Endpunkt zu erreichen.

Tabelle 29: Univariable logistische Regression der Verlaufskomplikationen bei Frauen und Männern des Gesamtkollektivs bezogen auf den kombinierten Endpunkt

Verlauf	Frauen		Männer	
	OR; KI []	p-Wert	OR; KI []	p-Wert
Lungenembolierezidiv	2,7 [0,2-29,8]	0,430	12,4 [2,2-70,4]	0,004
Schwere Blutung	10,6 [14,8-23,3]	<0,001	23,8 [4,7-119,9]	<0,001
Systemische Thrombolyse	10,2 [5,0-20,7]	<0,001	12,9 [4,1-41,2]	<0,001

VI. Laborparameter zum Zeitpunkt der Aufnahme

Erhöhtes H-FABP steigerte für beide Geschlechter das Risiko, den kombinierten Endpunkt zu erreichen. Erhöhte Troponine, sowohl kardiales Troponin T als auch hochsensitives Troponin T sowie erhöhtes NT-proBNP erhöhten für Frauen das Risiko, den kombinierten Endpunkt zu erreichen (s. Tabelle Nr. 30).

Tabelle 30: Univariable logistische Regression der Laborparameter bei Frauen und Männern des Gesamtkollektivs bezogen auf den kombinierten Endpunkt

Laborparameter zum Zeitpunkt der Aufnahme	Frauen (51 (16,0%))		Männer (38 (15,1%))	
	OR; KI []	p-Wert	OR; KI []	p-Wert
hsTnT \geq 14	6,5 [1,9-22,1]	0,003	3,4 [1,0-11,9]	0,058
hsTnT \geq 14 pg/ml bzw. cTnT \geq 0,03 ng/ml	4,8 [2,0-11,9]	0,001	2,6 [0,9-7,3]	0,065
H-FABP \geq 6 ng/ml	10,8 [4,7-24,8]	<0,001	4,6 [1,8-11,6]	0,001
NT-proBNP \geq 600 pg/ml	3,3 [1,4-7,4]	0,005	1,5 [0,6-3,4]	0,370

3.3 Deskriptive Analyse des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs

Patienten, die durch ihre Lungenembolie einen kardiogenen Schock im Sinne eines Blutdruckabfalls unter entweder 90 mmHg oder eines Blutdruckabfalls von mehr als 40 mmHg über eine Zeitspanne von mindestens 15 Minuten erleiden, werden als Hochrisikopatienten bezeichnet. Da die Symptomatik dieser Patienten vom Schockzustand dominiert wird, könnte dieses Patientenkollektiv die bisherigen Analysen verzerren. In der univariablen logistischen Regression des Gesamtpatientenkollektivs erhöhte der kardiogene Schock stets das Risiko einen der Endpunkte zu erreichen. Um hier eine Verzerrung durch die schwerstkranken Patienten zu vermeiden, wurden die Analysen ein weiteres Mal an einem neu sortierten Patientenkollektiv durchgeführt. Für dieses Kollektiv wurden alle Patienten im kardiogenen Schock, also Hochrisikopatienten nach ESC Einteilung, und Patienten, die prähospital reanimiert wurden, aussortiert. Übrig blieben 501 Patienten.

Von den 501 Nicht-Hochrisikopatienten waren 280 (55,9%) weiblich und 221 (44,1%) männlich. Frauen waren bei der Diagnose der Lungenembolie 3 Jahre älter als Männer mit einem medianen Alter von 71 (55-79) für Frauen und 68 (53-75) für Männer ($p=0,017$). Die mediane Aufenthaltsdauer im Krankenhaus unterschied sich nicht signifikant zwischen den Geschlechtern. 2,8% aller Patienten sind während des Krankenhausaufenthalts verstorben. Den primären Endpunkt erreichten 14 (2,8%) Patienten, davon 8 (2,9%) Frauen und 6 (2,7%) Männer. Den kombinierten Endpunkt erreichten 35 (7,0%) Patienten, davon 20 (7,1%) Frauen und 15 (6,8%) Männer (s. Tabelle Nr. 31, S. 47). Männer und Frauen unterschieden sich nicht in der Schwere der Lungenembolie gemessen an der Einteilung nach den ESC Kriterien oder nach der sPESI Klasse (s. Tabelle Nr. 32, S. 47).

Tabelle 31: Basisdaten des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs: Frauen und Männer im Vergleich

Parameter	Gesamt (n=501)	Weiblich (n=280; 55,9%)	Männlich (n=221; 44,1%)	p-Wert
Alter	69 (54-77)	71 (55-79)	68 (53-75)	0,017
BMI (kg/m ²)	27,4 (24,2-30,9) n=497	27,3 (23,5-31,6) n=275	27,5 (25,0-30,1) n=216	0,468
Dauer der Hospitalisierung (d)	10 (7-15)	11 (7-15)	10 (7-14)	0,118
Primärer Endpunkt	2,8% (14)	2,9% (8)	2,7% (6)	1,000
Kombinierter Endpunkt	7,0% (35)	7,1% (20)	6,8% (15)	1,000

Tabelle 32: Einteilung der Schweregrade der Lungenembolien des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs: Frauen und Männer im Vergleich

Schwere der Lungenembolie	Gesamt (n=501)	Weiblich (n=280; 55,9%)	Männlich (n=221; 44,1%)	p-Wert
ESC Risikoklassifikation				
intermediär	65,8% (329)	69,2% (193)	61,5% (136)	0,087
niedrig	34,2% (171/500)	30,8% (86/279)	38,5% (85)	
sPESI				
niedriges Risiko (<1)	31,9% (159)	29,5% (82)	34,8% (77)	0,210
hohes Risiko (≥1)	68,1% (340/499)	70,5% (196/278)	65,2% (144)	

3.3.1 Risikofaktoren

Die männlichen Patienten des Nicht-Hochrisikokollektivs waren häufiger Raucher als die weiblichen Patientinnen. Bei Frauen waren eine vorangegangene Operation und ein zentralvenöser Katheter als Risikofaktoren signifikant häufiger vorhanden als bei Männern. Der Anteil an unprovzierten Lungenembolien war bei Männern signifikant größer als bei Frauen. Es gab keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen in der Häufigkeit einer Thrombose oder Lungenembolie in der Vorgeschichte (s. Abbildung Nr. 8 und Tabelle Nr. 33, S. 48).

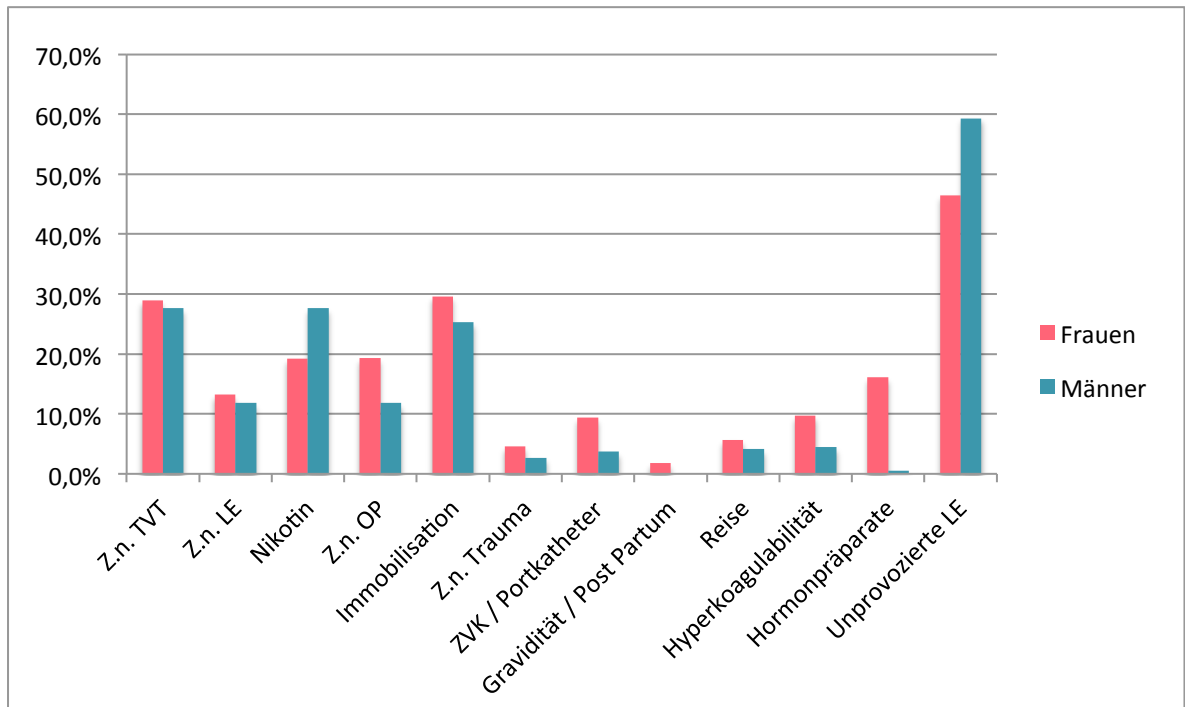


Abbildung 8: Graphische Darstellung der Häufigkeit der Risikofaktoren für eine Lungenembolie im Nicht-Hochrisikokollektiv, Frauen und Männer im Vergleich

Tabelle 33: Häufigkeiten der Risikofaktoren des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs: Frauen und Männer im Vergleich

Risikofaktoren	Gesamt (n=501)	Weiblich (n=280; 55,9%)	Männlich (n=221; 44,1%)	p-Wert
Z.n. TVT	28,3% (142)	28,9% (81)	27,6% (61)	0,765
Z.n. LE	12,6% (63)	13,2% (37)	11,8% (26)	0,685
Nikotin	23,0% (112/488)	19,2% (52/271)	27,6% (60/217)	0,030
Z.n. OP	16,0% (80)	19,3% (54)	11,8% (26)	0,027
Immobilisation	27,7% (139)	29,6% (83)	25,3% (56)	0,315
Z.n. Trauma	3,8% (19)	4,6% (13)	2,7% (6)	0,348
ZVK / Portkatheter	6,9% (34/492)	9,4% (26/277)	3,7% (8/215)	0,019
Gravidität	0,2% (1)	0,4% (1)	0	---
Post partum	0,8% (4)	1,4%(4)	0	---
Reise	5,0% (25)	5,7% (16)	4,1% (9)	0,536
Hyperkoagulabilität	2,4% (12)	9,7% (2)	4,5% (10)	0,007
Hormonpräparate	9,2% (46)	16,1% (45)	0,5% (1)*	<0,001
Unprovozierte LE	52,1% (261)	46,4% (130)	59,3% (131)	0,005

* im Rahmen einer Tumorthherapie

3.3.2 Komorbiditäten

Die Komorbiditäten waren beim Nicht-Hochrisikokollektiv ähnlich verteilt wie beim Gesamtkollektiv (s. Abbildung Nr. 9 und Tabelle Nr. 34, S. 50): Männer litten häufiger an einer malignen Erkrankung, koronarer Herzkrankheit und einer Anämie. Es ließ sich kein signifikanter Geschlechtsunterschied in der Häufigkeit der Niereninsuffizienz feststellen, was beim Gesamtkollektiv der Fall war. Chronische Herzinsuffizienz, Lungenerkrankungen, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und rheumatoide Erkrankungen kamen bei Männern und Frauen etwa gleich häufig vor.

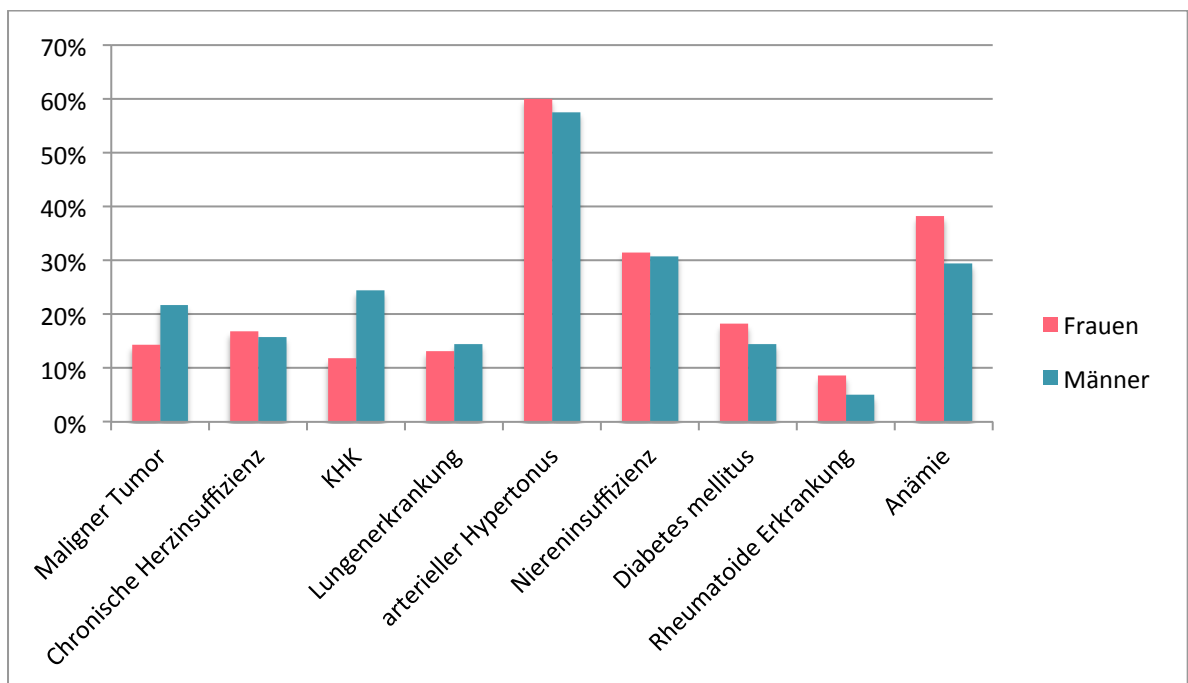


Abbildung 9: Graphische Darstellung der Häufigkeit der Komorbiditäten der Patienten des Nicht-Hochrisikokollektivs, Frauen und Männer im Vergleich

Tabelle 34: Häufigkeiten der Komorbiditäten des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs: Frauen und Männer im Vergleich

Komorbiditäten	Gesamt (n=501)	Weiblich (n=280; 55,9%)	Männlich (n=221; 44,1%)	p-Wert
Maligner Tumor	17,6% (88)	14,3% (40)	21,7% (48)	0,033
Chronische Herzinsuffizienz	16,4% (82)	16,8% (47)	15,8% (35)	0,809
KHK	17,4% (87)	11,8% (33)	24,4% (54)	<0,001
Lungenerkrankung	13,8% (69)	13,2% (37)	14,5% (32)	0,697
Arterieller Hypertonus	58,9% (295)	60,0% (168)	57,5% (127)	0,584
Niereninsuffizienz	31,2% (144/461)	31,5% (82/260)	30,8% (62/201)	0,919
Diabetes mellitus	16,6% (83)	18,2% (51)	14,5% (32)	0,278
Rheumatoide Erkrankung	7,0% (35/500)	8,6% (24)	5,0% (11/220)	0,157
Anämie	34,3% (172)	38,2% (107)	29,4% (65)	0,047

3.3.3 Symptomatik der Lungenembolie

Unterschiede in der Symptomatik (s. Abbildung Nr. 10 und Tabelle Nr. 35, S. 51) gab es nur bei den Hämoptysen. Diese traten gehäuft bei Männern auf. Im Vergleich mit den Analysen des Gesamtkollektivs fällt auf, dass die Angabe von Hämoptysen nur von Patienten aus dem Nicht-Hochrisikokollektiv kam. Dyspnoe wurde etwas häufiger von Frauen angegeben, thorakale Schmerzen hingegen von Männern. Die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant.

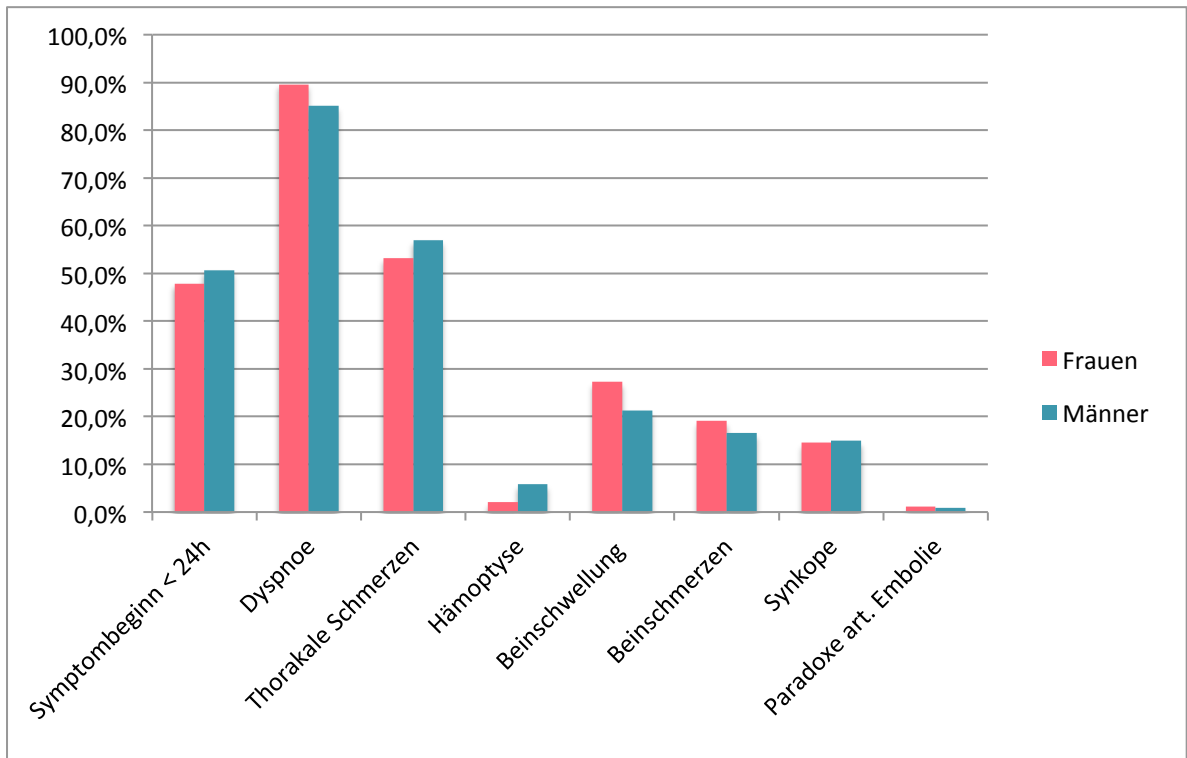


Abbildung 10: Graphische Darstellung der Häufigkeit der Symptome einer akuten Lungenembolie der Patienten des Nicht-Hochrisikokollektivs, Frauen und Männer im Vergleich

Tabelle 35: Analyse der Symptomatik des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs: Frauen und Männer im Vergleich

Symptomatik	Gesamt (n=501)	Weiblich (n=280; 55,9%)	Männlich (n=221; 44,1%)	p-Wert
Symptombeginn < 24h	49,1% (246)	47,9% (134)	50,7% (112)	0,589
Dyspnoe	87,6% (438/500)	89,6% (250/279)	85,1% (188)	0,135
Thorakale Schmerzen	55,0% (275/500)	53,2% (149/279)	57,0% (126)	0,469
Hämoptyse	3,8% (19)	2,1% (6)	5,9% (13)	0,035
Beinschwellung	24,6% (120/487)	27,3% (74/271)	21,3% (46/216)	0,139
Beinschmerzen	17,9% (84/468)	19,1% (49/257)	16,6% (35/211)	0,546
Synkope	14,8% (74)	14,6% (41)	14,9% (33)	1,000
Paradoxe art. Embolie	1,0% (5)	1,1% (3)	0,9% (2)	1,000

3.3.4 Klinische Zeichen der Lungenembolie

Signifikante Unterschiede bei den klinischen Zeichen (s. Tabelle Nr. 36, S. 52) waren nur bei der erhöhten Herzfrequenz und Hypoxie vorhanden, die jeweils häufiger bei Frauen auftraten.

Eine akute Rechtsherzbelastung trat etwas häufiger bei Frauen auf (Frauen 51,4%, Männer 40,3%), erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (p=0,058).

Rechtsherzbelastungszeichen im EKG traten im Nicht-Hochrisikokollektiv bei Männern und Frauen ähnlich häufig auf.

Tabelle 36: Analyse der klinischen Parameter des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs: Frauen und Männer im Vergleich

Klinische Zeichen	Gesamt (n=501)	Weiblich (n=280; 55,9%)	Männlich (n=221; 44,1%)	p-Wert
Puls \geq 100/min	36,1% (179/496)	47,9% (134/276)	29,5% (65/220)	0,008
RR _{sys} (mmHg)	130 (120-145) <i>n=495</i>	130 (120-150) <i>n= 276</i>	130 (115-140) <i>n=219</i>	0,368
AF > 30/min	4,9% (9/185)	6,4% (7/109)	2,6% (2/76)	0,312
Hypoxie	27,8% (121/435)	31,7% (79/249)	22,6% (42/186)	0,040
Echokardiographie				
Akute RHB	46,5% (153/329)	51,4% (95/185)	40,3% (58/144)	0,058
RV > LV	37% (108/292)	38,9% (63/162)	34,6% (45/130)	0,467
EF < 55%	26,3% (73/278)	25,2% (40/159)	27,7% (33/119)	0,680
EKG				
S _I Q _{III} -Typ	32,3% (152/471)	32,8% (86/262)	31,6% (66/209)	0,843
T-Negativierung	28,0% (132/471)	30,9% (81/262)	24,4% (51/209)	0,123
Rechtsschenkelblock	21,1% (99/469)	19,5% (51/261)	23,1% (48/208)	0,364

3.3.5 Verlauf

Wie auch beim Gesamtkollektiv gab es nur wenige Geschlechtsunterschiede im Verlauf (s. Tabelle Nr. 37, S. 53). Bei Frauen traten signifikant häufiger schwere Blutungen auf als bei Männern. Bei Frauen wurde signifikant häufiger eine Thrombolyse initiiert (s. Tabelle Nr. 38, S. 53). Es gab keinen signifikanten Geschlechtsunterschied im 30-Tages-Outcome.

Tabelle 37: Verlauf der akuten Lungenembolie des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs: Frauen und Männer im Vergleich

Komplikationen	Gesamt (n=501)	Weiblich (n=280; 55,9%)	Männlich (n=221; 44,1%)	p-Wert
Lungenembolierезидив	1,2% (6)	0,7% (2)	1,8% (4)	0,413
Schwere Blutung	4,6% (23)	6,4% (18)	2,3% (5)	0,020
Katecholamingabe	4,8% (24)	4,6% (13)	5,0% (11)	1,000
Intubation	4,8% (24)	4,6% (13)	5,0% (11)	1,000
Reanimation	1,8% (9)	1,4% (4)	2,3% (5)	0,517
Primärer Endpunkt (Tod)	2,8% (14)	2,9% (8)	2,7% (6)	1,000
LE-assoziiertes Tod	1,6% (8)	2,1% (6)	0,9% (2)	0,476
Kombinierter Endpunkt	7,0% (35)	7,1% (20)	6,8% (15)	1,000

Tabelle 38: Therapie der akuten Lungenembolie des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs: Frauen und Männer im Vergleich

Therapie	Gesamt (n=501)	Weiblich (n=280; 55,9%)	Männlich (n=221; 44,1%)	p-Wert
Thrombolyse	7,1% (33)	9,9% (26)	3,2% (7)	0,011
Einschluss PEITHO	6,8% (34)	6,1% (17)	7,7% (17)	0,481
Therapeutische Antikoagulation bei Entlassung:	90,4% (453)	90,0% (252)	91,0% (201)	0,904

3.3.6 Laborparameter zum Zeitpunkt der Aufnahme

Bei Betrachtung der Laborparameter (s. Tabelle Nr. 39, S. 54) der akuten Lungenembolie der Nicht-Hochrisikopatienten fiel auf, dass der mediane NT-pro BNP-Wert bei Frauen höher ist als bei Männern. Auch stieg dieser Wert häufiger bei Frauen über 600 pg/ml an. Die übrigen Laborparameter zeigten keine Geschlechtsunterschiede.

Tabelle 39: Laborparameter bei akuter Lungenembolie des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs: Frauen und Männer im Vergleich

Laborparameter (Aufnahme)	Gesamt (n=501)	Weiblich (n=280; 55,9%)	Männlich (n=221; 44,1%)	p-Wert
hsTnT (pg/ml)	27,18 (9,39-67,78) <i>n=358</i>	29,56 (8,83-72,99) <i>n=194</i>	26,09 (9,56-65,17) <i>n=164</i>	0,731
hsTnT ≥ 14 pg/ml	64,8% (232/358)	63,9% (124/194)	65,9% (108/164)	0,740
hsTnT ≥ 14 pg/ml bzw. cTnT ≥ 0,03 ng/ml	60,0% (249/415)	57,9% (135/233)	78,6% (114/182)	0,364
H-FABP (ng/ml)	3,24 (1,30-5,47) <i>n=341</i>	3,40 (1,34-5,84) <i>n=193</i>	3,00 (1,28-5,02) <i>n=148</i>	0,250
H-FABP ≥ 6 ng/ml	22,3% (76/341)	24,4% (47/193)	19,6% (29/148)	0,358
NT-proBNP (pg/ml)	838,0 (171,5-2773,5) <i>n=389</i>	1093,0 (192,45-4078,50) <i>n=217</i>	478,00 (112,58-2196,00) <i>n=172</i>	0,002
NT-proBNP ≥ 600 pg/ml	54,8% (213/389)	59,9% (130/217)	48,3% (83/172)	0,024

3.3.7 6-Monats-Follow-Up

Im klinischen Follow-Up wurden 164 (3,7%) Patienten der Nicht-Hochrisikokohorte klinisch untersucht. Ein Lungenembolierезidiv wurde bei 3 Patienten entdeckt. Eine CTEPH infolge einer Lungenembolie entwickelten 5 der im Follow-Up untersuchten Nicht-Hochrisikopatienten (s. Tabelle Nr. 40).

Tabelle 40: Krankheitsverlauf des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs im 6-Monats-Follow-Up: Frauen und Männer im Vergleich

6-Monats-Follow-Up	Gesamt (n=164)	Weiblich (n=74; 45,1%)	Männlich (n=90; 54,9%)	p-Wert
Lungenembolierезidiv	1,8% (3)	1,4% (1)	2,2% (2)	1,000
TVT-Reзidiv	0,2% (1/163)	1,4% (1/73)	0% (0/90)	
CTEPH	3,3% (5/150)	2,9% (2/68)	3,7% (3/82)	1,000

In der klinischen Untersuchung und in der Symptomatik (s. Tabelle Nr. 41, S. 55) zeigten sich keine Geschlechtsunterschiede zwischen Männern und Frauen. Echokardiographisch war die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei Männern signifikant häufiger eingeschränkt. Im EKG und in den Laborparametern zeigten sich keine signifikanten Geschlechtsunterschiede.

Tabelle 41: Klinische Präsentation und Untersuchungsergebnisse im 6-Monats-Follow-Up des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs: Frauen und Männer im Vergleich

6-Monats-Follow-Up	Gesamt (n=501)	Weiblich (n=280; 55,9%)	Männlich (n=221; 44,1%)	p-Wert
Dyspnoe	40,1% (63/157)	41,4% (29/70)	39,1% (24/87)	0,870
Thorakale Schmerzen	3,8% (19/92)	13,6% (6/44)	27,1% (13/48)	0,129
HF \geq 100/min	2,0% (3/149)	1,5% (1/68)	2,5% (2/81)	1,000
Echokardiographie				
RV > LV	1,4% (2/143)	3,1% (2/64)	0% (0/79)	0,199
PAPsys (mmHg)	29 (24-36) <i>n=99</i>	29 (21,25-40) <i>n=44</i>	29 (24-35) <i>n=81</i>	0,711
EF < 55%	14,1% (21/149)	6,1% (4/66)	20,5% (17/83)	0,016
EKG				
Rechtsschenkelblock	15,4% (23/149)	20,6% (14/68)	11,1% (9/81)	0,119
S _I Q _{III} -Typ	6,2% (9/146)	6,0% (4/67)	6,3% (5/79)	1,000
T-Negativierung	6,8% (10/146)	9,0% (6/67)	5,1% (4/79)	0,513
Laborwerte				
hsTnT \geq 14 pg/ml	24,0% (29/121)	14,8% (8/54)	31,3% (21/67)	0,053
NT-proBNP \geq 600 pg/ml	9,8% (12/122)	3,6% (2/55)	14,9% (10/67)	0,063
NT-proBNP (pg/ml)	141,2 (53,9-297,7) <i>n=122</i>	176,5 (88,4-297,4) <i>n=55</i>	108,2 (41,5-298,5) <i>n=67</i>	0,078

3.3.8 Langzeit-Follow-Up

Im Langzeit-Follow-Up (s. Tabelle Nr. 42) zeigten sich in der Analyse des Nicht-Hochrisikokollektivs keine Geschlechtsunterschiede bezüglich des Langzeitüberlebens. Abbildung Nr. 11 (S.56) zeigt die Überlebensrate in Abhängigkeit von der Überlebenszeit von Männern und Frauen in Form einer Kaplan-Meier-Kurve.

Tabelle 42: Follow-Up des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs: Frauen und Männer im Vergleich

Follow-Up	Gesamt (n=501)	Weiblich (n=280; 55,9%)	Männlich (n=221; 44,1%)	p-Wert
Langzeitüberleben (d)	532 (263-1671) <i>n=467</i>	527 (254-1668) <i>n=260</i>	582 (270-1674) <i>n=207</i>	0,647
Verstorben (im Langzeit- Follow-Up)	20,7% (97/469)	22,7% (59/260)	18,2% (38/209)	0,252

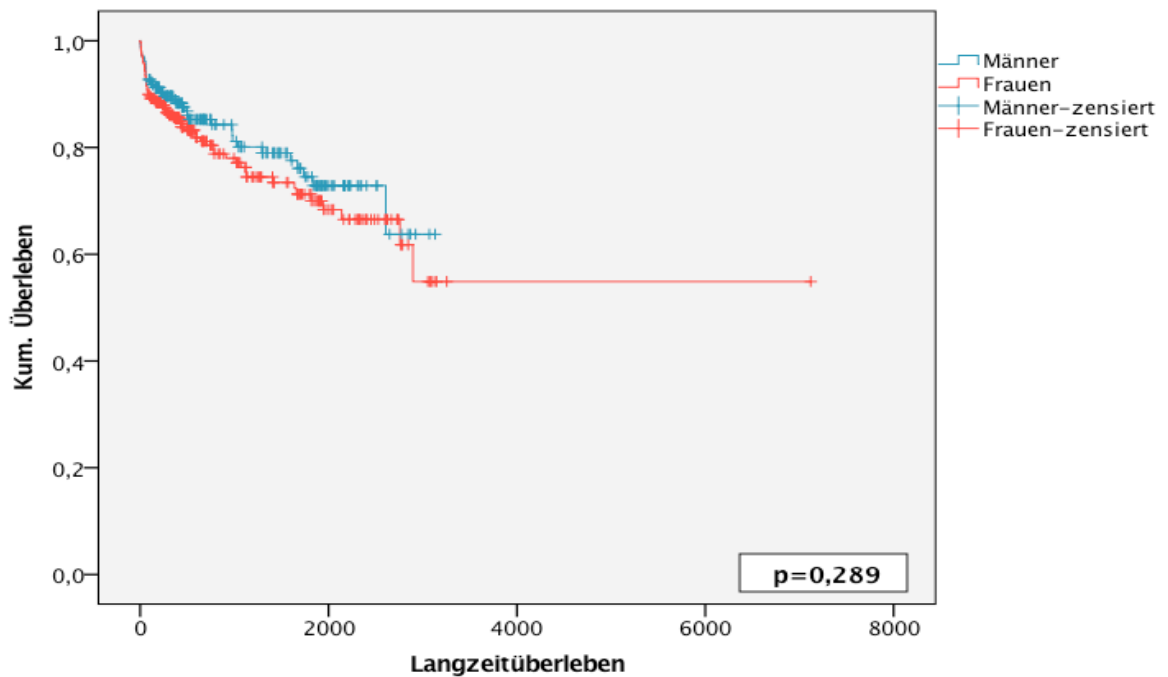


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Überlebensrate von Männern und Frauen des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs in Abhängigkeit von der Überlebenszeit (in Tagen), Vergleich der Überlebenszeit mit dem Log-Rank-Test

3.4 Analyse der Einflussfaktoren auf den Verlauf des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs

In der Regressionsanalyse des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs zeigten sich ähnliche Faktoren als signifikante Einflussfaktoren auf das Erreichen der Endpunkte wie auch im Gesamtkollektiv.

Aus dem Nicht-Hochrisikokollektiv erreichten 8 (2,9%) der Frauen und 6 (2,7%) der Männer den primären Endpunkt, das Versterben innerhalb von 30 Tagen. Die Einteilung in verschiedene Risikoklassen nach ESC und SPESI, die Analyse der Risikofaktoren sowie der Komorbiditäten zeigte keine signifikante Risikoerhöhung bezüglich des Erreichens des primären Endpunktes, sowohl für Frauen als auch für Männer. Die Analyse der klinischen Präsentation ergab eine signifikante Risikoerhöhung für Frauen, bei Vorhandensein von einer erhöhten Atemfrequenz (OR 9,8; KI 1,4-66,9; $p=0,020$), einer Hypoxie (OR 16,4; KI 2,0-136,0; $p=0,009$) sowie

Zeichen einer akuten Rechtsherzbelastung (OR nicht berechenbar, $p=0,014$ nach exaktem Test nach Fisher) und einem Rechtsschenkelblock (OR 4,8; KI 1,1-18,2; $p=0,042$), den primären Endpunkt zu erreichen. Bei den männlichen Patienten hingegen war nur die Hypoxie mit einer Risikoerhöhung, den primären Endpunkt zu erreichen, verbunden (OR 7,5; KI 1,3-42,4; $p=0,023$). Intensivmedizinische Maßnahmen wie Intubation (Frauen: OR 29,2; KI 6,3-135,9; $p<0,001$ / Männer: OR 25,9; KI 4,5-148,8; $p<0,001$), Katecholamintherapie (Frauen: OR 15,72; KI 3,3-75,1; $p=0,001$ / Männer: OR 25,9; KI 4,50-148,8; $p<0,001$) und Reanimation (Frauen: OR 12,8; KI 1,2-139,0; $p=0,036$ / Männer: OR 106,5; KI 12,8-888,4; $p<0,001$) waren wie auch im Gesamtkollektiv für beide Geschlechter mit einem erhöhten Risiko verbunden, den primären Endpunkt zu erreichen. Ein Lungenembolierезидив erhöhte nur bei Männern signifikant das Risiko, den Endpunkt zu erreichen (OR 53,3; KI 5,9-478,4; $p<0,001$). Erhöhte Laborparameter als Zeichen einer rechtsventrikulären Belastung waren nur bei Frauen mit einem erhöhten Risiko verbunden, den primären Endpunkt zu erreichen – ein h-FABP ≥ 6 ng/ml mit einem OR von 8,6 (KI 1,6-45,8; $p=0,012$). Das NT-proBNP ≥ 600 pg/ml war in der Berechnung mit dem exakten Test nach Fisher signifikant mit einer Risikoerhöhung, den primären Endpunkt zu erreichen, verbunden ($p=0,043$).

Der kombinierte Endpunkt (die Notwendigkeit der Intubation, Katecholamintherapie, Reanimation oder das Eintreten des Todes innerhalb von 30 Tagen) wurde von 7,1% der Frauen und 6,8% der Männer des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs erreicht. Ein sPESI mit einer Punktzahl über 0 war bei beiden Geschlechtern mit einem erhöhten Risiko verbunden, den kombinierten Endpunkt zu erreichen (Frauen: OR nicht berechenbar, $p=0,001$ mit exaktem Test nach Fisher berechnet / Männer: OR 8,2; KI 1,1-63,5; $p=0,004$). Die Regressionsanalyse der Risikofaktoren erreichte in keinem der untersuchten Faktoren eine statistische Signifikanz. Von den untersuchten Komorbiditäten waren ein arterieller Hypertonus (OR 6,6; KI 1,5-29,0; $p=0,013$), eine Niereninsuffizienz (OR 2,9; KI 1,1-7,4; $p=0,025$) und eine Anämie (OR 2,6; KI 1,0-6,6; $p=0,043$) signifikant mit einem erhöhten Risiko für Frauen, den kombinierten Endpunkt zu erreichen, verbunden. Eine Herzfrequenz über 100 Schläge pro Minute (Frauen: OR 6,0; KI 1,9-18,6; $p=0,002$ / Männer: OR 3,5; KI 1,2-10,5; $p=0,026$) und eine Hypoxie (Frauen: OR 3,3; KI 1,3-8,5; $p=0,015$ / Männer: OR 3,8; KI 1,2-12,6; $p=0,027$) erhöhte für beide Geschlechter das Risiko, den

kombinierten Endpunkt zu erreichen. Eine signifikante Risikoerhöhung nur für Frauen, den kombinierten Endpunkt zu erreichen, wurde für das Vorliegen einer Synkope (OR 5,8; KI 2,2-15,2; $p < 0,001$), eine Atemfrequenz von über 30 Atemzügen pro Minute (OR 7,8; KI 1,5-40,2; $p = 0,015$), Zeichen einer Rechtsherzbelastung in der Echokardiographie (OR nicht berechenbar, $p < 0,001$ mit exaktem Test nach Fisher berechnet), einen größeren rechten als linken Ventrikel (OR 10,3 KI 2,2-48,0; $p = 0,003$) und einen neu aufgetretener Rechtsschenkelblock (OR 3,9; KI 1,5-9,9; $p = 0,005$) berechnet. Ein früher Beginn der Symptomatik (OR 0,3; KI 0,1-1,0; $p = 0,041$) und die Angabe von thorakalen Schmerzen (OR 0,4; KI 0,1-0,9; $p = 0,036$) verringerten das Risiko für Frauen, den kombinierten Endpunkt zu erreichen. Ein Lungenembolie-rezidiv im Verlauf erhöhte nur für Männer das Risiko, den Endpunkt zu erreichen (OR 15,7; KI 2,0-120,5; $p = 0,008$). Die Notwendigkeit einer Thrombolyse (Frauen: OR 4,5; KI 1,5-13,7; $p = 0,009$ / Männer: OR 7,8; KI 1,3-46,4; $p = 0,025$) sowie schwere Blutungen (Frauen: OR 15,1; KI 5,1-44,4; $p < 0,001$ / Männer: OR 25,5; KI 3,9-167,4; $p = 0,001$) im Krankheitsverlauf erhöhten signifikant das Risiko sowohl für Männer und Frauen, den kombinierten Endpunkt zu erreichen. Ein H-FABP-Wert über 6 ng/ml (OR 7,6; KI 2,5-23,7; $p < 0,001$) und ein NT-proBNP-Wert über 600 pg/ml (OR 6,0; KI 1,3-26,6; $p = 0,019$) waren für Frauen, wie auch im Gesamtkollektiv, mit einem erhöhten Risiko, den kombinierten Endpunkt zu erreichen, verbunden.

Zusammengefasst zeigt sich, dass eine Hypoxie sowohl im Gesamtkollektiv als auch im Nicht-Hochrisikokollektiv für Frauen und für Männer mit einem erhöhten Risiko verbunden ist, einen der beiden Endpunkte zu erreichen. Zeichen der Rechtsherzbelastung im EKG, in der Echokardiographie und anhand der Laborparameter sind sowohl im Gesamt- als auch im Nicht-Hochrisikokollektiv meist nur für Frauen mit einem signifikant erhöhten Risiko verbunden, einen der beiden Endpunkte zu erreichen.

4 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Analysen ist, herauszufinden, ob, und wenn ja, welche Geschlechtsunterschiede es bei der akuten Lungenembolie gibt. Dafür wurden die Daten des Pulmonary Embolism Registry Göttingen (PERGO) verwendet. Dies ist ein prospektives, fortlaufendes, monozentrisches Register. Aus einem Zeitraum von 10 Jahren und neun Monaten wurden für die aktuelle Untersuchung die Daten von 569 Patienten mit akuter Lungenembolie ausgewertet. In den vorliegenden Analysen wurden alle Schweregrade der Lungenembolie berücksichtigt. Das untersuchte Gesamtkollektiv bestand aus allen Patienten, die entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen wurden. Im Nicht-Hochrisikokollektiv wurden diejenigen ausgeschlossen, die in der Einteilung nach den ESC Leitlinien 2008 (Torbicki et al. 2008) in die Gruppe der Hochrisikopatienten eingestuft wurden. Diese Unterteilung und getrennte Analyse wurde durchgeführt mit dem Ziel, die Patienten, deren Symptomatik nicht vom initialen Schockzustand dominiert wurde, noch einmal auf Geschlechtsunterschiede zu untersuchen. Auch konnte so untersucht werden, ob es Faktoren gibt, die den Verlauf einer vermeintlich leichten Lungenembolie verschlechtern beziehungsweise ein ungünstiges Outcome prognostizieren.

4.1 Geschlechtsunterschiede der Lungenembolie

Hinsichtlich der Häufigkeit der Lungenembolie zeigte sich deutlich, dass in den vorliegenden Analysen sowohl im Gesamtkollektiv als auch im Nicht-Hochrisikokollektiv der Anteil an Frauen, die an einer Lungenembolie erkrankten, größer war als der Männeranteil. Der Anteil der Frauen lag in beiden Gruppen jeweils bei 55,9%. Das deckt sich mit den bisher international durchgeführten Studien: Silverstein et al. registrierten über einen Zeitraum von 25 Jahren 2218 Lungenembolien in Olmsted County, Minnesota, 65% der Patienten waren Frauen (Silverstein et al. 1998). Im International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) waren 55% der insgesamt 2454 Lungenembolie-Patienten weiblich (McHugh et al. 2002). Die Lungenembolie scheint somit eine kardiovaskuläre

Erkrankung zu sein, die überwiegend Frauen betrifft, während allen voran der Myokardinfarkt und, laut einigen Studien auch die periphere arterielle Verschlusskrankheit und der ischämische Schlaganfall, häufiger Männer betrifft (Cheng et al. 2004; Appelros et al. 2009; Berg et al. 2009; Champney et al. 2009; Coppeters et al. 2012; Félix-Redondo et al. 2012; Popa et al. 2013; Duffy et al. 2014). Es zeigten sich eindeutige Unterschiede der Häufigkeit einer Lungenembolie abhängig vom Alter der Patienten: In den Analysen des PERGO lag das mediane Alter des Gesamtkollektivs bei 69 Jahren, Frauen waren mit 71 Jahren im Schnitt 4 Jahre älter als Männer mit 67 Jahren ($p=0,008$). Im Nicht-Hochrisikokollektiv waren die Frauen im median 71 und die Männer 68 Jahre alt ($p=0,017$). Das mittlere Alter lag für Frauen bei 65,2 ($\pm 18,7$) Jahren und für Männer bei 62,9 ($\pm 16,2$) Jahren. Im ICOPER war das Durchschnittsalter bei Eintreten der Lungenembolie bei Frauen 63,5 ($\pm 17,4$) Jahre und bei Männern 60,7 ($\pm 15,5$) Jahre ($p<0,001$) (McHugh et al. 2002) und lag damit etwas unter dem Durchschnittsalter der Patienten des PERGO. Im Gegensatz dazu ergaben die Auswertungen des PIOPED ein medianes Alter von 55 (± 22) Jahren für Frauen und 57 (± 20) Jahren für Männer (Quinn et al. 1992). Bei anderen kardiovaskulären Erkrankungen sind Frauen im Durchschnitt älter, beispielsweise beim Myokardinfarkt und beim Schlaganfall (Goldberg et al. 1993; Carlo et al. 2003).

Circa 20% der Patienten des PERGO waren jünger, knapp 80% der Patienten älter als 50 Jahre. Dies galt sowohl für die Männer- als auch für die Frauenkohorte. Von den Patienten unter 50 Jahre waren 40% männlich und 60% weiblich. Von den Patienten 50 Jahre und älter waren 45,2% männlich und 54,8% weiblich, das heißt in beiden überwogen die Frauen. Im Gegensatz hierzu wurde in den Analysen von Stein et al. unter allen hospitalisierten Patienten eine vergleichbare Inzidenz von Lungenembolien bei Männern und Frauen unter 50, in der Altersgruppe der über 49-Jährigen aber bei Frauen eine höhere Inzidenz als bei Männern beobachtet (Stein et al. 1999). 8,2% der Frauen des PERGO waren unter 30 Jahre, im Gegensatz zu nur 5,6% der Männer. Dieser Unterschied könnte möglicherweise auf dem Einfluss von zugeführten Östrogenen beruhen: Von den Frauen unter 30 Jahre nahmen 85% orale Kontrazeptiva ein.

Die Analyse der gängigen kardiovaskulären Risikofaktoren der Patienten des PERGO ergab nur in zwei Punkten einen Geschlechtsunterschied: (I) Die Frauen der PERGO-Patienten waren signifikant älter als die Männer und (II) Männer gaben signifikant häufiger Zigarettenkonsum als Frauen an. Es gab keinen Geschlechtsunterschied in der Höhe des BMI und in der Häufigkeit von arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus. In mehreren Studien wurden häufige Risikofaktoren für die Arteriosklerose auf ihre Auswirkung auf die Entstehung venöser Thrombosen untersucht: Die typischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Adipositas, Hypertonus und Zigarettenkonsum erhöhten auch das Thrombose-Risiko (Goldhaber et al. 1997; Hansson et al. 1999; Stein et al. 2005). Diese Risikofaktoren wirken – unter anderem über eine Steigerung der Thrombozytenaktivität – gerinnungsfördernd (Davì et al. 1997). Auch das metabolische Syndrom als bekannter Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse konnte als potentieller Risikofaktor zur Entstehung einer Thrombose eingestuft werden (Ageno et al. 2006).

Bezüglich der Komorbiditäten zeigte sich in Übereinstimmung mit anderen Studien, dass die männlichen Patienten des PERGO signifikant häufiger an einer malignen Erkrankung litten, Frauen hingegen hatten signifikant häufiger eine Niereninsuffizienz und rheumatoide Erkrankung (McHugh et al. 2002; Borrero et al. 2007; Robert-Ebadi et al. 2010).

Die Symptomatik der Patienten des PERGO unterschied sich nur in wenigen Teilen zwischen Männern und Frauen: Frauen berichteten signifikant häufiger als Männer über Dyspnoe, Männer hingegen über Hämoptysen. Die Patienten mit Hämoptysen waren alle Nicht-Hochrisikopatienten. Es berichteten jedoch nur 19 (3,4%) aller Patienten von Hämoptysen, 13 davon waren männlich. 11 der Patienten mit Hämoptysen gaben Zigarettenkonsum an (3 Frauen, 8 Männer). Möglicherweise könnte ein Zusammenhang zwischen Rauchen und dem Auftreten von Hämoptysen bestehen, dieser wurde in der Literatur bisher aber vor Allem im Hinblick auf Lungenkrebs analysiert (Adelman et al. 1985; Hirshberg et al. 1997). Diese Ergebnisse stimmen mit denen der bisher durchgeführten Analysen überein: Dyspnoe wurde signifikant häufiger bei Frauen beobachtet, Brustschmerzen, Hämoptysen und Beinschwellung jedoch häufiger bei Männern (Quinn et al. 1992; McHugh et al. 2002; Robert-Ebadi et al. 2010).

Die Einteilung der Lungenembolien in Schweregrade anhand der ESC Klassifikation (Torbicki et al. 2008) und des sPESI zeigte keine signifikanten Geschlechtsunterschiede. Aber einige klinische Zeichen, die Rückschlüsse auf die Schwere der Lungenembolie zulassen und von daher auch in den verwendeten Scores vorkommen, deuten auf eine schwerere Lungenembolie bei Frauen hin: So war bei Frauen im Gesamt- und im Nicht-Hochrisikokollektiv die Herzfrequenz signifikant häufiger höher als 100/min. In der Echokardiographie war im Gesamtkollektiv bei Frauen signifikant häufiger eine Rechtsherzbelastung zu sehen. Auch im Nicht-Hochrisikokollektiv hatten Frauen häufiger eine Rechtsherzbelastung (Frauen: 51%, Männer 40%), der Unterschied erreichte aber keine statistische Signifikanz ($p=0,058$). Im Nicht-Hochrisikokollektiv wurde bei Frauen häufiger eine Hypoxie nachgewiesen. Im ICOPER wurden ähnliche Ergebnisse erhoben. Dort zeigte sich, dass Frauen eine höhere Herzfrequenz (Frauen: 99,7/min, Männer 97,1/min; $p=0,003$), Atemfrequenz (Frauen: 25,0/min, Männer 24,2/min; $p=0,006$), und einen niedrigeren diastolischen Blutdruck (Frauen: 75,9 mmHg, Männer 78,1 mmHg; $p<0,001$) als Männer hatten (McHugh et al. 2002). In den vorliegenden Analysen trat bei Frauen im EKG häufiger eine T-Negativierung auf, die als Zeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion zu bewerten ist (Klinge 2011). Hinsichtlich der Laborparameter einer rechtsventrikulären Schädigung konnte gezeigt werden, dass Frauen ein signifikant höheres NT-proBNP hatten als Männer, es war in beiden Kollektiven in der Akutphase mehr als doppelt so hoch wie bei den männlichen Patienten. Es wurde in der Literatur beschrieben, dass das NT-proBNP im Median bei Frauen generell etwas höher ist als bei Männern – jedoch nur ca. 1,5-fach höher (Frauen: 22,1 pmol/l; Männer 14,8 pmol/l; $p<0,02$) (Raymond et al. 2003).

Das Geschlecht als analysierter Faktor in der Regressionsanalyse stellte keinen Risikofaktor für das Erreichen einer der beiden Endpunkte dar (primärer Endpunkt $p=0,757$, sekundärer Endpunkt $p=0,770$). Aber die oben genannten Faktoren, die auf eine hämodynamische Beeinträchtigung und rechtsventrikuläre Schädigung hinweisen, waren in der Regressionsanalyse häufig mit einem erhöhten Risiko für Frauen verbunden, einen der beiden Endpunkte zu erreichen. Auch die Tatsache, dass durch die behandelnden Ärzte/Ärztinnen bei Frauen häufiger eine Thrombolyse

durchgeführt wurde, kann ein Hinweis für eine stärkere hämodynamische Beeinträchtigung von Frauen mit einer akuten Lungenembolie sein. Analog dazu kam es bei Frauen in beiden Kollektiven häufiger zu schweren Blutungskomplikationen. Laut den Leitlinien der ESC von 2008 war eine Thrombolyse bei Patienten mit hämodynamischer Instabilität indiziert, die PEITHO Studie hat jedoch gezeigt, dass auch bei Patienten mit intermediärem Risiko eine Thrombolyse einen positiven Einfluss auf das Outcome haben kann (Meyer et al. 2014). Bei den Patienten des PERGO wurde durch die Durchführung einer Thrombolyse möglicherweise eine weitere Verschlechterung des Zustandes verhindert, wodurch das gleiche Outcome von Männern und Frauen erklärt werden kann: Die 30-Tages-Mortalität war sowohl im Gesamtkollektiv (Frauen 7,9%; Männer 7,2%; $p=0,873$) als auch im Nicht-Hochrisikokollektiv (Frauen: 2,9%; Männer: 2,7%; $p=1,000$) bei Männern und Frauen ähnlich. Auch im 6-Monats-Follow-Up gab es bezüglich der im EKG und in der Echokardiographie nachgewiesenen rechtsventrikulären Dysfunktion, die Residualschäden einer Lungenembolie sein können, keine signifikanten Geschlechtsunterschiede.

Die Hauptaussagen, die bezüglich der Geschlechtsunterschiede bei einer akuten Lungenembolie aus diesen Analysen getroffen werden können, sind folgende: Frauen machen den größeren Anteil an Patienten mit akuter Lungenembolie aus und sind im Median älter als Männer. Die Symptome zeigen kaum klinikrelevante Geschlechtsunterschiede. Die Unterschiede zwischen dem Gesamtkollektiv und dem Nicht-Hochrisikopatientenkollektiv sind minimal. Das häufigere Auftreten einer Tachykardie und Zeichen einer Rechtsherzbelastung in der Diagnostik sprechen für eine schwerere Lungenembolie bei Frauen als bei Männern. Infolgedessen wurde möglicherweise bei Frauen häufiger mit einer Thrombolyse interveniert, was das Auftreten von schweren Blutungen zu Folge gehabt haben könnte. In der Kurz- und Langzeitprognose gab es jedoch keine Geschlechtsunterschiede.

4.2 Limitierung

Der große Anteil an idiopathischen Lungenembolien wirft die Frage auf, ob es noch weitere Risikofaktoren gibt, die im PERGO nicht erfasst wurden. Im PERGO wurden alle in den AWMF Leitlinien (2009) genannten Risikofaktoren erfasst, bis auf die venöse Thromboembolie bei Verwandten ersten Grades, stark ausgeprägte Varikosis und das nephrotische Syndrom, was am ehesten in der Sparte <sonstige Erkrankungen>, die in dieser Arbeit nicht untersucht wurde, oder als Ursache einer Niereninsuffizienz zu finden ist. Fraglich ist aber, ob damit die Ursache eines Großteils der idiopathischen Lungenembolien erklärt werden kann. Umweltfaktoren oder schädliche Noxen, wie zum Beispiel früherer Zigarettenkonsum, die in der Vergangenheit Einfluss auf die Gesundheit des Patienten genommen haben könnten, wurden im PERGO nicht erfasst. Da die PERGO-Studienbetreuer nicht in die Diagnostik und Therapie der Lungenembolie eingreifen und das Vorgehen vom behandelnden Arzt abhängt, ist die Vollständigkeit der diagnostischen Parameter nicht in allen Fällen gegeben. Des Weiteren ist das Universitätsklinikum Göttingen ein Akutkrankenhaus, möglicherweise wurden eher schwere Fälle einer akuten Lungenembolie eingewiesen, während leichtere Fälle in peripheren Krankenhäusern versorgt wurden.

4.3 Beurteilung und Ausblick

Die Unterschiede in der Altersverteilung der Lungenembolie zwischen Männern und Frauen sollten zu einer Sensibilisierung führen, damit in den häufig betroffenen Altersgruppen im klinischen Alltag an die mögliche Diagnose einer Lungenembolie gedacht und entsprechende Diagnostik eingeleitet wird. Möglicherweise könnte ein Score, ähnlich dem CHA₂DS₂-VASc-Score beim Vorhofflimmern, in dem das weibliche Geschlecht ab einem bestimmten Alter und die Einnahme von Hormonpräparaten als Risikofaktor mit einberechnet werden, hilfreich sein, um Lungenembolien zu entdecken. Die wenigen Unterschiede in der Symptomatik der Lungenembolie lassen leider keine Konsequenzen für die Diagnostik erkennen. Obwohl es keine Geschlechtsunterschiede in der Einteilung der Lungenembolien in hohes, intermediäres und niedriges Risiko gab, schienen die Frauen Anzeichen für eine

schwerere Lungenembolie zu gehabt haben, und es wurde häufiger mit einer thrombolytischen Therapie interveniert. Insofern sollte eine erhöhte Herzfrequenz, eine Rechtsherzbelastung in der Echokardiographie, im EKG oder im Labor insbesondere bei Frauen zu einem engmaschigeren Monitoring führen, um rechtzeitig eine Dekompensation zu erkennen beziehungsweise weitergehende Maßnahmen ergreifen zu können.

5 Zusammenfassung

Bei vielen kardiovaskulären Erkrankungen wurden Geschlechtsunterschiede entdeckt. Zwischen ihnen und der Lungenembolie bestehen Gemeinsamkeiten, allerdings sind die bisherigen Erkenntnisse in der Literatur zu Geschlechtsunterschieden der Lungenembolie nicht eindeutig.

Es wurden die Daten des Pulmonary Embolism Registry Göttingen (PERGO) auf Unterschiede zwischen Männern und Frauen untersucht. Es wurde sowohl das Gesamtkollektiv als auch eine Untergruppe, bestehend aus hämodynamisch stabilen Patienten, untersucht. Mit Hilfe des exakten Tests nach Fisher und des Mann-Whitney-U-Tests wurden signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen in der deskriptiven Analyse berechnet. Eine univariable logistische Regression wurde zur Berechnung von Risikofaktoren zum Erreichen der definierten Endpunkte (I: Versterben innerhalb von 30 Tagen; II: die Notwendigkeit der Intubation, Katecholamintherapie, Reanimation oder das Eintreten des Todes innerhalb von 30 Tagen) durchgeführt. Insgesamt konnten 569 Patienten eingeschlossen werden. Es stellte sich heraus, dass Frauen (55,9%) häufiger als Männer (44,1%) eine Lungenembolie erlitten. Das mediane Alter der Frauen (71) lag über dem der Männer (67). Die klinischen Zeichen (Herzfrequenz, Rechtsherzbelastungszeichen) sprachen für eine schwerere Lungenembolie bei Frauen, und im Verlauf wurde bei Frauen häufiger mit einer thrombolytischen Therapie interveniert, und es kam vermehrt zu Blutungen. Jedoch gab es keinen signifikanten Geschlechtsunterschied hinsichtlich der 30-Tages-Mortalität und des Langzeitüberlebens.

In der univariablen Regression konnten in beiden Kollektiven Faktoren isoliert werden, die signifikant zur Risikoerhöhung zum Erreichen der Endpunkte beitrugen. Dabei war eine Hypoxie in beiden Kollektiven mit einer signifikanten Risikoerhöhung für beide Endpunkte bei Männern und Frauen verbunden. Rechtsherzbelastungszeichen im EKG und in der Echokardiographie erhöhten bei Frauen signifikant das Risiko eines ungünstigen Verlaufs.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass nur wenige Geschlechtsunterschiede bei der Lungenembolie im untersuchten Register festgestellt werden konnten. Konsequenzen für den klinischen Alltag könnten sich hinsichtlich der Risikoeinschätzung insbesondere bei Frauen mit erhöhter Herzfrequenz und Rechtsherzbelastungszeichen in der Echokardiographie, im EKG und im Labor ergeben.

6 Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
Art.	arteriell
BMI	<i>body mass index</i>
BNP	<i>brain natriuretic peptide</i>
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>)
CRP	C-reaktives Protein
CTEPH	chronisch thromboembolisch pulmonale Hypertonie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EP	Endpunkt
ESC	European Society of Cardiology
FMD	flussvermittelte Vasodilatation (<i>flow mediated vasodilatation</i>)
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HF	Herzfrequenz
H-FABP	<i>Heart-type fatty acid binding protein</i>
ICOPER	International Cooperative Pulmonary Embolism Registry
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LE	Lungenembolie
LV	linker Ventrikel
NMH	niedermolekulares Heparin
NT-proBNP	<i>N-terminal pro brain natriuretic peptide</i>
PAH	pulmonalarterieller Hypertonus
PAP _{sys}	systolischer pulmonalarterieller Druck
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PEITHO	Pulmonary Embolism Thrombolysis Study
PESI	Pulmonary Embolism Severity Index

PIOPED	Prospective Investigation on Pulmonary Embolism Diagnosis
OP	Operation
OR	<i>Odds Ratio</i>
RHB	Rechtsherzbelastung
RV	rechter Ventrikel
RV>LV	rechter Ventrikel größer als linker Ventrikel
RR _{syst}	systolischer Blutdruck
sPESI	simplified Pulmonary Embolism Severity Index
TVT	tiefe Beinvenenthrombose
Z.n.	Zustand nach
ZVK	zentraler Venenkatheter

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf akute Lungenembolie, erstellt nach den Leitlinien der ESC (Konstantinides et al. 2014, S. 3045f.). Links: Vorgehen bei Nicht-Hochrisikopatienten; rechts: Vorgehen bei Hochrisikopatienten. Ausführliche Beschreibung s. Kapitel 1.1.6-7	8
Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten des Gesamtkollektivs aufgeteilt in Frauen und Männer	25
Abbildung 3: Relative Häufigkeit der Verteilung der Lungenembolien des Gesamtkollektivs bei Patienten unter und über 50 Jahre, getrennt für Frauen und Männer	25
Abbildung 4: Graphische Darstellung der Häufigkeit der Risikofaktoren für eine Lungenembolie: Frauen und Männern im Vergleich.....	27
Abbildung 5: Graphische Darstellung der Häufigkeit der Komorbiditäten der Patienten mit einer akuten Lungenembolie, Frauen und Männer im Vergleich ..	28
Abbildung 6: Graphische Darstellung der Häufigkeit der Symptome einer akuten Lungenembolie, Frauen und Männer im Vergleich.....	29
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Überlebensrate von Männern und Frauen des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit von der Überlebenszeit (in Tagen), Vergleich der Überlebenszeit mit dem Log-Rank-Test.....	35
Abbildung 8: Graphische Darstellung der Häufigkeit der Risikofaktoren für eine Lungenembolie im Nicht-Hochrisikokollektiv, Frauen und Männer im Vergleich	48
Abbildung 9: Graphische Darstellung der Häufigkeit der Komorbiditäten der Patienten des Nicht-Hochrisikokollektivs, Frauen und Männer im Vergleich.....	49
Abbildung 10: Graphische Darstellung der Häufigkeit der Symptome einer akuten Lungenembolie der Patienten des Nicht-Hochrisikokollektivs, Frauen und Männer im Vergleich	51
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Darstellung der Überlebensrate von Männern und Frauen des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs in Abhängigkeit von der Überlebenszeit (in Tagen), Vergleich der Überlebenszeit mit dem Log-Rank-Test	56

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren, modifiziert nach der AWMF S-3 Leitlinie zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie (AWMF Leitlinie VTE 2009, S. 24)	3
Tabelle 2: Einteilung der Lungenemboliepatienten nach den Leitlinien der ESC (Konstantinides et al. 2014, S. 3051)	6
Tabelle 3: Originaler und vereinfachter Wells Score, Tabelle modifiziert nach Konstantinides et al. 2014, S. 3041; anhand der Gesamtpunktzahl erfolgt die Einteilung in die genannten Gruppen für die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Lungenembolie	8
Tabelle 4: Der simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI), modifiziert nach Jiménez et al. 2010, S. 1385	18
Tabelle 5: Einteilung nach den Leitlinien der ESC 2008 (Torbicki et al. 2008; S. 2281)	18
Tabelle 6: Basisdaten des Gesamtkollektivs, Frauen und Männer im Vergleich	24
Tabelle 7: Verteilung der Patienten jünger und älter als 50 Jahre: Frauen und Männer im Vergleich	24
Tabelle 8: Altersverteilung des Gesamtkollektivs: Frauen und Männer im Vergleich	24
Tabelle 9 Einteilung der Schweregrade der Lungenembolien: Frauen und Männer im Vergleich	26
Tabelle 10: Häufigkeiten der Risikofaktoren: Frauen und Männer im Vergleich	27
Tabelle 11: Häufigkeiten der Komorbiditäten: Frauen und Männer im Vergleich	28
Tabelle 12: Analyse der Symptomatik: Frauen und Männer im Vergleich	30
Tabelle 13: Analyse der klinischen Parameter: Frauen und Männer im Vergleich	31
Tabelle 14: Verlauf der akuten Lungenembolie: Frauen und Männer im Vergleich	32
Tabelle 15: Therapie der akuten Lungenembolie: Frauen und Männer im Vergleich	32
Tabelle 16: Laborparameter bei akuter Lungenembolie: Frauen und Männer im Vergleich	33
Tabelle 17: Krankheitsverlauf im 6-Monats-Follow-Up: Frauen und Männer im Vergleich	33
Tabelle 18: Klinische Präsentation und Untersuchungsergebnisse im 6-Monats-Follow-Up: Frauen und Männer im Vergleich	34
Tabelle 19: Langzeit-Follow-Up-Daten: Frauen und Männer im Vergleich	35
Tabelle 20: Univariable logistische Regression der Einteilung des Gesamtkollektivs in Risikogruppen bezogen auf den primären Endpunkt	36
Tabelle 21: Univariable logistische Regression der Komorbiditäten bei Frauen und Männern des Gesamtkollektivs bezogen auf den primären Endpunkt	37

Tabelle 22: Univariable logistische Regression der Symptome und klinischen Parameter bei Frauen und Männern des Gesamtkollektivs bezogen auf den primären Endpunkt	39
Tabelle 23: Univariable logistische Regression der Verlaufskomplikationen bei Frauen und Männern des Gesamtkollektivs bezogen auf den primären Endpunkt	40
Tabelle 24: Univariable logistische Regression der Laborparameter bei Frauen und Männern des Gesamtkollektivs bezogen auf den primären Endpunkt	40
Tabelle 25: Univariable logistische Regression der Einteilung des Gesamtkollektivs in Risikogruppen bezogen auf den kombinierten Endpunkt.....	41
Tabelle 26: Univariable logistische Regression der Risikofaktoren bei Frauen und Männern des Gesamtkollektivs bezogen auf den kombinierten Endpunkt	42
Tabelle 27: Univariable logistische Regression der Komorbiditäten bei Frauen und Männern des Gesamtkollektivs bezogen auf den kombinierten Endpunkt	42
Tabelle 28: Univariable logistische Regression der Symptome und klinischen Parameter bei Frauen und Männern des Gesamtkollektivs bezogen auf den kombinierten Endpunkt.....	44
Tabelle 29: Univariable logistische Regression der Verlaufskomplikationen bei Frauen und Männern des Gesamtkollektivs bezogen auf den kombinierten Endpunkt	45
Tabelle 30: Univariable logistische Regression der Laborparameter bei Frauen und Männern des Gesamtkollektivs bezogen auf den kombinierten Endpunkt	45
Tabelle 31: Basisdaten des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs: Frauen und Männer im Vergleich	47
Tabelle 32: Einteilung der Schweregrade der Lungenembolien des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs: Frauen und Männer im Vergleich.....	47
Tabelle 33: Häufigkeiten der Risikofaktoren des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs: Frauen und Männer im Vergleich	48
Tabelle 34: Häufigkeiten der Komorbiditäten des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs: Frauen und Männer im Vergleich.....	50
Tabelle 35: Analyse der Symptomatik des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs: Frauen und Männer im Vergleich	51
Tabelle 36: Analyse der klinischen Parameter des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs: Frauen und Männer im Vergleich.....	52
Tabelle 37: Verlauf der akuten Lungenembolie des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs: Frauen und Männer im Vergleich.....	53
Tabelle 38: Therapie der akuten Lungenembolie des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs: Frauen und Männer im Vergleich.....	53
Tabelle 39: Laborparameter bei akuter Lungenembolie des Nicht-Hochrisikopatienten-kollektivs: Frauen und Männer im Vergleich	54

Tabelle 40: Krankheitsverlauf des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs im 6-Monats-Follow-Up: Frauen und Männer im Vergleich	54
Tabelle 41: Klinische Präsentation und Untersuchungsergebnisse im 6-Monats-Follow-Up des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs: Frauen und Männer im Vergleich	55
Tabelle 42: Follow-Up des Nicht-Hochrisikopatientenkollektivs: Frauen und Männer im Vergleich	55

6.4 PERGO – Aufklärung und Einwilligung

UNIVERSITÄTSMEDIZIN : UMG
GÖTTINGEN

Universitätsmedizin Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
Priv.-Doz. Dr. med. C. Dellas, Abteilung Kardiologie und Pneumologie



Patienteninformation für die Studie

„Biomarkerbasierte Risikostratifizierung von Patienten mit akuter Lungenembolie“

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 spontan 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 CT-Untersuchung sowie anhand von Laborwerten (Herztroponine) im Blut durchgeführt. Diese Befunde können Hinweise darauf geben, dass ein erhöhtes Risiko besteht. Die genannten Verfahren unterliegen jedoch einigen Einschränkungen, so dass die *Notwendigkeit zur Untersuchung neuer Biomarker für eine optimierte Risikostratifizierung* besteht.

Wir möchten Sie daher bitten, an dieser wissenschaftlichen Studie freiwillig teilzunehmen.

Ziel der Studie ist es, neue Biomarker (Laborwerte) im Blut hinsichtlich ihrer Eignung für eine optimierte Risikostratifizierung von Patienten mit einer akuten Lungenembolie zu untersuchen. 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 die Teilnahme an dieser Studie werden zusätzliche Blutabnahmen notwendig, aus denen die Biomarker bestimmt werden sollen. Die Blutproben werden dazu eingefroren gelagert. Weitere studienbedingte Untersuchungen sind nicht vorgesehen. 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.

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 kann für Sie durch die zusätzlichen Blutentnahmen ein geringes *Verfahren-spezifisches zusätzliches Risiko* bestehen. Dazu zählen das Auftreten von blauen Flecken im Bereich der Einstichstelle und ein geringes Risiko für lokale oder allgemeine Infektionen. Sehr selten kann eine Verletzung eines Hautnervens auftreten, die evtl. einen chronischen Verlauf nehmen kann.

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.

Für die Studie relevante personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, werden durch Befragung von Ihnen, Ihrem Hausarzt und Ihren betreuenden Ärzten sowie durch Einsicht in Ihre Krankenakte erhoben.

Die elektronische Speicherung und Auswertung Ihrer Daten sowie die Archivierung Ihrer Blutproben erfolgt pseudonymisiert (also durch Verschlüsselung mit einem Nummerncode). 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. Eine Weitergabe der Daten ist nicht vorgesehen. 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. Sollten Sie Ihre Studienteilnahme widerrufen, werden die gespeicherten Patientendaten gelöscht und die gelagerten Blutproben verworfen (entsorgt).

Studienteilnahme und Widerrufsmöglichkeit: Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig und Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen 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.

Göttingen, August 2010

Priv.-Doz. Dr. med. C. Dellas
Studienleiterin (Tel.: 39-12575)

Dr. med. M. Lankeit
Studienärztin (Tel.: 39-12575)

Universitätsmedizin Göttingen, Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
Priv.-Doz. Dr. med. C. Dellas, Abteilung Kardiologie und Pneumologie

Einverständniserklärung zur Studie

„Biomarkerbasierte Risikostratifizierung von Patienten mit akuter Lungenembolie“

Patientenaufkleber

Hiermit bestätige ich, 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 aufgeklärt wurde. Ich habe die Patienteninformation gelesen und verstanden und hatte Gelegenheit, Fragen zu stellen. 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 einem geringen Risiko durch zusätzliche Blutabnahmen verbunden sein kann und mit keinem direkten 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 personenbezogene Daten, die über mich erhoben werden und Blutproben, die von mir archiviert werden, in verschlüsselter Form (pseudonymisiert) 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 und keine Weitergabe der Daten vorgesehen ist.

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

_____, den _____
Ort, Datum

Unterschrift der Patientin / des Patienten

_____, den _____
Ort, Datum

Unterschrift der aufklärenden Ärztin /
des aufklärenden Arztes

6.5 PERGO-Datenerfassungsbogen

Datenerfassungsbogen Lungenembolie

Studiennummer:

Patientendaten

Geburtsdatum: _____.____.19____ Geschlecht: m w

Aufnahmedatum: _____.____.20____ Entlassungs-/Todesdatum: _____.____.20____
(entlassen von Station _____)

Größe: _____ cm Gewicht: _____ kg BMI: _____

Hausarzt: _____

Aufklärung über FU: ja nein ; einverstanden: ja nein

Telefonnr. privat: _____

Teilnahme an klinischen Studien

Der Patient wurde außerdem in eine klinische Studie eingeschlossen ja nein
wenn ja, welche Studie: _____

Initiale Risikostratifizierung

Einteilung*: Hoch-Risiko Nicht-hoch-Risiko

*Definition:

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

Weiterführende Risikostratifizierung

Einteilung*: Niedrig-Risiko Mittleres-Risiko

*Definition:

- Als Mittleres-Risiko Patienten werden Patienten definiert, bei denen Zeichen der Rechtsherzbelastung in der Echokardiographie oder im CT und / oder erhöhte Biomarker Plasmakonzentrationen (hoch sensitives Troponin T ≥ 14 pg/ml oder Troponin I ≥ 13 ng/l ♀ / ≥ 33 ng/l ♂, BNP ≥ 100 pg/ml oder NT-proBNP ≥ 1000 pg/ml) zum Zeitpunkt der Aufnahme nachgewiesen werden können.
- Als Niedrig-Risiko werden Patienten definiert, die weder eine mit bildgebenden Verfahren nachgewiesene Rechtsherzbelastung noch erhöhte Biomarkerkonzentrationen aufweisen.

Rechtsherzbelastung:

Echokardiographie: ja nein

Spiral-CT: ja nein

Biomarker: (gemessen im Aufnahmelabor)

Troponin I (P): _____ ng/l (Troponin I ≥ 13 ng/l ♀ / ≥ 33 ng/l ♂)

BNP (P): _____ ng/l = pg/ml

Klinische Wahrscheinlichkeit einer LE: Wells Score

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

Parameter	ja	nein	Score
Alter			Alter in Jahren
Männliches Geschlecht			+10
Krebserkrankung			+30
Herzinsuffizienz			+10
Chronische Lungenerkrankung			+10
Herzfrequenz ≥110/min			+20
Systolischer RR <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			
nach Aujesky et al., Am J Resp Crit Care Med 2005; 172:1041-1046			

simplifizierter PESI (sPESI) Score

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

PREP Score

Parameter		ja	nein	Score
Reduzierter mentaler Zustand*				+10
Kardiogener Schock**				+6
Krebserkrankung***				+6
BNP (pg/ml)	<100			0
	100 - 249			+1
	250 - 499			+2
	500 - 999			+4
	≥ 1000			+8
RV/LV Verhältnis (TTE)	0,2 - 0,49			0
	0,5 - 0,74			+3
	0,75 - 0,99			+5
	1,00 - 1,25			+8
	$\geq 1,25$			+11
Summe: _____ Klasse: _____				
Klasse I: ≤ 6 (niedriges Risiko); Klasse II: 7-17 (mittleres Risiko); Klasse III: ≥ 18 (hohes Risiko)				
* definiert als Desorientierung, Lethargie, Somnolenz, Stupor, Koma				
** definiert als systolischer RR <90mmHg bei Aufnahme; Minderperfusionszeichen (feuchte, kalte Haut, Oligurie, eingeschränktes Empfindungsvermögen) und/ oder Katecholaminbedarf				
*** definiert als aktiv oder in den vergangenen 6 Monaten				
nach Sanchez et al., Am J Respir Crit Care Med 2010; 181:168-173				

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

Parameter		ja	nein	Score
Baseline Hkt (%)	<31			+9
	31 – 33,9			+7
	34 – 36,9			+3
	37 – 39,9			+2
	>40			0
GFR (ml/min/1,73m ²)	<15			+39
	>15 – 30			+35
	>30 – 60			+28
	>60 – 90			+17
	>90 – 120			+7
	>120			0
HF/min	<70			0
	71 – 80			+1
	81 – 90			+3
	91 – 100			+6
	101 – 110			+8
	111 – 120			+10
	>121			+11
Syst. Blutdruck (mmHg)	<90			+10
	91 – 100			+8
	101 – 120			+5
	121 – 180			+1
	181 – 200			+3
	>201			+5
Geschlecht	weiblich			+8
Linksherzinsuffizienzzeichen				+7
Gefäßkrankung*				+6
Diabetes Mellitus				+6
Summe: Einteilung:				
Sehr niedriges Risiko: 1 (<20); niedriges Risiko: 2 (21-30); mittleres Risiko: 3 (31-40); hohes Risiko: 4 (41-50); sehr hohes Risiko: 5 (>50)				
* definiert als Apoplex oder pAVK in der Vergangenheit nach Subherwal et al., Circulation 2009; 119:1873-1882				

HEMORR₂HAGES (risk of hemorrhage in elderly patients with atrial fibrillation)

Parameter	ja	nein	Score
Leber- und/oder Nierenerkrankung			+1
Alkoholabusus			+1
Krebserkrankung (aktiv oder in den vergangenen 6 Monaten)			+1
Alter >75 Jahre			+1
Thrombozytenfunktionsstörung (Thrombozyten <100.000/ μ l und/oder gestörte Thrombozytenfunktion*)			+1
Vorheriges Blutungsereignis (insb. GI Blutung)			+2
Arterieller Hypertonus			+1
Anämie			+1
Genetische Prädisposition (z.B. CYP 2C9 Polymorphismus)			+1
Erhöhte Sturzneigung			+1
Z.n. Apoplex			+1
Summe: _____ Einteilung: _____			
Niedriges Risiko: 1 (0-1 Punkte); mittleres Risiko: 2 (2-3 Punkte); hohes Risiko: 3 (\geq4 Punkte)			
* definiert als angeborene Thrombozytenfunktionsstörung (z.B. von-Willebrand-Syndrom) nach Gage et al., Am Heart J 2006;151:713-719 vgl. auch Kearon et al., ELATE, N Engl J Med 2003;349:631-639, Nieuwenhuis et al., Blood 1991;78:2337-2343 (risk of bleeding in VTE patients), Landefeld et al., Am J Med 1987;89:569-578.			

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

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

Anamnese**Risikofaktoren für LE**

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

Vorerkrankungen

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

Vormedikation

Kontrazeptiva / Hormonpräp.	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; welche _____
<u>therapeutische</u> Antikoagulation	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; welche _____
<input type="checkbox"/> VKA <input type="checkbox"/> Rivaroxaban <input type="checkbox"/> Apixaban <input type="checkbox"/> Dabigatran <input type="checkbox"/> NMH <input type="checkbox"/> Fondaparinux <input type="checkbox"/> UFH	
<u>prophylaktische</u> Antikoagulation	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; welche _____
<input type="checkbox"/> Rivaroxaban <input type="checkbox"/> Apixaban <input type="checkbox"/> Dabigatran <input type="checkbox"/> NMH <input type="checkbox"/> Fondaparinux <input type="checkbox"/> UFH	
ASS	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; welche _____
thrombozytäre ADP P2Y12 Inhibitoren	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Cortison / Immunsupp.	ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Sonstige: _____	

Symptomatik

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

Beinschwellung/-schmerzen 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**Echokardiographie** (Befund kopieren und archivieren)

durchgeführt ja nein ; Datum, Uhrzeit: _____

RV-Dilatation (RV>LV) ja nein

RVD_{1,2,3}(<42,35,86) ____, ____, ____mm

RVEDD: ____mm (bis 30mm normal)

LVEDD: ____mm

paradoxe Septumbewegung ja nein

VCI gestaut ja nein

TR-Jet Geschwindigkeit: ____m/s

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

geschätzter PAPsys: ____mmHg

TAPSE ____mm

LV-Funktion normal eingeschränkt EF ____%

alternativ: leichtgradig / mittelgradig / hochgradig eingeschränkt

RHB (nach Definition) ja nein

intrakardiale Thromben ja nein ; wenn ja, TTE TEE CT

PFO ja nein

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

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 (Befund kopieren und archivieren)

Pulmonalisangiographie ja nein
 Kompressions-Sonographie ja nein ; TVT ja nein ; wo _____
 Phlebographie ja nein ; TVT ja nein ; wo _____
 Lungenzintigramm ja nein ; Segmente _____

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

durchgeführt ja nein ; *Datum, Uhrzeit:* _____
 Diagnose: _____
 CT Venen ja nein ; TVT ja nein ; wo _____
 RV-Dilatation (RV>LV) ja nein

Thrombophiliediagnostik (Befund kopieren und archivieren)

durchgeführt ja nein
 Diagnose: _____

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

Rezidiv-LE / TVT ja nein wenn ja: LE TVT ; wann: _____
 Sepsis / Infarktpneumonie ja nein
 ANV / MOV ja nein
 Apoplex / PRIND / TIA ja nein
 paradoxe arterielle Embolie ja nein
 Blutungen ja nein

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

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

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

Auftreten (*Datum, Uhrzeit:* _____) ; ggf. Stunden nach Lyse _____ h

Anzahl der substituierten EKs: _____

Katecholamingabe ja nein (außer Dopamin ≤ 5 Gamma)
 Intubation ja nein Anzahl der Tage: _____
 Reanimation ja nein neuroprotektive Kühlung ja nein
 Tod ja nein wenn ja: Datum: ____ . ____ . ____
 Obduktion ja nein Todesursache: _____

Therapie

Thrombolyse ja nein
Datum, Uhrzeit: _____ ; prähospital initial (<24h) spät (>24h)
 Thrombusdefragmentation ja nein ; *Datum, Uhrzeit:* _____
 operative Thrombektomie ja nein ; *Datum, Uhrzeit:* _____
 Cava Schirm ja nein
 therapeutische AK (initial) ja nein ; wenn ja:
 UFH NMH Fondaparinux sonstige: _____
 therapeutische AK (Entlassung) ja nein ; wenn ja:
 VKA Rivaroxaban Apixaban Dabigatran NMH sonstige: _____
 wenn keine therap. Antikoagulation, bitte in Kommentar schreiben warum!!!

Kopieren und archivieren:

- Labor (gesamter Aufenthalt) + Thrombophiliediagnostik
- radiologische / nuklearmedizinische Bildgebung
- Echokardiographie, EKG, Herzkatheter Bericht, sonstige Befunde; Entlassungsbrief
- Notarzt Protokoll, Aufnahmebogen (initial), Stammdatenblatt, ggf. Pflegekurven

6.6 PERGO-Follow-Up-Bogen

Follow-up nach 6 Monaten		Patientenstudiennummer - _____
		Datum: _____.____.20____ (Tage nach LE_)
Anamnese		
Erneute TVT (in den letzten 6 Monaten)		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; wann _____
Erneute LE (in den letzten 6 Monaten)		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; wann _____
PAH		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; wenn ja, Datum Erstdiagnose: _____
CTEPH		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
KH-Aufenthalt (in den letzten 6 Monaten)		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; weswegen _____
Blutungen		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ;
	wenn ja:	<input type="checkbox"/> 1a - severe bleeding (tödlich, lebensbedrohlich, mit hämodyn Instab. und Notfalltransfusion/-OP, Katecholaminen, jede intrakranielle Blutung)
		<input type="checkbox"/> 1b - moderate bleeding (Notwendigkeit von EKs, jedoch keine Lebensgefahr oder hämodyn Instab.)
		<input type="checkbox"/> 2 - minor bleeding (Hb-relevante Einblutung/Blutverluste ohne EK substitution)
	Zeitpunkt des Auftretens:	_____.____.____
	Aufenthalt KH:	____ d
	Anzahl Eks:	____
	ED:	____.____.____
Kardiovaskuläre Ereignisse		
- ischämisch	<input type="checkbox"/> Apoplex	
	<input type="checkbox"/> PRIND	
	<input type="checkbox"/> TIA (<24h)	
	<input type="checkbox"/> primär hämorrhagischer Hirninfarkt	
- MI/ACS	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	ED: _____.____.____
- paradoxe Embolie (peripher)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	ED: _____.____.____
	→ PFO bekannt	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Malignom (neu diagnostiziert)		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; wenn ja, welches _____
		Datum ED: _____.____.____ TNM: T__N__M__
		R/CTX (aktuelle Therapie): _____
		(bei Männern mit Prostata-Ca → Östrogentherapie?)
		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein ;
		wenn ja, wann: _____.____.____
		Diagnose: _____
		(FV Leiden Mutation homozygot/heterozygot, MTHFR, Prothrombinmangel, Antiphospholipidsyndrom, etc.)
		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein ; wenn ja:
		<input type="checkbox"/> reaktiv / neu diagnostiziert <input type="checkbox"/> bekannt <input type="checkbox"/> bipolare Störung
		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; wenn ja, welche _____
		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; NYHA _____
		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Aktuelle Medikation		
Marcumar		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; bis _____
orale Antikoagulantien (Dabigatran, Apixaban, Rivaroxaban)		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
niedermolekulares Heparin		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; bis _____
ASS		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Clopidogrel / Prasugrel / Ticagrelor / Elinogrel		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; welche _____
Studienmedikation		ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ; welche _____

Cortison ja nein
 Statine ja nein
 Kontrazeptiva / Hormonpräp. ja nein ; welche _____
 antipsychiatrische / antidepressive Medikamente ja nein ; welche _____
 sonstige _____

Klinischer Status

Größe: _____ cm Gewicht _____ kg BMI _____ kg/m² Bauchumfang _____ cm
 Puls _____ /min RR _____ / _____ mmHg Atemfrequenz _____ /min

Echokardiographie (Befund kopieren und archivieren) (Untersuchungs-/Tape-Nr.: _____)

RV-Dilatation (RV>LV) ja nein
 RVEDD: _____ mm (bis 30mm normal)
 RVD1 _____ mm (<42)
 RVD2 _____ mm (<35)
 RVD3 _____ mm (<86)
 LVEDD: _____ mm (w<53, m<59)
 paradoxe Septumbewegungen ja nein
 VCI gestaut ja nein
 intrakardiale Thromben ja nein
 TR-Jet Geschwindigkeit: _____ m/s
 TI ja nein Grad _____ °
 geschätzter PAPsys: _____ mmHg
 LV-Funktion normal eingeschränkt
 EF _____ %
 alternativ: leichtgradig / mittelgradig / hochgradig eingeschränkt
 TAPSE _____ mm (>16)
 Schlechte Schallbedingungen ja nein

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

Blut für LE-Studie

Material	Anzahl Aliquods	Boxnummer
01 EDTA		
02 Serum		
03 Heparinat		
04 Gerinnung		

7 Literatur

- Adelman M, Haponik EF, Bleecker ER, Britt EJ (1985): Cryptogenic hemoptysis. Clinical features, bronchoscopic findings, and natural history in 67 patients. *Ann Intern Med* 102, 829–834
- Agno W, Prandoni P, Romualdi E, Ghirarduzzi A, Dentali F, Pesavento R, Crowther M, Venco A (2006): The metabolic syndrome and the risk of venous thrombosis: a case-control study. *J Thromb Haemost JTH* 4, 1914–1918
- Anderson FA Jr, Spencer FA (2003): Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 107, I9–16
- Appelros P, Stegmayr B, Terént A (2009): Sex Differences in Stroke Epidemiology A Systematic Review. *Stroke* 40, 1082–1090
- Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy P-M, Fine MJ (2005): Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 172, 1041–1046
- AWMF S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). Stand 18. März 2009. *Vasa Suppl.* 76
- Baglin TP, White K, Charles A (1997): Fatal pulmonary embolism in hospitalised medical patients. *J Clin Pathol* 50, 609–610
- Bar J, Tepper R, Fuchs J, Pardo Y, Goldberger S, Ovadia J (1993): The effect of estrogen replacement therapy on platelet aggregation and adenosine triphosphate release in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 81, 261–264
- Berg J, Björck L, Dudas K, Lappas G, Rosengren A (2009): Symptoms of a first acute myocardial infarction in women and men. *Gend Med* 6, 454–462
- Borrero S, Aujesky D, Stone RA, Geng M, Fine MJ, Ibrahim SA (2007): Gender differences in 30-day mortality for patients hospitalized with acute pulmonary embolism. *J Womens Health* 2002 16, 1165–1170
- Brouchet L, Krust A, Dupont S, Chambon P, Bayard F, Arnal JF (2001): Estradiol accelerates reendothelialization in mouse carotid artery through estrogen receptor-alpha but not estrogen receptor-beta. *Circulation* 103, 423–428

- Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Vaccarino V, Kiefe CI, Frederick PD, Sopko G, Zheng Z-J, NRMI Investigators (2012): Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *J Am Med Assoc* 307, 813–822
- Carlo AD, Lamassa M, Baldereschi M, Pracucci G, Basile AM, Wolfe CDA, Giroud M, Rudd A, Ghetti A, Inzitari D, Group for the EBS of SC (2003): Sex Differences in the Clinical Presentation, Resource Use, and 3-Month Outcome of Acute Stroke in Europe Data From a Multicenter Multinational Hospital-Based Registry. *Stroke* 34, 1114–1119
- Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, Righini M (2010): Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 8, 957–970
- Champney KP, Frederick PD, Bueno H, Parashar S, Foody J, Merz CNB, Canto JG, Lichtman JH, Vaccarino V, NRMI Investigators (2009): The joint contribution of sex, age and type of myocardial infarction on hospital mortality following acute myocardial infarction. *Heart Br Card Soc* 95, 895–899
- Chen S-J, Li H, Durand J, Oparil S, Chen Y-F (1996): Estrogen Reduces Myointimal Proliferation After Balloon Injury of Rat Carotid Artery. *Circulation* 93, 577–584
- Cheng C-I, Yeh K-H, Chang H-W, Yu T-H, Chen Y-H, Chai H-T, Yip H-K (2004): Comparison of baseline characteristics, clinical features, angiographic results, and early outcomes in men vs women with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention*. *Chest J* 126, 47–53
- Coppieters Y, Collart P, Levêque A (2012): Gender differences in acute myocardial infarction, twenty-five years registration. *Int J Cardiol* 160, 127–132
- Cove CL, Albert CM, Andreotti F, Badimon L, Van Gelder IC, Hylek EM (2014): Female sex as an independent risk factor for stroke in atrial fibrillation: possible mechanisms. *Thromb Haemost* 111, 385–391
- Coventry LL, Bremner AP, Jacobs IG, Finn J (2013): Myocardial infarction: sex differences in symptoms reported to emergency dispatch. *Prehospital Emerg Care Off J Natl Assoc EMS Physicians Natl Assoc State EMS Dir* 17, 193–202
- Dalen JE (2002): Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 122, 1440–1456
- Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S (1996): Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 348, 977–980

- D'Avanzo B, La Vecchia C, Negri E, Parazzini F, Franceschi S (1994): Oral contraceptive use and risk of myocardial infarction: an Italian case-control study. *J Epidemiol Community Health* 48, 324–325
- Davì G, Gresele P, Violi F, Basili S, Catalano M, Giammarresi C, Volpato R, Nenci GG, Ciabattoni G, Patrono C (1997): Diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and hypertension but not vascular disease per se are associated with persistent platelet activation in vivo. Evidence derived from the study of peripheral arterial disease. *Circulation* 96, 69–75
- Dellas C, Puls M, Lankeit M, Schäfer 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
- Di Tullio MR, Sacco RL, Savoia MT, Sciacca RR, Homma S (2000): Gender differences in the risk of ischemic stroke associated with aortic atheromas. *Stroke J Cereb Circ* 31, 2623–2627
- Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, Kyrle P, Poli D, Tait RC, Iorio A (2011): Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ* 342, d813
- Douketis JD, Ginsberg JS, Holbrook A, Crowther M, Duku EK, Burrows RF (1997): A reevaluation of the risk for venous thromboembolism with the use of oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 157, 1522–1530
- Duffy RP, Adams JE, Callas PW, Schanzer A, Goodney PP, Ricci MA, Cronenwett JL, Bertges DJ, Vascular Study Group of New England (2014): The influence of gender on functional outcomes of lower extremity bypass. *J Vasc Surg* 60, 1282–1290, 1290.e1
- Dunn N, Thorogood M, Faragher B, de Caestecker L, MacDonald TM, McCollum C, Thomas S, Mann R (1999): Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. *BMJ* 318, 1579–1583
- European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, et al. (2010): Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 31, 2369–2429
- Félix-Redondo FJ, Fernández-Bergés D, Grau M, Baena-Diez JM, Mostaza JM, Vila J (2012): Prevalence and clinical characteristics of peripheral arterial disease in the study population Hermex. *Rev Esp Cardiol Engl Ed* 65, 726–733

- García-Sanz MT, Pena-Álvarez C, López-Landeiro P, Bermo-Domínguez A, Fontúrbel T, González-Barcala FJ (2014): Symptoms, location and prognosis of pulmonary embolism. *Rev Port Pneumol* 20, 194–199
- 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
- Geibel A, Olschewski M, Zehender M, Wilsch M, Odening K, Heinrich F, Kasper W, Konstantinides S (2007): Possible gender-related differences in the risk-to-benefit ratio of thrombolysis for acute submassive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 99, 103–107
- Geller SE, Adams MG, Carnes M (2006): Adherence to federal guidelines for reporting of sex and race/ethnicity in clinical trials. *J Womens Health* 2002 15, 1123–1131
- Gibson NS, Sohne M, Kruip MJHA, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, Wells PS, Buller HR, Christopher study investigators (2008): Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 99, 229–234
- Goldberg RJ, Gorak EJ, Yarzebski J, Hosmer DW, Dalen P, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE (1993): A communitywide perspective of sex differences and temporal trends in the incidence and survival rates after acute myocardial infarction and out-of-hospital deaths caused by coronary heart disease. *Circulation* 87, 1947–1953
- Goldberg RJ, O'Donnell C, Yarzebski J, Bigelow C, Savageau J, Gore JM (1998): Sex differences in symptom presentation associated with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Am Heart J* 136, 189–195
- Goldhaber SZ (1995): Contemporary pulmonary embolism thrombolysis. *Chest* 107, 45S–51S
- Goldhaber SZ, Elliott CG (2003): Acute Pulmonary Embolism: Part I Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis. *Circulation* 108, 2726–2729
- Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hennekens CH (1997): A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA J Am Med Assoc* 277, 642–645
- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M (1999): Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 353, 1386–1389

- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR (1992): Hormone Therapy To Prevent Disease and Prolong Life in Postmenopausal Women. *Ann Intern Med* 117, 1016–1037
- Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, et al. (2002): Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 288, 49–57
- Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hennekens CH (1996): Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 348, 983–987
- Hailer B, Naber C, Koslowski B, van Leeuwen P, Schäfer H, Budde T, Jacksch R, Sabin G, Erbel R, Myocardial Infarction Network Essen (2011): Gender-related differences in patients with ST-elevation myocardial infarction: results from the registry study of the ST elevation myocardial infarction network Essen. *Clin Cardiol* 34, 294–301
- Hall C (2004): Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 6, 257–260
- Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svärdsudd K, Wilhelmsen L (1999): Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: „the study of men born in 1913“. *Arch Intern Med* 159, 1886–1890
- Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ (2005): Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 143, 697–706
- Hettenkofer H-J: Rheumatologie: Diagnostik - Klinik - Therapie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2003
- Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR (1997): Hemoptysis: Etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest* 112, 440–444
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E (1998): Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 280, 605–613
- Janion-Sadowska A, Sielski J, Gierlotka M, Nowalany-Kozielska E, Janion M, Poloński L (2011): Gender-related differences in clinical course, therapeutic approach and prognosis in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction. *Kardiol Pol* 69, 784–792

- Jensen G, Nyboe J, Appleyard M, Schnohr P (1991): Risk factors for acute myocardial infarction in Copenhagen II: Smoking, alcohol intake, physical activity, obesity, oral contraception, diabetes, lipids, and blood pressure. *Eur Heart J* 12, 298–308
- Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD, RIETE Investigators (2010): Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 170, 1383–1389
- 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
- Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, Rauber K, Iversen S, Redecker M, Kienast J (1997a): Management Strategies and Determinants of Outcome in Acute Major Pulmonary Embolism: Results of a Multicenter Registry. *J Am Coll Cardiol* 30, 1165–1171
- Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H (1997b): Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart Br Card Soc* 77, 346–349
- Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, Noe A, Matern G, Kuebler W (1991): Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 83, 902–912
- Keller K, Beule J, Schulz A, Coldewey M, Dippold W, Balzer JO (2014): [Gender-specific differences in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism]. *Dtsch Med Wochenschr* 139, 2329–2334
- Kiechle M: Gynäkologie und Geburtshilfe. Elsevier, Urban&FischerVerlag, München 2007
- Kirchberger I, Heier M, Kuch B, Wende R, Meisinger C (2011): Sex differences in patient-reported symptoms associated with myocardial infarction (from the population-based MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol* 107, 1585–1589
- Klinge R: Das Elektrokardiogramm: Leitfaden für Ausbildung und Praxis. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2011
- Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk APJ, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV (2010): Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 95, 970–975

- Klok FA, Tesche C, Rappold L, Dellas C, Hasenfuß G, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M (2015): External validation of a simple non-invasive algorithm to rule out chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 135, 796–801
- Koek HL, de Bruin A, Gast F, Gevers E, Kardaun JWPF, Reitsma JB, Grobbee DE, Bots ML (2006): Short- and long-term prognosis after acute myocardial infarction in men versus women. *Am J Cardiol* 98, 993–999
- Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blümel L, Just H (1998): Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 97, 1946–1951
- Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jäckle S, Binder L (2002): Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 106, 1263–1268
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JSR, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, et al. (2014): 2014 ESC 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) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 35, 3033–3069
- Krasinski K, Spyridopoulos I, Asahara T, Zee R van der, Isner JM, Losordo DW (1997): Estradiol Accelerates Functional Endothelial Recovery After Arterial Injury. *Circulation* 95, 1768–1772
- Kröger K, Küpper-Nybelen J, Moerchel C, Moysidis T, Kienitz C, Schubert I (2012): Prevalence and economic burden of pulmonary embolism in Germany. *Vasc Med Lond Engl* 17, 303–309
- Kucher N, Goldhaber SZ (2003): Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 108, 2191–2194
- Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ (2006): Massive pulmonary embolism. *Circulation* 113, 577–582
- Kumakura H, Kanai H, Araki Y, Kasama S, Sumino H, Ito T, Iwasaki T, Takayama Y, Ichikawa S, Fujita K, et al. (2011): Sex-related differences in Japanese patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 219, 846–850
- Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Weltermann A, Eichinger S (2004): The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 350, 2558–2563

- 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, Jiménez 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
- Le Gal G, Righini M, Roy P-M, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A (2006): Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 144, 165–171
- Libby P, Theroux P (2005): Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 111, 3481–3488
- Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C (2009): Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 339, b2890
- Lip GYH, Frison L, Halperin JL, Lane DA (2010): Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke J Cereb Circ* 41, 2731–2738
- Mann JJ, Inman WH (1975): Oral contraceptives and death from myocardial infarction. *Br Med J* 2, 245–248
- Margolis KL, Adami H-O, Luo J, Ye W, Weiderpass E (2007): A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertil Steril* 88, 310–316
- Martí D, Gómez V, Escobar C, Wagner C, Zamarro C, Sánchez D, Sam A, Briongos S, Gaudó J, Sueiro A, Jiménez D (2010): [Incidence of symptomatic and asymptomatic chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. *Arch Bronconeumol* 46, 628–633
- McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT (1996): Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 78, 469–473
- McDermott MM, Greenland P, Liu K, Criqui MH, Guralnik JM, Celic L, Chan C (2003): Sex differences in peripheral arterial disease: leg symptoms and physical functioning. *J Am Geriatr Soc* 51, 222–228

- McHugh KB, Visani L, DeRosa M, Covezzoli A, Rossi E, Goldhaber SZ (2002): Gender comparisons in pulmonary embolism (results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry [ICOPER]). *Am J Cardiol* 89, 616–619
- McIntyre KM, Sasahara AA (1971): The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 28, 288–294
- McIntyre KM, Sasahara AA (1977): The ratio of pulmonary arterial pressure to pulmonary vascular obstruction: index of preembolic cardiopulmonary status. *Chest* 71, 692–697
- McSweeney JC, Cody M, O’Sullivan P, Elberson K, Moser DK, Garvin BJ (2003): Women’s early warning symptoms of acute myocardial infarction. *Circulation* 108, 2619–2623
- Melloni C, Berger JS, Wang TY, Gunes F, Stebbins A, Pieper KS, Dolor RJ, Douglas PS, Mark DB, Newby LK (2010): Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 3, 135–142
- Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, et al. (2014): Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 370, 1402–1411
- Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allesscia G, Pistolesi M (1999): Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 159, 864–871
- Monreal M, Raventos A, Lerma R, Ruiz J, Lafoz E, Alastrue A, Llamazares JF (1994): Pulmonary embolism in patients with upper extremity DVT associated to venous central lines--a prospective study. *Thromb Haemost* 72, 548–550
- Montagnana M, Favaloro EJ, Franchini M, Guidi GC, Lippi G (2010): The role of ethnicity, age and gender in venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 29, 489–496
- Moore L, Bilello KL, Murin S (2004): Sex and gender issues and venous thromboembolism. *Clin Chest Med* 25, 281–297
- Moysidis T, Kröger K, Moerchel C, Santosa F, Gröchenig E (2010): Pulmonary embolism in young males and females in Germany: data from the Federal Statistical Office. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb* 21, 511–515

- Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J (2007): Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 5, 692–699
- Nauta ST, Deckers JW, van Domburg RT, Akkerhuis KM (2012): Sex-related trends in mortality in hospitalized men and women after myocardial infarction between 1985 and 2008: equal benefit for women and men. *Circulation* 126, 2184–2189
- Nikkilä M, Pitkälä T, Koivula T, Solakivi T, Lehtimäki T, Laippala P, Jokela H, Lehtomäki E, Seppä K, Sillanpää P (1996): Women have a larger and less atherogenic low density lipoprotein particle size than men. *Atherosclerosis* 119, 181–190
- Oger E (2000): Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 83, 657–660
- Pelters MMAL, Hermens WT, Glatz JFC (2005): Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 352, 15–35
- Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, et al. (2004): Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 350, 2257–2264
- Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA, Castellsague J, Duque Oliart A (1997): Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 314, 796–800
- Peters JR, Elliott JM, Grahame-Smith DG (1979): Effect of oral contraceptives on platelet noradrenaline and 5-hydroxytryptamine receptors and aggregation. *Lancet* 2, 933–936
- Piazza G, Goldhaber SZ (2006): Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology and diagnosis. *Circulation* 114, e28–32
- Pineda LA, Hathwar VS, Grant BJ (2001): Clinical suspicion of fatal pulmonary embolism. *Chest* 120, 791–795
- Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM (2008): Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 6, 632–637
- Popa S, Baroi G, Popa RF, Datcu DM, Aursulesei V (2013): Epidemiological characteristics of peripheral artery disease: retrospective study. *Rev Med Chir Soc Med Nat Jasi* 117, 95–100

- Prandoni P, Piccioli A, Girolami A (1999): Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica* 84, 437–445
- Psaty BM, Heckbert SR, Atkins D, et al (1994): The risk of myocardial infarction associated with the combined use of estrogens and progestins in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 154, 1333–1339
- Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A, Reiner C, Schäfer K, Hasenfuss G, Konstantinides S (2007): Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 28, 224–229
- Punukollu G, Gowda RM, Vasavada BC, Khan IA (2005): Role of electrocardiography in identifying right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 96, 450–452
- Quinn DA, Thompson BT, Terrin ML, Thrall JH, Athanasoulis CA, McKusick KA, Stein PD, Hales CA (1992): A prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. *J Am Med Assoc* 268, 1689–1696
- Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Trawinski J, Pedersen F (2003): The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 89, 745–751
- Roach REJ, Cannegieter SC, Lijfering WM (2014): Differential risks in men and women for first and recurrent venous thrombosis: the role of genes and environment. *J Thromb Haemost* 12, 1593–1600
- Robert-Ebadi H, Le Gal G, Carrier M, Couturaud F, Perrier A, Bounameaux H, Righini M (2010): Differences in clinical presentation of pulmonary embolism in women and men. *J Thromb Haemost* 8, 693–698
- Rosenberg L, Palmer JR, Rao R, Shapiro S (2001): Low-dose oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction. *Arch Intern Med* 161, 1065–1070
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SAA, Howard BV, Johnson KC, et al. (2002): Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288, 321–333
- Schmidt Matthiesen H, Wallwiener D (Hrsg): *Gynäkologie und Geburtshilfe: Lehrbuch für Studium und Praxis*; mit der DVD „Gynäkologische und geburtshilfliche Eingriffe“, zusammengestellt und kommentiert von B. Schauf; 80 Tabellen. Schattauer Verlag, Stuttgart 2007

- Severinsen MT, Johnsen SP, Tjønneland A, Overvad K, Dethlefsen C, Kristensen SR (2010): Body height and sex-related differences in incidence of venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *Eur J Intern Med* 21, 268–272
- Shteinberg M, Segal-Trabelsy M, Adir Y, Laor A, Vardi M, Bitterman H (2012): Clinical characteristics and outcomes of patients with clinically unsuspected pulmonary embolism versus patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Respir Int Rev Thorac Dis* 84, 492–500
- Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O’Fallon WM, Melton LJ 3rd (1998): Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 158, 585–593
- Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson BT, Weg JG (1991): Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest J* 100, 598–603
- Stein PD, Huang H I, Afzal A, Noor HA (1999): Incidence of acute pulmonary embolism in a general hospital: relation to age, sex, and race. *Chest* 116, 909–913
- Stein PD, Beemath A, Olson RE (2005): Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 118, 978–980
- Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusen RD, Hales CA, Hull RD, Leeper KV, Sostman HD, Tapson VF, et al. (2007): Clinical Characteristics of Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Am J Med* 120, 871–879
- Tagalakis V, Kondal D, Ji Y, Boivin J-F, Moride Y, Ciampi A, Kahn SR (2012): Men had a higher risk of recurrent venous thromboembolism than women: a large population study. *Gend Med* 9, 33–43
- Tanis BC, van den Bosch MAAJ, Kemmeren JM, Cats VM, Helmerhorst FM, Algra A, van der Graaf Y, Rosendaal FR (2001): Oral Contraceptives and the Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 345, 1787–1793
- Tapson VF (2008): Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 358, 1037–1052
- Thelen M: Bildgebende Kardiagnostik: mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren ; 61 Tabellen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2007
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for Universal Definition of Myocardial Infarction, Authors/Task Force Members Chairpersons, Thygesen K, Alpert JS, et al. (2012): Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 60, 1581–1598

- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJB, 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
- Vogt MT, Cauley JA, Kuller LH, Hulley SB (1993): Prevalence and correlates of lower extremity arterial disease in elderly women. *Am J Epidemiol* 137, 559–568
- Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D’Agostino RB, Larson MG, Kannel WB, Benjamin EJ (2003): A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 290, 1049–1056
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, et al. (2000): Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 83, 416–420
- White RH, Dager WE, Zhou H, Murin S (2006): Racial and gender differences in the incidence of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 96, 267–273
- Wood KE (2002): Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 121, 877–905
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, et al. (2004): Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364, 937–952
- Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K (2011): Determination of age-specific and sex-specific familial risks for the different manifestations of venous thromboembolism: a nationwide family study in Sweden. *Thromb Haemost* 106, 102–112
- Zucker DR, Griffith JL, Beshansky JR, Selker HP (1997): Presentations of acute myocardial infarction in men and women. *J Gen Intern Med* 12, 79–87

Danksagung

Mein besonderer Dank geht an meine Doktormutter Frau Professor Dr. Dellas, die mich durch ihre Betreuung und Beratung bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützte.

Mein weiterer Dank geht an Frau PD Dr. Lankeit, die mich bei der klinischen Arbeit und der Erhebung der Patientendaten unterstützte.

Dank auch an Frau Dr. Schulze und an das Personal der kardiologischen Ambulanz des Herzzentrums Göttingen, die die Follow-Up-Untersuchungen der Patienten möglich machten.

Für Ihre Unterstützung bei der statistischen Auswertung danke ich Frau Seeber von der Universitätsmedizin Mainz.