

Aus der Klinik für Innere Medizin III
Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin
des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Böhm

**Hämodynamische Veränderungen durch
mechanische Thrombektomie nach akuter
Lungenembolie mit intermediärem und hohem
Risiko**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2025

Vorgelegt von
Patricia Pérez Navarro
geboren am 01.10.1996 in Marbella, Spanien

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VI
Physikalische Einheiten.....	VIII
Fachgesellschaften	IX
1 Zusammenfassung	1
2 Abstract	3
3 Einleitung	5
3.1 <i>Prädisponierende Faktoren für eine LAE</i>	6
3.2 <i>Pathophysiologie des hämodynamischen Kollapses bei Lungenarterienembolie</i> ...	7
3.3 <i>Diagnostik</i>	9
3.4 <i>Risikostratifizierung</i>	14
3.5 <i>Langzeitfolgen der Lungenarterienembolie</i>	18
3.6 <i>Therapie der LAE</i>	19
3.6.1 <i>Medikamentöse Therapie</i>	19
3.6.2 <i>Interventionelle Therapie</i>	21
4 Fragestellung der vorliegenden Arbeit	26
5 Methoden	27
5.1 <i>Stichprobe</i>	27
5.2 <i>Primäre Ergebnisse</i>	28
5.3 <i>Prozedur</i>	29
5.4 <i>Statistische Analyse</i>	31
6 Ergebnisse.....	32
6.1 <i>Hämodynamische Ergebnisse</i>	35
6.2 <i>Echokardiographische Ergebnisse</i>	40
6.3 <i>Klinische Ergebnisse</i>	43
6.4 <i>Sicherheits-Ergebnisse</i>	45
7 Diskussion.....	46
7.1 <i>Limitationen</i>	51
8 Schlussfolgerung	52
9 Literaturverzeichnis	53
10 Publikationen	63
11 Danksagung.....	64
12 Lebenslauf	65

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Faktoren, die zum hämodynamischen Kollaps und zum Tod bei akuter Lungenembolie beitragen	8
Abbildung 2: CT-grafische Darstellung einer zentralen LAE.	11
Abbildung 3: Beispiel einer mechanischen Thrombektomie bei akuter zentraler LAE	30
Abbildung 4: Veränderungen der PAPs im Zeitverlauf.....	IV
Abbildung 5: Anteil der Patienten mit einem PAPm > 20 mmHg im Zeitverlauf.....	37
Abbildung 6: Änderung des PAPs nach der Thrombektomie sowie drei Monate nach der Thrombektomie im Vergleich zu vor dem Eingriff.....	38
Abbildung 7: Anteil der Patienten mit einem PAPs > 70 mmHg im Zeitverlauf	39
Abbildung 8: Anteil der Patienten mit einem TAPSE/PAPs < 0,31 mmHg im Zeitverlauf	39
Abbildung 9: Echokardiographische Abbildungen prä- und post-Thrombektomie sowie nach drei Monaten	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Echokardiographische Parameter als indirekte Zeichen einer Rechtsherzbelastung	13
Tabelle 2: Risikostratifizierung der Lungenembolie und des Risikos eines frühen Todes (im Krankenhaus und nach 30 Tagen).....	14
Tabelle 3: Definition der hämodynamischen Instabilität bei Hochrisiko-LAE (eine der folgenden klinischen Erscheinungen bei der Vorstellung).....	17
Tabelle 4: Patientencharakteristika zur Baseline	33
Tabelle 5: Prozedurale Charakteristika.....	34
Tabelle 6: Hämodynamische Ergebnisse.....	36
Tabelle 7: Echokardiographische Ergebnisse.....	41
Tabelle 8: mMRC-Klassifizierung nach drei Monaten	43
Tabelle 9: Klinische Ergebnisse	44

Abkürzungsverzeichnis

BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
CDT	Kathetergestützte Thrombolyse
CTEPH	Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie
KI	Konfidenzintervall
d	Tage
ECMO	Extrakorporale Membran-Oxygenierung
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
F. XIII	Faktor XIII
HF	Herzfrequenz
hFABP	Kardiales Fettsäurebindungsprotein
HI	Herzinsuffizienz
IQR	Interquartilbereich
KI	Konfidenzintervall
LAE	Lungenarterienembolie
LV	Linker Ventrikel
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LWMH	Niedermolekularem Heparin
mMRC	Modified Medical Research Council
mSv	Millisieverts
OR	Odds Ratio
PAD	Pulmonalarteriendruck
PAP	Pulmonary artery pressure
PAPd	Diastolischer pulmonalarterieller Druck
PAPm	Mittlerer Pulmonalarteriendruck
PAPs	Systolischer Pulmonalarteriendruck
PE	Pulmonary embolism
PESI	Pulmonary Embolism Severity Index
PH	Pulmonale Hypertonie
PPEI	Post-Pulmonary Embolism Impairment

PPES	Post-Lungenarterienembolie-Syndrom
ProBNP	Prohormon des natriuretischen Hirnpeptids
PVW	Pulmonal venöser Widerstand
RHB	Rechtsherzbelastung
RHI	Rechtsherzinsuffizienz
rtPA	Alteplase
RV	Rechter Ventrikel
RVEDD	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter
RVSP	Rechtsventrikulärer systolischer Druck
SaO ₂	Sauerstoff Sättigung im Blut
SBP	Systolischer Blutdruck
sPESI	Simplified Pulmonary Embolism Severity Index
TAPSE	Systolische Exkursion der Trikuspidalanulus-Ebene
TASV	Systolische Spitzengeschwindigkeit des Trikuspidalklappenannulus
TF	Gewebefaktor
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TVT	Tiefbeinvenenthrombose
UFH	Unfraktioniertes Heparin
vs	Versus
vWF	Von Willebrand-Faktor
WHO	World Health Organisation
z. B.	Zum Beispiel

Physikalische Einheiten

%	Prozent
cm/s	Centimeter pro Sekunde
l/min	Liter pro Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
Mmol/l	Millimol pro Liter
ms	Millisekunden
pg/ml	Piccogramm pro Milliliter

Fachgesellschaften

DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology

1 Zusammenfassung

Hintergrund: Zur Behandlung der akuten Lungenarterienembolien (LAE) mit intermediärem und hohem Risiko standen zusätzlich zur therapeutischen Antikoagulation nur die systemische Thrombolyse und die chirurgische pulmonale Embolektomie zur Verfügung. Da die systemische Thrombolyse aber mit einem erhöhten Risiko für potenziell lebensbedrohliche Blutungskomplikationen einhergeht, werden perkutane kathetergestützte Therapien als Alternativen untersucht. Die kathetergestützte mechanische Thrombektomie ließ sich in ersten klinischen Studien bei Patienten mit intermediärem und hohem Risiko sicher durchführen und konnte akut die Hämodynamik verbessern. Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit ist es, die Sicherheit, klinischen Ergebnisse sowie die unmittelbaren und mittel- bis langfristigen hämodynamischen Effekte der mechanischen Thrombektomie bei akuter LAE mit Rechtsherzbelastung zu untersuchen.

Methoden: In dieser prospektiven open-label-Studie wurden insgesamt 60 Patienten mit akut symptomatischer, computertomographisch dokumentierter LAE mit Rechtsherzbelastungszeichen einer mechanischen Thrombektomie mit dem FlowTrierer System unterzogen. Eine Rechtsherzkatheteruntersuchung wurde unmittelbar vor und nach der Thrombektomie sowie erneut nach drei Monaten durchgeführt. Zudem wurde eine transthorakale Echokardiographie vor der Thrombektomie, zum Zeitpunkt der Entlassung sowie nach drei Monaten durchgeführt.

Ergebnisse: Sechzig Patienten (33 % weiblich) unterzogen sich einer mechanischen Thrombektomie, von denen 35 auch die Nachuntersuchung drei Monate nach dem Eingriff abschlossen. Die meisten Patienten wiesen eine Hochrisiko-LAE auf (17 % der Patienten), definiert durch einen PESI-Score IV–V, einen sPESI-Score ≥ 1 , hämodynamische Instabilität, Rechtsherzbelastungszeichen und positive kardiale Biomarker. 79 % der Patienten hatten ein intermediär-hohes Risiko, basierend auf einem PESI-Score III–IV, einem sPESI-Score ≥ 1 , Rechtsherzbelastungszeichen, positiven kardialen Biomarker und keine Anzeichen von einer hämodynamischen Instabilität. Vor der Thrombektomie war der systolische pulmonalarterielle Druck (PAPs) stark erhöht (Mittelwert $54,3 \pm 13,4$ mmHg). Der mittlere PAPs verringerte sich unmittelbar nach dem

Eingriff um 13,7 mmHg (95 %-Konfidenzintervall (KI): -16 bis -11,3; $p < 0,001$) und drei Monate nach der Thrombektomie um weitere 9,9 mmHg (95 % -KI: -13,9 bis -5,9 $p < 0,001$). Das Verhältnis vom rechtsventrikulären und linksventrikulären Diameter (RV/LV) nahm bis zum Zeitpunkt der Entlassung um 0,3 (95 %-KI: -0,36 bis -0,25; $p < 0,001$) ab. Der Anteil der Patienten mit einem TAPSE/PAPs von $< 0,31$ mm/mmHg, als Hinweis auf eine eingeschränkte rechtsventrikuläre-pulmonalarterielle Kopplung, konnte von anfänglich 44 % der Patienten vor der Entlassung vollständig aufgehoben werden. Kein Patient starb innerhalb von 48 Stunden nach dem Eingriff oder während der 30-tägigen Nachbeobachtungszeit.

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit intermediärem und Hochrisiko-LAE mit Rechtsherzbelastungszeichen erwies sich die mechanische Thrombektomie als effektive Methode mit niedrigem Komplikationsrisiko. Sie führte zu einer Reduktion des pulmonalarteriellen Drucks und einer Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion sowie der rechtsventrikulär-pulmonalarteriellen Kopplung. Diese positiven hämodynamischen Effekte persistierten über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten nach dem Eingriff. Randomisierte, kontrollierte Studien sind erforderlich, um die Rolle der mechanischen Thrombektomie bei der Behandlung von akuter LAE weiter zu evaluieren.

2 Abstract

Background: High-risk and intermediate-risk pulmonary embolism (PE) have been treated until today mostly with systemic thrombolytics, which can have serious bleeding side effects. Novel interventional therapies are increasingly being used because of beneficial acute hemodynamic effects and a good short-term safety profile. However, middle to long-term hemodynamic outcomes have not been examined thoroughly yet. The aim of the present study is to investigate the safety, clinical outcomes and immediate and middle-long-term haemodynamic effects of mechanical thrombectomy in acute LAE with right heart overload.

Methods: In this prospective, open-label, single-centre study, a total of 60 patients with acute symptomatic pulmonary embolism as confirmed by computed tomography showing signs of right heart overload underwent mechanical thrombectomy with the FlowTrievers aspiration system. A right heart catheterisation was performed immediately before and after the thrombectomy and three months after the patients were discharged. Transthoracic echocardiography was conducted before thrombectomy, at discharge, and after three months.

Results: Sixty Patients (33% female) underwent mechanical thrombectomy, of which 35 completed the three-month follow-up examination with right heart catheterization. Most patients presented a high-risk acute pulmonary embolism (17% of patients), defined by a PESI score IV–V, an sPESI score ≥ 1 , hemodynamic instability, signs of right heart overload, and positive cardiac biomarkers. 79% of the patients had an intermediate-high risk, based on a PESI score III–IV, an sPESI score ≥ 1 , no sign of haemodynamic instability, signs of right heart overload, and positive cardiac biomarkers. Before thrombectomy, mean systolic PAP (PAPs) was severely elevated (54.3 ± 13.4 mmHg). Mean PAPs dropped by 13.7 mmHg (95% confidence interval (CI): -16 to -11.3; $p < 0.001$) immediately after the procedure and continued to decrease from post-thrombectomy to three months (-9.9 mmHg, 95% CI: -13.9 to -5.9 $p < 0.001$). RV/left ventricular (LV) ratio decreased before discharge by 0.3 (95% CI: -0.36 to -0.25; $p < 0.001$). The proportion of patients with a right ventricular arterial coupling (TAPSE/PAPs) < 0.31 mm/mmHg decreased from 44% at baseline to none before discharge, same results were seen at three months control. No patient died within 48 hours post-procedure or during the 30 days of follow-up.

Conclusion: Mechanical thrombectomy for acute intermediate- and high-risk PE with right heart overload seems to be effective and with a low risk of complications. It quickly reduced PAP, improved right heart function and enhanced RV-arterial coupling. The reduction in PAP was maintained for at least three months. Randomized, controlled trials are required to further assess the role of mechanical thrombectomy in the management of acute PE.

3 Einleitung

Die LAE ist die Hauptursache für vermeidbare Todesfälle bei Krankenhauspatienten¹ mit einer geschätzten jährlichen Inzidenz zwischen 39 bis 115 Fällen pro 100.000 Menschen.² Aus diesem Grund hat die LAE einen erheblichen Einfluss auf die Mortalität und Morbidität der Weltbevölkerung.³ Nach dem Myokardinfarkt und ischämischen Schlaganfall ist die Lungenembolie das dritthäufigste lebensbedrohliche akute kardiovaskuläre Syndrom.^{1,4} Eine LAE kann sich asymptomatisch präsentieren, aber auch fulminant und letal verlaufen.⁵ Die korrekte und schnelle Risikostratifizierung ist entsprechend elementar, um eine effektive individuelle Behandlungsstrategie zu entwerfen.^{1,2,6,7} Trotz der vielen verschiedenen bisher vorgeschlagenen Strategien zur Diagnose- und Behandlung für LAE wurden bei der pharmakologischen und interventionellen Behandlung von intermediären und Hochrisiko LAE nur geringe Fortschritte erzielt.⁴ Dies steht im Gegensatz zu anderen akuten Erkrankungen wie dem akuten Myokardinfarkt oder dem ischämischen Schlaganfall.⁴ Interventionelle Techniken, insbesondere die mechanische Aspirationstherombektomie, gewinnen zunehmend an Bedeutung, da sie minimalinvasiv, technisch schnell umsetzbar sind und sofortige hämodynamische Verbesserungen bewirken können. Im Vergleich zur systemischen Lyse treten bei dieser Methode zudem weniger Blutungskomplikationen auf. Allerdings werden sie in den Leitlinien bei akuten mittlerem- und Hochrisiko-LAE noch nicht als Behandlung der Wahl empfohlen, da prospektive, kontrollierte Langzeitdaten zur Effektivität und Sicherheit noch nicht vorhanden sind.^{1,4}

3.1 Prädisponierende Faktoren für eine LAE

Venöse thromboembolische Ereignisse haben einen multifaktoriellen Hintergrund. Es werden verschiedene prädisponierende Ursachen unterschieden welche mit einem hohen, mittlerem und geringen-Risiko einhergehen.^{8,9} Schwere Traumata, chirurgische Eingriffe, Frakturen der unteren Extremitäten, Gelenkersatz sowie Verletzungen des Rückenmarks mit Immobilisierung sind schwerwiegende Risikofaktoren für die Entwicklung von venösen thromboembolischen Ereignissen (OR > 10).^{1,8,9} Onkologische Erkrankungen sind ebenfalls anerkannte prädisponierende Faktoren für eine Thrombose. Die Karzinomtypen, die am häufigsten mit Thrombosen assoziiert sind, umfassen Pankreaskarzinome, hämatologische Malignome, Rückenmarktumore sowie weitere Krebsarten wie Lungen-, Magen- und Hirntumore. Darüber hinaus sind Karzinome ein starker Risikofaktor für den Tod des Patienten nach einer thromboembolischen Episode.^{10,11} Die Östrogen-Einnahme ist die häufigste Ursache bei Frauen im gebärfähigen Alter für eine Thromboembolie.¹² Insbesondere kombinierte orale östrogen- und gestagenhaltige Kontrazeptiva werden mit einem 26-fachen Anstieg des venösen thromboembolischen Risikos gegenüber dem Ausgangsrisiko in Verbindung gebracht.^{13–15} Insgesamt ist das absolute Risiko bei den meisten der mehr als 100 Millionen Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva gering, obwohl andere Risikofaktoren, wie zum Beispiel eine vererbte Thrombophilie, das absolute Mortalitätsrisiko erhöhen kann.^{13,16} Genetische Thrombophilie-Mutationen (bspw. Faktor V Leiden oder Mutationen des Prothrombin-Gens) sowie Mangel an verschiedenen Antikoagulantien wie Protein C, Protein S oder Antithrombin III sollten in der Regel hämostaseologisch untersucht werden, wenn keine klare Ursache für eine Lungenembolie festgestellt werden kann. Auch das Screening auf eine erworbene Thrombophilie, insbesondere im Rahmen eines Antiphospholipid-Syndroms, darf bei Patienten ohne eindeutige Auslöser nicht übersehen werden. Infektionen sind auch häufige Auslöser für venöse thromboembolischen Ereignisse.^{8,17,18} Bluttransfusionen und Erythropoese-stimulierende Medikamente werden ebenfalls mit einem erhöhten Risiko in Verbindung gebracht. Andere Risikofaktoren im Rahmen des so genannten metabolischen Syndroms wie Rauchen, Arteriosklerose, Adipositas, Diabetes, Hypercholesterinämie und Bluthochdruck tragen ebenfalls zu einem erhöhten Risiko bei.^{19,20}

3.2 Pathophysiologie des hämodynamischen Kollapses bei Lungenarterienembolie

Die LAE beeinträchtigt sowohl die Hämodynamik als auch den pulmonalen Gasaustausch. Die LAE-induzierte pulmonale Vasokonstriktion, die durch die Freisetzung von Thromboxan A₂, Endothelin und Serotonin vermittelt wird, trägt zum Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR) bei.^{21,22} Da der im Vergleich zum linken Ventrikel (LV) muskelärmere rechte Ventrikel (RV) die akut erhöhte Nachlast schlechter kompensieren kann, ist die Zeit für die kardiozirkulatorische Regulierung und Anpassung an diese Drucke begrenzt.^{1,21,23–25} Der rechte Ventrikel ist nicht in der Lage, einen mittleren pulmonalen Arteriendruck von > 40 mmHg zu erzeugen. Dieser Anstieg des pulmonal arteriellen Drucks führt je nach Schweregrad der LAE zu einem akuten Anstieg des RV-Drucks, der zu einer akuten Rechtsherzinsuffizienz (akutes Cor Pulmonale) führen kann.^{26,27} Die Kontraktionszeit des rechten Ventrikels (RV) wird kompensatorisch verlängert, während die neurohumorale Aktivierung zu einer inotropen und chronotropen Stimulation führt.¹ Zusammen mit der Vasokonstriktion auf systemischer Ebene erhöhen diese Kompensationsmechanismen den pulmonal arteriellen Druck, um den Fluss im okkludierten Lungensegment zu verbessern und so den Blutdruck vorübergehend zu stabilisieren. Die Verlängerung der RV-Kontraktionszeit in die Frühsystole des linken Ventrikels (LV) führt zu einer Verlagerung des interventrikulären Septums nach links („Septal-Shift“).²⁸ Diese ventrikuläre Desynchronisation kann durch das Auftreten eines Rechtsschenkelblocks weiter verschärft werden. Daraus ergibt sich eine Verkürzung der LV-Diastole und damit eine Verringerung der LV-Füllungszeit, was aufgrund der verringerten Vorlast und des Herzzeitvolumens zu einer Hypotonie und hämodynamischen Instabilität führt.²⁹ Mit dem Fortschreiten des Rechtsherzversagens nimmt das Herzzeitvolumen weiter ab, was die Sauerstoffsättigung zusätzlich beeinträchtigt. Der Anstieg des RV-Drucks und -Volumens führt zu einer erhöhten Wandspannung und einer Dehnung der Myozyten. Die Wandspannung und die rechtsventrikuläre Dysfunktion führen zu einer Beeinträchtigung der Koronardurchblutung des RV. Obwohl ein Infarkt des rechten Ventrikels nach einer LAE selten vorkommt, ist es wahrscheinlich, dass ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf, die Kardiomyozyten schädigen und die kontraktile Funktion weiter beeinträchtigen kann. Erhöhte Troponinwerte, die auf eine Myokardschädigung hinweisen, sowie erhöhte Plasmaspiegel natriuretischer Peptide, die auf einen gesteigerten Füllungsdruck und eine Myokarddehnung hindeuten, sind Marker

für eine anhaltende rechtsventrikuläre Dysfunktion und sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.^{1,26,30} Der durch die Hochrisiko-LAE verursachte obstruktive Schock, führt aufgrund der linksventrikulären Dysfunktion zu einem kardiogenen Schock. Dies verursacht einen „Circulus vitiosus“ (Abbildung 1)¹, der letztendlich zum Kreislaufkollaps des Patienten führen kann. Angesichts der oben genannten pathophysiologischen Mechanismen ist die akute RV-Insuffizienz ein entscheidender Faktor für den klinischen Schweregrad und den Verlauf einer akuten LAE. Daher weisen klinische Anzeichen und Symptome eines akuten RV-Versagens und hämodynamische Instabilität auf ein hohes Risiko für eine frühe Mortalität (im Krankenhaus oder nach 30 Tagen) hin.^{26,31} Neben der Verschlechterung der Oxygenierung, des Gasaustauschs und der rechtsventrikulären Dysfunktion entwickeln etwa 10 % der Patienten mit Lungenembolie, periphere Lungeninfarkte, die meist durch die Obstruktion segmentaler oder subsegmentaler Arterien verursacht werden.^{32–34} Diese nicht durchbluteten Anteile des Lungengewebes werden Substrate für Infektionen die zur Entwicklung einer Pneumonie führen können. Bei etwa einem Drittel der Patienten lässt sich echokardiografisch ein Rechts-Links-Shunt durch ein offenes Foramen ovale nachweisen, der durch einen umgekehrten Druckgradienten zwischen rechtem und linkem Vorhof verursacht wird, und zu schwerer Hypoxämie und einem erhöhten Risiko für paradoxe Embolien und Schlaganfälle führen kann.¹

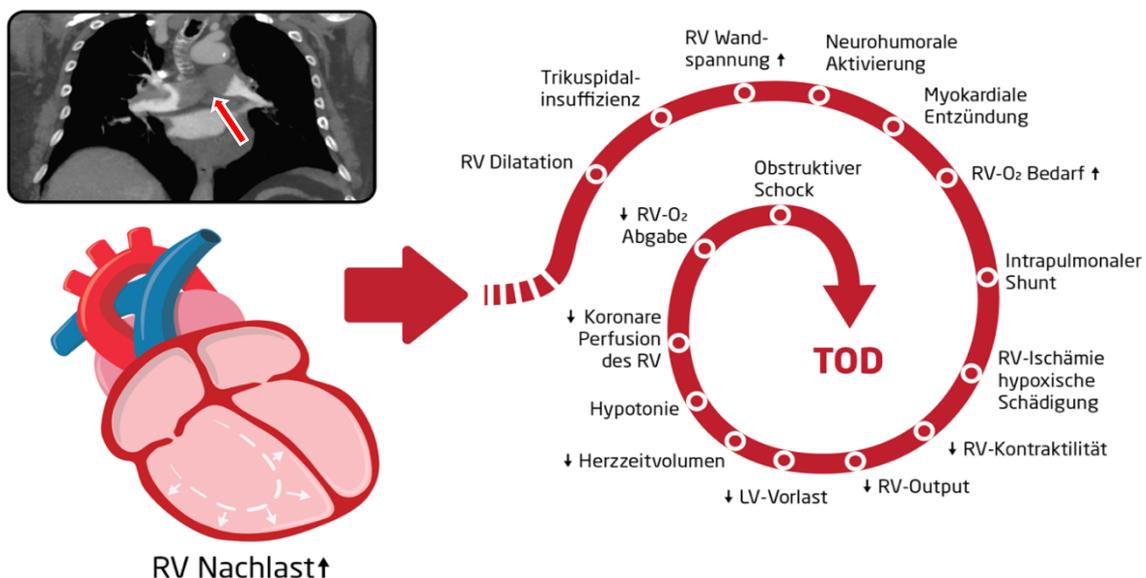


Abbildung 1: Faktoren, die zum hämodynamischen Kollaps und zum Tod bei akuter Lungenembolie beitragen.

LV, linksventrikulär; O₂, Sauerstoff; RV, rechtsventrikulär. Abbildung eines Pulmonalis CT mit Darstellung einer zentralen LAE (roter Pfeil). Abbildung modifiziert entnommen aus Konstantinides et al *European Heart Journal* (2020) 41, 543-603 (553)¹

3.3 Diagnostik

Die klinischen Anzeichen und Symptome einer akuten LAE sind oft unspezifisch. Zu den häufigsten Symptomen zählen Ruhedyspnoe (50 %), pleuritische Thoraxschmerzen (39 %), Belastungsdyspnoe (27 %) und Husten ohne Hämoptysen (23 %).³⁵ Bei Patienten, die sich an der Notaufnahme nach Synkope vorstellen, sollte stets eine LAE als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden. Nach einer Metaanalyse sowie eine Querschnittsstudie, lag die Prävalenz einer LAE in Patienten, die sich auf Grund einer Synkope vorgestellt haben, bei 17 %.^{36,37} Die Synkope ist zudem mit einer höheren Prävalenz einer hämodynamischen Instabilität (OR 3,50; 95 %-KI 2,67–4,58) sowie mit echokardiographischen Zeichen einer RV-Dysfunktion (OR 2,10; 95 %-KI 1,60–2,77) verbunden.³⁷ Die hämodynamische Instabilität ist eine seltene, aber wichtige klinische Erscheinung, die auf eine zentrale oder ausgedehnte LAE mit stark reduzierter hämodynamischer Reserve hinweist.³⁷ Die Präsenz einer Hypoxämie ist häufig, aber bis zu 40 % der Patienten haben eine normale arterielle Sauerstoffsättigung und 20 % einen normalen alveolär-arteriellen Sauerstoffgradienten.^{38,39}

Elektrokardiografische Veränderungen, z. B. Repolarisationstörungen wie T-Wellen-Inversion in V1–V4, QR-Muster in V1, S1Q3-Lagetyp und kompletter oder inkompletter Rechtsschenkelblock können auf eine rechtsventrikuläre Belastung durch eine LAE hinweisen.¹

Labortests wie das D-Dimer können ebenfalls eingesetzt werden, wobei ihr geringer positiver Vorhersagewert sowie die mit zunehmendem Alter abnehmende Spezifität zu berücksichtigen sind.⁴⁰ Bei niedriger oder mittlerer klinischer Wahrscheinlichkeit und normwertigen D-Dimeren gilt eine Lungenembolie als ausgeschlossen (Sensitivität 91–100 %; Spezifität 25–63 %).^{40,41} Erhöhte D-Dimere sind unspezifisch, da sie unter hospitalisierten Patienten, während der Schwangerschaft, bei Patienten mit Infektionskrankheiten und bei Patienten mit Krebs erhöht sein können. Sie sind daher als alleiniger Test zur Diagnosesicherung nicht geeignet. Bei Patienten mit einer hohen klinischen Wahrscheinlichkeit sollte auf die Bestimmung von D-Dimeren verzichtet werden, da der negativ-prädiktive Wert in dieser Situation nicht ausreicht und in jedem Fall eine Bildgebung erforderlich ist. Das diagnostische Vorgehen bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Verdacht auf eine LAE richtet sich nach der klinischen Vortestwahrscheinlichkeit. Diese wird mithilfe von verschiedenen schnell zugänglichen Scores, wie der Geneva- oder Wells-Scores abgeschätzt.^{42,43} Der Wells-Score dient als klinisches Instrument zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie. Es

gibt zwei Versionen des Wells-Scores: den Wells-I-Score mit differenzierter Punktzahl und den vereinfachten Wells-II-Score, der eine gleiche Punktzahl verwendet. Beide berücksichtigen verschiedene klinische Kriterien: klinische Anzeichen einer tiefen Venenthrombose (TVT), die Unwahrscheinlichkeit anderer Ursachen als einer Lungenembolie, eine Herzfrequenz $>100/\text{min}$, eine Immobilisation von mehr als drei Tagen oder eine kürzlich erfolgte Operation innerhalb der letzten vier Wochen, eine frühere Lungenembolie oder TVT, das Vorhandensein von Hämoptysen und eine bekannte Neoplasie. Ein Wells-I-Score von ≥ 7 Punkten weist auf eine hohe Wahrscheinlichkeit einer LAE hin. Der Wells-II-Score hingegen schätzt die Wahrscheinlichkeit einer LAE bereits bei ≥ 2 Punkten ein.⁴²

Im Gegensatz zum Wells-Score wird in dem Geneva-Score besonders darauf geachtet, dass alle Kriterien objektivierbar sind. Der Geneva-Score umfasst sieben Kriterien (Alter > 65 Jahre, ehemalige TVT, Operation oder Knochenbruch innerhalb des letzten Monats, aktive Neoplasie, einseitiger Beinschmerz, schmerzhafte Palpation der tiefen Beinvenen und einseitiges Beinödem, Hämoptysen, Tachykardie ($> 75\text{--}95/\text{min}$: 1 Punkt; $\geq 95/\text{min}$: 2 Punkte)). Ein Score von ≥ 7 Punkten weist auf eine hohe Wahrscheinlichkeit einer LAE hin. Zur Ausschlussdiagnose einer Lungenembolie eignet sich der Score in Kombination mit einer D-Dimer-Bestimmung, die eine hohe Sensitivität aufweist.^{40,41} Wenn der Score unter einem bestimmten Schwellenwert (z. B. < 4 beim Wells-Score) liegt und die D-Dimer-Werte negativ sind, kann eine LAE in der Regel sicher ausgeschlossen werden. In diesem Fall sind weitere, teure und invasive Untersuchungen nicht erforderlich.

Bildgebende Untersuchungen spielen bei Verdacht auf eine LAE eine entscheidende Rolle. Die computertomographische Pulmonalisangiographie (CTPA) ist die Methode der Wahl bei Patienten mit Verdacht auf eine LAE, da sie eine Darstellung der Lungengefäße bis auf die subsegmentale Ebene erlaubt (*Abbildung 2*). Weiterhin kann mittels CT das RV/LV-Verhältnis ($> 1,0$ in Transversalschichten, $> 0,9$ in Vierkammerrekonstruktionen) als Hinweis auf eine Rechtsherzbelastung bestimmt werden. Die PIOPED II-Studie (2002)⁴⁴ hob auch den Einfluss der klinischen Wahrscheinlichkeit vor dem Test auf den prädiktiven Wert der Multidetektor-Angio-CT hervor. Bei Patienten mit einer niedrigen oder mittleren klinischen Wahrscheinlichkeit für eine Lungenembolie hatte eine negative Angio-CT einen hohen negativen prädiktiven Wert für die Lungenembolie (96 % bzw. 89 %), jedoch war ihr negativer prädiktiver Wert nur 60 %, wenn die klinische Wahrscheinlichkeit vor dem Test hoch war. Im Gegensatz dazu war der positive prädiktive Wert einer positiven Angio-CT hoch (92–96 %) bei Patienten mit einer mittleren oder hohen klinischen Wahrscheinlichkeit vor dem Test,

aber viel niedriger (58 %) bei Patienten mit einer niedrigen klinischen Wahrscheinlichkeit vor dem Test für eine Lungenembolie. Eine der Nachteile bei der CTPA ist die hohe Strahlenbelastung (Effektive Strahlendosis 3 bis 10 mSv).¹ Die planare Ventilations/Perfusions Szintigrafie ist ein etabliertes diagnostisches Verfahren bei Verdacht auf eine Lungenembolie. Perfusionscans werden mit Ventilationsuntersuchungen kombiniert, bei denen verschiedene Tracer wie Xenon-133-Gas, Krypton-81-Gas, mit Technetium-99m markierte Aerosole oder mit Technetium-99m markierte Kohlenstoffmikropartikel (Technegas) verwendet werden können. Ziel der Ventilationsszintigrafie ist es, die Spezifität zu erhöhen. Bei akuter Lungenembolie wird in den hypoperfundierten Segmenten eine normale Ventilation erwartet (Mismatch). Als strahlungsärmeres Verfahren (effektive Dosis ~2 mSv), das den Einsatz von Kontrastmitteln vermeidet, kann die V/Q-Szintigrafie bevorzugt bei Patienten mit niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit und normalem Röntgen-Thorax, bei jungen (insbesondere weiblichen) Patienten, Schwangeren, Patienten mit einer Anamnese von Kontrastmittel induzierter Anaphylaxie sowie bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz angewendet werden.⁴⁵

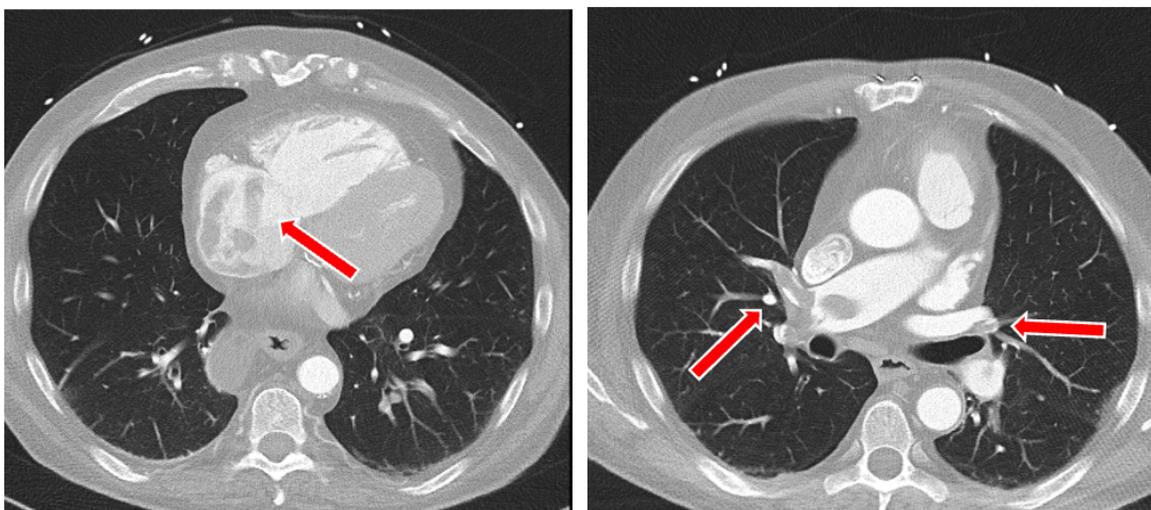


Abbildung 2: CT-grafische Darstellung einer zentralen LAE.
Zentrale LAE mit reitendem Thrombus einschließlich thrombotischem Material im rechten Vorhof

Eine akute Lungenembolie kann zu einer Drucküberlastung und Funktionsstörung des rechten Ventrikels führen, die durch Echokardiographie nachgewiesen werden kann. Die transthorakale Echokardiographie (TTE) nimmt eine zentrale Rolle in der Diagnostik und Risikostratifizierung der LAE ein. In wenigen Fällen kann eine Thrombusvisualisierung gelingen. Diese mobile Thromben im rechten Herz bestätigen im Wesentlichen die Diagnose einer Lungenembolie und sind mit einer hohen frühen Mortalität verbunden, insbesondere bei Patienten mit einer RV-Dysfunktion.⁴⁶⁻⁴⁸ Bei hämodynamisch

instabilen Patienten ohne Rechtsherzbelastungszeichen kann die Echokardiographie differenzialdiagnostisch (Myokardinfarkt, Perikardtamponade oder akutes Aortensyndrom) wegweisend sein. Bei hämodynamisch stabilen Patienten werden mittels TTE die indirekten Zeichen einer akuten Rechtsherzbelastung bei akuter LAE nachgewiesen (*Tabelle 1*). Bei mindestens 25 % der Patienten mit einer LAE kann eine RV-Dilatation nachgewiesen werden.⁴⁹⁻⁵¹ Die häufigsten Parameter, die gemessen werden, sind folgende: die rechtsventrikuläre Vergrößerung in der parasternalen Ebene der langen Achse, die enddiastolische RV-Dilatation (RVEDD) mit einem RV-LV Verhältnis (RV/LV) > 1 (im apikalen Vierkammerblick) und das McConnel-Zeichen (Hypokinesie freie RV-Wand, apikal erhalten), D-Zeichen (Abflachung des interventrikulären Septums in der kurzen Ebene der parasternalen Achse), erhöhter pulmonal-arterieller systolischer Spitzengradient (RVSP), verringerte systolische Verkürzung der Trikuspidalanulusebene (TAPSE), verringerte systolische Spitzengeschwindigkeit des Trikuspidalanulus (TASV).^{1,50,52,53} Eine Dilatation der Vena cava inferior von über 2,1 cm mit verminderter Atemvariabilität (< 50 %) kann ebenfalls ein Hinweis auf eine Rechtsherzbelastung sein. Zudem zu nennen, ist der echokardiografisch ermittelte TAPSE/PAPs-Ratio, ein direktes, nicht-invasives Maß für die RV-Arterien-Kopplung. Dieser wird bei schwerer pulmonaler Hypertonie durch die diastolische Steifigkeit des RV beeinflusst.^{50,51,54,55} Das TAPSE/PAPs-Verhältnis ist ein echokardiografischer Index, der die RV-Funktion und die RV-Nachlast berücksichtigt und somit Informationen über die RV-Funktion liefert. Ein Anstieg des Verhältnisses auf annähernd 1 weist auf einen günstigen Zustand des RV hin, während ein Rückgang auf weniger als 0,5 mit einer schlechten Prognose verbunden ist.⁵⁶⁻⁵⁸ TAPSE/PAPs könnte bei Patienten mit einer mittleren Risiko LAE ein positiver Prädiktor für die kurzfristige Mortalität sein.⁵⁹

Tabelle 1: Echokardiographische Parameter als indirekte Zeichen einer Rechtsherzbelastung

	Echokardiographisches Kriterium	Sensitivität*	Spezifität*
Rechter Ventrikel	Dilatation		
	RV/LV-Relation erhöht (> 0,7 PLAX, > 1 apikal 4KB)	55 %	86 %
	TAPSE reduziert (< 16mm)	66–88 %	73–85 %
	RV-FAC reduziert (< 35 %)		
	Trikuspidale E/A-Relation erhöht		
	60/60-Zeichen (TI-Gradient < 60 mmHg und pulmonale Akzelerationsgeschwindigkeit (PAT) < 60ms)	13–51 %	69–98 %
	McConnel-Zeichen (Hypokinesie freier RV-Wand, apikal erhalten)	22–35 %	97–100 %
	TAPSE/PAPs (RV-Arterien-Kopplung) < 0,31		
Linker Ventrikel	Abnormale oder paradoxe Septumbewegung, D-Zeichen	28–47 %	93–96 %
Rechter Vorhof	Dilatation		
	Septumshift nach links		
Vena Cava inferior	> 2,1cm mit verminderter Atemvariabilität (< 50 %)		

Abk: RV: Rechter Ventrikel, TAPSE: tricuspid annular systolic excursion, FAC: fractional area change. PLAX: parasternaler langer Achse, 4KB: vier Kammerblich, TI: Trikuspidalinsuffizienz * Sensivität/Spezifität bezüglich des Nachweises einer akuten LAE

3.4 Risikostratifizierung

Die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnose und Behandlung der akuten LAE empfehlen einen risiko-adaptierten Algorithmus für das Management der LAE.¹ Die Stratifizierung erfolgt entsprechend des Risikos für Frühmortalität (innerhalb von 30 Tagen) in hoch (> 20 % Risiko für Frühmortalität), intermediär-hoch, intermediär-niedrig und niedrig (< 1 % Risiko für Frühmortalität).¹ Die Einteilung (Tabelle 2) in hoch, intermediär-hoch, intermediär-niedrig und niedrig erfolgt anhand des (*simplified*) Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI), der echo- oder computertomographischen Nachweise einer RV-Dysfunktion und der Präsenz von erhöht kardialen Biomarkern (Troponin, ProBNP).

Tabelle 2: Risikostratifizierung der Lungenembolie und des Risikos eines frühen Todes (im Krankenhaus und nach 30 Tagen)

Frühmortalität (innerhalb von 30 Tagen)	Schock oder Hypotension	sPESI ≥ 1	RV-Dysfunktion in EchoKG oder CTPA	Kardiale Biomarker (z.B. Troponin, NT-proBNP)	Anteil der Patienten*
Hoch (> 20 %)	ja	ja	ja	ja	12 %
Intermediär	intermediär-hoch	nein	ja	RV-Dysfunktion <u>und</u> Biomarker erhöht	30 %
	intermediär-niedrig	nein	ja	normale RV-Funktion und Biomarker <u>oder</u> RV-Dysfunktion <u>oder</u> erhöhte Biomarker	37 %
Niedrig (< 1%)	nein	nein	nein	nein	22 %

Abk.: TTE, transthorakale Echokardiographie; NT-proBNP, N-terminales pro-B-natriuretisches Peptid; sPESI, simplified Pulmonary Embolism Severity Score; RV, Rechter Ventrikel. Abbildung entnommen aus: Becattini et al. Eur Respir J 2016; 48: 780-786 (336).⁶¹

Eine LAE mit hohem Risiko, die durch das Vorliegen einer hämodynamischen Instabilität bei der Vorstellung definiert ist, stellt einen lebensbedrohlichen Zustand dar, bei dem eine rasche Reperfusionstherapie erforderlich ist, um die Überlebenschancen zu erhöhen.¹ Allerdings präsentieren sich die meisten Patienten mit akuter LAE nicht mit einer offensichtlichen hämodynamischen Beeinträchtigung.⁶¹ Innerhalb dieser großen, stabilen Gruppe ermöglichen Vorhersagescores, die aus klinischen Variablen abgeleitet werden, eine weitere Risikostratifizierung. Beispielsweise haben ein Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) Risikoklasse I oder II sowie ein vereinfachter PESI (sPESI) von 0 einen hohen negativen prädiktiven Wert, um ein frühes unerwünschtes Ereignis auszuschließen.^{62,63} Andererseits gehören hämodynamisch stabile Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllen, zur intermediären Risikokategorie. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass bei einer intermediären Risiko-Lungenembolie bildgebende Parameter und kardiale Biomarker einen zusätzlichen prognostischen Wert besitzen und sich mit den klinischen Ausgangsparametern ergänzen.^{23,64,65} Dementsprechend werden Patienten in

die Kategorie intermediär-hohes Risiko eingestuft, wenn sie echokardiographisch oder CT-graphisch Anzeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion zeigen sowie erhöhten kardialen Biomarken haben.

Wie bereits oben erwähnt, existieren verschiedenen Indizes für die initiale Risikostratifizierung der Lungenembolie. Der PESI, der insbesondere für die Erkennung von Lungenembolien mit geringerem Risiko (PESI I–II) geeignet ist, wurde am häufigsten validiert und klinisch verwendet.⁶³ In den PESI gehen elf Variablen (Alter, Geschlecht, Krebsvorgeschichte, Herzinsuffizienz (HI), Herzfrequenz $\geq 110/\text{min}$, systolischer Blutdruck $< 100 \text{ mmHg}$, Atemfrequenz (AF) $> 30/\text{min}$, veränderter mentaler Status, Temperatur $< 36^\circ \text{ C}$ und Sauerstoffsättigung (SaO_2) $\leq 90 \%$) ein. Der sPESI ist eine vereinfachte Version des PESI, der nur sechs Variablen umfasst: Alter > 80 Jahre, Krebserkrankung in der Vergangenheit, chronische kardiopulmonale Erkrankung, Puls $\geq 110/\text{min}$, systolischer Blutdruck $< 100 \text{ mmHg}$ und arterielle Sauerstoffsättigung $< 90 \%$. PESI und sPESI haben eine vergleichbare Sensitivität (90 % vs. 89 %), negativen prädiktiven Wert (98 % vs. 97 %) und ähnliche negative Likelihood Ratio für die Vorhersage der Mortalität (0,23 vs. 0,28).^{62,66} Weitere Indizes, die vor allem dazu dienen, LAEs mit intermediären und hohem Risiko zu identifizieren, sind z. B. der FAST-Score (kardiales Fettsäurebindungsprotein [hFABP], Synkope, Tachykardie) sowie der Bova-Score (erhöhter kardialer Troponinspiegel, Rechtsherzinsuffizienz [RHI], Tachykardie $> 110 \text{ bpm}$, systolischer Blutdruck [SBP] 90–100 mmHg).^{25,67,68}

Ein wichtiger Aspekt der Risikostratifizierung sind die kardialen Biomarker. Marker, die auf eine myokardiale Schädigung (Troponin I oder T), und auf eine Rechtsherzinsuffizienz hinweisen (erhöhte Plasmaspiegel natriuretischer Peptide, insbesondere des B-Typs [BNP] sowie der aminoterminalen Fraktion von BNP [ProBNP]).^{69,70} Erhöhte Troponin-T und -I (cTnT; cTnI) -Werte werden mit Hochrisiko-LAE in der akuten Phase in Verbindung gebracht und wurden mehrfach als Instrument zur Risikostratifizierung von Patienten bei der Ankunft im Krankenhaus vorgeschlagen, da es sich um einen einfachen, schnell durchzuführenden und aussagekräftigen Test handelt. Erhöhte cTnT und cTnI werden als Konzentrationen oberhalb der normalen Grenzwerte (0,014 ng/ml) beschrieben.⁷¹ Die Erhöhung dieser Werte steht in signifikantem Zusammenhang mit einer echokardiografisch nachgewiesenen rechtsventrikulären Dysfunktion, der Zunahme unerwünschter Ereignisse im Krankenhaus und der Sterblichkeit.^{70,72} Alleinstehend haben diese Werte eine geringe Spezifität (38 %) und einen geringen positiven Vorhersagewert (8 %) für die frühe Mortalität bei normotensiven Patienten mit akuter LAE, aber wenn sie in Kombination

mit bildgebenden Tests (zur Evaluation der Rechtsherzbelastung) und dem klinischen Bild des Patienten interpretiert werden, tragen sie dazu bei, die Identifizierung von Patienten mit höherem Risiko und ihre prognostische Stratifizierung zu verbessern.⁷³ In einer prospektiven multizentrischen Kohortenstudie mit 526 normotensiven Patienten mit LAE, hatten hsTnT-Werte eine prognostische Sensitivität von 87 % sowie einen negativen Vorhersagewert von 98 % für den Ausschluss unerwünschter Ereignisse im Krankenhaus.⁶⁵ Die Normalisierung des systolischen Blutdrucks, der Herzfrequenz, des kardialen Troponins I und T, des ProBNPs und der echokardiographischen Parameter 48 Stunden nach dem Akutereignis ist ein wichtiges Indiz zur Selektion von Patienten mit einer Intermediär-hohen-Risiko-LAE, die ein sehr geringes Risiko für eine klinische Verschlechterung aufweisen.⁷⁴

Die durch LAE verursachte Drucküberlastung des RV geht mit einer erhöhten Myokarddehnung einher, die zur Freisetzung von natriuretischem Hirnpeptid (BNP) und seiner aminoterminalen Fraktion (NT-proBNP) führt.^{24,42} Der Pro-BNP-Spiegel im Serum ist nach Diagnosestellung einer LAE ein äußerst empfindlicher Indikator für eine rechtsventrikuläre Dysfunktion und für die Vorhersage einer hämodynamischen Verschlechterung.⁷⁶ Eine Metaanalyse ergab, dass 51 % von 1132 Patienten mit akuter LAE bei der Aufnahme erhöhte BNP- oder NT-proBNP-Konzentrationen aufwiesen; diese Patienten hatten ein Risiko von 10 % für einen frühen Tod und ein Risiko von 23 % für einen ungünstigen klinischen Verlauf.⁷⁵ Ähnlich wie die kardialen Troponine weisen erhöhte Konzentrationen von BNP und NT-proBNP bei normotensiven Patienten mit LAE eine geringe Spezifität sowie einen niedrigen positiven Vorhersagewert für die frühe Mortalität auf. Allerdings sind niedrige BNP- oder NT-proBNP-Werte in der Lage, ein ungünstiges kurzfristiges klinisches Ergebnis mit hoher Sensitivität und negativem Vorhersagewert auszuschließen.^{24,75,77} In diesem Zusammenhang wurde in einer multizentrischen Studie ein NT-proBNP-Wert < 500 pg/ml verwendet, um Patienten für die ambulante Behandlung auszuwählen.⁷⁸

Ein weiterer Marker, der für die Vorhersage der Sterblichkeit und des Schweregrades einer LAE an Bedeutung gewonnen hat, ist das Laktat. Das Serumlaktat ist ein Marker für das Ungleichgewicht zwischen der Gewebe-Sauerstoffversorgung und -bedarf und weist daher auf eine schwere Lungenembolie mit offensichtlicher oder drohender hämodynamischer Beeinträchtigung hin (intermediär-hohe und Hochrisiko-LAE). Erhöhte Serumspiegel scheinen nicht nur mit der Sterblichkeit, sondern auch mit der Vorhersage von unerwünschten Ereignissen und kurzfristigen Komplikationen bei Patienten mit LAE in Zusammenhang zu stehen. Wie in anderen Situationen, z. B. bei

Sepsis oder Trauma, können die Laktatkonzentrationen bei LAE-Patienten vor einer hämodynamischen Verschlechterung erhöht sein.⁷⁹ Bei Hochrisiko-LAE, die eine schwere Obstruktion der Lungenstrombahn und dadurch eine Beeinträchtigung der Lungenfunktion haben, wird eine erhöhte Laktatkonzentration häufig als Zeichen einer akuten Hypoxie und Gewebeschädigung interpretiert. Ein Anstieg des Laktats auf ≥ 2 mmol/l ist bei Patienten mit LAE mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden (17 %, OR = 6,75). Das Risiko für einen komplikativen Verlauf mit Schock oder Multiorganversagen, unabhängig von Schockzeichen, Hypotonie, RHB oder erhöhten myokardialen Biomarkern ist erhöht.^{79,80} Der Laktat-Spiegel scheint der erste Parameter zu sein, der bei intermediär-hoher und Hochrisiko LAE noch vor anderen bereits erwähnten Markern wie Troponin und NT-ProBNP erhöht ist.⁸¹

Tabelle 3: Definition der hämodynamischen Instabilität bei Hochrisiko-LAE (eine der folgenden klinischen Erscheinungen bei der Vorstellung)

1. Herzstillstand	2. Obstruktiver Schock	3. Persistierende Hypotonie
Notwendigkeit der kardiopulmonalen Wiederbelebung	Systolischer Blutdruck < 90 mmHg oder Vasopressoren erforderlich, um trotz ausreichender Füllung einen Blutdruck ≥ 90 mmHg zu erreichen	Systolischer Blutdruck < 90 mmHg oder systolischer Blutdruckabfall ≥ 40 mmHg, der länger als 15 Minuten anhält und nicht durch neu auftretende Arrhythmie, Hypovolämie oder Sepsis verursacht wird
	und	
	Hypoperfusion der Endorgane (veränderter mentaler Status; kalte, klamme Haut; Oligurie/Anurie; erhöhtes Serumlaktat)	

Aus: Konstantinides et al. Eur Heart J. (2020) 41: 543-603 (553)

3.5 Langzeitfolgen der Lungenarterienembolie

Die Nachsorge für Patienten mit Lungenarterienembolie ist wichtig, um Langzeitfolgen wie das Post-Lungenarterienembolie-Syndrom (PPES) zu identifizieren. Das PPES ist definiert als neue oder fortschreitende Dyspnoe, Belastungsintoleranz und/oder Verschlechterung des funktionellen oder mentalen Status nach mindestens drei Monaten adäquater Antikoagulation nach einer akuten LAE, die nicht durch andere Komorbiditäten erklärt werden kann.^{82,83} Bei bis zu 40–60 % der LAE-Überlebenden wurde ein PPES diagnostiziert.⁸⁴ Eine routinemäßige klinische Bewertung der Patienten nach 3 bis 6 Monaten mittels TTE und klinischer Anamnese nach der akuten LAE-Episode wird empfohlen (Klasse IB).^{1,85,86} Der Schweregrad der Dyspnoe kann anhand der Skala des Medical Research Council (mMRC)⁸⁷ beurteilt werden; Alternativ kann die Funktionsklasse der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bestimmt werden.^{88,89} Bei Patienten, die über anhaltende Dyspnoe und schlechte körperliche Leistungsfähigkeit klagen, sollte als nächster Schritt eine TTE in Betracht gezogen werden, um nach Hinweisen für eine (chronische) PH und damit einer möglichen chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) zu suchen. Bei Patienten mit einer hohen echokardiografischen Wahrscheinlichkeit für eine PH oder einer mittleren Wahrscheinlichkeit in Kombination mit erhöhten NT-proBNP-Werten oder Risikofaktoren für eine CTEPH sowie persistierenden Beschwerden, sollte eine Ventilations-Perfusionsuntersuchung (V/Q-Untersuchung) erwogen werden. Follow-Up-Studien haben gezeigt, dass sich bei 40 % der Überlebenden einer LAE persistierende Perfusionsdefekte nachweisen lassen. Eine unvollständige Auflösung des Thrombus tritt bei 25–50 % der Patienten nach einer akuten Lungenembolie trotz adäquater Antikoagulation auf, ist aber in den meisten Fällen ohne klinische Bedeutung.⁹⁰ Die Prävalenz einer CTEPH ist entsprechend dieser Beobachtungsstudie als niedrig einzustufen (0,56 %).⁹¹ Aus diesem Grund werden bildgebende Verfahren bei asymptomatischen Patienten als Verlaufsbeurteilung nicht routinemäßig empfohlen.^{89,92}

3.6 Therapie der LAE

3.6.1 Medikamentöse Therapie

Sofern keine absoluten Kontraindikationen vorliegen, ist bei allen Patienten mit einer LAE eine therapeutische Antikoagulation indiziert. Die Initialtherapie bei hämodynamisch stabilen Patienten kann entweder mit einem parenteralen oder oralen Antikoagulans erfolgen. Von den oralen Antikoagulanzen sind nur Apixaban (2 x 10 mg pro Tag für 7 Tage) und Rivaroxaban (2 x 15 mg pro Tag für 21 Tage) für die Initialtherapie zugelassen. Für die Erhaltungstherapie können neben Apixaban und Rivaroxaban auch Dabigatran und Edoxaban, beziehungsweise die Vitamin-K-Antagonisten Phenprocoumon und Warfarin verwendet werden.^{1,93} NOAKs haben eine vergleichbare Wirksamkeit wie VKAs und sind mit einem signifikant geringeren Risiko für Blutungskomplikationen verbunden.⁹⁴ Ist eine Erhaltungstherapie mit Dabigatran, Edoxaban, Phenprocoumon oder Warfarin vorgesehen, sollte die Initialtherapie mit unfraktioniertem oder einem niedermolekularen Heparin erfolgen. Bei einer niedrigen Risiko-LAE, definiert durch PESI Score I oder sPESI von 0 liegen weder eine rechtsventrikuläre Dysfunktion noch erhöhte kardiale Biomarker (Troponin und NT-proBNP) vor. Bei Patienten mit einer intermediär-niedrigen Risiko-LAE, definiert durch PESI Score von II oder sPESI von 1, kann entweder eine rechtsventrikuläre Dysfunktion oder eine Erhöhung der kardialen Biomarker auftreten, jedoch nicht beides gleichzeitig (*Tabelle 3*).¹ Bei diesen beiden Patientengruppen ist die parenterale oder orale Antikoagulation die Behandlung der Wahl. Die Möglichkeit einer alleinigen Antikoagulation mit engmaschiger Überwachung in den ersten Stunden oder Tagen bis hin zur frühzeitigen Entlassung und ambulanten Behandlung ist in der Regel die Norm. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) wird eine Antikoagulationstherapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten empfohlen (in Kombination mit niedermolekularem Heparin (LMWH), bis die International Normalized Ratio (INR) von 2–3 erreicht wird.^{83,95}

Bei Patienten mit intermediär-hohem Risiko-LAE, definiert durch einen PESI Score III oder sPESI ≥ 1 , ist die derzeitige Standardbehandlung die Therapie mit niedermolekularem Heparin (LMWH) oder die Therapie mit unfraktioniertem Heparin. In bestimmten Fällen, insbesondere wenn der Patient eine rechtsventrikuläre Dysfunktion oder instabilen Hämodynamik (z. B. Schock) aufweist, kann eine systemische Thrombolyse in Betracht gezogen werden.^{1,4} Bei Patienten mit Hochrisiko LAE definiert durch PESI-Score von IV–V oder sPESI ≥ 1 mit hämodynamischer Instabilität und

obstruktivem Schock ist leitliniengerecht eine Therapie mit systemischer Thrombolyse (Empfehlungsgrad IB) anstelle einer alleinigen intravenösen oder oralen Antikoagulationstherapie empfohlen, falls keine absolute Kontraindikationen gegen eine Lysetherapie bestehen.¹ Eine Thrombolysetherapie zeigt bei o. g. Risikokonstellation im Vergleich zu einer alleinigen Heparin-Therapie einen schnelleren Effekt auf die Reduktion der pulmonalen Obstruktion. Diese Verbesserung geht mit einer Verringerung der RV-Dilatation in der Echokardiographie einher.⁹⁶⁻⁹⁹ Die derzeit für die LAE zugelassenen Thrombolytika sind Alteplase (rtPA), Streptokinase und Urokinase.^{100,101} Mögliche Behandlungsschemata sind entweder eine Ladedosis mit anschließender Dauerinfusion oder beschleunigte Schemata mit Infusionszeiten von 15 Minuten (Alteplase) bis 2 Stunden (Alteplase, Streptokinase und Urokinase).^{1,102} Die systemische Thrombolyse reduziert die Sterblichkeit bei Hochrisiko-LAE-Patienten, ist jedoch mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden, insbesondere bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre).^{1,103} Die PEITHO-Studie (2014)¹⁰³ untersuchte die Auswirkungen der thrombolytischen Behandlung bei normotensiven Patienten mit einer intermediär-Hochrisiko-LAE, mit Rechtsherzbelastung und erhöhten Troponinwerten. Die thrombolytische Behandlung war mit einer signifikanten Reduktion des Risikos für eine Dekompensation oder hämodynamischen Kollaps verbunden, was parallel zu einem Anstieg des Risikos für schwere extrakranielle und intrakranielle Blutungen (2%) stand. In dieser Studie waren die Mortalitätsraten nach 30 Tagen in beiden Behandlungsgruppen niedrig.^{98,103} Eine Metaanalyse von randomisierten kontrollierten Studien (2015) die die systemische thrombolytische Therapie plus Antikoagulation mit alleiniger Antikoagulation bei Patienten mit akuter Lungenembolie verglichen hat, zeigte, dass, schwere Blutungen (OR; 2,91, 95 %- KI: 1,95–4,36) und tödliche oder intrakranielle Blutungen (OR: 3,18 95 %- KI: 1,25–8,11) bei Patienten, die eine Thrombolyse erhielten, signifikant häufiger auftrat. Insgesamt hatten 1864 Patienten eine gemeldete Inzidenz von tödlichen oder intrakraniellen Blutungen von 1,7 % ($n = 16/933$) in der Thrombolysegruppe und 0,3 % ($n = 3/931$) in der Kontrollgruppe.¹⁰⁴ Auch wenn der größte Nutzen einer thrombolytischen Behandlung innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn der LAE-Symptomatik zu erwarten ist, gibt es Hinweise, dass noch bis zu 14 Tage nach Symptombeginn günstige Effekte zu erzielen sind.^{4,38} Ein ausbleibender Erfolg der Thrombolyse (gemessen an fehlender hämodynamischer Stabilisierung und Verbesserung der RV-Funktion) wurde in der Literatur in ca. 8 % der Fälle beschrieben.¹⁰⁵ Die Lysetherapie kann in einer beträchtlichen Anzahl von Fällen nicht angewandt werden, z. B. bei absoluten Kontraindikationen: aktive Blutungen

(einschließlich intrakranialer Blutungen), frühere intrakranielle Blutung, ein kürzlich aufgetretener Schlaganfall (innerhalb der letzten drei Monate), schwere Kopfverletzungen in der Anamnese, kürzlich durchgeführte große chirurgische Eingriffe (in den letzten 14 Tage) oder schweres Trauma, Schwangerschaft sowie eine aktuelle Antikoagulation mit hohem INR-Wert.¹ Aus diesem Grund wird die systemische Fibrinolyse bei diesen Patienten heutzutage häufig nicht eingesetzt, da in den meisten Fällen die Nebenwirkungen gegenüber den zu erwartenden positiven Auswirkungen überwiegen.^{1,103,104} Das Risiko-Nutzen Verhältnis einer reduzierten Dosis von systemischen Thrombolytika in einer intermediär- bis Hochrisikogruppe wird derzeit in einer großen randomisierten Studie, dem PEITHO-3-Trial, untersucht.¹⁰⁶

3.6.2 Interventionelle Therapie

Als Alternativen zur systemischen Thrombolyse wurden interventionelle Verfahren zur Reperfusion entwickelt. Zu den am besten untersuchten Verfahren zählen die kathetergestützte Thrombolyse, die ultraschallgestützte Thrombolyse und neue minimalinvasive Verfahren mittels mechanischer Aspirationstherapie. Diese Techniken zielen auf eine rasche und in den meisten Fällen vollständige Freigabe der obstruierten Lungenarterie sowie der lobären und segmentalen Äste mit Wiederherstellung des Blutflusses und somit Verringerung des pulmonal-arteriellen Widerstands ab. Dies soll zu einer hämodynamischen Stabilisierung des Patienten, vor allem durch eine drastische Reduktion des RV-Drucks führen.¹⁰⁷

Die Reperfusion basiert auf der Einführung eines Katheters in die Pulmonalarterien über die Femoralvene, in der Regel rechts, zur mechanischen Fragmentierung der Thromben oder zur Aspiration des thrombotischen Materials. Die am häufigsten angewandten Techniken sind eine Kombination aus mechanischer oder Ultraschallfragmentierung mit der zusätzlichen lokalen Verabreichung von Thrombolytika in reduzierter Dosis. Die Daten zur kathetergestützten Embolektomie stammen weitestgehend aus Registern und gepoolten Analysen von Fallserien. Die daraus abgeleiteten Erfolgsraten in Bezug auf die hämodynamische Stabilisierung, die Verringerung der Hypoxie und die Verringerung der 30-Tage-Mortalität betragen bis zu 87 %.¹⁰⁸

Kathetergestützte Thrombolyse, ultraschallgestützte Thrombolyse und pharmakomechanische kathetergestützte Thrombolyse reduzieren die systemische Gesamtdosis der verwendeten Thrombolytika, während die mechanische Thrombektomie die

Notwendigkeit des Einsatzes von Thrombolytika verhindern soll. Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass die mechanische Thrombektomie den PAD und das RV/LV-Ratio akut unmittelbar nach dem Eingriff verringert.^{109–111}

Randomisierte Studien zum Nachweis des kurzfristigen Nutzens der lokalen kathetergestützten Thrombolyse wurden an kleinen Gruppen von Patienten mit LAE mit intermediär-hohem und hohem Risiko durchgeführt. Die meisten von ihnen zielen darauf ab, den kurzfristigen Nutzen der kathetervermittelten lokalen Thrombolyse durch Messung der Verringerung des RV/LV, der Verringerung der PAPs, sowie durch Analyse der Nebenwirkungen (hauptsächlich Blutungen) dieser Technik nachzuweisen. In einer aktuellen Studie (2022) mit der größten Anzahl von Patienten ($n = 85$), die das CraggMcNamara-Kathetersystem untersuchte, wurde die kathetervermittelte lokale rtPA mit der alleinigen Antikoagulation mit Enoxaparin verglichen. Es wurde eine RV/LV Reduktion beobachtet: 0,7 vs. 0,8 ($p = 0,01$), RV-Erhholung bei 43 von 46 Patienten vs. 28 von 39 Patienten ($p = 0,009$).¹¹² In einer anderen randomisierten Pilotstudie (2022) wurde bei 23 Patienten eine mittlere Verringerung des RV/LV-Ratio um $> 25\%$ beobachtet, sowie eine Verringerung der PAPs $> 30\%$.¹¹³ In der ULTIMA-Studie (2014) wurde der Nutzen der Verwendung von ultraschallgestützter Thrombolyse (Wirkung für 15h, $n = 30$) gegenüber der Verwendung von Heparin ($n = 29$) verglichen. Hier zeigte sich ebenfalls eine signifikante Verbesserung des RV/LV unter Anwendung der ultraschallgestützte Thrombolyse.¹¹⁴ In der SUNSET sPE-Studie (2021)¹¹⁵ wurde die Wirksamkeit der ultraschallgestützten Thrombolyse (mit dem endovaskulären EKOS-System) mit der Wirksamkeit der kathetergestützten Thrombolyse (mit dem Uni-Fuse- oder dem Cragg-McNamara-System) in Bezug auf die Verringerung der Thrombuslast bei 82 Patienten mit akuter intermediär-Hochrisiko-LAE untersucht. Der primäre Endpunkt war die Beseitigung des pulmonalen Thrombuslast innerhalb von 24 Stunden, die mittels computertomographischer Angiographie vor und nach dem Eingriff beurteilt wurde. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Verbesserung des Verhältnisses RV-LV, die Länge des Aufenthaltes auf der Intensivstation und im Krankenhaus, Blutungen und unerwünschte Ereignisse bis zu 90 Tagen. Die mittlere Dosis von Alteplase betrug 19 ± 7 mg bei ultraschallgestützter Thrombolyse und 18 ± 7 mg bei kathetergestützter Thrombolyse, die über 14 ± 6 h bzw. 14 ± 5 h infundiert wurde.¹¹⁵ Das mittlere RV-LV-Verhältnis war in der kathetergestützten Thrombolyse-Gruppe deutlicher verringert als in der ultraschallgestützten Thrombolyse-Gruppe (0,59 gegenüber 0,37).^{102,115} Daten aus zwei prospektiven Kohortenstudien (2015, 2018)^{116,117} mit insgesamt 352 Patienten zeigen, dass diese Technik die RV-Funktion, die pulmonale Perfusion und den PAP bei

Patienten mit intermediär- oder Hochrisiko-LAE verbessern kann. Intrakranielle Blutungen waren selten, aber die Rate der mittelschweren bis schweren hämorrhagischen Komplikationen betrug 10%.^{1,116–118}

Derzeit scheint die mechanische Thrombektomie besonders vielversprechend zu sein, da die hämorrhagischen Komplikationen trotz Anwendung von geringeren Mengen an Thrombolytika mittels kathetergestützte Thrombolyse oder ultraschallgestützter Thrombolyse nicht vollständig ausgeschlossen werden können. Bei dieser Technik werden Thromben in der Lungenarterie mit Hilfe von Aspirationskathetern entfernt. Die Aspiration kann entweder durch Anschluss an eine Unterdruckpumpe (Indigo Aspiration System, Penumbra)¹¹⁹, oder durch Verwendung einer Spritze und Erzeugung eines Vakuums (FlowTrieveer Retrieval/Aspiration System, Inari Medical)¹²⁰ durchgeführt werden. Im Rahmen der bisherigen Untersuchungen zu Aspirationskathetern wurde 2021 die multizentrische, einarmige, prospektive EXTRACT-PE-Studie¹¹⁹ publiziert, in der das Indigo-Thrombektomiesystem bei 119 Patienten mit intermediärem Risiko einer Lungenembolie eingesetzt wurde. Ziel dieser Studie war die prospektive Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit des Indigo-Aspirationsystems. Es kam zu einer signifikanten Reduktion des RV-LV-Verhältnisses und bei niedriger Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Intraprozedurale Thrombolytika wurden bei 98,3 % der Patienten letztendlich vermieden.¹¹⁹ Die durchschnittliche Verringerung des RV/LV von der Baseline bis 48 Stunden nach dem Eingriff betrug 0,43, die mittlere Senkung des systolischen PAD betrug 4,3 mmHg.¹¹⁹ Die Evaluation der zweiten Generation des Indigo-Systems, des CAT12, das mit einem 12-French-Katheter ausgestattet ist, erfolgt derzeit im Rahmen der einarmigen Beobachtungstudie STRIKE-PE.¹²¹ Eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) mit dem Indigo CAT12-Gerät, die STORM-PE-Studie¹²², wurde bereits angekündigt. In dieser Studie werden 100 Patienten randomisiert, entweder zu Aspirationsthrombektomie-Gruppe oder einer Antikoagulationsgruppe. Der primäre Endpunkt der Studie ist die Verbesserung der rechtsventrikulären Belastung mittels RV-LV-Verhältnis nach 48 Stunden. Zusätzlich ist die CATH-PE-Studie¹²³ in Arbeit, die 100 Patienten mit intermediär-hohem und Hochrisiko-LAE umfasst, die eine Aspirationsthrombektomie mit dem Indigo-Gerät erhalten. Darüber hinaus wird die Effektivität der Aspirationsthrombektomie mit dem Indigo-Gerät in einer offenen, prospektiven RCT mit der hydromechanischen Defragmentierung mittels Pigtail-Katheter in 200 Patienten mit intermediär-Hochrisiko LAE verglichen.

In Bezug auf das Flow-Trieveer-Retrieval Aspirationsystems wurde eine prospektive multizentrische Studie (FLARE) in 2019 publiziert.¹²⁴ Die Fragestellung dieser Studie

war es, die Sicherheit und Wirksamkeit der perkutanen mechanischen Aspirationsthrombektomie mit dem ersten Generations-FlowTriever-Systemen bei Patienten (n = 104) mit symptomatischer, computertomographisch dokumentierter LAE und einem RV/LV von $\geq 0,9$ zu untersuchen. Der primäre Sicherheitsendpunkt umfasste Device-assoziierte Todesfälle, schwere Blutungen, behandlungsbedingte klinische Verschlechterungen, pulmonale Gefäßverletzungen oder Herzverletzungen innerhalb von 48 Stunden nach der Thrombektomie.¹²⁴ Der mittlere PA-Druck (PAPm) sank unmittelbar nach dem Eingriff um 2 mmHg (29,8 mmHg vs. 27,8 mmHg).¹²⁴ 43 Patienten (41,3 %) benötigten nach dem Eingriff keinen Aufenthalt auf der Intensivstation und die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation betrug 1,5 Tage. Insgesamt wurden sechs schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei vier Patienten gemeldet (eine schwere Blutung, eine pulmonale Gefäßverletzung, ein Lungeninfarkt mit begleitender Blutung, zwei Komplikationen bei respiratorischem Versagen und eine ventrikuläre Fibrillation, verursacht durch einen STEMI mit anschließender Koronarintervention).^{102,124} Im Jahr 2023 wurden die Daten der ersten 800 Patienten veröffentlicht, die im Rahmen des multizentrischen, prospektiven FLASH-Registers¹¹⁰ eingeschlossen wurden. Das Register umfasst bis zu 1.000 Patienten mit intermediär-hoch- oder Hochrisiko-Lungenembolie aus den USA und Europa, die mit dem FlowTriever-System der zweiten Generation einer mechanischen Thrombektomie unterzogen wurden. Von den 800 Patienten in der US-Kohorte hatten 76,7 % eine LAE mit intermediären-hoch Risiko, 7,9 % eine LAE mit hohem Risiko und 32 % hatten Kontraindikationen für den Einsatz von systemischen Thrombolytika. Der primäre Sicherheitsendpunkt bestand aus schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, einschließlich System-assoziierte Todesfälle und schwere Blutungen nach 48 Stunden, sowie unerwünschte Ereignisse während des Eingriffs. In FLASH lag die Gesamtmortalität nach 30 Tagen bei 0,8 %, welche niedriger ist als die historische 30-Tage-Mortalitätsrate bei Patienten mit LAE mit intermediärem-hoch Risiko, die nur eine Antikoagulation erhalten (bis zu 10 %).^{109,110} Die FLAME-Studie (2023)¹²⁵ zählt zu den neuesten prospektiven, multizentrischen, nicht randomisierten, parallelen Beobachtungsstudien und untersucht Patienten mit Hochrisiko-Lungenembolie, die mit dem FlowTriever-Aspirationssystem behandelt wurden. Die Patienten wurden entweder mit der mechanischen Thrombektomie unter Anwendung des FlowTrievers (FlowTriever-Gruppe n = 53) oder mit anderen modernen Therapien (Kontroll-Gruppe n = 61) behandelt (in erster Linie mit systemischer Thrombolyse (68,9 %) oder Antikoagulation allein (23 %), kathetergestützte-Thrombolyse (6,6 %), chirurgische

Thrombektomie (1,6 %). Der primäre Endpunkt war ein Krankenhaus kombinierter Endpunkt von Gesamtmortalität aus jegliche Ursache, den Wechsel zu einer alternativen Thrombektomiemethode, klinische Verschlechterung und schwerwiegenden Blutungen.¹²⁵ Es wurde eine signifikant niedrigere Rate an unerwünschten klinischen Ereignisse im Krankenhausaufenthalt festgestellt, was in erster Linie auf die niedrige Gesamtmortalität von 1,9 % zurückzuführen war.¹²⁵ In dieser Studie wurden jedoch keine hämodynamischen Veränderungen untersucht, im Gegensatz zu den Studien FLASH und FLARE.

4 Fragestellung der vorliegenden Arbeit

Die Fragestellung dieser Arbeit war es, die Sicherheit, die klinischen Ergebnisse sowie die unmittelbaren und langfristigen hämodynamischen Auswirkungen der mechanischen Thrombektomie bei akuter LAE mit Rechtsherzbelastung auf der Grundlage klinischer Daten zu bewerten, die bei Patienten mit intermediär- und Hochrisiko-LAE erhoben wurden.

5 Methoden

5.1 Stichprobe

In dieser prospektiven monozentrischen Registerstudie wurden die hämodynamischen Veränderungen nach mechanischer Thrombektomie unter Verwendung des FlowTriever-Systems¹²⁰ (Inari Medical, Irvine, CA, USA) bei Patienten mit akuter intermediär- und Hochrisiko-LAE mit Rechtsherzbelastungszeichen untersucht. Von April 2021 bis Februar 2024 wurden in unserem Zentrum insgesamt 60 Patienten mit intermediärem oder Hochrisiko-LAE mittels kathetergestützter mechanischer Thrombektomie (FlowTriever System) behandelt. Eingeschlossen wurden Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit Symptomen und klinischen Zeichen einer akuten LAE (Symptomdauer < 30 Tage) mit computertomographisch dokumentierten proximalen Füllungsdefekten in mindestens einer Haupt- oder lobären Lungenarterie. Zu den Einschlusskriterien zählten zudem Zeichen einer Rechtsherzbelastung in der transthorakalen Echokardiographie oder Computertomographie. Ausschlusskriterien waren: Kontraindikation für eine Antikoagulation sowie eine Lebenserwartung von weniger als 30 Tagen. Die Datenanalyse wurde prospektiv durchgeführt, nachdem die ersten 35 Patienten das Drei-Monats-Follow-Up einschließlich Rechtsherzkatheteruntersuchung und transthorakaler Echokardiographie abgeschlossen hatten. Alle Patienten gaben eine schriftliche Einverständniserklärung für ihre Teilnahme ab. Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt und entspricht der Erklärung von Helsinki.

5.2 Primäre Ergebnisse

Die Ergebnisse wurden primär im Hinblick auf die Wirksamkeit und Sicherheit des Verfahrens beurteilt. Hier wurde die Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einschließlich schweren Blutungen und periprozeduralen verfahrensbedingten unerwünschten Ereignissen zwischen Studienbeginn und 48 Stunden erfasst. Des Weiteren wurde die 30-Tages-Mortalität untersucht. Die Wirksamkeit des Verfahrens wurde anhand der Veränderungen des Ausgangswertes des PAPs und des PAPm nach drei Monaten geprüft. Ein weiterer Wirksamkeitsparameter war die echokardiographisch detektierte Veränderung des RV/LV-Ratios zwischen dem Ausgangswert und dem Wert vor Entlassung. Weitere berücksichtigte Ergebnisse waren Veränderungen verschiedener echokardiografischer Parameter (TAPSE, TAPSE/PAPs und LV-Ejektionsfraktion) und Biomarker wie das hoch-sensitive Troponin T (Troponin hs), N-terminale natriuretische Peptid vom B-Typ (NT-proBNP) und D-Dimer sowie die Dauer des Krankenhausaufenthalts, die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation und die subjektive Verbesserung der Dyspnoe (Borg-CR10-Skala sowie mMRC-Skala prä- und post-Thrombektomie und nach 3 Monaten). Die mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale) soll eine Unterstützung bieten, um subjektiv den Schweregrad der Dyspnoe von Patientinnen und Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) einzuteilen. Die mMRC Skala reicht von 0 bis 4, wobei Skala 0 dem Auftreten von Atemnot bei starker körperlicher Anstrengung entspricht, und Skala 4 eine extreme Kurzatmigkeit bei der Ausübung alltäglicher Aktivitäten widerspiegelt.¹²⁶ Die modifizierte Borg-CR-Skala (1982, Category Ratio Scale, CR-Skala) dient zur Beurteilung von Erschöpfung, Dyspnoe oder Schmerzen.¹²⁷ Die Borg-Skala reicht von 0 bis 10, wobei bei einem Wert von 0 keine subjektive Dyspnoe besteht und ein Wert von 10 einer schweren Atemnot bei maximaler körperlicher Anstrengung entspricht.

5.3 Prozedur

Alle Patienten mit einer CT-graphisch nachgewiesenen intermediären oder Hochrisiko-LAE, wurden in die Studie eingeschlossen. Vor der Thrombektomie wurde eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Mittels Echokardiographie wurden die Parameter LV-EF, LVEDD, RVEDD, RV/LV, TAPSE, RVSP sowie TAPSE/PAPs erfasst (*Tabelle 7*). Die mechanische Thrombektomie wurde mit dem FlowTriever-Aspirationssystem¹²⁰ über einen großvolumigen transfemorale Venenzugang durchgeführt. Alle Einzelheiten des Verfahrens wurden bereits veröffentlicht.¹²⁴ Unmittelbar vor und nach der Thrombektomie wurde eine Pulmonalisangiographie mittels Kontrastmittel durchgeführt. Hier wurde eine selektive Sondierung der rechten und anschließend der linken Lungenarterie durchgeführt. Eine Rechtsherzkatheteruntersuchung wurde vor und nach der Prozedur durchgeführt. An der Spitze des Pulmonaliskatheters wurden PAPs, PAPd und PAPm gemessen. Vor der Messung der Werte wurde sowohl prä- als auch post-Thrombektomie, eine Nullstellung auf der Höhe des pulmonal-arteriellen Truncus vorgenommen. Des Weiteren wurden prä- und post-Thrombektomie die Herzfrequenz, die Sättigung (SaO₂) via arterieller Blutgasanalyse und die Höhe der Sauerstoffsupplementation (in L/min) gemessen. Der Aspirationskatheter (16-, 20- oder 24-French Triever Katheter, Inari Medical) wird über einen 0,035-Zoll-Führungsdraht in die Lungenarterien eingeführt, um das Thrombusmaterial zu aspirieren. Nach Entfernung des Dilatators wird der Thrombus durch volumenkontrollierte Aspiration mit einer 60-cm³-Großraumspritze extrahiert. Je nach Bedarf wurden mehrere Aspirationen pro Patienten durchgeführt. Falls erforderlich, wurde ein gesonderter Fragmentierungskatheter durch den Aspirationskatheter über den Führungsdraht eingeführt, um den Thrombus zu lösen und mechanisch zu entfernen. Die Fragmentierungskatheter sind Nitinol-beschichtete Scheiben, die so konzipiert sind, dass sie mechanisch in das Gerinnsel eingreifen und es aufbrechen. Eine therapeutische Antikoagulation mit Heparin ist empfohlen und wurde bei allen Patienten in der Studie appliziert.¹¹⁰ Es wurde ein Verschlussystem auf Nahtbasis (Punktionsverschlussystem Perclose ProStyle) verwendet, um den großlumigen Aspirationskatheter sicher aus der Vena femoralis zu entfernen. Die Prozedurdauer wurde definiert als die Zeit zwischen der Venenpunktion und der Entfernung des Katheters. Die ambulante Rechtsherzkatheteruntersuchung und die transthorakale Echokardiographie wurden bei der Nachkontrolle nach drei Monaten wiederholt

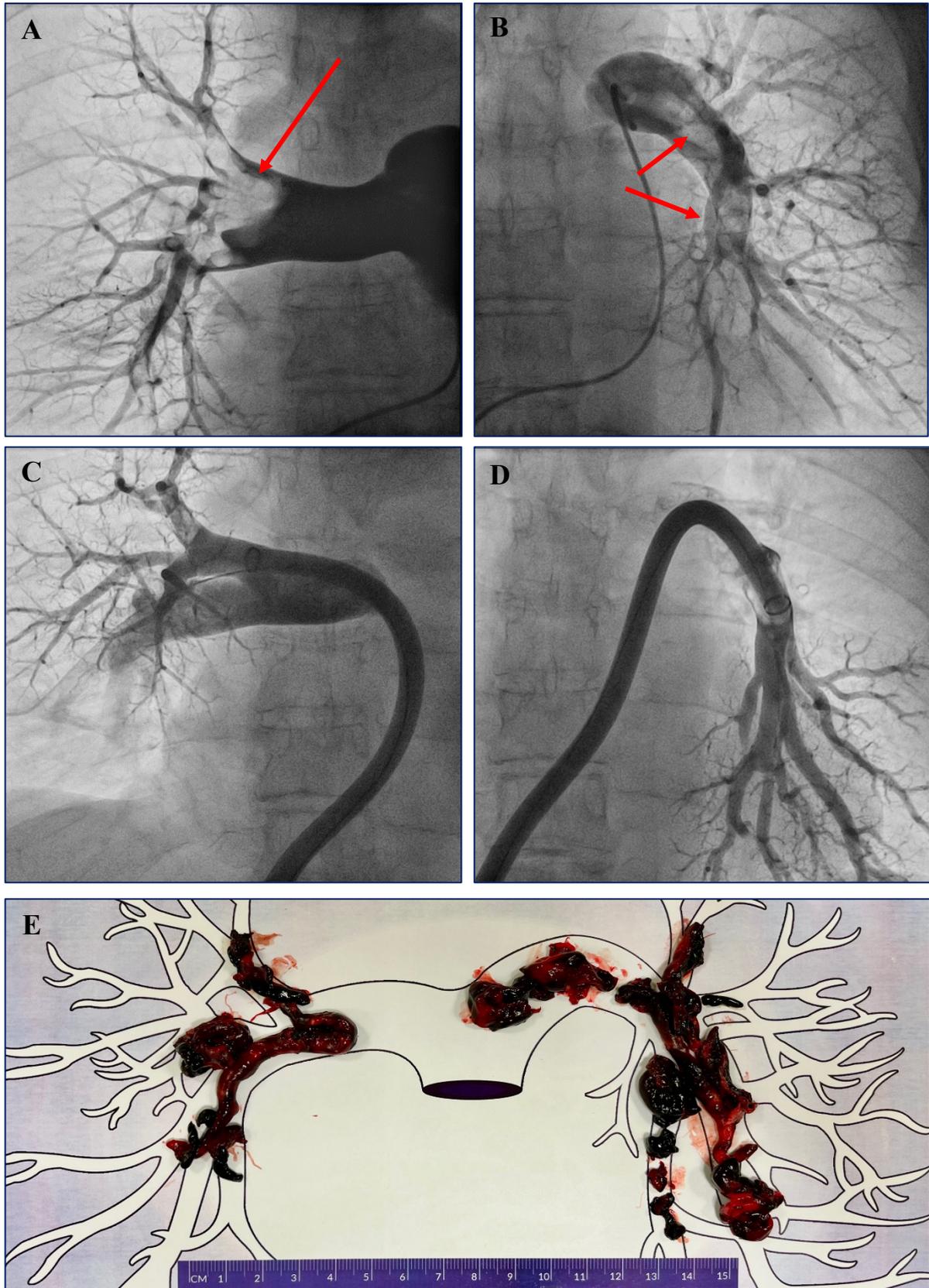


Abbildung 3: Beispiel einer mechanischen Thrombektomie bei akuter zentraler LAE. Pulmonale Angiographie der rechten (A) und linken (B) Lungenarterien eines Patienten mit akuter zentraler intermediär- Hochrisiko-LAE, vor (A und B) und nach (C und D) mechanischer Thrombektomie mit dem FlowTriever Retrieval/Aspiration System (Inari Medical). Die Kontrastmittel-Ausparungen (rote Pfeile) entsprechen dem intravaskulären Thrombusmaterial. Aspiriertes gemischtes Thrombusmaterial (E).

5.4 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mit Stata 16.1 (StataCorp, College Station, TX, USA) durchgeführt. Kategorische Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten zusammengefasst. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert und Standardabweichung (SD) oder Mittelwert und Interquartilbereich (IQR) zusammengefasst. Gepaarte t-Tests bzw. Wilcoxon-Signed-Rank-Tests wurden für die Analyse verbundener Stichproben verwendet. Änderungen der Ergebnisse prä- und post-Thrombektomieverfahren wurden als Mittelwerte mit den dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen (KI) angegeben. Der McNemar-Test für zwei gepaarte Stichproben oder der Cochran-Q-Test für mehr als zwei gepaarte Stichproben wurden verwendet, um den Anteil der Patienten mit einem mittleren PAP (PAPm) > 20 mmHg beziehungsweise mit einer TAPSE/PAPS-Ratio $< 0,31$ zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten miteinander zu vergleichen. Der Pearson-Korrelationskoeffizient wurde für den systolischen PAP-Wert vor der Thrombektomie und dessen Veränderung während der Nachbeobachtung berechnet. Alle Tests waren zweiseitig und p-Werte $< 0,05$ wurden als signifikant angesehen.

6 Ergebnisse

Die Patientencharakteristika sind in *Tabelle 4* zusammengefasst. Von April 2021 bis Februar 2024 wurden 60 Patienten (33 % Frauen) in die Studie eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 65 Jahre. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten (55 %) waren adipös (definiert als $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Bei den meisten Patienten lag gemäß den ESC-Leitlinien¹ ein hohes (17 %) oder intermediär-hohes (79 %) Risiko für eine Frühmortalität vor.¹ Der LAE-Schweregradindex (PESI)⁶³ lag im Mittel bei 122 ± 40 . Bei 80 % der Patienten wurde eine bilaterale LAE und bei 83 % der Patienten zusätzlich eine tiefe Beinvenenthrombose nachgewiesen. Zum Zeitpunkt der LAE-Diagnose war bei 18 % der Patienten eine aktive Krebserkrankung bekannt. Die mediane Zeit vom Auftreten der Symptome bis zum Eingriff betrug 24 Stunden (IQR: 5–25). Die mediane Prozedurdauer betrug 77 Minuten (IQR: 65–90). Die prozeduralen Details sind in *Tabelle 5* zusammengefasst. Der mediane Aufenthalt auf der Intensivstation betrug zwei Tage (IQR: 1–4) und ins gesamt im Krankenhaus 8 Tage (IQR: 6–12). Bei der Entlassung wurden 80 % der Patienten mit direkten oralen Antikoagulanzen, 3 % mit Vitamin-K-Antagonisten und 15 % mit niedermolekularem Heparin weiter behandelt.

Tabelle 4: Patientencharakteristika zur Baseline

Parameter	Wert (n = 60)
Weiblich, n (%)	20 (33)
Alter, Jahre	65 ± 11
Alter ≥65 Jahre, n (%)	31 (52)
Body mass index, kg/m ²	31 ± 6
Body mass index ≥ 30 kg/m ² , n (%)	33 (55)
Kreatinin, mg/dl	1,05 (0,8–1,3)
Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, ml/min/1.73 m ²	67 ± 24
Vorherige TVT, n (%)	15 (25)
Vorherige LAE, n (%)	5 (8)
Chronische Herzinsuffizienz, n (%)	6 (10)
Stattgehabte Krebserkrankung, n (%)	7 (12)
Aktive Krebserkrankung, n (%)	11 (18)
Große Operation innerhalb von vier Wochen, n (%)	4 (9)
Kontraindikation für Lyse-Therapie, n (%)	7 (13)
Notwendigkeit von Vasopressoren, n (%)	8 (15)
PESI-Score	122 ± 40
Simplified PESI (sPESI) Score	2,03 ± 1,2
sPESI low risk (sPESI = 0), n (%)	3 (5)
sPESI high risk (sPESI ≥ 1), n (%)	56 (95)
Begleitende TVT n (%)	45 (83)
Proximal (Oberhalb des Knies) n (%)	31 (59)
Distal (Unterhalb des Knies), n (%)	34 (64)
Proximal und distal, n (%)	20 (38)
Bilateral, n (%)	8 (15)
Biomarker	
Positive Biomarker, n (%)	59 (98)
Hs-Troponin T, pg/mL	91 (51–167)
NT-ProBNP, pg/mL	2744 (1356–5700)
LAE-Risikostratifizierung¹	
Hoch Risiko LAE, n (%)	10 (17)
Intermediär-hoch Risiko LAE n (%)	47 (79)
Intermediär-niedrig Risiko, n (%)	3 (3)

Die Daten werden als Mittelwert (Standardabweichungen), Mittelwert (Interquartilsbereich) oder Anzahl (%) angegeben. Positive Biomarker umfassen erhöhtes NT-proBNP (≥ 600 pg/ml) und/oder Troponin T (> 14 pg/ml). Abkürzungen: LAE, Lungenarterienembolie, Hs, hochsensitiv; NT-proBNP, N-terminales natriuretisches Peptid vom B-Typ; TVT: Tiefe Venenthrombose; PESI, Pulmonary Embolism Severity Index; sPESI, vereinfachter Pulmonary Embolism Severity Index.¹

Tabelle 5: Prozedurale Charakteristika

Parameter	Wert (n = 60)
Zeit von der Diagnose bis zum Eingriff, h	24 (5–25)
Lokale Anästhesie, n (%)	60 (100)
Femorale Zugang, n (%)	60 (100)
Kontrastmittelmenge, mL	100 (60–135)
Dauer des Verfahrens, min	77 (65–90)
Durchleuchtungsdauer, min	15,3 (12,1–19,9)
Antikoagulation vor dem Eingriff	
Unfraktioniertes Heparin, n (%)	55 (92)
Antikoagulation vor Entlassung	
Niedermolekulares Heparin, n (%)	9 (15)
Vitamin K Antagonisten, n (%)	2 (3)
Direkte orale Antikoagulantien, n (%)	48 (80)
Dauer der Aufenthalt	
Intensivstation, Tage	2 (1–4)
Stationäre Aufenthalt, Tage	8 (6–12)

Die Daten werden als Mittelwert \pm SD, Mittelwert (Interquartilsbereich) oder Anzahl (%) angegeben (Prozentsätze)

6.1 Hämodynamische Ergebnisse

In *Tabelle 6* sind die invasiven und nicht-invasiven hämodynamischen Daten zusammengefasst. Vor der Thrombektomie waren der mittlere PAPs ($54,3 \pm 13,4$ mmHg) und PAPm ($30,7 \pm 8,3$ mmHg) stark erhöht. Durch die Thrombektomie konnte der PAP um $13,7$ mmHg (95 % -KI: (-16 bis -11,3); $p < 0,001$) systolisch $1,8$ mmHg (95 % -KI: (-3,5 bis -0,1); $p = 0,041$) diastolisch und $6,8$ mmHg (95 % -KI: (-8,3 bis -5,2); $p < 0,0001$) im Mittel reduziert werden. (*Abbildung 4*). Im Vergleich zu unmittelbar nach der Thrombektomie nahmen der PAPs ($-9,9$ mmHg, 95 % -KI: -13,9 bis -5,9; $p < 0,001$), PAPd ($-4,8$ mmHg, 95 %-KI: -7,3 bis -2,2; $p = 0,0006$) und PAPm ($-4,9$ mmHg, 95 %-KI: -7,2 bis -2,5; $p = 0,002$) nach drei Monaten weiter ab. Die Veränderung des PAPs von vor der Thrombektomie bis nach der Thrombektomie ($r = -0,47$; $p < 0,001$) und nach drei Monaten ($r = -0,59$; $p < 0,001$) korrelierte mit dem PAPs vor der Thrombektomie (*Abbildung 6*). Unmittelbar postinterventionell konnte bereits bei einem relevanten Anteil der Patienten (38 %) eine Reduktion des PAPm in den Normbereich (≤ 20 mmHg) erreicht werden. Zum 3-Monats-Follow-Up stieg der Anteil der Patienten (63 %) mit einer Normalisierung der pulmonalen Druckwerte (*Abbildung 5*). Während 9 (15 %) Patienten vor der Thrombektomie einen PAPs > 70 mmHg aufwiesen, hatten nur 2 (4 %) nach der Thrombektomie einen PAPs > 70 mmHg, und nach drei Monaten reduzierte sich dieser Trend auf 1 (3 %) Patient (*Abbildung 7*).

Tabelle 6: Hämodynamische Ergebnisse

	Prä- Thrombek- tomie Mittelwert ± SD	Post- Thrombektomi e Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung von Prä- Thrombektomie Mittelwert Wert (95 % KI)	p-Wert*	3 Monate Mittelwert ± SD	Post Thrombektomie und 3 Monate Mittlerer Wert (95 % KI)	p-Wert †
Rechtsherzkatheter							
PAPs, mmHg	54,3 ± 13,4 n = 60	41,2 ± 12,0 n = 57	-13,7 (-16,0 bis -11,3) n = 57	< 0,001	32,8 ± 11,6 n = 35	-9,9 (-13,9 bis -5,9) n = 33	< 0,001
PAPd, mmHg	15,9 ± 7,2 n = 60	14,3 ± 5,9 n = 57	-1,8 (-3,5 bis -0,1) n = 57	0,041	11 ± 5,1 n = 35	-4,8 (-7,3 bis -2,2) n = 33	0,0006
PAPm, mmHg	30,7 ± 8,3 n = 60	24,1 ± 7,8 n = 58	-6,8 (-8,3 bis -5,2) n = 58	< 0,001	19,9 ± 6,0 n = 35	-4,9 (-7,2 bis -2,5) n = 34	0,0002
Klinische Parameter							
Systolischer arterieller Druck, mmHg	131,2 ± 25,4 n = 60	135,3 ± 21,2 n = 56	3,8 (-2,6 bis 9,8) n = 56	0,21	124 ± 13,5 n = 30	-17,5 (-26,5 bis -8,5)	0,0005
Diastolischer arterieller Druck, mmHg	78,6 ± 16,4 n = 60	75,8 ± 10,4 n = 56	-3,5 (-8,0 bis 1,1) n = 56	0,13	74,6 ± 12,6 n = 30	-0,17 (-5,5 bis 5,16) n = 28	0,95
Herzfrequenz /min.	101, 2 ± 18,6 n = 60	85,8 ± 14,7 n = 56	-15,6 (-20,1 bis -11,0) n = 56	< 0,001	76,1 ± 12,9 n = 29	3,25 (-2,2 bis 8,6) n = 28	0,23
Periphere Sauerstoff Sättigung, %	93 ± 6 n = 58	96,8 ± 2 n = 58	3,8 (2 bis 5) n = 58	< 0,001			
Sauerstoff Gabe, l/min	6,5 ± 5,8 n = 54	3 ± 2,0 n = 54	-3,5 (-4,7 bis -2,3) n = 54	< 0,001			

Die Daten werden als Mittelwerte ± SD oder Zählungen (Prozentsätze) dargestellt. Vorher-Nachher-Veränderungen sind als Mittelwerte (95 % Konfidenzintervalle [KI]) zusammengefasst. *Gleiche Daten für die Veränderung von vor der Thrombektomie bis zur Entlassung. †Gleiche Daten für die Veränderung von vor der Entlassung bis zur dreimonatigen Nachbeobachtung. a Gleiche Daten für die Veränderung von vor dem Eingriff bis nach dem Eingriff. b Gleiche Daten für die Veränderung von nach dem Eingriff bis zur dreimonatigen Nachbeobachtung Abkürzungen: PAPs, systolischer Pulmonalarteriendruck; PAPd, diastolische Pulmonalarteriendruck; PAPm, mittlerer Pulmonalarteriendruck

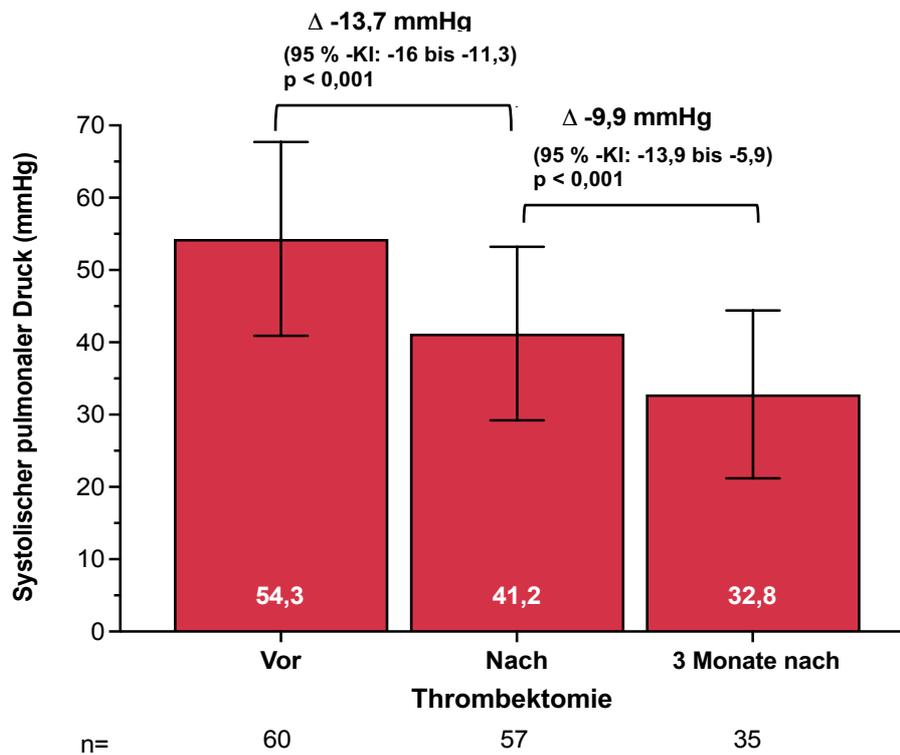


Abbildung 4: Veränderungen der PAPs im Zeitverlauf.

Der systolische Pulmonalarteriendruck (PAPs) wurde vor und nach der Thrombektomie sowie bei der 3-Monats-Nachuntersuchung mittels Rechtsherzkatheter ermittelt. Die Daten sind Mittelwerte \pm SD und mittlere Veränderungen (95 % KI).

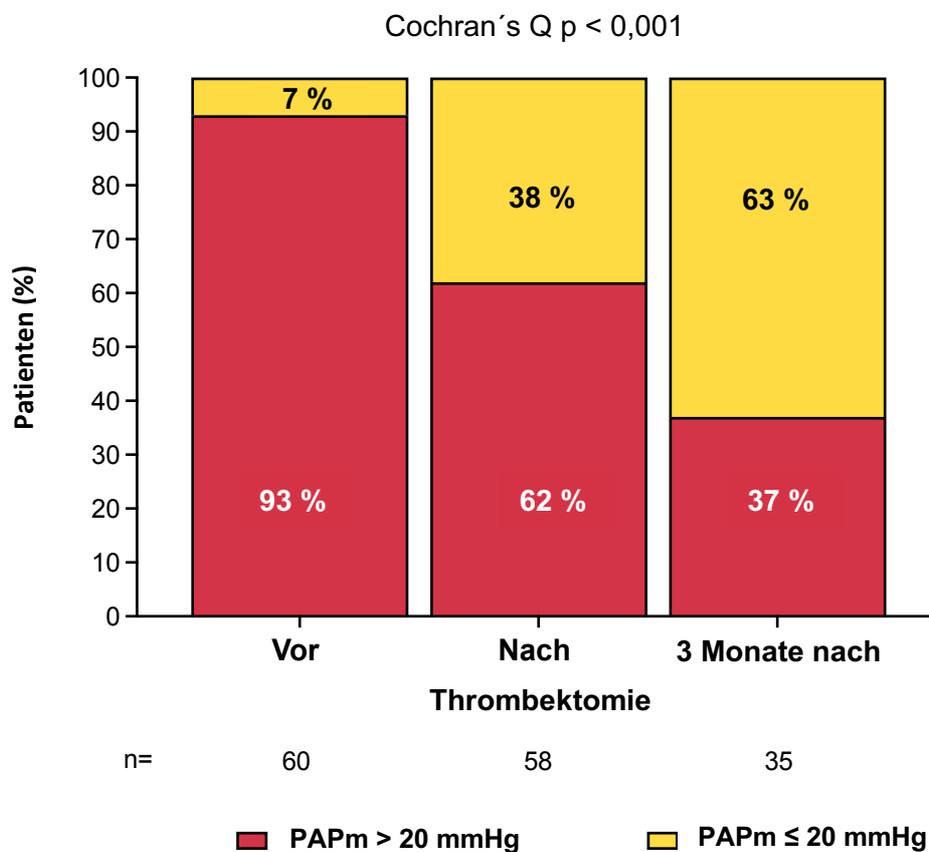
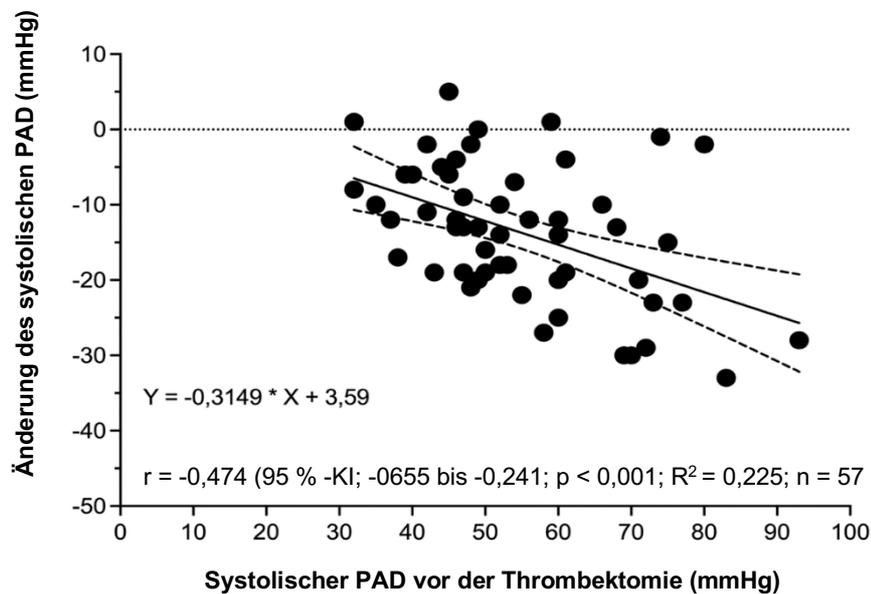


Abbildung 5: Anteil der Patienten mit einem PAPm > 20 mmHg im Zeitverlauf. Anteil der Patienten mit einem mittleren Pulmonalarteriendruck (PAPm) von > 20 mmHg und \leq 20 mmHg, gemessen mittels Rechtsherzkatheter unmittelbar vor und nach der Thrombektomie sowie in der nach drei Monaten durchgeführten Nachuntersuchung.

A. Änderung von vor bis nach der Thrombektomie



B. Änderung von vor der Thrombektomie zu 3 Monate

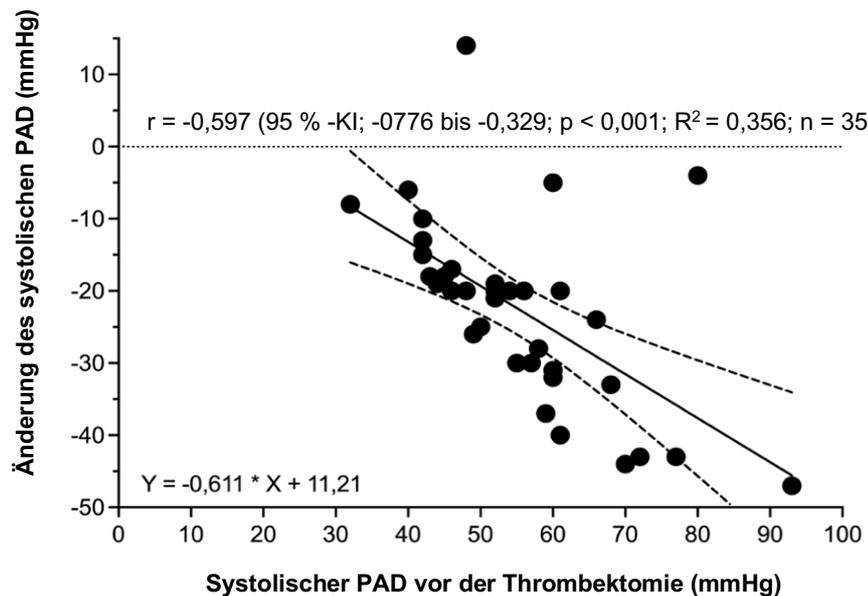


Abbildung 6: Änderung des PAPs nach der Thrombektomie sowie drei Monate nach der Thrombektomie im Vergleich zu vor dem Eingriff.

Korrelation und lineare Regressionslinie (95 % -KI) zwischen der Veränderung des PAPs vor der Thrombektomie bis zu nach der Thrombektomie (Abbildung A) und im Zeitraum von vor der Thrombektomie bis zu drei Monate (Abbildung B).

Der Korrelationskoeffizient nach Pearson (r) wurde für den PAPs vor der Thrombektomie und seine Veränderung während der Nachbeobachtung berechnet.

Abkürzungen: PAD, Pulmonalarteriendruck

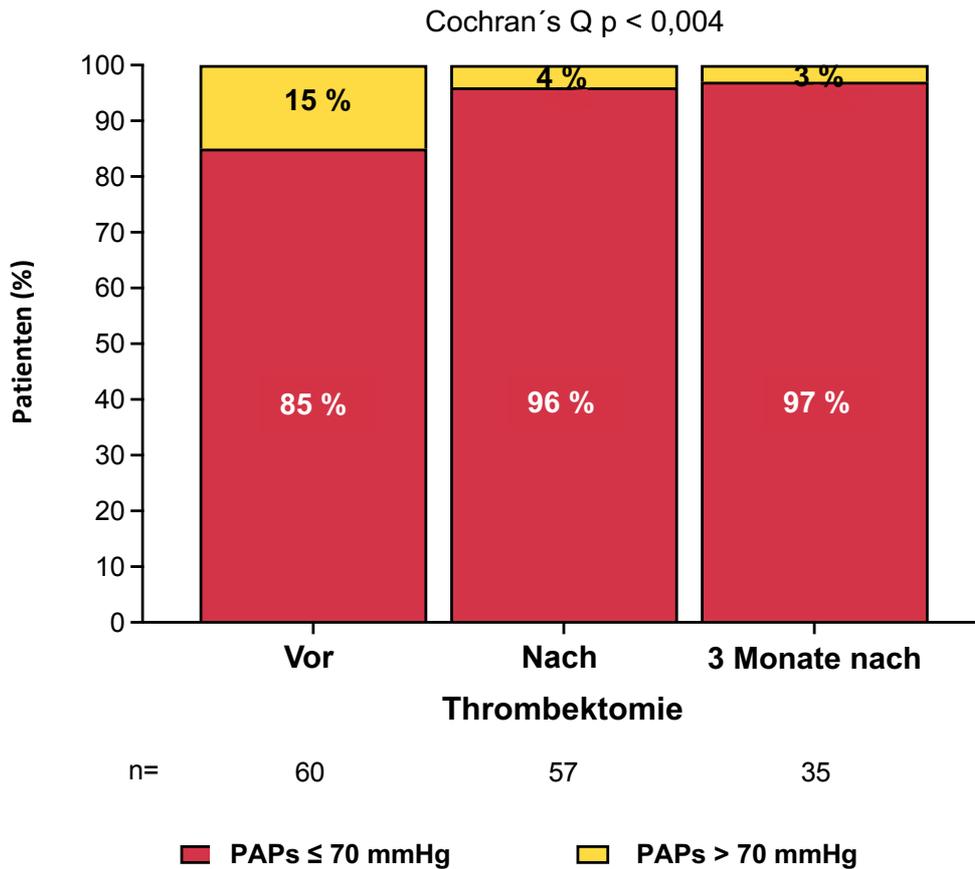


Abbildung 7: Anteil der Patienten mit einem PAPs > 70 mmHg im Zeitverlauf. Anteil der Patienten mit einem PAPs von > 70 mmHg und ≤ 70 mmHg, gemessen mittels Rechtsherzkatheter unmittelbar vor und nach der Thrombektomie sowie nach drei Monaten.

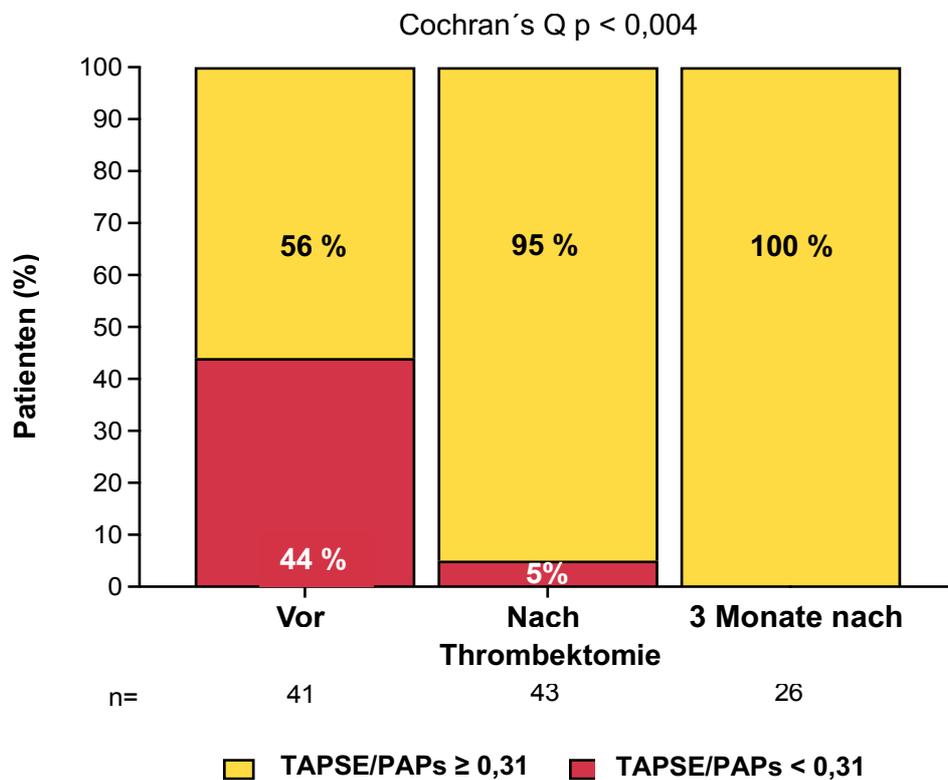


Abbildung 8: Anteil der Patienten mit einem TAPSE/PAPs < 0,31 mmHg im Zeitverlauf. Anteil der Patienten mit einem TAPSE/PAPs von ≥ 0,31 und < 0,31, gemessen mittels Echokardiographie unmittelbar vor und nach der Thrombektomie sowie in der 3-Monats-Nachuntersuchung.

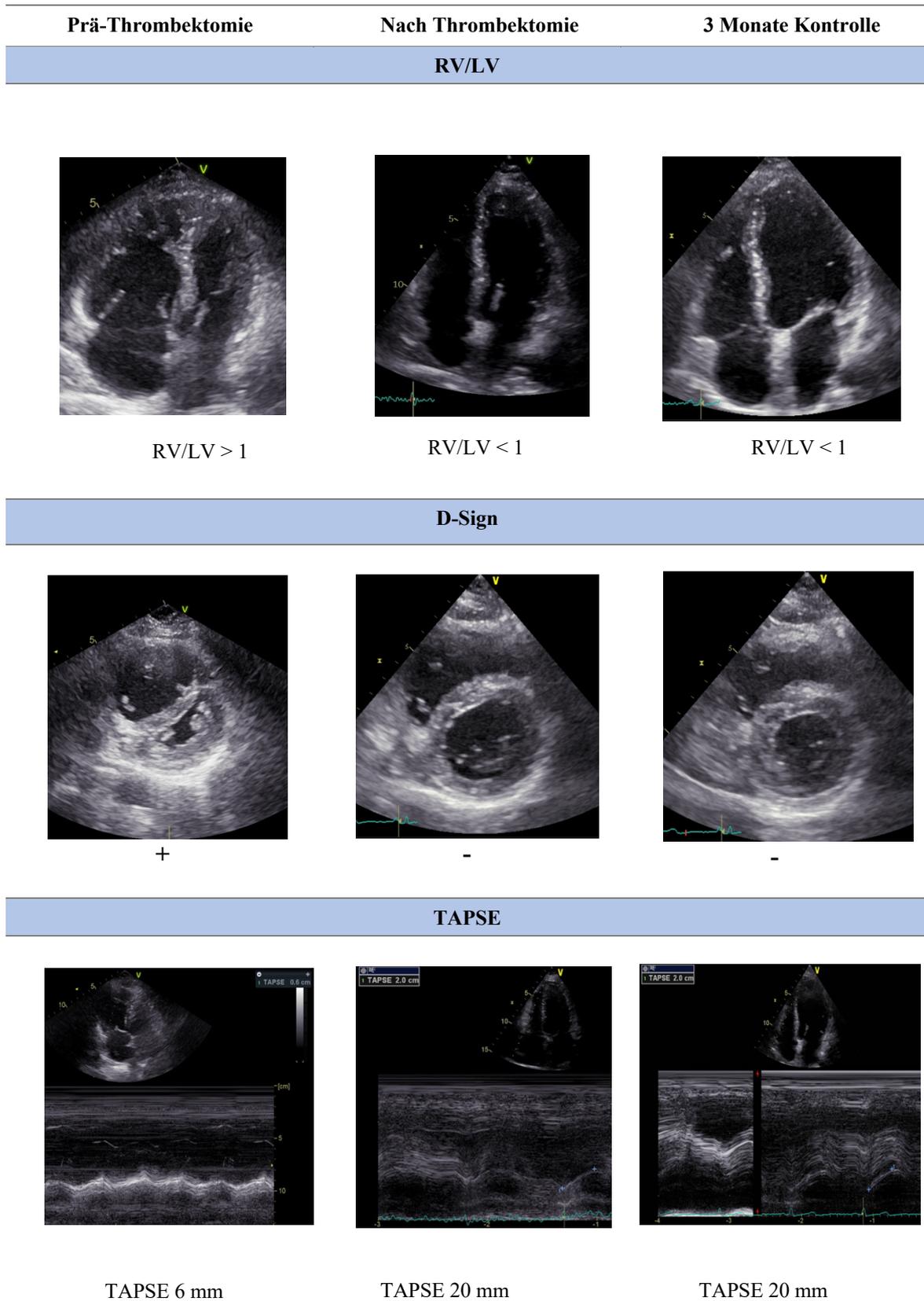
6.2 Echokardiographische Ergebnisse

Vor der Thrombektomie war das RV/LV erhöht (*Tabelle 7*) und verringerte sich innerhalb von zwei Tagen um 0,3 (95 %-KI: -0,36 bis -0,25; $p < 0,001$). Die TAPSE stieg von $16,4 \pm 5,2$ mm vor der Intervention auf $20,4 \pm 4,2$ mm vor der Entlassung an und verbesserte sich weiter bis zur Drei-Monaten-Follow-up-Visite: $22,7 \pm 3$ mm. Die TAPSE/PAPs-Ratio, ein Parameter der arteriellen RV-Kopplung, stieg tendenziell an und verbesserte sich zwischen der Entlassung und dem Follow-up nach drei Monaten (*Tabelle 7*). Der Anteil der Patienten mit beeinträchtigter RV-Arterien-Kopplung, definiert als $\text{TAPSE/PAPs} < 0,31$ mm/mmHg, sank von 44 % (23/41) vor Thrombektomie auf 0 % vor der Entlassung und nach drei Monaten (Cochran's Q $p < 0,04$) (*Abbildung 8*). In *Abbildung 9* sind echokardiographische Bild-Demonstrationen vor und nach der Thrombektomie sowie 3 Monate nach dem Eingriff dargestellt.

Tabelle 7: Echokardiographische Ergebnisse

	Prä- Thrombektomie Mittelwert ± SD	Post- Thrombektomie* Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung von Prä- Thrombektomie* Mittelwert (95 % KI)	p- Wert*	3 Monate† Mittelwert ± SD	Mittlere Änderung Post Thrombektomie und 3 Monate† Mittelwert (95 % KI)	p-Wert †
Ejektion Fraktion- LV, %	55 ± 7,2 n = 46	55,7 ± 6,5 n = 55	0,57 (-1,9 bis 3,01) n = 42	0,64	56,7 ± 5,4 n = 32	0 (-3,4 bis 3,4) n = 31	1
Enddiastolischer LV- Diameter, mm	42,7 ± 5,5 n = 57	48,3 ± 5,2 n = 57	5,5 (4,1 bis 6,9) n = 55	< 0,001	49,6 ± 4,9 n = 31	1,25 (-0,23 bis 2,7) n = 31	0,095
Enddiastolischer RV- Diameter, mm	48,8 ± 7,3 n = 57	40,2 ± 7,9 n = 55	-8,1 (-9,9 bis -6,2) n = 54	< 0,001	37,7 ± 5,1 n = 31	-1,69 (-4,9 bis 1,56) n = 29	0,296
RV/LV-Ratio	1,16 ± 0,2 n = 57	0,83 ± 0,2 n = 55	-0,31 (-0,36 bis - 0,25) n = 54	< 0,001	0,76 ± 0,1 n = 31	-0,04 (-0,1 bis 0,2) n = 29	0,16
TAPSE, mm	16,4 ± 5,2 n = 48	20,4 ± 4,2 n = 56	4 (2,4 bis 5,6) n = 44	< 0,001	22,7 ± 3 n = 31	2,45 (0,8 bis 4,1) n = 31	0,0049
RVSP, mmHg	44,1 ± 12,4 n = 44	34,7 ± 13,1 n = 44	-9 (-13,0 bis -4,9) n = 33	0,0001	22,5 ± 3,9 n = 27	-7,5 (-13,7 bis - 1,33) n = 22	0,019
TAPSE/PAPs, mm/mmHg	0,41 ± 0,17 n = 41	0,68 ± 0,2 n = 43	0,21 (0,1 bis 0,31) n = 32	0,0002	1,02 ± 0,64 n = 26	0,21 (0,08 bis 0,34) n = 22	0,003

Mittelwerte ± SD. Die Veränderungen vor und nach dem Eingriff sind als Mittelwerte (95 % Konfidenzintervalle (KI)) oder Mittelwert (95 % KI) zusammengefasst. *Gleiche Daten für die Veränderung von vor dem Eingriff bis vor der Entlassung. †Vergleichsdaten für die Veränderung von vor der Entlassung bis zum dreimonatigen Follow-up. Abkürzungen: EF %, Ejektion Fraktion; LV, linksventrikulär; RV, rechtsventrikulär; RVSP, pulmonal-arterieller systolischer Spitzengradient; TAPSE, systolische Exkursion der Trikuspidalanulus-Ebene; TAPSE/PAPs, rechtsventrikuläre arterielle Kopplung.



Abk: RV: Rechter Ventrikel, LV, linker Ventrikel; TAPSE, systolische Exkursion der Trikuspidalanulus-Ebene

Abbildung 9: Echokardiographische Abbildungen prä- und post-Thrombektomie sowie nach drei Monaten

6.3 Klinische Ergebnisse

Die periphere Sauerstoffsättigung der Patienten stieg während des Eingriffs von $93 \pm 6 \%$ auf $97 \pm 2 \%$ ($p > 0,001$), während die zusätzliche Sauerstoffzufuhr von 7 ± 6 l/min auf 3 ± 2 l/min ($p < 0,001$) reduziert werden konnte. Die empfundene Anstrengung, gemessen mit der Borg-CR10-Skala¹²⁸ verbesserte sich nach der Thrombektomie von 7 ± 2 auf 3 ± 2 ; $p < 0,001$). Um die klinische Verbesserung der Patienten zu sehen, wurde der Grad der Dyspnoe nach drei Monaten anhand der mMRC-Skala gemessen. Der Mittelwert der 32 Patienten, für die Daten erhoben wurden, betrug $1,12 \pm 0,91$ ($n = 32$). Anhand dieser Ergebnisse konnten wir feststellen, dass die meisten Patienten drei Monate nach der Thrombektomie einen Dyspnoe-Grad zwischen 0 und 1 aufwiesen, hauptsächlich jedoch Grad 1, das heißt ein Gefühl der Atemlosigkeit bei sehr schnellen Gehen oder beim Gehen an einem steilen Berg (Tabelle 8). Der Median des hs-Troponin T sank von 91 pg/ml (IQR: 51–167) vor der Prozedur auf 28 pg/ml (IQR: 18–51) vor der Entlassung (-48 pg/ml; 95 %-KI: -89 bis $-20,2$; $p < 0,001$) und auf 13 pg/ml (IQR: 8–26) nach drei Monaten (-58 pg/ml; 95 %-KI: -131 bis -42 ; $p = 0,002$). Vor der Thrombektomie war das hs-Troponin T bei 98 % (59/60) der Patienten erhöht (>14 pg/ml). Nach der Thrombektomie sank der Anteil der Patienten mit erhöhtem hs-Troponin T auf 87 % (41/47) und nach drei Monaten auf 44 % (14/25) (Cochran's Q $p = 0,002$). Ebenso sank das NT-proBNP deutlich von median 2744 pg/ml (IQR: 1356–5700) auf 329 pg/ml (IQR: 194–819,5) vor der Entlassung (-2369 pg/ml; 95 % KI: -3467 bis -1508 ; $p < 0,001$) und auf 156 pg/ml (IQR: 76–274) nach drei Monaten. Der arterielle Laktatspiegel sank ($-1,2$ mmol/L; 95 %-KI: $-1,8$ bis $-0,6$; $p = 0,002$) bereits unmittelbar postprozedural (s. Tabelle 9). Die D-Dimere Werte sanken unmittelbar nach der Prozedur um 9,9 mmol/L (95 %-KI: $-11,5$ bis $-5,5$ $p < 0,001$).

Tabelle 8: mMRC-Klassifizierung nach drei Monaten

mMRC-Klassifikation		Wert (n= 32)
0	Dyspnoe nur bei schweren Anstrengungen	9 (28,1)
I	Dyspnoe bei schnellem Gehen oder bei leichten Anstiegen	12 (37,5)
II	Langsameres Gehen als Gleichaltrige aufgrund von Dyspnoe oder Stehenbleiben bei normalem Schrittempo	8 (25,0)
III	Dyspnoe bei einer Gehstrecke von etwa 100 m	2 (6,3)
IV	Dyspnoe beim An- oder Ausziehen. Das Verlassen des Hauses ist nicht möglich	0 (0)

Abbildung entnommen aus: Konstantinides et al European Heart Journal (2020) 41, 543-603 (553).³

Tabelle 9: Klinische Ergebnisse

	Prä- Thrombek- tomie Mittelwert ± SD (p25- p75)	Post- Thrombektomie * Mittelwert ± SD (p25-p75)	Mittlere Änderung von Prä- Thrombektomie* Mittlerer Wert (95 % -KI)	p- Wert*	3 Monate Mittelwert ± SD (p25- p75)	Mittlere Änderung Zw. Post- Thrombektomie und 3 Monate† Mittlerer Wert (95 % -KI)	p- Wert†
Troponin, pg/ml	91 (51- 167) n = 60	28 (18-51) n = 47	-48 (-89 bis -20,2) n = 47	< 0,001	13 (8-26) n = 25	-79 (-134,6 bis - 43,4) n = 25	< 0.001
NT- proBNP, pg/ml	2744 (1356- 5700) n = 59	329 (194-819,5) n = 44	-2369,5 (-3467 bis -1508) n = 44	< 0,001	155,5 (76- 274) n = 26	-2226,5 (-3461,6 bis -1816,6) n = 26	< 0.001
D-Dimere	11,3 (7,1- 15,4) n = 53	2,7 (2,0-4,2) n = 50	-9,19 (-11,5 bis - 5,5) n = 45	< 0,001			
Laktat, mmol/L	2,4 ± 2,4 n = 57	1,2 ± 0,6 n = 57	-1,2 (-1,8 bis -0,6) n = 57	0,0002			

Die Daten werden als Mittelwerte ± SD oder Zählungen (Prozentsätze) dargestellt. Vorher-Nachher-Veränderungen sind als Mittelwerte (95 % Konfidenzintervalle [KI]) zusammengefasst. *Gleiche Daten für die Veränderung von vor dem Eingriff bis zur Entlassung. †Gleiche Daten für die Veränderung von vor der Entlassung bis zur dreimonatigen Nachbeobachtung.

6.4 Sicherheits-Ergebnisse

Zwischen Baseline und 48 Stunden gab es keine verfahrensbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (schwerer Blutverlust, der massive Transfusionen erforderte oder zu einem hämorrhagischen Schock führte; Notwendigkeit einer extrakorporalen Membranoxygenierung [ECMO]). Kein Patient verstarb während der 30-tägigen Nachbeobachtungszeit. Ein verfahrensbedingter Blutverlust, der eine Transfusion erforderte, trat bei 8/60 Patienten (13 %) auf. Die meisten Patienten, die eine Transfusion erhielten, hatten bereits vor der Thrombektomie einen niedrigen Hämoglobinwert; der Transfusionsauslöser auf der Intensivstation war ein Hb von < 7 g/dl.

7 Diskussion

Die Fragestellung dieser prospektiven Studie war, ob die hämodynamischen Effekte nach mechanischer Thrombektomie bei akuter LAE mit Rechtsherzbelastung auch nach einem Zeitraum von drei Monaten weiterhin bestehen. Es wurden verschiedenen Punkte untersucht: (I) Sicherheit des Verfahrens, (II) Senkung des PAD, Verbesserung der Rechtsherzfunktion und der klinischen Symptome und (III) Senkung des PAPs-Wertes nach drei Monaten Beobachtungszeit.

Die ESC-Leitlinien 2019¹ für die Diagnose und Behandlung der akuten Lungenembolie empfehlen eine kathetergestützte Behandlung zur Reperfusion (kathetergestützte Thrombolyse oder mechanische Thrombektomie) bei Patienten mit Hochrisiko-LAE, falls eine systemische Thrombolyse versagt oder kontraindiziert ist (Klasse IIa). Es gibt Hinweise darauf, dass die mechanische Thrombektomie bei Patienten mit akuter intermediär-hohen und Hochrisiko-LAE mit einer unmittelbaren klinischen und hämodynamischen Verbesserung vergesellschaftet ist. Daten über längerfristige Verbesserungen wurden jedoch noch nicht analysiert. Die Techniken der mechanischen Thrombektomie und die bisher durchgeführten Studien zeigen den Vorteil einer minimalinvasiven Therapie mit kaum hämorrhagischen Komplikationen durch den Verzicht auf systemische oder lokale Thrombolyse. Diese Studie untersuchte die hämodynamischen und klinischen Effekte der mechanischen Thrombektomie bei Patienten mit intermediärem und Hochrisiko-LAE unmittelbar nach der Prozedur und nach drei Monaten.

Die Durchführbarkeit und Sicherheit der mechanischen Thrombektomie mit dem FlowTrierer-System bei Patienten mit intermediär- und Hochrisiko-LAE wurden in der multizentrischen, einarmigen FLARE-Studie¹²⁴ (n = 104 Patienten) sowie im prospektiven *FlowTrierer-All-Comer-Registry* für Patientensicherheit und Hämodynamik-FLASH¹¹⁰ (n = 1000 Patienten) untersucht. In Übereinstimmung mit den hier vorgestellten Ergebnissen wurde in den FLARE¹²⁴ und FLASH Studien^{109,110} das mittlere RV/LV-Verhältnis sofort um 0,38 bzw. 0,25 reduziert. Die Thrombektomie war ebenfalls mit einer Senkung des PAPs und des PAPm assoziiert, aber das Ausmaß der PAPm-Veränderungen variierte zwischen den Studien (-7,6 mmHg in FLASH¹¹⁰ gegenüber -2,0 mmHg in FLARE¹²⁴).¹¹¹ Vor der Thrombektomie hatten fast alle Patienten (93 %) eine deutliche Erhöhung des PAPm um > 20 mmHg. Nach drei Monaten

hatte nur noch etwa jeder Dritte Patient (37 %) einen erhöhten PAPm (*Abbildung 6*). Die Senkung des PAPm ist von großer Bedeutung, da ein erhöhter PAPm zu einer RV- Belastung führen kann und mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergeht.^{135–137} In der Kontrolle nach der dreimonatigen Nachbeobachtungszeit wurde auch ein progressiver Rückgang des PAPs um 9,9 mmHg beobachtet (von initial vor der Thrombektomie 54,3 mmHg auf 32,8 mmHg). Diese progressive Senkung des PAPs könnte dazu beitragen, die Entwicklung eines Post-Lungenarterienembolie-Syndrom zu verhindern, das als neue oder fortschreitende Dyspnoe, Belastungsintoleranz und/oder Beeinträchtigung des funktionellen oder mentalen Status nach einer mindestens dreimonatigen adäquaten Antikoagulation nach einer akuten LAE definiert ist, und bei bis zu 40–60 % der LAE-Überlebenden beschrieben wurde.⁸³ Während 9 (15 %) Patienten vor der Thrombektomie einen PAPs > 70 mmHg aufwiesen, hatten nur 2 (4 %) nach der Thrombektomie einen PAPs > 70 mmHg, und nach drei Monaten reduzierte sich dieser Trend auf 1 Patient. Allerdings blieb der PAPm-Wert bei einem Teil der Patienten (37 %) erhöht (PAPm > 20mmHg). Zu dieser Gruppe gehören möglicherweise Patienten mit chronischer aber zuvor nicht diagnostizierter pulmonaler Hypertonie und Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine CTEPH, die eine zusätzliche Nachsorge benötigen. Die CTEPH ist eine Spätkomplikation der LAE, die auf eine gestörte Gefäßneubildung und eine nicht vollständige Auflösung der Lungenthromben zurückzuführen ist.^{138,139} Obwohl die Gesamtinzidenz der CTEPH nach einer Lungenembolie niedrig ist, sollten Patienten routinemäßig auf Zeichen einer CTEPH gescreent werden. Eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse fasst die vorhandene Literatur zur Inzidenz der CTEPH nach akuter LAE zusammen. Die Inzidenzen in den verschiedenen Subpopulationen waren wie folgt: 0,56 %, (alle Patienten), 3,2 % (LAE-Überlebende) und 2,8 % (LAE-Überlebende ohne schwere Komorbiditäten).⁹¹ Somit ist die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer CTEPH in der Allgemeinbevölkerung nach einer LAE gering. Die hämodynamische Verbesserung spiegelte sich auch echokardiographisch wider. Das RV/LV-Ratio sank um 0,31 (0,36 bis 0,25 p < 000,1 n = 54) von vor der Thrombektomie bis zu dem Zeitpunkt vor Entlassung. Die TAPSE/PAPs (> 0,31 mm/mmHg) verbesserte sich von 56 % der Patienten vor der Thrombektomie auf 100 % der Patienten nach der Thrombektomie. Vor der Thrombektomie hatte fast die Hälfte der Patienten (44 %) eine reduzierte TAPSE/PAPs (< 0,31 mm/mmHg). Nach drei Monaten hatte keiner der Patienten eine TAPSE/PAPs < 0,31 mm/mmHg. Die Ratio ist ein Maß für die RV-PA-Kopplung und wurde in die

diagnostischen und prognostischen Bewertungsalgorithmen der ESC/ERS-Leitlinien von 2022 zum Management pulmonaler Hypertonie aufgenommen.^{54,55} Es gibt mehrere Studien bei Patienten mit akuter pulmonaler Hypertonie, die den Zusammenhang zwischen echokardiographischen Parametern, darunter vor allem TAPSE/PAPs, und der Sterblichkeit und Prognose im Krankenhaus untersuchten.^{56,129–132} In einer Studie (2018), in die 290 Patienten mit pulmonaler Hypertonie eingeschlossen wurden, war die TAPSE/PAPs mit der innerklinischen Gesamtmortalität assoziiert.⁵⁴ Außerdem war die erniedrigte TAPSE/PAPs mit einer progredienten Verschlechterung des klinischen Status (WHO-Funktionsklasse oder mMRC-Dyspnoe-Skala) bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie verbunden.^{54,55}

Die nächste Frage, die in dieser Studie analysiert wurde, war die Sicherheit sowie die klinischen Auswirkungen nach der mechanischen Thrombektomie. Kein Patient starb innerhalb der ersten 30 Tagen nach der Thrombektomie (Gesamtmortalität 0 %). In den FLASH- und FLARE-Studien lag die 30-Tage-Gesamtmortalität bei 0,8 % bzw. 1 % (eine Patientin starb bis zur 30-Tage-Nachbeobachtung an einem nicht diagnostizierten Brustkrebs). Wie bereits oben erwähnt, zeigte sich die Mortalität nach mechanischer Thrombektomie bei Patienten mit intermediären-hohem bis Hoch-Risiko-LAE niedriger als die historische 30-Tage-Mortalitätsrate für LAE-Patienten, die nur eine Antikoagulation erhalten.¹³³ Bislang gibt es zu wenig Erkenntnisse aus prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien zur Bewertung der kardiovaskulären Folgen. Eine retrospektive Analyse, in der Patienten mit LAE mit intermediärem und Hochrisiko verglichen wurden, die eine mechanische Thrombektomie (n = 28) oder die übliche Behandlung (alleinige Antikoagulation) (n = 30) erhielten, deutet jedoch darauf hin, dass die mechanische Thrombektomie die Sterblichkeit im Krankenhaus tatsächlich verbessern könnte (3,6 % gegenüber 23,3 %, $p < 0,05$).¹³⁴ Im Gegensatz zur systemischen Thrombolyse, die bei LAE mit intermediär-hohem und hohem Risiko empfohlen wird, aber mit einem erhöhten Blutungsrisiko, insbesondere bei älteren Patienten, verbunden ist¹⁰⁴, beobachteten wir keine größeren unerwünschten Ereignisse. Trotz des für den FlowTriever erforderlichen großkalibrigen Venenzugangs gab es keine Device-bedingten Gefäßverletzungen.

Indem die mechanische Thrombektomie die Hämodynamik des Lungenkreislaufs verbessert, könnte der „*Circulus vitiosus*“ der letztlich zu einem obstruktiven Schock führen kann, durchbrochen werden. Dies wird auch durch den Befund gestützt, dass unmittelbar nach dem Eingriff die Sauerstoffsättigung anstieg und die

Sauerstoffsubstitution um 3,5 L O₂ L/min reduziert werden konnte. Der arterielle Laktatspiegel als Marker für die Vorhersage der Sterblichkeit und des Schweregrades einer LAE sank um 1,2 mmol/L unmittelbar nach der Thrombektomie. Die Herzfrequenz zeigte eine Reduktion um 16 Schläge pro Minute unmittelbar nach der Untersuchung und die hs-Troponin-T-Werte und die NT-ProBNP-Werte zeigte eine deutliche Reduktion unmittelbar nach der Thrombektomie und nach drei Monaten (*Tabelle 9*). Die empfundene Anstrengung, gemessen durch die Borg-CR10-Skala vor der Thrombektomie und vor Entlassung zeigte eine Besserung der subjektiven Dyspnoe (von 7 Punkte ± 2 auf 3 Punkte ± 2; $p < 0,001$). Die Evaluation der Dyspnoe drei Monate nach Thrombektomie wurde mittels mMRC-Skala kontrolliert. Anhand dieser Ergebnisse konnten wir feststellen, dass die meisten Patienten drei Monate nach der Thrombektomie einen Dyspnoe-Grad zwischen 0 und 1 aufwiesen, hauptsächlich jedoch Grad 1, das heißt ein Gefühl der Atemlosigkeit bei sehr schnellen Gehen oder beim Gehen an einem steilen Berg. Ein anderer Vorteil von der mechanischen Thrombektomie ist die flexibler Anwendung bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko, beispielweise bei postoperativen Patienten, die 30 % der Patienten mit akuter LAE entsprechen.⁹⁶ Zwischen dem Ausgangswert und 48 Stunden nach der Behandlung traten keine verfahrensbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Während der 30-tägigen Nachbeobachtungszeit verstarb kein Patient. Die Meisten der Patienten, die eine Transfusion erhielten, hatten bereits vor der Thrombektomie einen niedrigen Hämoglobinwert; der Auslöser für die Transfusion auf der Intensivstation war ein Hb-Wert von < 7 g/dl. Die mechanische Thrombektomie hat auch das Potenzial, sich positiv auf die Krankenhauskosten auszuwirken, da weniger Aufenthalte auf der Intensivstation und kürzere Krankenhausaufenthalte erforderlich sind. Die Patienten in dieser Studie hatten eine mittlere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation von zwei Tagen ($n = 60$) und eine mittlere Krankenhausaufenthaltsdauer von acht Tagen ($n = 60$).

Dezember 2024, wurde die ersten Daten der PEERLESS Studie publiziert,¹⁴⁰ eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte open-label-Studie mit 550 Teilnehmern, die die mechanische Thrombektomie und kathetergestützte Thrombolyse bei LAE mit intermediär-hohem Risiko verglichen hat. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert. Der primäre Endpunkt setzt sich zusammen aus Gesamtmortalität, Auftreten intrakranieller oder schwerer Blutungen, klinischer Verschlechterung, Aufnahme auf die Intensivstation und Dauer des Intensivstationsaufenthalts.¹⁴¹ Hier ergab sich ein statistisch signifikante Win-Ratio (WR 5,01 (95 %-KI: 3,68-6,97); $p < 0,001$) für die mechanische

Thrombektomie im Vergleich zur kathetergestützten Thrombolyse bei Patienten mit akuter intermediären-hohem Risiko-LAE. Im Vergleich zur kathetergestützten Thrombolyse trat bei der mechanischen Thrombektomie signifikant seltener eine klinische Verschlechterung und/oder ein Bailout auf (1,8 % vs. 5,4 %), ohne Unterschied in Bezug auf Sterblichkeit oder Blutungen. Zudem war die Inanspruchnahme der Intensivstation nach dem Eingriff (41,6 % vs. 98,6 %) und der Aufenthalt auf der Intensivstation von mehr als 24 Stunden geringer (19,3 % vs. 64,5 %).¹⁴⁰ Es laufen derzeit weitere kontrolliert randomisierte Studien wie die internationale PEERLESS II-Studie.¹⁴² In diese Studie werden bis zu 1200 Patienten mit intermediärem-Risiko-LAE und zusätzlichen klinischen Risikofaktoren aus bis zu 100 Standorten eingeschlossen. Die Probanden werden 1:1 randomisiert auf eine Behandlungsgruppe mit großlumiger mechanischer Thrombektomie (FlowTrierer-System) und Antikoagulation oder eine Behandlungsgruppe mit alleiniger Antikoagulation.¹⁴² Die Ergebnisse werden bis zu drei Monate nachbeobachtet, wobei Sicherheitsereignisse unabhängig beurteilt werden. Der primäre Endpunkt ist ein hierarchisches, zusammengesetztes Win-Ratio bestehend aus: Gesamtmortalität bis zum 30. Tag, klinischer Verschlechterung, alle Ursachen der Wiederaufnahme ins Krankenhaus bis zum 30. Tag, Bailout-Therapie und Modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnoe-Score von ≤ 1 bei der 48-Stunden-Nachuntersuchung.¹⁴²

Diese Studie ergänzt frühere Studien und Register, die belegen, dass die mechanische Thrombektomie mittels großlumiger Thrombusaspiration durchführbar und sicher ist, die Thrombuslast reduziert und die Hämodynamik bei intermediären-hohem und Hochrisiko-Lungenembolien sofort verbessert.^{110,111,124,125} Darüber hinaus stellt diese Arbeit die erste Studie dar, die zeigt, dass die Verbesserung der invasiven hämodynamischen Parameter auch nach drei Monaten noch anhält. Wenn also die mechanische Thrombektomie in randomisierten kontrollierten Studien die kardiovaskulären Ergebnisse verbessert und die Morbidität und Mortalität reduziert, bietet das Verfahren eine vorteilhafte Alternative zur systemischen Thrombolyse für die Behandlung der akuten LAE mit Rechtsherzbelastung, insbesondere bei Patienten mit Kontraindikationen für die systemische Thrombolyse oder bei hämodynamisch stabilen Patienten, die von der systemischen Thrombolyse anderweitig nicht profitieren.

7.1 Limitationen

Bei der Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Studie sind folgende Limitationen zu beachten. Aufgrund des nicht-randomisierten Studiendesigns und des Fehlens einer Kontrollgruppe können wir Selektionsverzerrungen und unspezifische Behandlungseffekte nicht ausschließen. Daher müssen die Ergebnisse als hypothesengenerierend interpretiert werden. Die Stichprobengröße war vergleichsweise klein ($n = 60$), die Ergebnisse weisen jedoch auf positive Effektivität mit geringer Irrtumswahrscheinlichkeit hin. Die beschriebenen Interventionen wurden mit dem FlowTrierer-System¹²⁰ durchgeführt, sodass die Ergebnisse nicht vollständig auf andere Kathetersysteme extrapoliert werden können. Die Eingriffe wurden nur von fünf erfahrenen, in strukturellen Eingriffen geschulten Operateuren durchgeführt, was die niedrige Rate der hier beobachteten unerwünschten Ereignissen erklären könnte.

8 Schlussfolgerung

Die mechanische Thrombektomie bei akuter intermediären und Hochrisiko-LAE mit Rechtsherzbelastung war sicher und führte zu einer sofortigen Senkung des pulmonalarteriellen Drucks, einer Verbesserung der Rechtsherzfunktion und der RV-arteriellen Kopplung. Die hämodynamischen Effekte hielten über drei Monate an. Weitere randomisiert kontrollierte Studien werden benötigt, um die hier belegten Ergebnisse weiter zu untermauern.

9 Literaturverzeichnis

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
2. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis. *Circ Res*. 2016;118(9):1340-1347. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306841
3. Oleksiuk-Bójko M, Lisowska A. Venous thromboembolism: Why is it still a significant health problem? *Adv Med Sci*. 2023;68(1):10-20. doi:10.1016/j.advms.2022.10.002
4. Ghanem A, Andrassy M, Dürschmied D, et al. Interventionelle Therapie und multidisziplinäre Managementstrategien für die akute Lungenembolie. *Kardiologie*. 2023;17(3):141-159. doi:10.1007/s12181-023-00610-7
5. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of Pulmonary Embolism: An Update. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(8):976-990. doi:10.1016/j.jacc.2015.11.061
6. Jiménez D, De Miguel-Díez J, Guijarro R, et al. Trends in the Management and Outcomes of Acute Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(2):162-170. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.060
7. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(11):2363-2371. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304488
8. Rogers MAM, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of Hospitalization for Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2012;125(17):2092-2099. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.084467
9. Anderson FA, Spencer FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23_suppl_1):I-9. doi:10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6
10. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712-1723. doi:10.1182/blood-2013-04-460121
11. Blom JW, Doggen CJM, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715-722. doi:10.1001/jama.293.6.715
12. Baratloo A, Safari S, Rouhipour A, et al. The Risk of Venous Thromboembolism with Different Generation of Oral Contraceptives; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Emergency*. 2014;2(1):1-11.
13. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2009;101(3):478-482.
14. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*. 2011;343:d6423. doi:10.1136/bmj.d6423
15. Vlieg AVH, Middeldorp S. Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? *J Thromb Haemost*. 2011;9(2):257-266. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04148.x
16. Blanco-Molina Á, Rota L, Micco PD, et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost*. 2010;103(2):306-

311. doi:10.1160/TH09-08-0559

17. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet Lond Engl.* 2006;367(9516):1075-1079. doi:10.1016/S0140-6736(06)68474-2
18. Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. *Int J Epidemiol.* 2011;40(3):819-827. doi:10.1093/ije/dyr012
19. Steffen LM, Cushman M, Peacock JM, et al. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology (LITE). *J Thromb Haemost JTH.* 2009;7(5):746-751. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03295.x
20. Piazza G, Goldhaber SZ. Venous Thromboembolism and Atherothrombosis An Integrated Approach. *Circulation.* 2010;121(19):2146-2150. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.951236
21. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJC, et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 2006;291(4):H1731-H1737. doi:10.1152/ajpheart.00336.2006
22. Oates JA, FitzGerald GA, Branch RA, Jackson EK, Knapp HR, Roberts LJ. Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A2 formation (2). *N Engl J Med.* 1988;319(12):761-767. doi:10.1056/NEJM198809223191206
23. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2019;40(11):902-910. doi:10.1093/eurheartj/ehy873
24. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care.* 2011;15(2):R103. doi:10.1186/cc10119
25. Bova C, Pesavento R, Marchiori A, et al. Risk stratification and outcomes in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective, multicentre, cohort study with three months of follow-up. *J Thromb Haemost.* 2009;7(6):938-944. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03345.x
26. Harjola V, Mebazaa A, Čelutkienė J, et al. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):226-241. doi:10.1002/ejhf.478
27. Dayer N, Ltaief Z, Liaudet L, Lechartier B, Aubert JD, Yerly P. Pressure Overload and Right Ventricular Failure: From Pathophysiology to Treatment. *J Clin Med.* 2023;12(14):4722. doi:10.3390/jcm12144722
28. Marcus JT, Gan CTJ, Zwanenburg JJM, et al. Interventricular Mechanical Asynchrony in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(7):750-757. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.041
29. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart.* 2011;97(6):473-478. doi:10.1136/hrt.2010.193375
30. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blümel L, Just H. Patent Foramen Ovale Is an Important Predictor of Adverse Outcome in Patients With Major Pulmonary Embolism. *Circulation.* 1998;97(19):1946-1951. doi:10.1161/01.CIR.97.19.1946
31. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med.* 2016;42(2):147-163.

doi:10.1007/s00134-015-4041-5

32. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, et al. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest*. 1991;100(3):598-603. doi:10.1378/chest.100.3.598
33. Rodríguez-Roisin R, Roca J. Mechanisms of hypoxemia. *Intensive Care Med*. 2005;31(8):1017-1019. doi:10.1007/s00134-005-2678-1
34. Kaptein FHJ, Kroft LJM, Hammerschlag G, et al. Pulmonary infarction in acute pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2021;202:162-169. doi:10.1016/j.thromres.2021.03.022
35. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, et al. Clinical Characteristics, Management, and Outcomes of Patients Diagnosed With Acute Pulmonary Embolism in the Emergency Department: Initial Report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(6):700-706. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.071
36. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism among Patients Hospitalized for Syncope. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1524-1531. doi:10.1056/NEJMoa1602172
37. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, et al. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4186-4195. doi:10.1093/eurheartj/ehy631
38. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of Duration of Symptoms With Response to Thrombolytic Therapy in Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol*. 1997;80(2):184-188. doi:10.1016/S0002-9149(97)00315-9
39. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, et al. Diagnostic value of arterial blood gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2105-2108. doi:10.1164/ajrccm.162.6.2004204
40. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f2492. doi:10.1136/bmj.f2492
41. Fan BE, Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer Levels for the exclusion of pulmonary embolism: making sense of international guideline recommendations. *J Thromb Haemost JTH*. 2024;22(3):604-608. doi:10.1016/j.jtha.2023.12.015
42. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, et al. Use of a Clinical Model for Safe Management of Patients with Suspected Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med*. 1998;129(12):997-1005. doi:10.7326/0003-4819-129-12-199812150-00002
43. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of Pulmonary Embolism in the Emergency Department: The Revised Geneva Score. *Ann Intern Med*. 2006;144(3):165. doi:10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00004
44. Gottschalk A, Stein PD, Goodman LR, Sostman HD. Overview of Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II. *Semin Nucl Med*. 2002;32(3):173-182. doi:10.1053/snuc.2002.124177
45. Reid JH, Coche EE, Inoue T, et al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(3):505-521. doi:10.1007/s00259-008-1014-8
46. Barrios D, Rosa-Salazar V, Morillo R, et al. Prognostic Significance of Right Heart Thrombi in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2017;151(2):409-416. doi:10.1016/j.chest.2016.09.038

47. Barrios D, Rosa-Salazar V, Jiménez D, et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2016;48(5):1377-1385. doi:10.1183/13993003.01044-2016
48. Torbicki A, Galié N, Covezzoli A, et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2245-2251. doi:10.1016/s0735-1097(03)00479-0
49. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Goliszek S, et al. Echocardiographic Pattern of Acute Pulmonary Embolism: Analysis of 511 Consecutive Patients. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(9):907-913. doi:10.1016/j.echo.2016.05.016
50. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, et al. Prognostic Value of Echocardiography in Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7(6):553-560. doi:10.1016/j.jcmg.2013.11.004
51. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J*. 2008;29(12):1569-1577. doi:10.1093/eurheartj/ehn208
52. Navarro PP. Association of Mild Echocardiographic Pulmonary Hypertension With Mortality and Right Ventricular Function | Enhanced Reader.
53. Lobo JL, Holley A, Tapson V, et al. Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost JTH*. 2014;12(7):1020-1027. doi:10.1111/jth.12589
54. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2018;266:229-235. doi:10.1016/j.ijcard.2018.01.053
55. Tello K, Wan J, Dalmer A, et al. Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(9):e009047. doi:10.1161/CIRCIMAGING.119.009047
56. Çizgici AY, Gulmez R, Kahraman S, et al. Utility of TAPSE/sPAP Ratio in Acute Pulmonary Embolism as Valuable Prognostic Marker as PESI Score. *Koşuyolu Heart J*. 2023;26(3):128-138.
57. Guazzi M, Dixon D, Labate V, et al. RV Contractile Function and its Coupling to Pulmonary Circulation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Stratification of Clinical Phenotypes and Outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10, Part B):1211-1221. doi:10.1016/j.jcmg.2016.12.024
58. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2013;305(9):H1373-H1381. doi:10.1152/ajpheart.00157.2013
59. Lyhne MD, Kabrhel C, Giordano N, et al. The echocardiographic ratio tricuspid annular plane systolic excursion/pulmonary arterial systolic pressure predicts short-term adverse outcomes in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2021;22(3):285-294. doi:10.1093/ehjci/jeaa243
60. AWMF S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie. Accessed April 2, 2025. <https://leitlinien.dgk.org/2023/awmf-s2k-leitlinie-diagnostik-und-therapie-der-venenthrombose-und-lungenembolie/>
61. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, et al. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J*. 2016;48(3):780-786. doi:10.1183/13993003.00024-2016
62. Righini M, Roy P -M., Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2011;9(10):2115-2117. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04469.x

63. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and Validation of a Prognostic Model for Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(8):1041-1046. doi:10.1164/rccm.200506-862OC
64. Jiménez D, Kopečna D, Tapson V, et al. Derivation and validation of multimarker prognostication for normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(6):718-726. doi:10.1164/rccm.201311-2040OC
65. Lankeit M, Jiménez D, Kostrubiec M, et al. Predictive Value of the High-Sensitivity Troponin T Assay and the Simplified Pulmonary Embolism Severity Index in Hemodynamically Stable Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Circulation*. 2011;124(24):2716-2724. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051177
66. Sam A, Sánchez D, Gómez V, et al. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2011;37(4):762-766. doi:10.1183/09031936.00070110
67. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi JN, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(4). doi:10.1136/bmjopen-2015-010324
68. Dellas C, Tschepe M, Seeber V, et al. A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2014;112(5):996-1003. doi:10.1160/TH13-08-0663
69. Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2008;34(12):2147-2156. doi:10.1007/s00134-008-1214-5
70. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of Cardiac Troponins I and T in Risk Stratification of Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Circulation*. 2002;106(10):1263-1268. doi:10.1161/01.CIR.0000028422.51668.A2
71. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: A meta-analysis. *Heart Lung J Cardiopulm Acute Care*. 2015;44(4):327-334. doi:10.1016/j.hrtlng.2015.03.007
72. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic Value of Troponins in Acute Pulmonary Embolism: A Meta-Analysis. *Circulation*. 2007;116(4):427-433. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.680421
73. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2010;31(15):1836-1844. doi:10.1093/eurheartj/ehq234
74. Zuin M, Becattini C, Piazza G. Early predictors of clinical deterioration in intermediate-high risk pulmonary embolism: clinical needs, research imperatives, and pathways forward. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2024;13(3):297-303. doi:10.1093/ehjacc/zuad140
75. Klok FA, Mos ICM, Huisman MV. Brain-Type Natriuretic Peptide Levels in the Prediction of Adverse Outcome in Patients with Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(4):425-430. doi:10.1164/rccm.200803-459OC
76. Singh G, Bamba H, Inban P, et al. The prognostic significance of pro-BNP and heart failure in acute pulmonary embolism: A systematic review. *Dis Mon*. Published online July 2, 2024:101783. doi:10.1016/j.disamonth.2024.101783
77. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac Biomarkers for Risk Stratification of Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Circulation*. 2003;108(18):2191-2194. doi:10.1161/01.CIR.0000100687.99687.CE
78. Agterof MJ, Schutgens REG, Snijder RJ, et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost*. 2010;8(6):1235-1241. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03831.x

79. Vanni S, Socci F, Pepe G, et al. High Plasma Lactate Levels Are Associated With Increased Risk of In-hospital Mortality in Patients With Pulmonary Embolism: HIGH PLASMA LACTATE LEVELS AND PE. *Acad Emerg Med*. 2011;18(8):830-835. doi:10.1111/j.1553-2712.2011.01128.x
80. Vanni S, Jimenez D, Nazerian P, et al. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax*. 2015;70(4):333-338. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206300
81. Liedl G, Nazerian P, Pepe G, Caviglioli C, Grifoni S, Vanni S. Different time course of plasma lactate, troponin I and Nt-proBNP concentrations in patients with acute pulmonary embolism. *Thromb Res*. 2017;156:26-28. doi:10.1016/j.thromres.2017.05.030
82. Klok FA, Van Der Hulle T, Den Exter PL, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides S. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Rev*. 2014;28(6):221-226. doi:10.1016/j.blre.2014.07.003
83. Klok FA, Ageno W, Ay C, et al. Optimal follow-up after acute pulmonary embolism: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, endorsed by the European Respiratory Society. *Eur Heart J*. 2022;43(3):183-189. doi:10.1093/eurheartj/ehab816
84. Wang D, Fan G, Zhang X, et al. Prevalence of long-term right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine*. 2023;62:102153. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102153
85. Albaghdadi MS, Dudzinski DM, Giordano N, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients Following Massive and Submassive Pulmonary Embolism. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(5):e006841. doi:10.1161/JAHA.117.006841
86. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, et al. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(12):1536-1544. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.039
87. Bestall J, Paul E, Garrod R, Garnham R, Jones P, Wedzicha J. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-586.
88. McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126(1 Suppl):14S-34S. doi:10.1378/chest.126.1_suppl.14S
89. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
90. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2021;57(6). doi:10.1183/13993003.02828-2020
91. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Noordegraaf AV, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*. 2017;49(2). doi:10.1183/13993003.01792-2016
92. Guérin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost*. 2014;112(3):598-605. doi:10.1160/TH13-07-0538
93. López-Fernández T, Couch LS, Aznar MC, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the

International Cardio-Oncology Society (IC-OS).

94. Hulle T van der, Kooiman J, Exter PL den, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014;12(3):320-328. doi:10.1111/jth.12485
95. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J.* 2018;39(47):4208-4218. doi:10.1093/eurheartj/ehx003
96. Goldhaber SZ, Visani L, Rosa MD. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *The Lancet.* 1999;353(9162):1386-1389. doi:10.1016/S0140-6736(98)07534-5
97. Dalla-Volta S, Palla A, Santolucando A, et al. PAIMS 2: Alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(3):520-526. doi:10.1016/0735-1097(92)90002-5
98. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2014;12(4):459-468. doi:10.1111/jth.12521
99. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2010;125(3):e82-e86. doi:10.1016/j.thromres.2009.09.017
100. Keller K, Hobohm L, Ebner M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J.* 2020;41(4):522-529. doi:10.1093/eurheartj/ehz236
101. Konstantinides SV, Barco S. Systemic Thrombolytic Therapy for Acute Pulmonary Embolism: Who Is a Candidate? *Semin Respir Crit Care Med.* 2017;38(1):56-65. doi:10.1055/s-0036-1597560
102. Götzinger F, Lauder L, Sharp ASP, et al. Interventional therapies for pulmonary embolism. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(10):670-684. doi:10.1038/s41569-023-00876-0
103. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1402-1411. doi:10.1056/NEJMoa1302097
104. Marti C, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2015;36(10):605-614. doi:10.1093/eurheartj/ehu218
105. Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest.* 2006;129(4):1043-1050. doi:10.1378/chest.129.4.1043
106. Sanchez O, Charles-Nelson A, Ageno W, et al. Reduced-Dose Intravenous Thrombolysis for Acute Intermediate–High-risk Pulmonary Embolism: Rationale and Design of the Pulmonary Embolism International THrOmbolysis (PEITHO)-3 trial. *Thromb Haemost.* 2021;122(5):857-866. doi:10.1055/a-1653-4699
107. Finocchiaro S, Mauro MS, Rochira C, et al. Percutaneous interventions for pulmonary embolism. *EuroIntervention.* 2024;20(7):e408-e424. doi:10.4244/EIJ-D-23-00895
108. Bajaj NS, Kalra R, Arora P, et al. Catheter-directed treatment for acute pulmonary embolism: Systematic review and single-arm meta-analyses. *Int J Cardiol.*

- 2016;225:128-139. doi:10.1016/j.ijcard.2016.09.036
109. Toma C, Bunte MC, Cho KH, et al. Percutaneous mechanical thrombectomy in a real-world pulmonary embolism population: Interim results of the FLASH registry. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2022;99(4):1345-1355. doi:10.1002/ccd.30091
110. Toma C, Jaber WA, Weinberg MD, et al. Acute outcomes for the full US cohort of the FLASH mechanical thrombectomy registry in pulmonary embolism.
111. Lauder L, Pérez Navarro P, Götzinger F, et al. Mechanical thrombectomy in intermediate- and high-risk acute pulmonary embolism: hemodynamic outcomes at three months. *Respir Res.* 2023;24(1):257. doi:10.1186/s12931-023-02552-w
112. Sadeghipour P, Jenab Y, Moosavi J, et al. Catheter-Directed Thrombolysis vs Anticoagulation in Patients With Acute Intermediate-High-risk Pulmonary Embolism: The CANARY Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2022;7(12):1189-1197. doi:10.1001/jamacardio.2022.3591
113. Kroupa J, Buk M, Weichet J, et al. A pilot randomised trial of catheter-directed thrombolysis or standard anticoagulation for patients with intermediate-high risk acute pulmonary embolism. doi:10.4244/EIJ-D-21-01080
114. Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, et al. Randomized, Controlled Trial of Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *Circulation.* 2014;129(4):479-486. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544
115. Avgerinos ED, Jaber W, Lacomis J, et al. Randomized Trial Comparing Standard Versus Ultrasound-Assisted Thrombolysis for Submassive Pulmonary Embolism. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(12):1364-1373. doi:10.1016/j.jcin.2021.04.049
116. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, et al. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmonary Embolism. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(10):1382-1392. doi:10.1016/j.jcin.2015.04.020
117. Tapson VF, Sterling K, Jones N, et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018;11(14):1401-1410. doi:10.1016/j.jcin.2018.04.008
118. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, et al. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): Initial Results From a Prospective Multicenter Registry. *Chest.* 2015;148(3):667-673. doi:10.1378/chest.15-0119
119. Sista AK, Horowitz JM, Tapson VF, et al. Indigo Aspiration System for Treatment of Pulmonary Embolism. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(3):319-329. doi:10.1016/j.jcin.2020.09.053
120. Wible BC, Buckley JR, Cho KH, Bunte MC, Saucier NA, Borsa JJ. Safety and Efficacy of Acute Pulmonary Embolism Treated via Large-Bore Aspiration Mechanical Thrombectomy Using the Inari FlowTrieve Device. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30(9):1370-1375. doi:10.1016/j.jvir.2019.05.024
121. Perkowski P, Moriarty JM, Keeling WB, Sterling KM, Dohad SY, Weinberg I. Computer-aided Mechanical Aspiration Thrombectomy with the Indigo Lightning 12 Aspiration System for the Treatment of Acute Pulmonary Embolism: Interim Analysis of the STRIKE-PE Study. *J Vasc Surg.* 2023;77(4):52S-53S. doi:10.1016/j.jvs.2023.01.145
122. Rosovsky RP, Konstantinides SV, Moriarty JM, et al. A prospective, multicenter, randomized controlled trial evaluating anticoagulation alone vs anticoagulation plus computer assisted vacuum thrombectomy for the treatment of intermediate-high-risk acute pulmonary embolism: Rationale and design of the STORM-PE study. *Am Heart J.* Published online March 31, 2025. doi:10.1016/j.ahj.2025.03.018

123. Study Details | Catheter-directed Thrombectomy in High and Intermediate-high Risk Pulmonary Embolism | ClinicalTrials.gov. Accessed May 5, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04473560>
124. Tu T, Toma C, Tapson VF, et al. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Catheter-Directed Mechanical Thrombectomy for Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism. *JACC Cardiovasc Interv.* 2019;12(9):859-869. doi:10.1016/j.jcin.2018.12.022
125. Silver MJ, Gibson CM, Giri J, et al. Outcomes in High-Risk Pulmonary Embolism Patients Undergoing FlowTriever Mechanical Thrombectomy or Other Contemporary Therapies: Results From the FLAME Study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2023;16(10). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.123.013406
126. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of Clinical Methods for Rating Dyspnea. *CHEST.* 1988;93(3):580-586. doi:10.1378/chest.93.3.580
127. Johnson MJ, Close L, Gillon SC, Molassiotis A, Lee PH, Farquhar MC. Use of the modified Borg scale and numerical rating scale to measure chronic breathlessness: a pooled data analysis. *Eur Respir J.* 2016;47(6):1861-1864. doi:10.1183/13993003.02089-2015
128. Hareendran A, Leidy NK, Monz BU, Winnette R, Becker K, Mahler DA. Proposing a standardized method for evaluating patient report of the intensity of dyspnea during exercise testing in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:345-355. doi:10.2147/COPD.S29571
129. Huston JH, Maron BA, French J, et al. Association of Mild Echocardiographic Pulmonary Hypertension With Mortality and Right Ventricular Function. *JAMA Cardiol.* 2019;4(11):1112-1121. doi:10.1001/jamacardio.2019.3345
130. Fauvel C, Raitiere O, Boucly A, et al. Interest of TAPSE/sPAP ratio for noninvasive pulmonary arterial hypertension risk assessment. *J Heart Lung Transplant.* 2022;41(12):1761-1772. doi:10.1016/j.healun.2022.09.005
131. Bartnik A, Pepke-Zaba J, Hoole SP, et al. Right ventricular-pulmonary artery coupling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart.* 2023;109(12):898-904. doi:10.1136/heartjnl-2022-321770
132. Çolak A. The Usefulness of the TAPSE/sPAP Ratio for Predicting Survival in Medically Treated Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Turk Kardiyol Dernegi Arsivi-Arch Turk Soc Cardiol.* Published online 2023:470-477. doi:10.5543/tkda.2023.78074
133. Ismayl M, Machanahalli Balakrishna A, Aboeata A, et al. Meta-Analysis Comparing Catheter-Directed Thrombolysis Versus Systemic Anticoagulation Alone for Submassive Pulmonary Embolism. *Am J Cardiol.* 2022;178:154-162. doi:10.1016/j.amjcard.2022.06.004
134. Buckley JR, Wible BC. In-Hospital Mortality and Related Outcomes for Elevated Risk Acute Pulmonary Embolism Treated With Mechanical Thrombectomy Versus Routine Care. *J Intensive Care Med.* 2022;37(7):877-882. doi:10.1177/08850666211036446
135. Heresi GA, Minai OA, Tonelli AR, et al. Clinical characterization and survival of patients with borderline elevation in pulmonary artery pressure.
136. Xue L, Yang Y, Sun B, Liu B, Zeng Q, Xiong C. Mildly Elevated Pulmonary Arterial Pressure Is Associated With a High Risk of Progression to Pulmonary Hypertension and Increased Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis.
137. Maron BA, Hess E, Maddox TM, et al. Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program.
138. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JXJ. Risk factors and basic

- mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*. 2013;41(2):462-468. doi:10.1183/09031936.00049312
139. Bochenek ML, Rosinus NS, Lankeit M, et al. From thrombosis to fibrosis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*. 2017;117(4):769-783. doi:10.1160/TH16-10-0790
140. Jaber WA, Gonsalves CF, Stortecky S, et al. Large-bore Mechanical Thrombectomy Versus Catheter-directed Thrombolysis in the Management of Intermediate-risk Pulmonary Embolism: Primary Results of the PEERLESS Randomized Controlled Trial. *Circulation*. Published online October 29, 2024:CIRCULATIONAHA.124.072364. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072364
141. Study Details | The PEERLESS Study | ClinicalTrials.gov. Accessed May 5, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05111613>
142. Giri J, Mahfoud F, Gebauer B, et al. PEERLESS II: A Randomized Controlled Trial of Large-Bore Thrombectomy Versus Anticoagulation in Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Soc Cardiovasc Angiogr Interv*. 2024;0(0). doi:10.1016/j.jscai.2024.101982

10 Publikationen

Lauder L, Pérez Navarro P, Götzinger F, et al. Mechanical thrombectomy in intermediate- and high-risk acute pulmonary embolism: hemodynamic outcomes at three months. *Respir Res.* 2023;24(1):257. doi:10.1186/s12931-023-02552-w

P. Pérez Navarro, L. Lauder, F. Götzinger, et al. Haemodynamic changes following mechanical thrombectomy in intermediate- and high-risk acute pulmonary. Poster Session. 89. Jahrestagung DGK 2023.

P. Pérez Navarro, G. Merone, M. Böhm und B. Haring. Notfallechokardiographie bei akuter Lungenarterienembolie. 2024; 49: 187-194. doi: 10.5414/IBX00655.

11 Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater, Professor Dr. med. Michael Böhm, und meinem Betreuer, Herrn Dr. Saarraaken Kulenthiran, bedanken, die mir mit ihrer Expertise sowie ihrer Unterstützung stets zur Seite standen. Durch ihre konstruktiven Anmerkungen und wertvollen Ratschläge konnte ich meine Arbeit kontinuierlich verbessern und weiterentwickeln.

Ebenso, möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Felix Mahfoud und Herrn Dr. med. Lucas Lauder dafür bedanken, dass sie mich in das spannende Thema eingeführt und mir die Möglichkeit gegeben hat, gemeinsam mit ihnen praktisch und theoretisch zu lernen.

Mein tief empfundener Dank gilt meinem Mann, Arndt Meissner, der in intensiven Phasen stets an meiner Seite war – geduldig, verständnisvoll und mit einer Gelassenheit, die mich oft geerdet hat. Er hat mir den Rücken freigehalten, wenn die Arbeit spät wurde, mich mit seinen Worten inspiriert und mir immer wieder gezeigt, wie viel mehr in mir steckt.

Meiner Familie danke ich von Herzen für ihr Vertrauen, ihre Ermutigung und ihre stetige Nähe – auch über räumliche Distanz hinweg. Ihr Glaube an mich war ein verlässlicher Halt.

Ein besonderer Dank geht an meine Freundin Christina Schneider, deren präziser Blick, sprachliches Feingefühl und unermüdliche Korrekturliebe dieser Arbeit den letzten Schliff verliehen haben.

All jenen, die in kleinen und großen Momenten zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben, danke ich aufrichtig. Ihre Unterstützung und ihr Vertrauen haben mich beflügelt – sie waren nicht nur Hilfe, sondern echte Wegbegleitung auf dem Weg zu einem erfüllten Abschluss.

Vielen Dank an alle

Patricia

Der Lebenslauf wurde aus Datenschutzgründen aus der elektronischen Version der Doktorarbeit entfernt.

Tag der Promotion: 12. August 2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. M. Hannig

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Böhm

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Hermann Eichler