



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Aus der Medizinischen Klinik II der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. Ingo Eitel

und aus der Klinik für Innere Medizin und Kardiologie der

Schön Klinik Neustadt

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Peter W. Radke

# Die Wirksamkeit der niedrigdosierten lokalen Thrombolyse mittels des endovaskulären EkoSonic Systems (EKOS) bei Patienten mit intermediate - high risk Lungenembolie

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

**- Aus der Sektion Medizin -**

Vorgelegt von

Abdelrahman Elhakim

aus Kairo / Ägypten

Lübeck 2023

Berichterstatter\*in: Prof. Dr. med. Peter Radke

Ko-Betreuer\*in: Prof. Dr. med. Ingo Eitel

2. Berichterstatter\*in: Prof. Dr. med. Thorsten Hanke

Tag der mündlichen Prüfung: 05.12.2023

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 14.12.2023

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

## Eidesstattliche Erklärung

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Neustadt in Holstein, am 15.02.2023*

*Unterschrift*

*Abdelrahman Elhakim*

## Gleichheitsgrundsatz

Aus Gründen der Übersichtlichkeit und besseren Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Es ist jedoch stets die männliche und weibliche Form gemeint.

|                           |  |
|---------------------------|--|
| Inhaltsverzeichnis        |  |
| I. Tabellenverzeichnis    |  |
| II. Abbildungsverzeichnis |  |
| III. Abkürzungen          |  |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| <b>1</b>   | <b>Einleitung</b>  | <b>1</b>  |
| <b>1.1</b> | <b>Lungenarterienembolie</b>   | <b>1</b>  |
| 1.1.1      | Historische Geschichte der Lungenembolie   | 1         |
| 1.1.2      | Mechanismus des hämodynamischen Kollapses und des Todes bei akuter Lungenembolie | 3         |
| 1.1.3      | Risikofaktoren   | 5         |
| <b>1.2</b> | <b>Ziel der Risikostratifizierung bei der Lungenembolie</b>                      | <b>6</b>  |
| <b>1.3</b> | <b>Manifestationsformen der Lungenembolie</b>                                    | <b>11</b> |
| <b>1.4</b> | <b>Diagnostik</b>  | <b>11</b> |
| 1.4.1      | BGA (arterielle Blutgasanalyse)  | 11        |
| 1.4.2      | EKG  | 11        |
| 1.4.3      | Echokardiographie  | 11        |
| 1.4.4      | Ultraschall der unteren Extremitäten   | 12        |
| 1.4.5      | Röntgenaufnahme des Brustkorbs   | 12        |
| 1.4.6      | VQ-Scannen   | 13        |
| 1.4.7      | CTPA   | 14        |
| 1.4.8      | DECT   | 15        |
| 1.4.9      | MR-Angiographie (MRA)  | 16        |
| 1.4.10     | Konventionelle pulmonale Angiographie (CPA)                                      | 17        |
| <b>1.5</b> | <b>Therapie</b>  | <b>17</b> |
| 1.5.1      | Primärprophylaxe einer VTE   | 17        |
| 1.5.2      | Sekundärprophylaxe nach einer VTE  | 17        |
| 1.5.3      | Niedermolekulares Heparin  | 18        |
| 1.5.4      | Vitamin-K-Antagonisten (Cumarinderivate)   | 19        |
| 1.5.5      | Direkte Thrombininhibitoren  | 20        |
| 1.5.6      | Selektive Faktor-Xa-Inhibitoren  | 20        |
| 1.5.7      | Systemische Thrombolyse  | 22        |
| 1.5.8      | Kathetergestützte Therapie   | 22        |
| 1.5.9      | Chirurgischer Ansatz   | 25        |

|            |   |           |
|------------|---|-----------|
| 1.5.10     | Extrakorporale Membranoxygenierung .....  | 26        |
| <b>1.6</b> | <b>CTEPH .....</b>  | <b>27</b> |
| 1.6.1      | Pathogener Mechanismus der CTEPH.....   | 27        |
| 1.6.2      | Prädiktoren.....  | 27        |
| 1.6.3      | Diagnostik.....   | 28        |
| 1.6.4      | Behandlung der CTEPH.....   | 29        |
| <b>1.7</b> | <b>Pulmonary embolism response teams (PERT).....</b>                                | <b>30</b> |
| 1.7.1      | Vorteile.....   | 30        |
| 1.7.2      | Herausforderungen .....   | 31        |
| 1.7.3      | Aufklärung und Nachsorge von Patienten mit ambulant behandelter Lungenembolie ..... | 31        |
| <b>2</b>   | <b>Ziele dieser Arbeit .....</b>  | <b>33</b> |
| <b>3</b>   | <b>Material und Methoden .....</b>  | <b>33</b> |
| <b>3.1</b> | <b>Studiendesign .....</b>  | <b>33</b> |
| <b>3.2</b> | <b>Studienpopulation .....</b>  | <b>33</b> |
| 3.2.1      | Einschlusskriterien .....   | 33        |
| 3.2.2      | Ausschlusskriterien .....   | 34        |
| <b>3.3</b> | <b>Datenerhebung.....</b>   | <b>34</b> |
| <b>3.4</b> | <b>Statistische Auswertung.....</b>   | <b>34</b> |
| 3.4.1      | Berechnung des Stichprobenumfangs .....   | 34        |
| 3.4.2      | Vergleiche der Parameter .....  | 35        |
| 3.4.3      | Signifikanzniveau.....  | 35        |
| 3.4.4      | Statistischen Berechnungen.....   | 35        |
| <b>3.5</b> | <b>Therapiemerkmale dieser Studie.....</b>  | <b>37</b> |
| 3.5.1      | Antikoagulation .....   | 37        |
| 3.5.2      | Ultraschallunterstützte, Kathetergeführte, niedrig dosierte Thrombolyse .....       | 37        |
| <b>3.6</b> | <b>Follow-up.....</b>   | <b>38</b> |
| <b>3.7</b> | <b>Ethikvotum .....</b>   | <b>39</b> |
| <b>4</b>   | <b>Ergebnisse.....</b>  | <b>40</b> |
| <b>4.1</b> | <b>Baseline Demographics and Clinical Characteristics.....</b>                      | <b>41</b> |
| <b>4.2</b> | <b>Grundlegende Merkmale der Lungenembolie .....</b>                                | <b>42</b> |
| <b>4.3</b> | <b>Verfahrenstechnische Merkmale.....</b>   | <b>44</b> |

|     |   |     |
|-----|---|-----|
| 4.4 | Primäre Wirksamkeit und Sicherheitsergebnisse .....                                       | 44  |
| 5   | <i>Diskussion</i> .....   | 49  |
| 5.1 | Merkmale dieser Studie .....  | 49  |
| 5.2 | Sicherheitsergebnisse .....   | 49  |
| 5.3 | Dosierung der Fibrinolyse .....   | 50  |
| 5.4 | Ziel der ultraschallunterstützten, kathetergeführten, niedrig dosierten Thrombolyse ..... | 50  |
| 5.5 | Studienlage .....   | 51  |
| 5.6 | Vorteile dieser Studie.....   | 52  |
| 5.7 | Einschränkung und Limitationen der Studie .....   | 53  |
| 6   | <i>Zusammenfassung</i> .....  | 53  |
| 7   | <i>Literaturverzeichnis</i> .....   | 55  |
| 8   | <i>Veröffentlichung im Kontext dieser Arbeit</i> .....                                    | 63  |
| 9   | <i>Anhänge</i> .....  | 91  |
| 9.1 | Patientenaufklärung .....   | 91  |
| 10  | <i>Danksagung</i> .....   | 100 |
| 11  | <i>Lebenslauf</i> .....   | 101 |

## I. Tabellenverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| TABELLE 1: KLINISCHE WAHRSCHEINLICHKEIT (WELLS-SCORE).....  | 4  |
| TABELLE 2: RISIKOSTRATIFIZIERUNG UND RISIKO-INDIKATOREN DER LUNGENEMBOLIE [15] .....  | 7  |
| TABELLE 3: DEFINITION DER HÄMODYNAMISCHEN INSTABILITÄT BEI DER HOCHRISIKO-LUNGENEMBOLIE [15].....   | 8  |
| TABELLE 4: KLINISCHE RISIKOPROGNOSESCORES FÜR PATIENTEN MIT LUNGENEMBOLIE.....  | 8  |
| TABELLE 5: VITAMIN-K-ANTAGONISTEN IM DETAIL.....  | 20 |
| TABELLE 6: ÜBERBLICK ÜBER DIE NICHT-VITAMIN-K-ABHÄNGIGEN ORALEN ANTIKOAGULANZIEN (NOAK) [68].....   | 21 |
| TABELLE 7: CHRONISCH THROMBOEMBOLISCHE ERKRANKUNG (CTED) IM VERGLEICH ZUR CHRONISCH THROMBOEMBOLISCHEN<br>PULMONALEN HYPERTONIE (CTEPH) [84]. ..... | 29 |
| TABELLE 8: DEMOGRAFISCHE AUSGANGSDATEN UND KLINISCHE MERKMALE.....  | 41 |
| TABELLE 9: MERKMALE DER LUNGENEMBOLIE .....   | 42 |
| TABELLE 10: VERFAHRENSSPEZIFISCHE MERKMALE .....  | 44 |
| TABELLE 11: PRIMÄRE WIRKSAMKEITSERGEBNISSE .....  | 45 |
| TABELLE 12: SICHERHEITSERGEBNISSE .....   | 48 |
| TABELLE 13: ZUSAMMENFASSUNG VON GUSTO MODERATE SCHWERE BLUTUNGEN .....  | 48 |

## II. Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| ABB 1: ANZAHL DER LUNGENEMBOLIE-DIAGNOSEN/ 100.000 EINWOHNER [14] .....   | 3  |
| ABB 2: RISIKOMERKMALE UND PROGNOSE DER LUNGENEMBOLIE [22] [23] [24] .....   | 3  |
| ABB 3: MECHANISMUS DES HÄMODYNAMISCHEN KOLLAPSES UND DES TODES BEI AKUTER LUNGENEMBOLIE UND DIE ART UND WEISE, WIE DIE<br>EINZELNEN RISIKOGRUPPEN ZU BEHANDELN SIND ..... | 6  |
| ABB 4: FLUSSDIAGRAMM DER STUDIE ÜBER DIE EINZELNEN PHASEN DER STUDIE .....  | 36 |
| ABB 5: INVASIVE MESSUNG DES LUNGENARTERIENDRUCKS VOR BEGINN DER THERAPIE .....  | 38 |
| ABB 6: PULMONALARTERIENDRUCKMESSUNG SECHS STUNDEN NACH THERAPIEBEGINN .....   | 39 |
| ABB 7: INVASIVE MESSUNG DES PULMONALARTERIENDRUCKS VOM AUSGANGSWERT BIS 6 STUNDEN NACH THERAPIEBEGINN BEI ALLEN<br>BEHANDELTEN PATIENTEN. ....                            | 46 |
| ABB 8: ECHOKARDIOGRAFISCHE PARAMETER, GEMESSEN VON DER AUSGANGSSITUATION BIS 48 STUNDEN UND 90 TAGE NACH BEGINN DER<br>THERAPIE .....                                     | 47 |

### III. Abkürzungen

|                  |   |
|------------------|---|
| <b>A</b>         | Arteria   |
| <b>APC</b>       | aktiviertes Protein C   |
| <b>APS</b>       | Antiphospholipid-Syndrom  |
| <b>aPTT</b>      | aktivierte partielle Thromboplastinzeit   |
| <b>AT</b>        | Antithrombin  |
| <b>BGA</b>       | Blutgasanalyse  |
| <b>BMI</b>       | Body Mass Index   |
| <b>NT-proBNP</b> | N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide  |
| <b>Bzw.</b>      | beziehungsweise   |
| <b>ca.</b>       | circa   |
| <b>CGY/cm2</b>   | Die absorbierte Dosis multipliziert mit der bestrahlten Fläche/ cm <sup>2</sup> |
| <b>CT</b>        | Computertomographie   |
| <b>CTPA</b>      | Computertomographie Pulmonalangiographie  |
| <b>EKG</b>       | Elektrokardiogram   |
| <b>EKOS</b>      | Ultraschallunterstützte, kathetergesteuerte, niedrig dosierte Fibrinolyse       |
| <b>EQ-5D-3L</b>  | Europäische Qualität – fünf Dimensionen – drei Ebenen                           |
| <b>h</b>         | Stunden   |
| <b>HIT</b>       | heparininduzierte Thrombozytopenie  |
| <b>HWZ</b>       | Halbwertszeit   |
| <b>i.v.</b>      | intravenös  |
| <b>IE</b>        | Internationale Einheit  |
| <b>INR</b>       | International Normalized Ratio  |
| <b>kg.</b>       | Kilogramm   |
| <b>LE</b>        | Lungenembolie   |
| <b>LV</b>        | linksventrikulär  |
| <b>LVEDD</b>     | Diastolischer Durchmesser des linken Ventrikels                                 |
| <b>min.</b>      | Minute  |
| <b>mmHg</b>      | Millimeter-Quecksilbersäule   |
| <b>MSCT</b>      | multislice Computertomographie  |
| <b>NMH</b>       | niedermolekulare(s) Heparin(e)  |
| <b>OAK</b>       | orale Antikoagulation   |

|                         |  |
|-------------------------|--|
| <b>paCO<sub>2</sub></b> | arterieller Kohlendioxidpartialdruck             |
| <b>sO<sub>2</sub></b>   | arterieller Sauerstoffsättigung                  |
| <b>RBBB</b>             | Rechtsschenkelblock                              |
| <b>RV</b>               | rechter Ventrikel / rechtsventrikulär            |
| <b>RVEDD</b>            | Diastolischer Durchmesser des rechten Ventrikels |
| <b>s-c.</b>             | subcutan   |
| <b>SD</b>               | standard deviation (Standardabweichung)          |
| <b>SPAP</b>             | Systolischer Pulmonalarteriendruck               |
| <b>TAPSE</b>            | Systolische Exkursion der Trikuspidalringebene   |
| <b>TEE</b>              | transösophageale Echokardiographie               |
| <b>t-PA</b>             | tissue type plasminogen activator                |
| <b>TTE</b>              | transthorakale Echokardiographie                 |
| <b>TVT</b>              | tiefe Venenthrombose(n)                          |
| <b>TXA<sub>2</sub></b>  | Thromboxan A <sub>2</sub>                        |
| <b>UFH</b>              | unfraktioniertes Heparin                         |
| <b>V.</b>               | Vena   |
| <b>VHF</b>              | Vorhofflimmern                                   |
| <b>VKA</b>              | Vitamin-K-Antagonist(en)                         |
| <b>VTE</b>              | venöse Thromboembolie(n)                         |
| <b>z.B.</b>             | zum Beispiel                                     |

# 1 Einleitung

## 1.1 Lungenarterienembolie

### 1.1.1 Historische Geschichte der Lungenembolie

Im 18. Jahrhundert fand Giovanni Batista Morgagni bei der Autopsie von plötzlich verstorbenen Patienten große Gerinnsel in den Lungenarterien [1]. Jean Cruveilhier stellte die Hypothese auf, dass die Ursache aller Krankheiten eine Venenentzündung sei [1]. Der Begriff "Embolie" geht auf Rudolph Virchow zurück, der erkannte, dass sich ein venöser Thrombus von seinem Ursprung (Vena cava) lösen, durch den Blutstrom wandern und die Gefäße anderer Organe befallen kann [2].

Er erklärte die Virchow'sche Trias als prädisponierende Faktoren für Venenthrombose und Lungenembolie, die aus 1) Blutstau, 2) Venenverletzung und 3) einem Zustand der Hyperkoagulabilität besteht [3].

Im Jahr 1872 erkannte der Chirurg Trendelenburg im Leipziger Krankenhaus die plötzliche Sterblichkeit von 9 Patienten, die mit diesem Zustand in Verbindung gebracht wurden.

Er führte bei zwei Patienten ein chirurgisches Verfahren mit einer parasternalen Thorakotomie links durch, bei der die Lungenarterie geöffnet und der Embolus entfernt wurde. Bedauerlicherweise, dass keiner von ihnen länger als 37 Stunden überlebte [4].

Später führte Professor Martin Kirschner 1924 die erste erfolgreiche pulmonale Embolektomie an einem Patienten nach einer Routine-Hernienoperation durch [5]. Dr. Ochsner reflektierte später, "Es wäre besser gewesen, wenn wir die Lungenembolie verhindert hätten, indem wir die Vene auf der Herzseite des Thrombus ligiert hätten, um die Ablösung des Thrombus und sein Eindringen in Herz und Lunge zu verhindern" [5]. Zwei Jahre später wurde Homans das Konzept der prophylaktischen Venenligatur zugeschrieben und er führte die proximale Ligatur einer Oberschenkelvene durch, um eine Lungenembolie zu verhindern [6].

1932 unternahm John Gibbon, Jr. keinen erfolgreichen Versuch einer Lungenembolektomie bei einer jungen Frau, die eine tödliche Lungenembolie erlitten hatte. Er vermutete, dass die Patientin hätte gerettet werden können, wenn es einen

Mechanismus gegeben hätte, der ihren Kreislauf und ihre kardiorespiratorische Funktion übernommen hätte.

Dieses Ereignis veranlasste Gibbon, an der Entwicklung eines extrakorporalen Kreislaufsystems zu arbeiten, und durch seine Bemühungen wurde eine völlig neue Ära in der Herzchirurgie eingeleitet [7].

Am 18. April 1961 führte Denton Cooley den ersten Versuch einer pulmonalen Embolektomie mit extrakorporaler Zirkulation durch [7]. Ein Jahr später wurde die erste erfolgreiche pulmonale Embolektomie mit extrakorporaler Unterstützung von Sharp durchgeführt [8].

Parallel zu den chirurgischen Fortschritten gab es auch Entwicklungen auf dem Gebiet der Antikoagulation.

Im Jahr 1916 wurde Heparin von McLean entdeckt [9]. Im Jahr 1939 bestätigte Donald Murray den klinischen Nutzen von Heparin bei der Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen [10].

1940 wurden orale Antikoagulanzen wie Dicumerol oder systemische Antikoagulationen allein oder in Kombination mit thrombolytischen Mitteln wie Urokinase, Streptokinase oder Gewebefibrinolyse bei der Behandlung thromboembolischer Erkrankungen eingesetzt [11]. Später hat die Unterbrechung der Hohlvene mit perkutanen Filtern mit niedrigem Profil, wie dem Simon-Nitinol-Filter und anderen, zu einer Verlagerung von der operativen zur nichtoperativen Behandlung der Lungenembolie geführt [12].

## Vorkommen

Die Lungenembolie (LE) ist eine lebensbedrohliche Krankheit und die dritthäufigste kardiovaskuläre Todesursache nach Schlaganfall und Myokardinfarkt. Die jährliche Inzidenz ist steigend (in Deutschland von 85/ 100000 Fällen im Jahr 2005 auf 109/ 100000 Fälle im Jahr 2015) (Abb.1) [13].

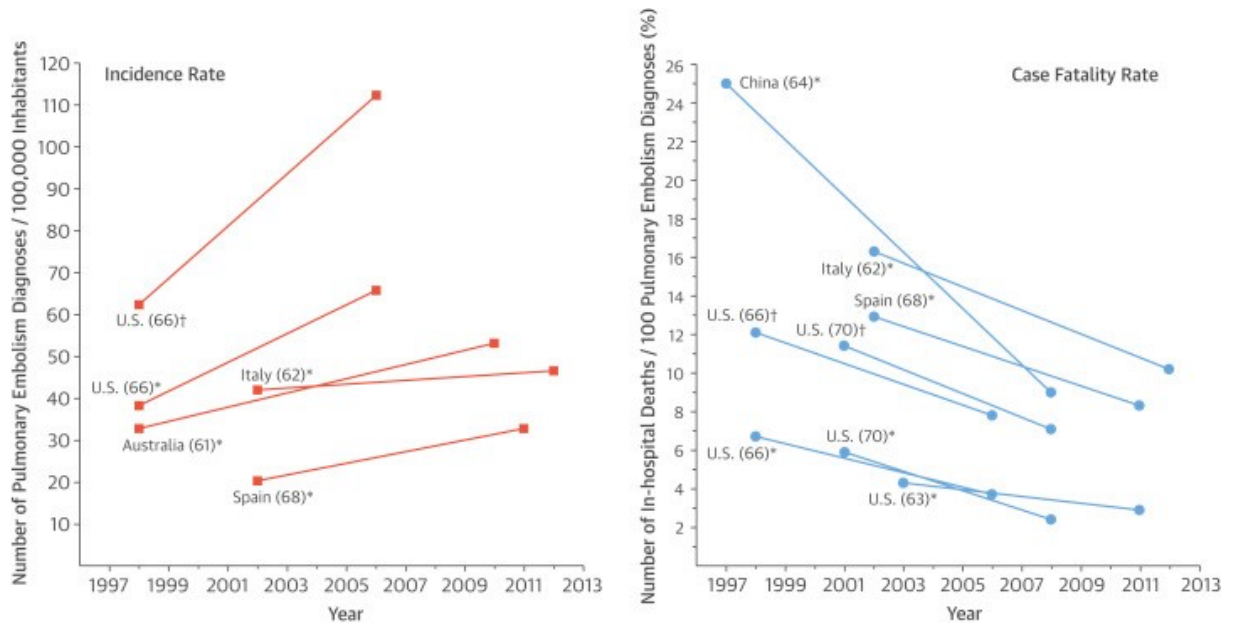


Abb 1: Anzahl der Lungenembolie-Diagnosen/ 100.000 Einwohner [14]

### 1.1.2 Mechanismus des hämodynamischen Kollapses und des Todes bei akuter Lungenembolie

Die akute hochrisiko Lungenembolie ist die schwerste Form mit einer Sterblichkeitsrate von über 30 % unabhängig von der Behandlung aufgrund einer massiven Obstruktion des Lungenbetts (Abb.2) [15].

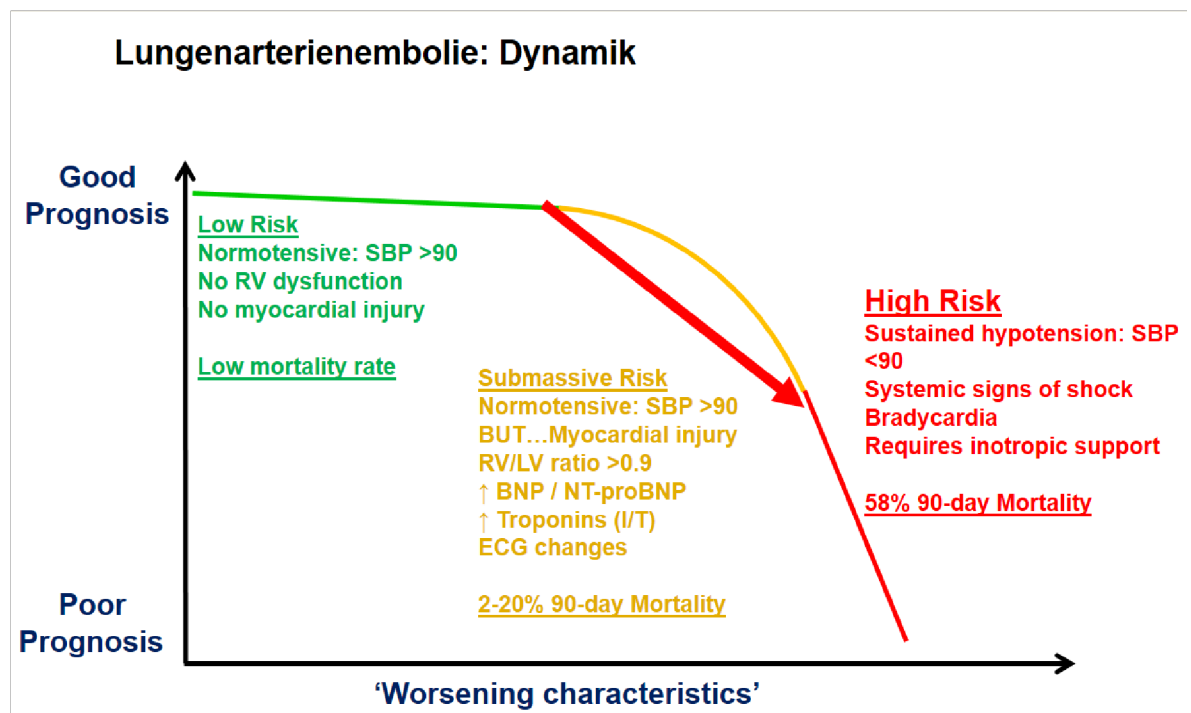


Abb 2: Risikomerkmale und Prognose der Lungenembolie [22] [23] [24]

Zunächst kommt es zu einer Drucküberlastung des RV aufgrund eines teilweisen oder vollständigen Verschlusses der Lungenarterien. Die zugrunde liegende kritische Pathologie ist ein akut erhöhter pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR), der zu einer akuten RV-Distention führt. Der pulmonale Gefäßwiderstand steigt mit zunehmender Gerinnselbelastung dramatisch an.

Zunächst versucht das RV, dies zu kompensieren und die kontraktile Leistung zu steigern, was eine weitere Steigerung der Arbeitsübertragung vom RV auf das Gefäßbett erfordert; diese Übertragung führt zu einem höheren myokardialen Sauerstoffbedarf und einer Verringerung der mechanischen Effizienz des RV (Abb.3).

Höhere Füllungsdrücke können erforderlich sein; eine veränderte Frank-Starling-Kurve im Rahmen einer RV-Dysfunktion kann jedoch auch zu einer

Volumenüberlastung führen. Infolgedessen wird eine kompensatorische Aktivierung der neurohumoralen Achse ausgelöst, die inotrope und chronotrope Wirkungen entfaltet. Leider erhöht dieser vorübergehende Anpassungsmechanismus den trophischen Bedarf des Myokards und kann zu einer Verkrümmung des RV zum interventrikulären Septum führen, ein Phänomen, das die systemische Leistung des LV verringert und die hämodynamische Instabilität, Hypotonie und Sauerstoffversorgung weiter verschlimmert (Abb.3).

Sowohl die mechanische Obstruktion als auch die assoziierte Vasokonstriktion, die durch eine erhöhte Freisetzung von Thromboxan A<sub>2</sub> und Serotonin vermittelt wird, können ebenfalls zu einer erhöhten RV-Nachlast führen.

Diese kombinierten Effekte führen zu einem Rückgang der Koronardurchblutung und zu einem ischämischen RV-Leiden. Die daraus resultierende Verringerung der RV-Leistung beeinträchtigt die LV-Vorlast, was sich negativ auf das Herzzeitvolumen und den systemischen Blutdruck auswirkt und eine pathophysiologische Degenerationsschleife in Gang setzt, die zu einem kardiogenen Schock und einem RV-Infarkt führen kann, der die Haupttodesursache bei schwerer LE ist.

*Tabelle 1: Klinische Wahrscheinlichkeit (Wells-Score)*

|   |            |
|---|------------|
| Klinische Anzeichen und Symptome einer tiefen Venenthrombose.   | 3,0 Punkte |
| Die wahrscheinlichste Diagnose ist Lungenembolie; keine andere Diagnose erklärt die Krankheit besser. | 3,0 Punkte |
| Immobilisierung (≥3 Tage) oder kürzliche Operation (innerhalb von 4 Wochen).                          | 1.5 Punkte |
| Tachykardie (>100).   | 1.5 Punkte |

|   |            |
|---|------------|
| Lungenembolie oder tiefe Venenthrombose in der Vorgeschichte.   | 1.5 Punkte |
| Malignität  | 1 Punkt    |
| Hämoptyse   | 1 Punkt    |
| (0-1, geringes Risiko; 2-6, mittleres Risiko; >6, hohes Risiko) (≤4 LE unwahrscheinlich; >4 LE wahrscheinlich). |            |

Wie bereits erläutert, beeinträchtigt die LE sowohl den Gasaustausch als auch den Kreislauf. Die ersten Ziele der medizinischen Behandlung sind die Beseitigung der Obstruktion der Lungenarterien, die Senkung des pulmonalvaskulären Drucks und Widerstands, die Optimierung der RV-Vorlast und der systolischen Funktion sowie die Aufrechterhaltung des rechtskoronaren Perfusionsdrucks durch einen angemessenen Aortenwurzelndruck [16].

Eine dringende multimodale Behandlung beginnt mit der Korrektur der Hypoxämie durch zusätzlichen Sauerstoff oder Beatmungsunterstützung mit pulmonaler Vasodilatation durch inhaliertes Stickoxid, sofortiger systemischer Heparinisierung bei Diagnose und kardiogener Unterstützung mit inotropen Mitteln und Vasopressoren wie Dobutamin und Noradrenalin. Bei Patienten mit niedrigem Herzzeitvolumen und normalem Blutdruck kann eine maßvolle Flüssigkeitszufuhr von Vorteil sein.

Dank eines riesigen Kapillarbett und bedeckten mit einer Gesamtoberfläche von 100-140 m<sup>2</sup> fast die gesamten Alveolen großen Endothelfläche verfügt die Lunge über starke endogene fibrinolytische Eigenschaften [17].

### 1.1.3 Risikofaktoren

Die Risikofaktoren lassen sich anhand der Pathogenese erklären, die mit den Kriterien der Virchow Trias beschrieben wird: Blutstau, Hyperkoagulabilität und Endothelschädigung der Gefäßwände. Zum Beispiel längere Immobilisierung, fortgeschrittenes Alter, Adipositas, Rauchen, Schlaganfall, kongestive Herzinsuffizienz, Ateminsuffizienz, Sepsis, Reizdarkerkrankungen, Schwangerschaft, Hormonersatztherapie und Einnahme oraler Kontrazeptiva [18]. Die klinische Wahrscheinlichkeit einer LE kann anhand des Wells-Scores geschätzt werden (Tabelle 1) [19].

D-Dimer kann auch dazu verwendet werden, um eine VTE auszuschließen. DDimer ist ein von Plasmin abgeleitetes Abbauprodukt, das eine hohe Sensitivität und einen hohen

negativen Vorhersagewert für die Diagnose einer VTE hat [20]. Ein negativer D-Dimer-Test (<500 ng/ml) bei einem Patienten mit niedriger oder mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit schließt eine LE aus. Bei Patienten, die älter als 50 Jahre sind, muss der D-Dimer-Cut-off-Wert angepasst werden, um die Spezifität zu verbessern, indem das Alter mit 10 multipliziert wird. Fällt der D-Dimer-Test jedoch positiv aus, sollten die Patienten weiter untersucht und einer CT-Thorax mit Angiographie unterzogen werden. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Sepsis, malignen Erkrankungen, Schwangerschaft, Myokardinfarkt oder kürzlichen Operationen, da diese Erkrankungen zu einem falsch positiven D-Dimer-Wert führen können [21].

## 1.2 Ziel der Risikostratifizierung bei der Lungenembolie

Die Identifizierung der intermediären und Hochrisiko-LE ist von größter Bedeutung, da die Sterblichkeit in diesen Gruppen laut der Leitlinie 2019 der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie um bis zu 30 % erhöht ist [15]. Eine möglichst frühzeitige aggressive interventionelle Therapie anstelle einer alleinigen Antikoagulation könnte die hämodynamischen und klinischen Ergebnisse verbessern (Abb.3).

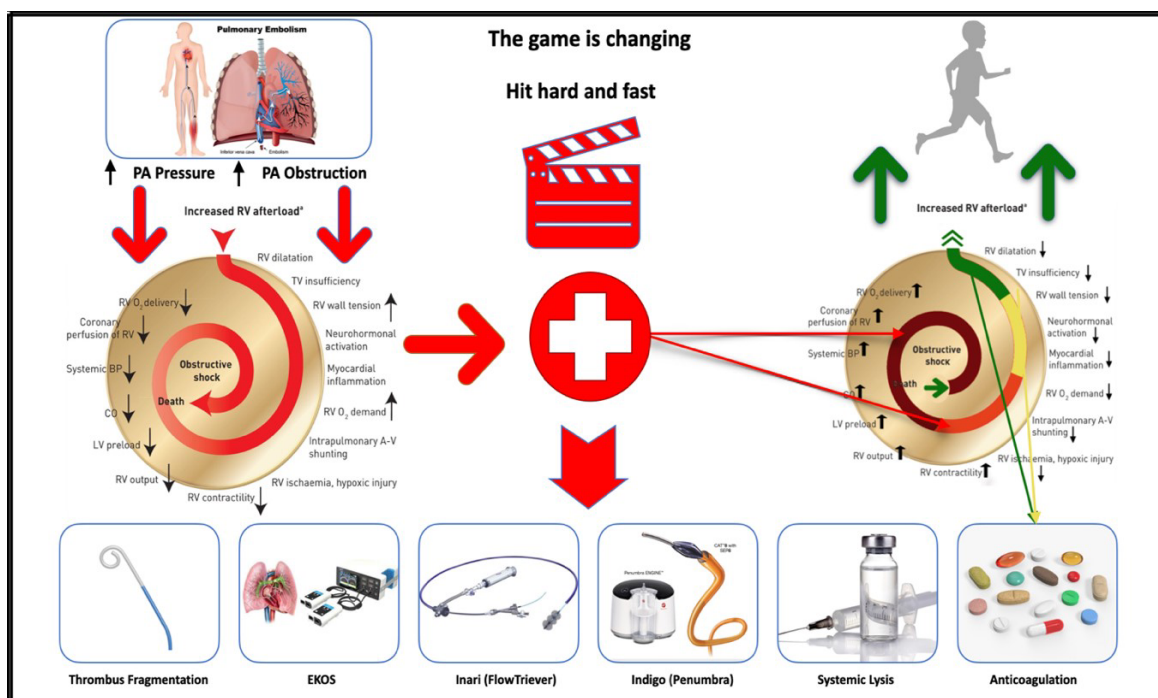


Abb 3: Mechanismus des hämodynamischen Kollapses und des Todes bei akuter Lungenembolie und die Art und Weise, wie die einzelnen Risikogruppen zu behandeln sind

(Braun= hohes Risiko, Rot= mittleres hohes Risiko, Gelb= mittleres niedriges Risiko, Grün= niedrig Risiko für LE). PA= Pulmonalarterie; A-V= arterio-venös; BP= Blutdruck; CO= Herzzeitvolumen; LV - linksventrikulär; O2= Sauerstoff; RV= rechtsventrikulär; TV= Trikuspidalklappe.

Tabelle 2: Risikostratifizierung und Risiko-Indikatoren der Lungenembolie [15]

| Frühes Sterberisiko |                     | Risiko-Indikatoren                          |   |   |   |
|---------------------|---------------------|---|---|---|---|
|                     |                     | Hämo-dynami-sche Instabi-lität <sup>a</sup> | Klinische Parameter des LE-Schwere-grads und/oder Komorbidität: PESI-Klasse III-V oder sPESI ≥1 | RV-Dys-funktion in der TTE oder CTPA <sup>b</sup> | Erhöhte kardia-le Troponin-Spiegel <sup>c</sup> |
| Hoch                |                     | +   | (+) <sup>d</sup>  | +   | (+)   |
| Inter-mediär        | Intermediär-hoch    | -   | + <sup>e</sup>  | +   | +   |
|                     | Intermediär-niedrig | -   | + <sup>e</sup>  | Eins (oder keins) positiv                         |   |
| Niedrig             |                     | -   | -   | -   | Bestimmung optional; falls bestimmt, negativ    |

©ESC

Tabelle 3: Definition der hämodynamischen Instabilität bei der Hochrisiko-Lungenembolie [15]

| Definition der hämodynamischen Instabilität, die einer akuten Hochrisiko-LE zugrundeliegen kann |  |  |
|---|--|--|
| (1) Herzstillstand  | (2) Obstruktiver Schock  | (3) Anhaltende Hypotonie   |
| Notwendigkeit einer kardiopulmonalen Reanimation  | Systolischer BP <90 mmHg oder Vasopressoren erforderlich, um trotz ausreichender Füllungsdrücke einen BP $\geq$ 90 mmHg zu erreichen | Systolischer BP <90 mmHg oder systolischer BP-Abfall um $\geq$ 40 mmHg, über mehr als 15 Minuten und nicht durch neu aufgetretene Arrhythmien, Hypovolämie oder Sepsis verursacht. |
|   | <b>Und</b><br>Endorgan-Minderdurchblutung (Bewusstseinsstörung; kalte, feuchte Haut; Oligurie/Anurie; erhöhtes Serumlaktat)          |  |

©ESC

Es stehen mehrere prognostische Risikoscores zur Verfügung, um Patienten mit niedrigem oder hohem Risiko für ungünstige Ergebnisse während der ersten ein bis drei Monate der Behandlung zu identifizieren; dazu gehören der Pulmonary Embolism Severity

Index (PESI), der vereinfachte PESI (sPESI), der GENEVA Prognosescore, der RIETE Prognosescore und der vereinfachte Ottawa Prognosescore.

Tabelle 4: Klinische Risikoprognosescores für Patienten mit Lungenembolie

|                         | PESI [25]         | sPESI [26]          | GENEVA [27] | RIETE [28]                                   | simplified Ottawa [29]                     |
|-------------------------|-------------------|---------------------|-------------|--|--|
| Alter                   | + Alter in Jahren | +1 (wenn >80 Jahre) | -           | -  | +1 (wenn >65 Jahre)                        |
| Männliches Geschlecht   | +10               | -                   | -           | -  | -  |
| Vorgeschichte von Krebs | +30               | +1                  | +2          | -  | +1 (Krebsvorgeschichte oder aktiver Krebs) |
| Aktiver Krebs           | -                 | -                   | -           | +1 (keine Metastasen)<br><br>+2 (Metastasen) |  |

|  |     |    |    |    |                                   |
|--|-----|----|----|----|-----------------------------------|
| Chronische Herzinsuffizienz  | +10 | +1 | +1 | +1 | -                                 |
| Chronische Lungenerkrankung  | +10 | +1 | -  | -  | -                                 |
| Pulsfrequenz $\geq 110$ bpm  | +20 | +1 | -  | +1 | -                                 |
| Systolischer Blutdruck <100 mmHg   | +30 | +1 | +2 | +1 | +1 (<90 mmHg)                     |
| Atemfrequenz >30   | +20 | -  | -  | -  | -                                 |
| Arterielle O <sub>2</sub> -Sättigung <90% (oder PaO <sub>2</sub> <60 mmHg) | +20 | +1 | +1 | +1 | +1(O <sub>2</sub> Sättigung <93%) |
| Niereninsuffizienz (CrCl 30-60 mL/min)                                     | -   | -  | -  | +1 | -                                 |
| Niereninsuffizienz (CrCl 30 mL/min)  | -   | -  | -  | +3 | -                                 |

|  | <b>PESI [25]</b> | <b>sPESI [26]</b> | <b>GENEVA [27]</b> | <b>RIETE [28]</b> | <b>simplified Ottawa [29]</b> |
|--|------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------------------|
| Temperatur <36 °C  | +20              | -                 | -                  | -                 | -                             |
| Veränderter mentaler Status                                  | +60              | -                 | -                  | -                 | -                             |
| Bestätigte DVT   | -                | -                 | +1                 | -                 | -                             |
| Kürzlich aufgetretene schwere Blutungen                      | -                | -                 | -                  | +2                | -                             |
| Kürzliche Ruhigstellung ( $\geq 4$ Tage)                     | -                | -                 | -                  | +1                | -                             |
| Blutplättchen <100 000 $\mu$ L oder >450 000 $\mu$ L         | -                | -                 | -                  | +1                | -                             |
| Erfordernis einer i.v. Medikation (z.B. Analgetika oder UFH) | -                | -                 | -                  | -                 | +1                            |
| <b>Punktbasierte Risikoklassifizierung</b>                   |                  |                   |                    |                   |                               |

|   |  |    |                       |                       |   |
|---|--|----|-----------------------|-----------------------|---|
| Geringes Risiko   | ≤65<br>(Klasse I)<br>66–85<br>(Klasse II)                              | 0  | ≤2                    | 0                     | 0   |
| Kein geringes Risiko  | 86–105<br>(Klasse III)<br>106–125<br>(Klasse IV)<br>>125<br>(Klasse V) | ≥1 | ≥3                    | ≥1                    | ≥1  |
| Ergebnisse in den ursprünglichen Ableitungs-/Validierungskohorten | 30- Tagessterblichkeit   |    | Tod, VTE und schweren | Tod, VTE und schweren | Tod, VTE und schweren Blutungen/ 14 Tagen |

|  | <b>PESI</b> [25] | <b>sPESI</b> [26] | <b>GENEVA</b> [27]     | <b>RIETE</b> [28]      | <b>simplified Ottawa</b> [29] |
|--|------------------|-------------------|------------------------|------------------------|-------------------------------|
|  |                  |                   | Blutungen/<br>90 Tagen | Blutungen/<br>10 Tagen |                               |
| Geringes Risiko, %                                 | 0–3.5            | 1.0–1.1           | 2.2                    | 0.6                    | <1                            |
| Kein geringes Risiko, %                            | 3.2–24.5         | 8.9–10.9          | 26.1                   | 4.6                    | NR                            |
| Area under receiver operating characteristic curve | 0.77–0.79        | 0.75              | 0.82                   | 0.77                   | 0.77–0.80                     |

bpm, Schläge pro Minute; CrCl, Kreatinin-Clearance; DVT, tiefe Venenthrombose; i.v., intravenös; NR, keine Angaben; UFH, unfraktioniertes Heparin; VTE, venöse Thromboembolie.

### 1.3 Manifestationsformen der Lungenembolie

Viele Lungenembolien verlaufen klinisch stumm. Dies ist auf die Tatsache die doppelte Blutversorgung der Lunge durch die Bronchial- und Lungenarterien sowie auf die Tatsache zurückzuführen, dass die meisten Lungenembolien klein sind und sich spontan zurückbilden. Das klinische Bild der Lungenembolie kann von völlig asymptomatisch bis hin zu einem kardiovaskulären Kollaps und Tod reichen [30]. Allerdings treten bei fast 81 % der Patienten Dyspnoe, bei 70 % Tachykardie und bei 50 % Hypoxie auf [31]. Weitere Symptome sind pleuritische Brustschmerzen, Kollaps, Synkope, Hypotonie, Hypokapnie und kardiopulmonale Resuscitation [32].

### 1.4 Diagnostik

#### 1.4.1 BGA (arterielle Blutgasanalyse)

In den meisten Fällen ist eine Lungenembolie mit einem erniedrigten  $paO_2$  und  $paCO_2$  verbunden.

#### 1.4.2 EKG

Die Sensitivität des EKGs in der Diagnostik der akuten Lungenembolie ist begrenzt. Etwa 10 - 25% der Patienten mit klinisch bedeutsamer Lungenembolie haben ein normales EKG [33]. Zu den Befunden gehören:

- eine Sinustachykardie
- ein inkompletter oder kompletter Rechtsschenkelblock
- eine T-Wellen-Inversion
- ein SIQIII-Typ
- ST-Streckenveränderungen und
- neu auftretende Arrhythmien z.B. Vorhofflimmern, Vorhofflattern und die atriale Tachykardien.

#### 1.4.3 Echokardiographie

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) spielt eine wichtige Rolle für den Ausschluss anderer Differenzialdiagnosen, die Risikostratifizierung, die Prognosevorhersage und die Überwachung des Ansprechens auf die Therapie. TTE hat allerdings eine begrenzte Sensitivität und Spezifität für die Diagnose einer akuten LE.

Ein negatives Echokardiogramm kann die Diagnose einer LE nicht ausschließen, und ähnlich positive Befunde können sekundär auf eine kardiorespiratorische Erkrankung zurückzuführen sein, ohne dass eine LE vorliegt [34].

Die Echokardiographie indirekte Anzeichen der LE können eine Dilatation des rechten Ventrikels, eine rechtsventrikuläre Hypokinese, ein RV/LV-Verhältnis  $>0.9$ , systolische Abflachung der Kammerscheidewand, D-Form des linken Ventrikels, Trikuspidalklappeninsuffizienz, Beschleunigungszeit  $<90$  ms, Anzeichen einer pulmonalen Hypertonie, das 60/60-Zeichen (RVOT-AT  $\leq 60$  ms bei einem TIGradienten  $\leq 60$  mmHg), rechtsventrikulärer Thrombus und das McConnell-Zeichen einer akuten Lungenembolie, ein charakteristisches Muster der Akinesie der mittleren freien Wand und eine normale Bewegung des Apex sind hochspezifisch mit hohem PPV [35] [36].

#### 1.4.4 Ultraschall der unteren Extremitäten

Der Ultraschall der unteren Extremitäten (US) hat die kontrastmittelverstärkte Venographie als Standardverfahren bei der Untersuchung von Patienten mit Verdacht auf eine TVT abgelöst. Das Fehlen ionisierender Strahlung, die Verfügbarkeit und die geringen Kosten sind Vorteile der US.

Sie kann hilfreich sein, um nicht-vaskuläre Ursachen von Schmerzen wie Wadenödeme, Hämatome und Baker-Zysten zu erkennen. Eine diagnostische Einschränkung besteht bei proximalen und Beckenvenen, die nicht ausreichend abgebildet werden können [37]. Die interessierenden Venen werden im Graustufen-B-Modus abgebildet, der die direkten Merkmale eines intravaskulären Thrombus mit Farbdoppler und Spektrodoppler in Kombination mit dynamischem Kompressionsultraschall erkennen kann [38]. Bei gesicherter Lungenembolie wurden in 30-50% der Fälle proximale Beinvenenthrombosen entdeckt [15].

#### 1.4.5 Röntgenaufnahme des Brustkorbs

Die Röntgenaufnahme des Brustkorbs ist nützlich, um andere Ursachen für akute Brustschmerzen wie Pneumonie, Lungenödem oder Pneumothorax auszuschließen. Bei Patienten mit akuter Lungenembolie können jedoch einige radiologische Anomalien auftreten. Eine vergrößerte Lungenarterie, die als Fleischner-Zeichen bezeichnet wird, ist auf eine pulmonale Hypertonie durch eine Lungenembolie zurückzuführen. Eine regionale Oligämie infolge einer LE wird als Westermark-Zeichen bezeichnet. Bei

Patienten mit Lungeninfarkt kann eine peripher gelegene keilförmige Trübung zu sehen sein, die als Hampton-Höcker bezeichnet wird [39].

#### 1.4.6 VQ-Scannen

Scans der Ventilation (V) und der Perfusion (Q) werden bei der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer LE eingesetzt. In einigen klinischen Situationen ist die VQ-Untersuchung der CTPA vorzuziehen, insbesondere bei Nierenversagen, Kontrastmittelallergien, jungen Frauen, Schwangerschaft und Patienten, die nicht in den CT-Scanner passen. Die Strahlendosis für die Brust ist bei der VQ-Untersuchung um das 50-fache geringer (0,28-0,9 gegenüber 50-80 mSv bei der 64-Schicht-CT) [40].

Zu den Beatmungsmitteln gehören aerosolisierte, mit Technetium-99m (Tc-99m) markierte Mittel [Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA), Schwefelkolloid und ultrafeine Kohlenstoffsuspensionen], das am häufigsten verwendete Mittel [41]. Der Perfusionsteil des VQ-Scans wird nach intravenöser Injektion von 200.000-700.000 Partikeln von Tc-99m-markiertem makroaggregiertem Albumin (MAA) durchgeführt. Es werden mehrere planare Bilder in aufrechter Position des Patienten aufgenommen. Die Verwendung von Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) /CT für die Perfusionsbildgebung kann ebenfalls in Betracht gezogen werden, die in der Regel mit einer Niedrigdosis-CT-Technik durchgeführt wird [41]. Die Beatmungsuntersuchungen können vor oder nach der Perfusionsuntersuchung durchgeführt werden. Wird die Perfusionsuntersuchung zuerst durchgeführt und ist sie normal, kann die Beatmungsuntersuchung vermieden werden, insbesondere bei schwangeren Patientinnen.

Ein peripherer keilförmiger Perfusionsdefekt in einer lobären, segmentalen oder subsegmentalen Verteilung ohne einen entsprechenden Beatmungsdefekt (d. h. ein nicht angepasster Defekt) lässt das Vorhandensein einer LE vermuten. Mismatched Defekte können auch bei anderen Erkrankungen auftreten, z. B. bei angeborenen Gefäßanomalien, Vaskulitis, veno-okklusiver Erkrankung, Krebs und mediastinaler Lymphadenopathie. Die Ursache von Perfusionsstörungen ist nicht immer vaskulär, sondern kann auch auf einen bevorzugten Shunt von Blut aus einer pulmonalen Parenchymanomalie zurückzuführen sein. In diesen Fällen wird der Perfusionsdefekt in der Regel durch Anomalien bei der Ventilation ausgeglichen (d. h. ein "ausgeglichener" Defekt).

Derzeit werden die modifizierten PIOPED-II-Kriterien und die Kriterien der prospektiven Studie zur Diagnose der akuten Lungenembolie (PISAPED) am häufigsten verwendet [42]. Die modifizierten PIOPED-II-Kriterien klassifizieren die Studien als Normale Scans zeigen sowohl in der Perfusions- als auch in der Beatmungsbildgebung eine homogene, diffuse Radiotracer-Aktivität in der gesamten Lunge.

Hochwahrscheinliche Befunde umfassen mindestens zwei große, nicht übereinstimmende segmentale Defekte oder segmentale Defektäquivalente (Defekt >75 % eines Segments = 1 Segmentäquivalent und 25-75 % = 0,5 Segmentäquivalente).

Zu den Befunden mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit gehören nicht segmentale Defekte, 1-3 kleine segmentale Defekte (klein = Defekt <25% eines Segments), ein einzelner passender Defekt in der mittleren oder oberen Lunge, das Vorhandensein einer peripheren Perfusion in einem Defekt (Streifenzeichen), zwei oder mehr passende Defekte mit einem regional normalen Thoraxröntgenbild oder ein einzelner großer Pleuraerguss [41].

Nicht-diagnostischer Befund.

Die Sensitivität und Spezifität des VQ-Scannings betrug 85 % bzw. 93 % bei Verwendung der PIOPED-II-Kriterien und 80 % bzw. 97 % bei Verwendung der PISAPED-Kriterien [42].

#### 1.4.7 CTPA

Die CTPA ist der Goldstandard für die Diagnose einer Lungenembolie mit einer Sensitivität von 83 % und einer Spezifität von 96 % (PIOPED II-Studie). In Kombination mit der klinischen Wahrscheinlichkeit stieg der positive Vorhersagewert auf bis zu 96 % bei hoher oder niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit und 92 % bei mittlerer klinischer Wahrscheinlichkeit [43]. Die nicht-invasive, schnelle Untersuchung, die eine direkte Visualisierung von Thromben ermöglicht, deckt auch andere Ursachen für Brustschmerzen und Kurzatmigkeit auf, wie z. B. Verletzungen des Bewegungsapparats, Herzbeutelanomalien, Lungenentzündungen, Gefäßpathologien und in einigen Protokollen sogar koronare Herzkrankheiten [44]. Einschränkungen sind die Strahlenexposition, anaphylaktoide Reaktionen im Zusammenhang mit intravenösem jodhaltigem Kontrastmittel und Niereninsuffizienz.

Die CT kann bei der Risikostratifizierung helfen, indem sie die Belastung des rechten Herzens, die Gerinnselbelastung und die Lungenperfusion aufzeigt. CTPA Protokolle sind empirisch, Bolus-Tracking und Bolus-Timing [45].

Zu den Befunden einer akuten LE in der CT gehört ein zentraler Füllungsdefekt in einem Gefäß, der von Kontrastmittel umgeben ist und orthogonal zur Längsachse des Gefäßes ein "Polo-Mint"-Erscheinungsbild oder parallel zur Gefäßlängsachse ein "Eisenbahnzeichen" ergibt [46]. Ein Lungeninfarkt zeigt sich als keilförmige, periphere Trübung, die häufig ein "Reverse-Halo"- oder "Atoll"-Erscheinungsbild aufweist, das aus zentralem Glasschliff und einem Rand aus Konsolidierung besteht [47].

Bei der chronischen LE sind jedoch intraluminale Stege, Verkalkung, Thrombusrekanalisation und an der Wand haftende Füllungsdefekte zu beobachten, die stumpfe Winkel und konkave Oberflächen bilden. Die Gefäße sind typischerweise kleiner als normal, weisen eine abnormale Verjüngung auf und können eine vollständige Abtrennung des Gefäßsegments aufweisen. Zu den parenchymatösen Veränderungen gehören Mosaikperfusion, bandartige Trübungen und bronchiale Dilatation in abnormen Bereichen [46].

Mit der neuesten Generation von Dual-Source-Scannern, die über zwei Röntgenröhren verfügen, ist es möglich, CT-Aufnahmen mit hohem Raster und geringerer Strahlendosis sowie geringerem Kontrastmittelvolumen durchzuführen, und es sind nicht-gated "Triple-Rule-Out"-Studien möglich, bei denen die Lungengefäße, die Aorta und die Koronararterien untersucht werden [48].

#### 1.4.8 DECT

Bei der Dual-Energy-CT (DECT) werden zwei Energieniveaus verwendet, um Datensätze aus zwei unterschiedlichen Röntgenspektren zu erzeugen, die neben den herkömmlichen anatomischen Bildern auch funktionelle Bilder liefern. Es gibt mehrere DE-CT-Technologien, von denen einige auf der Quellenebene (DualSource, schnelle kVp-Umschaltung, Dual-Spin, Split-Beam) und andere auf der Detektorebene (Dual-Layer, Photon Counting CT) arbeiten [49] [50] [51]. Aus DECT abgeleitete Datensätze können zur Erstellung von Jodkarten verwendet werden, die wiederum die Visualisierung der Jodverteilung in der Lunge nach intravenöser Kontrastmittelgabe ermöglichen. Mit Hilfe einer Nachbearbeitungssoftware können Perfusionskarten erstellt werden. Bei einer akuten Lungenembolie werden keilförmige Perfusionsdefekte

beobachtet, die nachweislich gut mit der pulmonalen Perfusion in der Szintigraphie korrelieren [52].

#### 1.4.9 MR-Angiographie (MRA)

Die Magnetresonanztomographie (MRT) kann sowohl morphologische als auch funktionelle Informationen liefern und ermöglicht schnellere Sequenzen mit hohem Kontrast und hoher räumlicher Auflösung.

MRI-Protokolle bestehen aus:

- a) einer frei atmenden Steady-State-Sequenz mit freier Präzession für LE;
- b) T1-gewichtete 3D-kontrastverstärkte MRA nach der Kontrastierung für das pulmonale Angiogramm;
- c) T1-gewichtete 4D-kontrastverstärkte First-Pass-Perfusionsstudie für die Lungenperfusion;
- d) T1-gewichtete volumetrische interpolierte 3D-Gradientenechos für mediastinale und pleurale Erkrankungen [53].

Zu den MRPA-Befunden einer LE gehören Füllungsdefekte, das völlige Fehlen einer Gefäßanreicherung, eine Dilatation der Hauptlungenarterie und eine Kaliberänderung mit poststenotischer Dilatation [54]. Im Vergleich zur CTPA hatte die MRPA eine geringere Sensitivität für den Nachweis einer LE, insbesondere in den peripheren Lungenarterien [55]. Nach den Ergebnissen der PIOPED-III-Studie hatte die MRPA eine Sensitivität von 78 % und eine Spezifität von 99 % für den Nachweis von VTE (unter Ausschluss der technisch inadäquaten Gruppe), aber die Sensitivität nahm beim Nachweis kleinerer Embolien ab (Sensitivität 79 % in den Haupt- oder lobären Lungenarterien gegenüber 50 % in den segmentalen Arterien und 0 % in den subsegmentalen Arterien) [56]. Die MRPA ist möglicherweise nur bei Patienten mit hoher Vortestwahrscheinlichkeit, jungen Patienten und in der Schwangerschaft geeignet [57]. Die größte Einschränkung der MRPA sind die technisch unzureichenden Studien, die geringere Robustheit, die langen Untersuchungszeiten und die Kontraindikation für die MRT bei Patienten mit implantierten Geräten und Klaustrophobie sowie die begrenzte Fähigkeit, andere kardiopulmonale Störungen als LE zu erkennen.

#### 1.4.10 Konventionelle pulmonale Angiographie (CPA)

Die CPA war der historische Goldstandard für die Diagnose der Lungenembolie. In der modernen Ära der Multidetektor-CT spielt sie für die LE-Diagnose nur noch eine begrenzte Rolle. Sie wird heute nur noch eingesetzt, wenn eine begleitende endovaskuläre Behandlung geplant ist. Zu den CPA-Befunden der LE gehören Okklusion mit abruptem Cut-off, Füllungsdefekte, langsamer Fluss und regionale Hypoperfusion. Periphere, kleine, subsegmentale Füllungsdefekte können ebenfalls identifiziert werden; es besteht jedoch eine hohe Variabilität zwischen den Beobachtern, und die Genauigkeit kann auf diesen Ebenen schlechter sein als bei der CTPA [58].

### 1.5 Therapie

#### 1.5.1 Primärprophylaxe einer VTE

Es gilt in Risikosituationen vorbeugende Maßnahmen zu treffen.

Zu den allgemeinen Basismaßnahmen zählen eine möglichst frühe Mobilisation nach Operationen, Verletzungen oder Erkrankungen, Bewegungsübungen und Eigenübungen (z.B. Fußwippen) und auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden.

Physikalische Methoden können eine medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe (MTPS) oder intermittierende pneumatische Kompressionsmaßnahmen (IPK) zur Anwendung eingesetzt werden, hauptsächlich bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko oder in Kombination mit Antikoagulantien einsetzen [59].

Zur medikamentösen VTE-Prophylaxe werden unter Berücksichtigung der fachspezifischen Besonderheiten und Kontraindikationen hauptsächlich Heparine, bevorzugt NMH, und Fondaparinux angewendet. Andere Antikoagulantien sind nur bei bestimmten Indikationen zugelassen bzw. sinnvoll [60].

#### 1.5.2 Sekundärprophylaxe nach einer VTE

Die fortschrittlichen Behandlungsoptionen bei LE variieren je nach Institution, medizinischer Fachrichtung und Erfahrung des Operateurs [92]. Außerdem erschweren unterschiedliche oder unklare Behandlungsempfehlungen in klinischen Leitlinien, die von Fachgesellschaften wie der ESC [15], der American Heart Association (AHA) [81]

und dem American College of Chest Physicians (ACCP) [92] [93] veröffentlicht wurden, sowie das Fehlen aussagekräftiger klinischer Studien für eine erweiterte Behandlung. Zu den Behandlungsmodalitäten der thrombotischen Lungenembolie gehören die Antikoagulation, die intravenöse oder kathetergesteuerte thrombolytische Therapie, die kathetergesteuerte mechanische Thrombektomie und die chirurgische Embolektomie.

In der Therapie der Lungenembolie wird frühzeitig mit einer Antikoagulation begonnen. Um ein Rezidiv zu verhindern und die körpereigene Fibrinolyse zu fördern, wird diese Therapie für eine Zeitdauer von meist drei Monaten, in einigen Fällen sogar zeitlich unbegrenzt fortgesetzt.

Unter Antikoagulantien werden alle Medikamente, welche die sekundäre Hämostase hemmen, zusammengefasst. Zu den Vertretern zählen Heparine, Heparinoide, Vitamin-K-Antagonisten und alternative Antikoagulantien (direkte Thrombininhibitoren und selektive Faktor-Xa-Inhibitoren) (DOACs) [61].

### 1.5.3 Niedermolekulares Heparin

Heparin ist ein sulfatiertes Glucosaminoglykan, dessen strukturelle Gestalt sehr variabel ist. Seine Aufgabe ist es durch Bindung an AT dessen Aktivität, um das Tausendfache zu steigern.

Um Thrombin zu inaktivieren, muss sich das Heparin an AT und an Thrombin binden, wozu es eine Kettenlänge von mindestens 18 Monosacchariden benötigt. Für die Inaktivierung des Faktors Xa ist die Bindung an AT und eine Kettenlänge von weniger als 18 Monosacchariden ausreichend [62].

Die Dosierung ist je nach Präparat und Indikation unterschiedlich und erfolgt entweder als fixe Dosis (Hochrisikoprofylaxe Dosis) oder gewichtsadaptiert in der Therapie [63]. Da niedermolekulare Heparine nach subcutaner Applikation ebenso effektiv wie unfraktionierte Heparine sind, sie allerdings hinsichtlich ihrer Bioverfügbarkeit, Halbwertszeit und dem Nebenwirkungsprofil Vorteile gegenüber dem UFH aufweisen, haben die NMH das UFH in fast allen Anwendungsgebieten, vor allem in der Thromboseprophylaxe abgelöst [62].

Nebenwirkungen: Blutungen, heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT), allergische Reaktionen, reversibler Haarausfall und nach längerer Behandlung Osteoporose [64]. Auch ein reversibler Anstieg der Transaminasen (GOT, GPT,  $\gamma$ GT) ist möglich [65].

Bei der heparininduzierten Thrombozytopenie unterscheidet man die harmlose (HIT Typ I) von der selteneren, häufig lebensbedrohlichen Form (HIT Typ II). Die HIT Typ I zeigt sich meist innerhalb der ersten Tage nach Therapiebeginn durch einen Abfall der Thrombozyten um 30 Prozent des Ausgangswertes. Diese Form der HIT ist klinisch kaum relevant und reversibel. Ein Absetzen des Heparins ist nicht notwendig, da sich die Thrombozytenzahl auch unter Fortsetzung der Heparintherapie spontan normalisiert [66].

Die HIT Typ II ist immunologisch bedingt und manifestiert sich meist zwischen dem 5. und 14. Therapietag durch einen Abfall der Blutplättchen von > 50% vom Ausgangswert bzw. durch thromboembolische Ereignisse, wie akute arterielle Verschlüsse („White Clot Syndrom“), venöse Thrombosen und Lungenembolien [63].

Die Letalität der HIT Typ II beträgt bis zu 30 Prozent. Die Heparintherapie muss sofort abgesetzt werden und eine Umstellung auf ein anderes Antikoagulans erfolgen [62].

#### 1.5.4 Vitamin-K-Antagonisten (Cumarinderivate)

Vitamin-K-Antagonisten sind indirekt wirkende Antikoagulantien, die über die Hemmung der Vitamin-K-Chinon-Reduktase und Vitamin-K-Epoxid-Reduktase einen funktionellen Vitamin K Mangel erzeugen und somit die Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X verhindern, bei der Vitamin K ein essentieller Kofaktor ist.

Da die antikoagulatorisch wirkenden Proteine C und S auch Vitamin K abhängig in der Leber gebildet werden, wird deren Synthese ebenfalls gehemmt. Ihre HWZ ist mit sechs Stunden deutlich kürzer als die der Gerinnungsfaktoren, weshalb es am Beginn der Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten zu einem erhöhten Thromboserisiko und zu Cumarinnekrosen (als Folge von kleinsten Blutgerinnseln in der Haut) kommen kann. Aus diesem Grund wird bis den INR-Zielwert erreicht ist, zusätzlich zum VKA ein Heparin zur begleitenden Antikoagulation verabreicht.

Häufig eingesetzte Cumarinderivate sind das Phenprocoumon (Marcoumar®, Phenprocoumon®) und Acenocoumarol (Sintrom®) [67].

Tabelle 5: Vitamin-K-Antagonisten im Detail

|   |                               |               |
|---|-------------------------------|---------------|
| <b>Handelsname</b>  | Marcoumar®,<br>Phenprocoumon® | Sintrom®      |
| <b>Wirkstoff</b>  | Phenprocoumon                 | Acenocoumarol |
| <b>Einsetzen der Wirkung nach</b>                           | 48 - 72 h                     | 36 - 48 h     |
| <b>Normalisierung der Gerinnung nach Therapie Ende nach</b> | 7 - 14 Tagen                  | 3 - 8 Tagen   |
| <b>Plasmahalbwertszeit</b>                                  | 160 h                         | 8 h           |

VKA-Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen, Magen-Darm-Unverträglichkeiten, Haarausfall, Störungen des Knochenaufbaus nach Frakturen, reversibler Anstieg der Transaminasen, erhöhtes Blutungsrisiko und die Cumarinnekrosen. Hier kommt es durch den zu Beginn der Therapie iatrogen ausgelösten Mangel an Protein C und S zu Thromben in den Gefäßen des subcutanen Fettgewebes, welche zu Nekrosen führen [62].

#### 1.5.5 Direkte Thrombininhibitoren

##### 1.5.5.1 Parenterale Thrombininhibitoren:

Gentechnisch hergestellte Hirudinanaloga (Lepirudin, Desirudin) und synthetische Substanzen (Bivalirudin, Argatroban) (HWZ 60 Minuten) kommen zur Anwendung [63]. Sie führen zu einer Hemmung des Thrombins und sind deshalb auch bei ATMangel Patienten wirksam [63]. Nebenwirkungen können Blutungen sowie allergische- bzw. anaphylaktische Reaktionen auftreten [62].

##### 1.5.5.2 Orale Thrombininhibitoren: Dabigatran (RECOVER-Studie)(Tabelle 6).

#### 1.5.6 Selektive Faktor-Xa-Inhibitoren

##### 1.5.6.1 Parenteraler Faktor -Xa-Inhibitor:

Fondaparinux (HWZ 18 Stunden) ist ein synthetisch hergestelltes Pentasaccharid, das antithrombinvermittelt ausschließlich den Faktor Xa inaktiviert. Nach subcutaner Injektion beträgt die Bioverfügbarkeit 100%, die Elimination erfolgt renal. Aufgrund der

langen HWZ ist eine einmal tägliche Applikation ausreichend. Die Bestimmung der Anti-F-Xa-Aktivität zur Therapiekontrolle ist nur bei niereninsuffizienten Patienten notwendig [62].

### 1.5.6.2 Orale selektive Faktor-Xa-Inhibitoren (NOACs/DOACs):

Rivaroxaban (Xarelto) (EINSTEIN-Studie), Apixaban (Eliquis) (AMPLIFY-Studie), und Edoxaban (HOKUSAI-VTE-Studie) (Tabelle 6).

Tabelle 6: Überblick über die nicht-Vitamin-K-abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOAK) [68]

|   | Dabigatran  | Apixaban  | Edoxaban   | Rivaroxaban  |
|---|---|---|--|--|
| Standarddosierung*  | 150 mg oder 110 mg 2 × tgl.                               | 5 mg 2 × tgl.   | 60 mg 1 × tgl.   | 20 mg 1 × tgl.   |
| Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz bzw. nach Alter, Gewicht, Komedikation*     | nein<br>(Kreatinin-Clearance < 30 mL/min kontraindiziert) | 2,5 mg 2 × tgl. bei Vorhofflimmern bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 15–29 mL/min) oder bei mindestens zwei der folgenden Kriterien: Alter ≥ 80 Jahre, Körpergewicht ≤ 60 kg oder Serumkreatinin ≥ 1,5 mg/dL | 30 mg 1 × tgl., bei einem der folgenden Faktoren: Kreatinin-Clearance 15–49 mL/min, Körpergewicht ≤ 60 kg, Komedikation mit Ciclosporin, Dronedaron, Erythromycin oder Ketoconazol | 15 mg 1 × tgl. bei Vorhofflimmern, wenn Kreatinin-Clearance 15–49 mL/min |
| Bioverfügbarkeit  | 3–7 %   | 50 %  | 62 %   | 66 % ohne Mahlzeit, fast 100 % mit Mahlzeit                              |
| Prodrug   | ja  | nein  | nein   | nein   |
| nichtrenale/renale Clearance der absorbierten Dosis (bei normaler Nierenfunktion) | 20%/80 %  | 73%/27 %  | 50%/50 %   | 65%/35 %   |
| Leber-Metabolisierung: CYP450 beteiligt   | nein  | ja (Elimination; geringe CYP3A4-Beteiligung)  | minimal (< 10 % der Elimination)   | ja (Elimination)   |
| Absorption bei begleitender Nahrungsaufnahme                                      | kein Effekt   | kein Effekt   | kein Effekt  | + 39 % mehr  |
| Einnahme mit einer Mahlzeit empfohlen?  | nein  | nein  | nein   | zwingend   |
| Absorption bei Einnahme von H2-Blockern/Protonenpumpen-inhibitoren                | –12–30 %  | kein Effekt   | kein Effekt  | kein Effekt  |
| asiatische Patienten  | + 25 %  | kein Effekt   | kein Effekt  | kein Effekt  |
| gastrointestinale Verträglichkeit   | Dyspepsie 5–10 %  | keine Probleme  | keine Probleme   | keine Probleme   |
| Eliminations-Halbwertszeit  | 12–17 Std.  | 12 Std.   | 9–11 Std.  | 5–9 Std. (Jüngere)<br>11–13 Std. (Ältere)                                |
| spezifisches Antidot verfügbar  | ja  | nein  | nein   | nein   |

### Dauer der Antikoagulation bei der Behandlung der LE nach ESC-Leitlinie 2019 [15]:

Reversible Ursache: 3 Monate

Idiopathisch: 6 Monate, individuelle Entscheidung über ggf. verlängerte Rezidivprophylaxe mit Apixaban 2,5mg 1-0-1

Rezidivereignis: lebenslang.

### 1.5.7 Systemische Thrombolyse

Der Einsatz einer systemischen Thrombolysetherapie wird insbesondere bei Hochrisiko-Lungenembolien empfohlen, wenn keine Kontraindikationen vorliegen und eine Rettungstherapie durchgeführt werden soll [15].

In der europäischen Studie zur Lungenembolie-Thrombolyse (PEITHO), der bisher größten randomisierten kontrollierten Studie (RCT), wurden 1004 Patienten mit normotensiver, submassiver Lungenembolie mit RV-Belastung auf eine gewichtsbasierte Tenecteplase mit standardmäßiger parenteraler Antikoagulation oder eine parenterale Antikoagulation allein randomisiert. Der primäre Endpunkt wurde zwar erreicht, nämlich ein Rückgang der Kombination aus Tod oder Dekompensation, wobei die Dekompensation den größten Teil des Nutzens ausmachte, doch wurde dies durch eine Zunahme schwerer Blutungen einschließlich intrakranieller Blutungen in der Tenecteplase-Gruppe ausgeglichen [23].

### 1.5.8 Kathetergestützte Therapie

Zu den kathetergestützten Therapie gehören die mechanische Thrombektomie mit Fragmentierung, Aspiration, ultraschallgestützte und rheolytische Thrombektomie. Die Fragmentierung des Gerinnsels wurde mit so einfachen Verfahren wie der Rotation eines Pigtail-Katheters im Thrombus entweder manuell oder mit mechanischer Unterstützung erreicht. Angioplastie-Ballons, die innerhalb des Gerinnsels aufgeblasen werden, stellen einen alternativen Ansatz zur Fragmentierung dar.

Es gibt mehrere rheolytische Thrombektomiegeräte, die in den Pulmonalarterien off-label eingesetzt wurden. Das Thrombektomiegerät Amplatz (Microvena, White Bear Lake, MN) ist ein 6-French-Katheter mit einem luftgetriebenen Hochgeschwindigkeitslaufrad, das einen Unterdruckwirbel erzeugt, der das Gerinnsel in die distale Spitze des Katheters zieht, den Thrombus fragmentiert und dann die Partikel ausstößt, von denen die meisten 50 µm oder weniger messen [69].

Der Angiojet-Katheter (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) ermöglicht sowohl die Fragmentierung des Gerinnsels als auch die Absaugung der Gerinnselfragmente. Salzstrahlen, die am distalen Ende des Katheters in das Gerinnsel gerichtet werden, führen zu einer Fragmentierung des Gerinnsels. Diese Strahlen können auch zur Verteilung von Thrombolytika in das Gerinnsel im "Power-Pulse-Modus" verwendet werden. Gleichzeitig werden Gerinnselfragmente an den Seitenöffnungen des Katheters

von der mit hoher Geschwindigkeit zurückfließenden Kochsalzlösung in ein zweites Lumen aspiriert, wodurch ein Venturi-Effekt entsteht [70].

#### 1.5.8.1 Absaugung der Thrombektomie

Die Saugthrombektomie war einer der ersten Ansätze für die transkatheteregestützte Behandlung von Lungenembolien. Sie wurde von Greenfield eingeführt, der einen 12-French-Katheter mit einem Becher am distalen Ende verwendete.

Vor kurzem wurde das Angiovac-System (Angiodynamics Inc., Latham, NY) eingeführt, das aus einer 22-French-Kanüle mit Spulenverstärkung und einer ballonbetätigten, expandierbaren, trichterförmigen distalen Spitze besteht. Der Katheter ist Teil eines venös-venösen Rezirkulationssystems, bei dem der abgesaugte Thrombus und das Blut getrennt und dem Patienten über eine große zentralvenöse Rückführungskanüle wieder zugeführt werden [71].

#### 1.5.8.2 FlowTrieber-System

FlowTrieber-System (Inari Medical, Irvine, CA, USA) ist ein flexibler 20-24 French Aspirationskatheter, bei dem ein Absaugkatheter mit großem Durchmesser (20-24 French) eingeführt wird, der an einen Retraktionssauger angeschlossen ist, der ein Vakuum für die Gerinnselabsaugung erzeugt. Das mit dem Gerinnsel vermischte Blut hat keine Möglichkeit, in den Kreislauf zurückzukehren. Der Vorteil der großvolumigen Katheter besteht darin, dass große Mengen an Thromben schnell entfernt werden können; ihre Größe und Steifigkeit erschweren jedoch den Zugang zu den Ästen der Lungenarterie. 106 Patienten wurden an 18 Standorten in den USA mit dem FlowTrieber-System behandelt. Die durchschnittliche Verfahrensdauer betrug 94 Minuten; der durchschnittliche Aufenthalt auf der Intensivstation betrug 1,5 Tage. In der klinischen FLARE-IDE-Studie mit dreiundvierzig Patienten (41,3 %) war kein Aufenthalt auf der Intensivstation erforderlich. 48 Stunden nach dem Eingriff betrug die durchschnittliche Verringerung des RV/LV-Verhältnisses 0,38 (25,1 %;  $p < 0,0001$ ). Bei vier Patienten (3,8 %) traten 6 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, wobei 1 Patient (1,0 %) eine schwere Blutung erlitt. Eine Patientin (1,0 %) starb bis zur 30Tage-Nachbeobachtung an einem nicht diagnostizierten Brustkrebs [72].

### 1.5.8.3 Penumbra Indigo Cat 8

Indigo Cat 8 System (Penumbra Inc., Alameda, CA, USA) ist ein flexibler 8-French Aspirationskatheter, der an ein kontinuierliches Saugsystem angeschlossen ist. Ein Drahtseparator im Katheterlumen erleichtert die Gerinnselentnahme. Der Penumbra verfügt nicht über eine Möglichkeit, dem Patienten Blut zurückzugeben, und kann zu einem erheblichen Blutverlust führen, wenn er nicht in ein Gerinnsel eingebettet ist. In die EXTRACT-PE-Studie wurden 119 Patienten an 22 Standorten in den Vereinigten Staaten aufgenommen. Die mittlere Zeit vom Einsetzen bis zur Entfernung des Geräts betrug 37 Minuten (Interquartilsbereich: 23,5-60), die mittlere Verringerung des RV/LV-Verhältnisses vom Ausgangswert bis 48 Stunden nach dem Eingriff betrug 0,43 (95% CI, 0,38-0,47;  $P < .0001$ ) und bei zwei (1,7%) Patienten traten drei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf [73].

### 1.5.8.4 Ultraschallunterstützte, kathetergeführte, niedrig dosierte Thrombolyse (EkoSonic Endovascular System, EKOS):

Aufgrund der günstigen hämodynamischen Ergebnisse im Vergleich zur alleinigen Antikoagulation und der besseren Sicherheit im Vergleich zur systemischen Fibrinolyse könnte die ultraschallunterstützte, kathetergeführte Niedrigdosis-Thrombolyse (EkoSonic Endovascular System, Boston Scientific, Marlborough (EKOS)) eine sinnvolle Behandlungsmethode bei Lungenembolien mit mittlerem und hohem Risiko darstellen. Neben den akuten hämodynamischen Effekten und der Sicherheit wurde eine Verbesserung des RV/LV-Verhältnisses dokumentiert [74]. Die EKOS-Therapie ist von der FDA für die Behandlung der akuten LE zugelassen [93] [98].

Die Hypothese ist, dass dieser Ultraschall Fibrinstränge auflöst und so das Eindringen des Thrombolytikums in die Embolie fördert. Die niedrig dosierte Fibrinolyse wird lokal mit wesentlich niedrigeren Dosen verabreicht, um die Blutungskomplikation zu verringern und gleichzeitig eine messbare frühe Senkung des Lungenarteriendrucks zu erreichen. Diese Effekte könnten zu einer Verringerung künftiger Ereignisse (d. h. rezidivierender LE) führen.

Die ULTIMA-Studie [74] ist eine prospektive, randomisierte Studie, in der USAT (Ultraschall-unterstützte Thrombolyse) mit Heparin allein bei Patienten mit submassiver LE verglichen wurde. In der USAT-Gruppe wurde eine Dosis von 1020 mg

rekombinantem Gewebefibrinolyseaktivator (rtPA) über 15 Stunden infundiert (etwa 0,75 bis 1,5 mg/h). Das RV/LV-Verhältnis zeigte nach 24 Stunden einen mittleren Rückgang von 0,30 gegenüber 0,03 in der Gruppe mit Heparin allein ( $P < 0,001$ ). Nach 90 Tagen gab es keine größeren Blutungen und 4 Episoden kleinerer Blutungen: 3 in der USAT-Gruppe, 1 in der Gruppe mit Heparin allein ( $P = 0,61$ ). Darauf wird später im zweiten Teil näher eingegangen.

#### 1.5.9 Chirurgischer Ansatz

Der chirurgische Ansatz war einer der ersten Ansätze für die Behandlung von Lungenembolien. Heutzutage kommt der chirurgische Ansatz in Frage bei massiven oder submassiven LE mit Kontraindikation für eine thrombolytische Therapie.

Die Einleitung einer Vollnarkose erfordert eine mechanische Kreislaufunterstützung, wie z. B. eine veno-arterielle ECMO, vor der Einleitung, da der Gefäßtonus abnimmt und es in der Folge zu Hypotonie und einem Verlust der Herzleistung kommt. Die Inzision der Wahl ist die Sternotomie in der Mittellinie mit zentraler aortaler und bikavalärer Venenkanülierung. Die CBP wird mit einer aktivierten Gerinnungszeit von  $> 480$  Sekunden und Normothermie oder leichter systemischer Hypothermie eingeleitet. Ein kardioplegischer Arrest und ein Aorten-Cross-Clamping sind nur dann indiziert, wenn andere kardiologische Verfahren durchgeführt werden sollen, wie z. B. die Entfernung eines intrakardialen Thrombus, der mit einer intraoperativen TEE sichtbar gemacht werden kann.

Unter CPB wird eine Längsinzision in der Haupt-PA mit Erweiterung in die linke proximale PA vorgenommen. Die Inzision kann bei Bedarf in die proximale rechte PA erweitert werden. Der Thrombus ist in der Regel sofort sichtbar und kann mit einer Zange, einer Absaugung oder einem Fogarty-Embolektomiekatheter extrahiert werden. Um eine optimale Entfernung des Gerinnsels zu gewährleisten, kann ein Videoskop verwendet werden, um weiter entfernte Arterien zu visualisieren. Sobald alle sichtbaren Thromben entfernt sind, wird die Pulmonalarteriotomie geschlossen und der Patient von der CPB entwöhnt. Einschränkungen bestehen darin, dass es keine randomisierten klinischen Studien gibt; es handelt sich meist um Beobachtungen, Fallserien und retrospektive Analysen, die auf Expertenzentren beschränkt sind, [75] [76].

Die Arbeitsgruppe SPEAR (Surgical Pulmonary Embolectomy as Routine therapy) berichtete über eine postoperative Sterblichkeit von 11,7 % im Krankenhaus, wobei 23,7 % eine massive LE und 9,1 % eine submassive LE aufwiesen.<sup>25</sup>). Interessant war, dass ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit massiver (34,2 %) und der Gruppe mit submassiver LE (8,5 %) bestand. Eine massive Lungenembolie war mit signifikant schlechteren postoperativen Ergebnissen verbunden, einschließlich der Transfusion von Blutprodukten (76,3 % gegenüber 36,4 % bei submassiver Lungenembolie) und längerer Beatmungspflicht (42,1 % gegenüber 25 %). Bei 8,4 % der Patienten war eine Exploration aufgrund von Blutungen erforderlich. Die SPEAR-Arbeitsgruppe kam zu dem Schluss, dass die SPE ein sicheres Verfahren in hochvolumigen Zentren ist [77].

#### 1.5.9.1 Minimalinvasive chirurgische pulmonale Embolektomie:

Der minimal-invasive Ansatz mit einem 5 bis 7 cm langen Hautschnitt und einer oberen Hemisternotomie bis zum dritten Interkostalraum scheint ein praktikabler Ansatz für die Behandlung von Patienten mit einer submassiven Lungenembolie zu sein.

Die Ergebnisse einer Kohortenstudie mit dreißig Patienten (konventionell = 20, minimalinvasiv = 10) zeigten, dass die Operationszeit zwischen den beiden Gruppen ähnlich war, die kardiopulmonale Bypasszeit war jedoch in der minimalinvasiven Gruppe signifikant länger (58 vs. 94 Minuten,  $P = 0,04$ ). Während die Beatmungszeit und die Verweildauer auf der Intensivstation zwischen den Gruppen ähnlich waren, war die Verweildauer im Krankenhaus in der minimalinvasiven Gruppe um 4,5 Tage kürzer, und es wurden tendenziell weniger Blutprodukte verwendet. Die Überlebensrate im Krankenhaus und nach 90 Tagen betrug 100 %. In der minimal-invasiven Kohorte war die mediane rechtsventrikuläre Dysfunktion bei der Entlassung keine leichte, und bei keinem Patienten kam es zu einem postoperativen Nierenversagen, einer tiefen sternalen Wundinfektion, einer Sepsis oder einem Schlaganfall [78].

#### 1.5.10 Extrakorporale Membranoxygenierung

In den aktuellen Leitlinien wird der Einsatz der ECMO als Mittel zur mechanischen Unterstützung von Patienten mit akuter Hochrisiko-Lungenembolie, refraktärem Schock und als Überbrückung in Kombination mit einer definitiven Therapie, wie z. B. chirurgische Embolektomie oder kathetergeführte Therapie, empfohlen. Die ECMO ist

jedoch mit einer hohen Inzidenz von Komplikationen wie Blutungen und Infektionen verbunden, und die Ergebnisse hängen weitgehend von der Erfahrung des Zentrums und der Auswahl der Patienten ab. Die Daten zur ECMO bei akuter Lungenembolie beschränken sich auf Fallberichte und Serien sowie kleinere Beobachtungsstudien, die einer variablen Verzerrung unterliegen [15].

## 1.6 CTEPH

Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) nach 3 Monaten wirksamer Antikoagulation ist definiert durch:

- (1) invasiv gemessener mittlerer Pulmonalarteriendruck  $> 25$  mmHg mit einem pulmonalen kapillaren Keildruck  $< 15$  mmHg; und
- (2) mindestens ein segmentaler Perfusionsdefekt [79].

Die tatsächliche Inzidenz der chronischen CTEPH nach einer akuten LE ist nicht genau bekannt. Einer Studie zufolge lag die Inzidenz der CTEPH ein Jahr nach der ersten Episode einer akuten massiven oder submassiven LE bei etwa 6,9 % [80]. Obwohl Patienten mit CTEPH nur einen sehr kleinen Teil der gesamten LE-Population ausmachen, sind sie funktionell am stärksten beeinträchtigt, und eine pulmonale Endarteriektomie sowie PAH-Therapien der Gruppe 1 werden bei dieser Patientengruppe häufig diskutiert [81].

### 1.6.1 Pathogener Mechanismus der CTEPH

Wenn sich die akute LE nicht vollständig auflöst, wandeln sich die Thromben in eine fibröse Gefäßverengung um und führen zum Verschluss der thrombosierte Venen. Alias et al. schlugen vor, dass die endothelzellspezifische Deletion des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors 2/Kinase-Insert-Domain-Proteinrezeptors (VEGFR2/kdr) die Bildung von Thrombengefäßen abschwächt und die Auflösung des Thrombus fehlerhaft. Diese frühe Thrombusangiogenese könnte die Entwicklung einer CTEPH begünstigen [82].

### 1.6.2 Prädiktoren

Wenn die freie RV-Wanddicke 6 mm oder mehr beträgt, liegt die Sensitivität und Spezifität für das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie bei 81 % bzw. 92 %. Mit

zunehmender RV-Belastung und pulmonaler Hypertonie beginnt der RV/LVLuminaldurchmesser zuzunehmen [83].

### 1.6.3 Diagnostik

Die Lungen ventilations-/Perfusionsszintigraphie ist der Screening-Test der Wahl; ein normaler Scan schließt eine CTEPH aus. Bei einem abnormalen Perfusionsscan ist ein hochwertiges pulmonales Angiogramm erforderlich, um die Beteiligung der Lungengefäße zu bestätigen und zu definieren, bevor eine Behandlungsentscheidung getroffen wird. Die PH wird durch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung bestätigt, die auch für die Festlegung der Behandlung erforderlich ist [84].

#### 1.6.3.1 Chronische thromboembolische Erkrankung

Ein neuer Schwellenwert für PH (mittlerer PAP (mPAP)  $>20$  mmHg) und präkapilläre PH (Kombination aus mPAP  $> 20$  mmHg, pulmonalem arteriellem Wedge-Druck  $\leq 15$  mmHg und pulmonalem Gefäßwiderstand (PVR)  $\geq 3$  Wood-Einheiten) wurde von der 6th WSPH Task Force on PH diagnosis and classification vorgeschlagen [85]. Die Belastungseinschränkung bei CTED wird entweder auf eine belastungsinduzierte PH mit einer erhöhten Steigung der pulmonal-arteriellen Druck-Flow-Beziehung oder auf eine Totraumventilation mit erhöhten ventilatorischen Äquivalenten für Kohlendioxid zurückgeführt [86].

Tabelle 7: Chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED) im Vergleich zur chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) [84].

| Diagnostische Kriterien      | CTEPH                               | CTED   |
|------------------------------|-------------------------------------|--|
| Symptome                     | Dyspnoe bei Belastung               |  |
| PH                           | In Ruhe vorhanden                   | Abwesend in Ruhe   |
| RHK unter Belastung          |                                     | mPAP/CO-Steilheit >3 mmHg-L-1-min-1                          |
| V/Q scan                     | Jeder unangepasste Perfusionsdefekt |  |
| Angiographie (CTPA oder DSA) | Typische Befunde von CTEPH          |  |
| CPET                         |                                     | Mit Ausnahme von Beatmungseinschränkungen, Dekonditionierung |
| TTE                          |                                     | Ohne linksventrikuläre Myokard- oder Herzklappenerkrankung   |
| Antikoagulation              | Mindestens 3 Monate                 |  |

RHK: Rechtsherzkatheterisierung; V/Q: Ventilation/Perfusion; DSA: digitales Subtraktionsangiogramm; CPET: kardiopulmonaler Belastungstest; TTE: transthorakales Echokardiogramm; mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; CO: Herzzeitvolumen.

#### 1.6.4 Behandlung der CTEPH

Neben einer unbefristeten Antikoagulation ist die pulmonale Endarteriektomie (PEA) die Behandlung der Wahl bei CTEPH bei Patienten, die aufgrund von obstruktiven Läsionen in den Haupt-, lobären, segmentalen und subsegmentalen Arterien als Operationskandidaten gelten [87].

Eine gezielte medikamentöse PH-Therapie (derzeit Riociguat auf der Grundlage der CHEST-Studien) und die pulmonale Ballonangioplastie (BPA) sollten als alternative Therapie für Patienten mit inoperabler CTEPH in Betracht gezogen werden [88]. Bei der Auswertung von 500 konsekutiven BPA-Eingriffen bei 97 Patienten wurden folgende Läsionsverteilung und -merkmale ermittelt: Typ A, ringförmige Stenoselesion; Typ B, Netzläsion; Typ C, subtotale Läsion; Typ D, totale Verschlussläsion; und Typ E, gewundene Läsion. Bei ringförmigen Stenosen und Netzläsionen war die Erfolgsrate höher und die Komplikationsrate niedriger. Die niedrigste Erfolgsrate wiesen die totalen

Verschlusläsionen auf. Gewundene Läsionen waren mit einer hohen Komplikationsrate verbunden [89].

## 1.7 Pulmonary embolism response teams (PERT)

Die heterogene Präsentation der akuten Lungenembolie, die Vielfalt der verfügbaren Diagnostik und die Komplexität und Herausforderung der Behandlung von Patienten mit Lungenembolie erfordern einen multidisziplinären Ansatz für die Entscheidungsfindung, eine Methode zur Abwägung von Risiko und Nutzen für jede Behandlungsoption, die Unterstützung bei Behandlungsstrategien, den möglichen Bedarf an fortgeschrittenen Therapien wie Fibrinolyse, kathetergestützte Behandlung oder chirurgische Embolektomie auf Einzelfallbasis und die Schließung der Lücke in der Praxisvariabilität und in der evidenzbasierte Medizin. Die ESCLeitlinie 2019 empfiehlt PERT (Pulmonary embolism response team), sofern Ressourcen verfügbar sind. Das Team variiert von Einrichtung zu Einrichtung. Sie umfassen häufig Pulmonologen, Thoraxchirurgen, Kardiologen, interventionelle Radiologen, Anästhesisten und Intensivmediziner, Gefäßchirurgen, Hämatologen, Notfallmediziner und Pharmakologen, wobei es einige Variationen gibt [90]. Der Eckpfeiler des Modells ist die Aktivierung des Teams über ein Benachrichtigungssystem mit einer einzigen Kontaktnummer.

Bei der Initiierung, Organisation und Durchführung des PulmonalembolieReaktionsteams (PERT) sind Vorteile und Herausforderungen.

### 1.7.1 Vorteile

- Das PERT liefert wertvolle Hinweise zur Diagnose und zu Therapieempfehlungen für komplexe Fälle von akuter Lungenembolie.
- Übermittlung des besten Therapieplans als vorschneller Konsens an den Patienten und das Primärteam.
- Effektive und schnelle Mobilisierung der notwendigen Ressourcen.
- Proaktive Mithilfe bei der stationären Behandlung, einschließlich der langfristigen Nachsorge im ambulanten Bereich.
- Förderung des Teamzusammenhalts, Schaffung von fachübergreifenden Beziehungen, Ausbildung von Fachkräften des Gesundheitswesens.
- Hervorragende Ressource für die Datenerfassung, Erstellung einer Datenbank für klinische Forschung und Qualitätsverbesserung.

- Globale Akzeptanz und Übernahme von PERT durch akademische und nichtakademische Einrichtungen.

### 1.7.2 Herausforderungen

- Mangelndes Interesse, Enthusiasmus und Engagement, was zu Misserfolgen beim Aufbau und der Einführung eines PERT führt
- Fehlen einer effektiven Vereinbarung und Partnerschaft zwischen Spezialisten, was zu einer erheblichen Verzögerung in der fortgeschrittenen Versorgung führt, Engagement des Hauspersonals kann aufgrund einer möglichen Verletzung der Dienstzeiten schwierig sein (PERT-Paradoxon mit Übertherapie vs. Untertherapie [92]).
- Hemmnisse bei der Werbung und Verbreitung des PERT-Konzepts, falsche Wahrnehmung, dass PERT darauf ausgelegt ist, den Einsatz endovaskulärer Verfahren zu erhöhen.
- Unzureichende Verteilung der endovaskulären Therapien auf die interventionellen Fachgebiete, was den Teamzusammenhalt gefährdet, dezentralisiertes Gesundheitssystem.
- Unzureichende Vergütung und Kostenerstattung für die multidisziplinäre PERTBeratung.
- Die Auswirkungen sowie die mittel- und langfristigen Ergebnisse von PERTProgrammen sind nach wie vor unbekannt, ebenso wie die Daten zur Kostenwirksamkeit und Qualitätsverbesserung.

### 1.7.3 Aufklärung und Nachsorge von Patienten mit ambulant behandelter Lungenembolie

Eine wirksame und sichere Behandlung von Patienten mit Lungenembolie im ambulanten Bereich erfordert eine solide Nachsorge, um sicherzustellen, dass die Behandlung eingehalten wird, um anhaltende Symptome zu beurteilen und um den Patienten die Möglichkeit zu geben, sich zu beruhigen bzw. etwaige Bedenken zu äußern.

In den BTS-Leitlinien 2018 wird empfohlen, den Patienten mündliche und schriftliche Informationen über die Anzeichen und Symptome eines VTE-Rezidivs, größere Blutungen und zusätzliche Komplikationen sowie eine geeignete Kontaktstelle (die rund

um die Uhr erreichbar ist) für den Fall von Komplikationen/Bedenken zur Verfügung zu stellen [91].

## 2 Ziele dieser Arbeit

Ziel der Studie ist es, die Wirksamkeit der niedrigdosierten lokalen Thrombolyse mittels endovaskulärem EkoSonic System (EKOS) bei intermediate - high risk Lungenembolie-Patienten hinsichtlich der Morbidität und Mortalität zu untersuchen. Weiterhin soll die Verwendung eines Fibrinolysekatheters bei der Behandlung einer Lungenembolie zur Messung des Drucks in der Lungenarterie zur Bewertung der hämodynamischen Wirkung von EKOS sowie die Kurzzeitprognose von Patienten nach der kathetergestützten lokalen Thrombolyse evaluiert werden.

Sie erweitert unsere evidenzbasierte Medizin in Bezug auf das Verständnis der invasiven und nicht-invasiven hämodynamischen Wirksamkeit sowie der Sicherheitsergebnisse der EKOS-Therapie und bietet die Möglichkeit, diese Daten mit anderen interventionellen Modalitäten zu vergleichen und so die Änderung der aktuellen Praxis und Leitlinien zu beeinflussen.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Studiendesign

Zu dieser Studie wurde eine prospektive, einarmige, monozentrische Kohortenstudie durchgeführt. Von August 2020 bis April 2022 haben wir 63 hospitalisierte Patienten mit akuter Hochrisiko-LE und intermediärer Hochrisiko-LE (Screening-Versagen n=18 (29) wegen Lebenserwartung < 3 Monate n= 2, erhöhtes Blutungsrisiko n= 11, keine Patienteneinwilligung n= 4, Schwangerschaft n= 1) untersucht und 45 in diese prospektive, einarmige Studie zur ultraschallunterstützten, kathetergeführten Niedrigdosis-Fibrinolyse aufgenommen (Abb. 4). Die Studienpatienten wurden im Schön Klinikum Neustadt in Holstein in Deutschland rekrutiert.

### 3.2 Studienpopulation

#### 3.2.1 Einschlusskriterien

- ein intermediäres hohes (Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI)  $\geq 1$ , RV-Belastung, positive kardiale Marker) (Abb. 4).
- LE mit hohem Risiko (mit systemischer arterieller Hypotonie, kardiogenem Schock oder Reanimation).

- LE mit mittlerem Risiko und Verschlechterung der Symptome oder der Hämodynamik (systemische arterielle Hypotonie, kardiogener Schock, Sauerstoffsättigung < 90%, Herzfrequenz > 100/min, Atemfrequenz > 20/min).

### 3.2.2 Ausschlusskriterien

- ischämischer Schlaganfall innerhalb von drei Monaten.
- aktive intrakranielle oder intraspinale Erkrankung innerhalb von 6 Monaten.
- größere Operation innerhalb von 7 Tagen.
- Kürzlich aufgetretene aktive Blutungen aus einem wichtigen Organ.
- Blutplättchen <50.000/ml.
- Schwangerschaft.

### 3.3 Datenerhebung

Die Studie wurde von einem erfahrenen Kardiologen des Schön-Krankenhauses Neustadt in Holstein konzipiert und durchgeführt.

### 3.4 Statistische Auswertung

Die leitenden Mitarbeiter legten den Stichprobenumfang und den Datenanalyseplan fest und beteiligten sich an der statistischen Analyse in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck.

#### 3.4.1 Berechnung des Stichprobenumfangs

In der Ultima-Studie [74] wurden Verbesserungen von systolisch 12,3 ( $\pm 10,0$ ), diastolisch 3,2 ( $\pm 7,8$ ) und im Mittel 5,7 ( $\pm 7,6$ ) mm Hg berichtet. Bei einem Signifikanzniveau von 5 % und einer Potenz von 80 % erfordert der kleinste Unterschied (diastolisch) 39 auswertbare Patienten (<https://rpact.shinyapps.io/public>), weshalb 40 eingeschlossen werden sollten. Der Stichprobenumfang wurde für einen t-Test (einseitig) berechnet,  $H_0\mu = 0$ ,  $H_1: \text{effect} = 3,2$ , Standardabweichung = 7,8, Power 80%.

### 3.4.2 Vergleiche der Parameter

Die Ergebnisse für kontinuierliche Variablen wurden mit dem Ausgangswert mittels eines gepaarten t-Tests oder eines Wilcoxon Signed Rank Tests verglichen. Für 2-Gruppen-Vergleiche wurde für kontinuierliche Daten ein 2-Stichproben-t-Test oder ein Wilcoxon-Rangsummentest und für binäre Daten der exakte Fisher-Test verwendet. Eine Analyse mit einem gemischten Modell mit wiederholten Messungen wurde mit der Veränderung des RV/LV-Durchmesserhältnisses, der TAPSE und dem indirekt in der Echokardiographie gemessenen systolischen Pulmonalarteriendruck als abhängige Variable durchgeführt. Die Ergebnisse wurden für den Logarithmus von NT-Pro-BNP bei Studienbeginn angepasst. Für einen gleichzeitigen Vergleich für alle Messzeitpunkte wurde die ANOVA oder der Friedman-Test mit mehreren post-hoc-Vergleichen durchgeführt.

### 3.4.3 Signifikanzniveau

Alle angegebenen p-Werte waren zweiseitig, und ein p-Wert  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen. Die P-Werte wurden nicht um die Vielzahl der Vergleiche zwischen verschiedenen Zeitpunkten bereinigt, da es nur zwei oder drei Zeitpunkte gab. Für die Bewertung der statistischen Signifikanz einzelner Vergleiche wurden p-Werte mit Bonferroni-Holm-Korrektur verwendet.

### 3.4.4 Statistischen Berechnungen

Alle statistischen Berechnungen wurden mit der Statistiksoftware jamovi Version 1.6 durchgeführt, die unter <https://www.jamovi.org> abgerufen werden kann.

Alle statistischen Berechnungen wurden mit dem statistischen Softwarepaket SPSS (Version 28) durchgeführt.

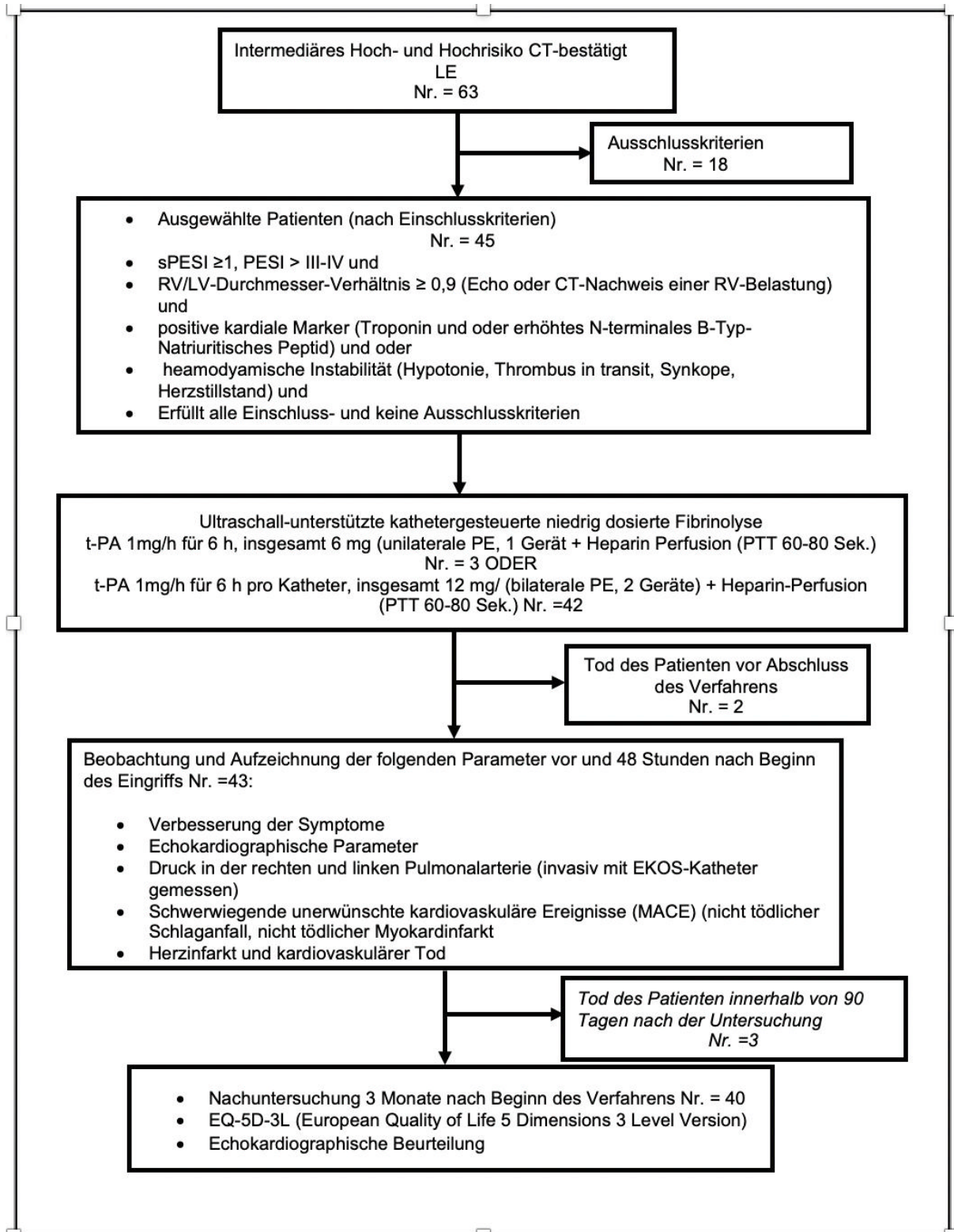


Abb 4: Flussdiagramm der Studie über die einzelnen Phasen der Studie

Insgesamt wurden dreiundsechzig Patienten auf ihre Eignung geprüft. Fünfundvierzig Patienten kamen für die Aufnahme in Frage. Zwei Patienten starben vor Abschluss der Therapie und drei Patienten starben innerhalb von 90 Tagen.

### 3.5 Therapiemerkmale dieser Studie

#### 3.5.1 Antikoagulation

Die Antikoagulation wurde mit einer vollen Dosis intravenösen unfraktionierten Heparins mit einer angestrebten aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (PTT) von 60 bis 80 s eingeleitet. Nach Abschluss des Eingriffs erhielten alle Probanden eine vollständige Antikoagulation. Das Medikament, die Dosis, die Häufigkeit und die Dauer der Antikoagulation wurden vom behandelnden Arzt und entsprechend der Komorbidität des Patienten ausgewählt.

#### 3.5.2 Ultraschallunterstützte, Kathetergeführte, niedrig dosierte Thrombolyse

Das endovaskuläre EkoSonic-System (EKOS, Boston Scientific, Marlborough) besteht aus drei Komponenten: dem intelligenten Katheter zur Medikamentenverabreichung, einem abnehmbaren MicroSonic-Gerät und einer wiederverwendbaren Eko-Sonic-Steuereinheit. Das Verfahren wurde von einem erfahrenen Operateur aus der interventionellen Kardiologie durchgeführt. Der Venenzugang erfolgte über die gemeinsame Oberschenkelarterie. Nach der Platzierung der Katheter, jedoch vor der Aktivierung des Ultraschalls und der Infusion der fibrinolytischen Therapie, wurden die Basisdrücke der rechten und linken Lungenarterie über die Katheter gemessen (Abb. 5). Da die Katheter in oder neben dem LE platziert werden, wird das Fibrinolytikum direkt an den Thrombus abgegeben. Die feste Dosis des Gewebeplasminogenaktivators (t-PA) betrug 6 mg zu 1 mg/h mit Kochsalzlösung bei 35 ml/h für einseitige LE (ein Medikamentenverabreichungsgerät wurde platziert) und 12 mg zu 1 mg/h mit Kochsalzlösung bei 35 ml/h für beidseitige LEs (zwei Medikamentenverabreichungsgeräte wurden platziert). Das Fibrinolytikum wird mit Hilfe einer Perfusionspumpe unter Druck infundiert, und in jedem Katheter wurde 6 Stunden lang eine kontinuierliche Infusion von t-PA verabreicht. Es waren keine zusätzlichen interventionellen Techniken zur Unterstützung der Thrombusentfernung oder -auflösung erlaubt. Während des Eingriffs wurde intravenöses unfraktioniertes Heparin entsprechend der Ziel-PTT von 60 bis 80 s weiter verabreicht.

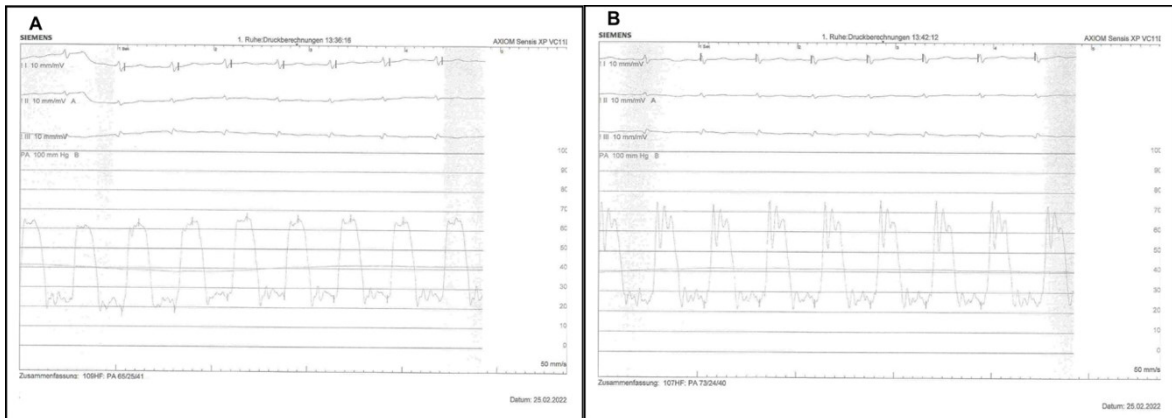


Abb 5: Invasive Messung des Lungenarteriendrucks vor Beginn der Therapie

Invasive Messung des Drucks in der rechten bzw. linken Lungenarterie im Katheterlabor mit einem EKOS-Medikamentenverabreichungskatheter vor Beginn der Therapie (Abb. 5).

### 3.6 Follow-up

Sechs Stunden nach Beginn der Therapie wurde das MicroSonic-Gerät entfernt und der Medikamentenverabreichungskatheter mit Kochsalzlösung gespült. Dann wurde der Medikamentenverabreichungskatheter an das Druckverabreichungssystem angeschlossen, das mit dem Monitor auf der Intensivstation verbunden ist. Die Drücke in der rechten und linken Lungenarterie wurden durch die Medikamentenverabreichungskatheter geleitet und nach dem Eingriff auf der Intensivstation invasiv gemessen (Abb. 6). Vier Stunden nach Beendigung der EKOS-Therapie wurde der Katheter entfernt und die Zugangsstelle manuell für mindestens 10 Minuten komprimiert, wobei das Kompressionsband für etwa 6 Stunden belassen wurde. Die vollständige therapeutische Antikoagulation wurde fortgesetzt.

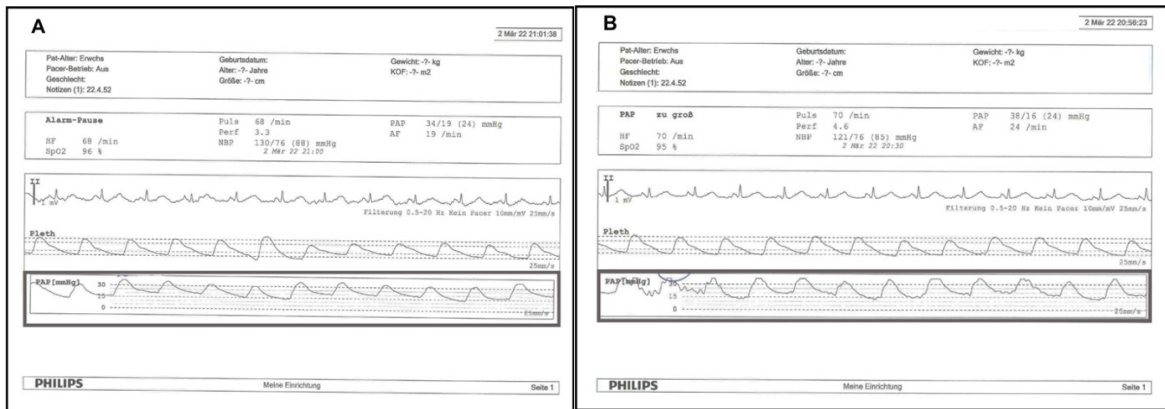


Abb 6: Pulmonalarteriendruckmessung sechs Stunden nach Therapiebeginn

Invasive Messung des Drucks in der rechten bzw. linken Lungenarterie auf der Intensivstation mit dem EKOS-Medikamentenkatheter. Innerhalb von 48 Stunden nach Einleitung des Verfahrens wurde eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt, um die Veränderungen des RV/LV-Durchmessers, des Verhältnisses und der RV-Funktion anhand der systolischen Exkursion der Trikuspidalebene (TAPSE) zu bewerten und den systolischen Druck in der Lungenarterie nichtinvasiv zu bestimmen. Die Symptomverbesserung und die hämodynamische Beurteilung wurden von erfahrenen Kardiologen aufgezeichnet und analysiert. Blutungskomplikationen und Sicherheitsaspekte wurden bis zu 48 Stunden nach dem Eingriff untersucht. Die Patienten wurden nach 90 Tagen eine erneute Echokardiographie und die Bewertung der Lebensqualität untersucht.

### 3.7 Ethikvotum

Das Institutional Review Board der Universität Lübeck mit der Genehmigungsnummer 21-172 wurde eingeschaltet, und für jeden Patienten wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

## 4 Ergebnisse

1. Die primäre Wirksamkeit war die mittlere Druckdifferenz zwischen rechter und linker Pulmonalarterie, die invasiv mit einem Fibrinolysekatheter zu Beginn des Eingriffs und 6 Stunden nach Beginn der Therapie auf der Intensivstation gemessen wurde.
2. Ein sekundäres Wirksamkeitsergebnis war die Differenz des RV/LVDurchmesserverhältnisses, der rechtsventrikulären Funktion und des systolischen Drucks der Pulmonalarterie (nicht-invasiv gemessen) von der Baseline bis 48 Stunden nach Beginn des Verfahrens und nach 90 Tagen.
3. Das primäre Sicherheitsresultat war Tod, größere und kleinere Blutungen innerhalb von 48 Stunden nach Beginn des Eingriffs. Blutungsereignisse wurden anhand der GUSTO-Kriterien (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) klassifiziert [94]. Schwere oder lebensbedrohliche Blutungen wurden entweder als intrakranielle Blutungen oder als Blutungen definiert, die einen hämodynamischen Kompromiss verursachten und einen Eingriff erforderten. Eine mäßige Blutung erforderte eine Bluttransfusion, führte aber nicht zu einem hämodynamischen Kompromiss. Leichte Blutungen erfüllten weder die Kriterien für schwere/lebensbedrohliche noch für mittelschwere Blutungen. Als schwere Blutung definierten wir entweder eine mittelschwere oder eine schwere/lebensbedrohliche Blutung nach GUSTO. Darüber hinaus bewerteten wir die symptomatische rezidivierende Lungenembolie bis zu 90 Tage nach Beginn des Eingriffs, die Gesamtmortalität bei Krankenhausentlassung und nach 90 Tagen sowie technische Komplikationen des Eingriffs. Die Sterblichkeit wurde außerdem nach Krebs, Myokardinfarkt, LE, Schlaganfall oder anderen Ursachen klassifiziert. Der Tod nach einer Lungenembolie wurde definiert, wenn er entweder plötzlich oder unvermutet eintrat oder wenn es Anhaltspunkte für einen Zusammenhang mit einer Lungenembolie gab.
4. Das sekundäre Sicherheitsresultat war die Bewertung der Lebensqualität anhand der deutschen Version des EQ-5D-3L-Fragebogens [95].

#### 4.1 Baseline Demographics and Clinical Characteristics

Das Durchschnittsalter betrug  $66,7 \pm 14,7$  Jahre (Tabelle 8). Der mittlere BodyMass-Index ( $29 \pm 6,8$  kg/m<sup>2</sup>) entsprach einer adipösen Patientenpopulation. Zu den häufigen Risikofaktoren für eine LAE gehörten Adipositas (73 %), Bluthochdruck (41 %), Immobilität innerhalb von 90 Tagen vor der LE-Diagnose (17 %), und das Vorliegen einer tiefen Venenthrombose (48 %), aktiver Krebs in der Vorgeschichte (22 %).

*Tabelle 8: Demografische Ausgangsdaten und klinische Merkmale*

|  |                    |
|--|--------------------|
| Alter  | 66.8 ± 14.7        |
| Körpergröße in cm                                | 173.8 ± 9.7        |
| Gewicht in kg                                    | 88.5 ± 21.3        |
| Körpermassenindex in kg/m <sup>2</sup>           | 29.0 ± 6.8         |
| Weiblich   | 23 (51.1)          |
| Ethnie/Rasse                                     | 45 (100) Caucasian |
| Kombidiere Erkrankungen                          |                    |
| Bluthochdruck                                    | 18 (41)            |
| Diabetes mellitus                                | 2 (4.4)            |
| Smocking   | 3 (6.7)            |
| Fettleibigkeit                                   | 32 (73)            |
| Unbeweglichkeit                                  | 7 (16)             |
| Betrieb  | 2 (4.4)            |
| Vorherige TVT                                    | 2 (4.4)            |
| Vorherige LAE                                    | 1 (2.2)            |
| Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung    | 3 (6.7)            |
| Venöse Thromboembolien in der Familiengeschichte | 3 (6.7)            |
| Schlaganfall                                     | 5 (11)             |
| Aktiver Krebs                                    | 10 (22)            |

|   |          |
|---|----------|
| Chronische Lungenerkrankung                 | 9 (20)   |
| Niereninsuffizienz (GFR < 90 ml/min)        | 5 (11.1) |
| Hyperlipidämie                              | 6 (13.3) |
| Rheumatische Erkrankung                     | 4 (8.8)  |
| Östrogenkonsum                              | 2 (4.4)  |
| Angeborene Blutkrankheit                    | 1 (2.2)  |
| Die Werte sind Mittelwerte ± SD oder n (%). |          |

#### 4.2 Grundlegende Merkmale der Lungenembolie

Alle Patienten hatten symptomatische LEs (Tabelle 9). Die Dauer der LE-Symptome lag innerhalb von 14 Tagen. Die Diagnose wurde mittels CT-Thorax mit Kontrastmittel gestellt. Eine mittelschwere LE 40 (88) und eine Hochrisiko-LE 5 (11) wurden bei der Patienten festgestellt.

*Tabelle 9: Merkmale der Lungenembolie*

|                                    |           |
|------------------------------------|-----------|
| <b>Dyspnoe</b>                     |           |
| • II                               | 1 (2.2)   |
| • III                              | 24 (55)   |
| • IV                               | 8 (18)    |
| Schmerzen in der Brust             | 1 (2.2)   |
| Kardiopulmonale Wiederbelebung     | 3 (6.7)   |
| Synkope                            | 3 (6.7)   |
| Schock                             | 5 (11)    |
| Herzklopfen                        | 7 (16)    |
| Schwindel                          | 2 (5)     |
| Husten                             | 1 (2.2)   |
| Dauer der Symptome/ Tage (maximal) | < 14 days |

| LAE-Risikostratifizierung                        |   |
|--|---|
| • - Hohes Risiko                                 | 5 (11)  |
| • - Mittleres hohes Risiko                       | 40 (88)   |
| Diagnostizierte TVT                              | 22 (48), recht 11 (24), links 11 (24)             |
| Sauerstoffsättigung                              | 88.8 ± 7.7  |
| Atmungsfrequenz                                  | 21.2 ± 5  |
| Herzfrequenz vor der Therapie                    | 97.3 ± 17.3                                       |
| Herzfrequenz nach der Therapie                   | 81.2 ± 7.1 (mittlere Differenz 16)                |
| Blutdruck/ mmHg                                  |   |
| Systole  | 137.6 ± 25.2                                      |
| Diastole   | 82.4 ± 16.6                                       |
| Computertomographie-LE                           |   |
| • - Unilateral                                   |   |
| - Rechts   | 3 (6.7)   |
| - Links  | 1 (2.2)   |
| • - Bilateral                                    | 41 (91.1)   |
| EKG  |   |
| • - Sinus-Rhythmus                               | 20 (44)   |
| • - Sinus-Tachykardie                            | 16 (36)   |
| • - Vorhofflattern                               | 2 (4.4)   |
| • - Vorhofflimmern                               | 7 (15.6)  |
| • - Rechtsschenkelblock                          | 2 (4.4)   |
| Labor-Parameter                                  |   |
| Troponin, ng/ml                                  | 504   |
| N-terminales B-Typ-natriuretisches Peptid, pg/ml | 4451  |
| Laktat   | 2.6 ± 2.1   |
| Hämoglobin in g/dl vor                           | 12.9 ± 2.2  |
| Hämoglobin in g/dl nach Therapie                 | 11.2 ± 2.1 (mittlere Differenz 1.72, (1.27-2.17)) |
| Die Werte sind Mittelwerte ± SD oder n (%).      |   |

#### 4.3 Verfahrenstechnische Merkmale

Die mittlere Gesamtdosis von t-PA betrug 6 oder 12 mg (Tabelle 10). Von 86 Vorrichtungen, die zu platzieren versucht wurden, wurden 100 % erfolgreich platziert. Am häufigsten wurde ein rechtsfemoraler Venenzugang für die Geräteplatzierung verwendet (91 %). Bei 7 % der Gefäßzugänge wurde der Katheter unter Ultraschallkontrolle platziert. Bilaterale Katheter wurden bei 91 % der Patienten über einen doppelten Zugang gelegt.

Tabelle 10: Verfahrensspezifische Merkmale

|   |                 |
|---|-----------------|
| Erfolgreiche Geräteplatzierung              | 86 (100)        |
| Anzahl der Geräte pro Patienten             |                 |
| 1   | 4 (8.9)         |
| 2   | 41 (91.1)       |
| Zugangsstelle                               |                 |
| • - Rechte Oberschenkelvene                 | 41 (91.1)       |
| • - Linke Oberschenkelvene                  | 4 (8.9)         |
| Abgeschlossene Infusion von t-PA            | 43 (95.5)       |
| Dauer der Untersuchung/Minute               | 9 (3-35)        |
| Strahlungsdosis in cGY/cm <sup>2</sup>      | 1405 (305-3916) |
| Die Werte sind Mittelwerte ± SD oder n (%). |                 |

#### 4.4 Primäre Wirksamkeit und Sicherheitsergebnisse

Bei zwei Patienten wurden innerhalb des 48er-Fensters keine invasiven Lungenarterien- und Echokardiographie-Messungen durchgeführt, da sie starben. Eine Patientin mit Hochrisiko-LE starb zu Beginn der Therapie mit einem Ausgangshämoglobin von 6 mg/dl und schwerer Komorbidität aufgrund pulsloser elektrischer Aktivität. Die zweite Patientin, der ebenfalls an einer Hochrisiko-LE litt, starb vier Stunden nach Beginn der Therapie an einer retroperitonealen Blutung und einem septischen Schock.

Drei Patienten starben innerhalb von 90 Tagen an Dickdarmkrebs, septischem Schock und rezidivierendem ischämischem Schlaganfall. Wir schätzten, dass 6 Stunden nach Beginn der Therapie mindestens eine Senkung des rechten systolischen, diastolischen und mittleren Lungenarteriendrucks von 43, 19 und 28 mmHg bei Studienbeginn auf 27, 13 und 18 mmHg mit einer mittleren Differenz von

16, 6 und 9. 8 und eine Abnahme des linken systolischen, diastolischen und mittleren pulmonalarteriellen Drucks von 44, 21 und 29 mmHg bei Studienbeginn auf 29, 14 und 20 mmHg mit einer mittleren Differenz von 15, 6 bzw. 9,6 mmHg (Tabelle 11, Abb. 7).

Tabelle 11: Primäre Wirksamkeitsresultate

|   |               | Outcome       |                             |              |                      |
|---|---------------|---------------|-----------------------------|--------------|----------------------|
| PA / mmHg   | Basislinie    | 6h            | Mittlere Differenz          |              |                      |
| Systole rechts  | 43.38 ± 14.66 | 27.62 ± 10.31 | 15.76 ± 14 (11.26-20.26)    |              |                      |
| Diastole rechts   | 19.45 ± 7.98  | 13.45 ± 7.27  | 6.0 ± 8,1 (3.22-8.80)       |              |                      |
| Rechter Mittelwert  | 27.90 ± 9.05  | 18.10 ± 6.92  | 9.8 ± 9,9 (6.71-12.91)      |              |                      |
| Linke Systole   | 44.89 ± 14.31 | 29.49 ± 12.03 | 15.40 ± 14,4 (10.45-20.35)  |              |                      |
| Linke Diastole  | 21.44 ± 7.28  | 14.97 ± 7.35  | 6.47 ± 9,3 (3.22-9.72)      |              |                      |
| Linker Mittelwert   | 29.91 ± 8.53  | 20.32 ± 8.46  | 9.59 ± 9,4 (6.28-12.90)     |              |                      |
| Werte sind Mittelwert ± SD, mmHg, Median und Quartile. Alle p-Werte < 0,0001. Patienten mit vollständigen Lungenarterienmessungen n=43; PA= Pulmonalarterie   |               |               |                             |              |                      |
| Echocardiographie   | Basislinie    | 48h           | Abweichung vom Ausgangswert | 90 Tage      | Abweichung von 48h   |
| <b>RVEDD, mm</b>  | 43,49 ± 4,44  | 35,1 ± 4,1    | 8,4                         | 32 ± 3,3     | 3,1                  |
| <b>LVEDD, mm</b>  | 37,13 ± 7,14  | 42,38 ± 5,99  | -5                          | 43,26 ± 5,67 | -6                   |
| <b>RV/LV ratio</b>  | 1,24 ± 0,28   | 0,85 ± 0,12   | 0.38<br>(0.27-0.50)         | 0,76 ± 0,13  | 0.48<br>(0.37- 0.59) |
| <b>TAPSE, mm</b>  | 17,8 ± 5,2    | 21,4 ± 3,2    | -3.6                        | 22,3 ± 2,9   | -0.9                 |
| <b>SPAP, mmHg</b>   | 49 ± 7,8      | 30,1 ± 7,2    | 19                          | 26 ± 5,4     | 4                    |
| Die Werte sind Mittelwerte ± SD. Alle p-Werte < 0,0001. Patienten mit vollständigen echokardiographischen Messungen nach 48 Stunden n= 43 und nach 90 Tagen n= 40, SPAP= systolische Pulmonalarterienmessung; RV/LV= rechter Ventrikel zu linkem Ventrikel. |               |               |                             |              |                      |

Das mittlere RV/LV verringerte sich von 1,2 bei Studienbeginn auf 0,85 nach 48 Stunden und auf 0,76 nach 90 Tagen mit einer mittleren Differenz von 0,48 (P < 0,001) (Tabelle 4, Abb. 5). Der RV-Durchmesser verringerte sich von 43 mm bei Studienbeginn auf 35 mm innerhalb von 48 Stunden, mit einer mittleren Differenz

von 8,4, und auf 32 bei der Nachuntersuchung nach 90 Tagen mit einer mittleren Differenz von 11,46.

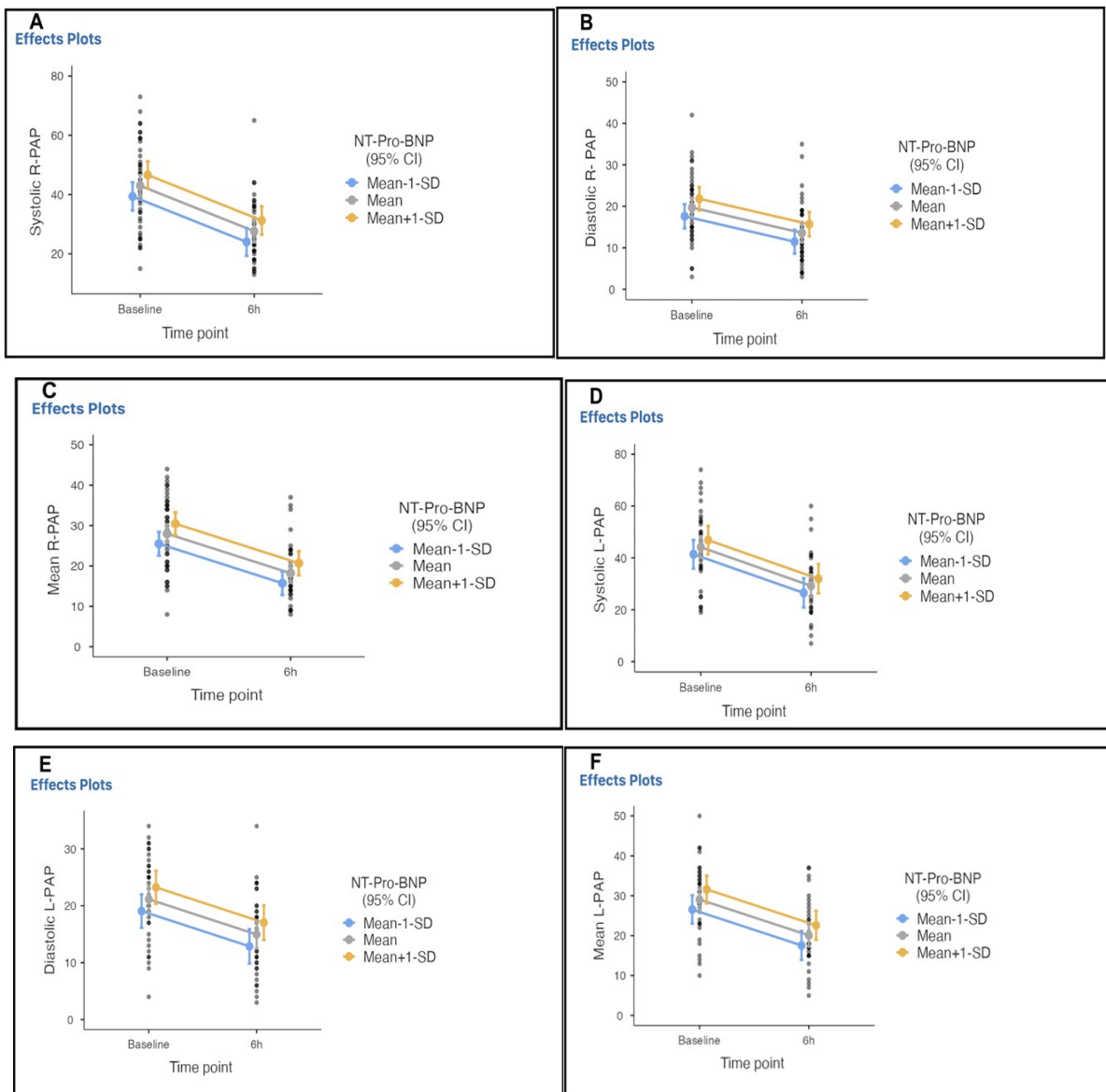


Abb 7: Invasive Messung des Pulmonalarteriendrucks vom Ausgangswert bis 6 Stunden nach Therapiebeginn bei allen behandelten Patienten.

Der rechte systolische (A), diastolische (B), mittlere (C), linke systolische (D), diastolische (E) und mittlere (F) Lungenarteriendruck sank bei allen behandelten Patienten signifikant vom Ausgangswert bis 6 Stunden nach Therapiebeginn.

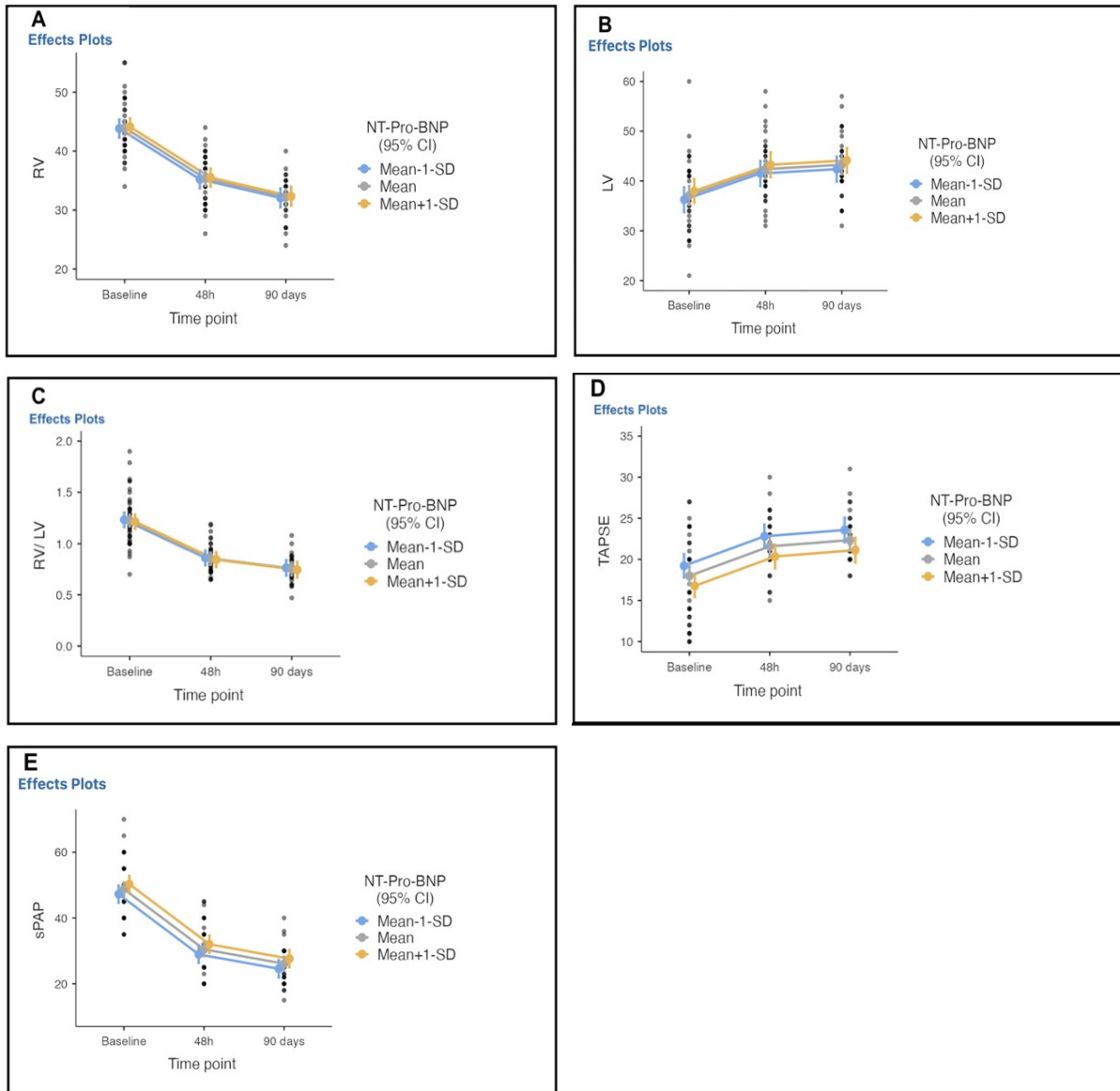


Abb 8: Echokardiografische Parameter, gemessen von der Ausgangssituation bis 48 Stunden und 90 Tage nach Beginn der Therapie

(A) Der RV-Durchmesser verringerte sich, (B) der LV-Durchmesser vergrößerte sich, (C) das RV/LV-Verhältnis verringerte sich, (D) die TAPSE verbesserte sich und (E) der nicht-invasiv gemessene Pulmonalarteriendruck senkt signifikant vom Ausgangswert bis zu 48 Stunden und 90 Tage nach Therapiebeginn. Der verfahrenstechnische Erfolg wurde in 100 % erreicht. Die durchschnittliche Symptomverbesserung betrug 79 % bei der 90-Tage-Follow-up-Befragung und die durchschnittliche Lebensqualität 97 % unter Verwendung des EQ-5D-3L Fragebogens (100 = der beste Gesundheitszustand, den man sich vorstellen kann, und 0 der schlechteste Gesundheitszustand, den man sich vorstellen kann).

Tabelle 12: Sicherheitsergebnisse

|  |                  |
|--|------------------|
| Dauer des Aufenthalts/Tage   | 6 (1-17)         |
| Tod im Krankenhaus,  | 3 (6.7)          |
| 90-Tage-Sterblichkeit,   | 5 (11)           |
| Schwerwiegende und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise mit dem Gerät zusammenhängen | 0                |
| Schwerwiegende und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die möglicherweise mit t-PA zusammenhängen,     | 1 (2.2)          |
| <b>Schwere Blutungen innerhalb von 90 Tagen</b>  |                  |
| • - GUSTO mäßig  | 4 (8.8)          |
| • - GUSTO schwer   | 1 (2.2)          |
| Intrakranielle Blutung   | 0                |
| EQ-5D-3L, Mittelwert $\pm$ SD  | 0.97 $\pm$ 0.05  |
| Vom Patienten berichtete subjektive klinische Verbesserung; / %, Mittelwert $\pm$ SD                       | 78.71 $\pm$ 11.8 |
| Keine Komplikation (n, %)  | 34 (75.6)        |
| <b>6MWT (n, %)</b>   | 42 (93.3)        |
| Werte sind Mittelwert $\pm$ SD, n (%), Median und Quartile.  |                  |

Tabelle 13: Zusammenfassung von GUSTO Moderate schwere Blutungen

| Blutungsereignis                     | Ort der Blutung            | Transfundierte Blutprodukte | Hg b (mg/dl) Baseline-24 h                       | Ergebnis und Komplikationen   |
|--------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|--|---|
| Hämatom an der Zugangsstelle         | 4 (8.9)                    |                             | 11,6-11,3<br>12,8-10,1<br>18,7-15,2<br>17,6-14,1 | Wiederhergestellt<br>Wiederhergestellt<br>Wiederhergestellt<br>Wiederhergestellt  |
| Pseudoaneurysma an der Zugangsstelle | 3 (6.7)                    |                             | 14-11,4<br>13,4-12,5<br>15-13                    | Thrombininjektion,<br>Wiederhergestellt<br>Wiederhergestellt<br>Wiederhergestellt |
| Blutung an der Zugangsstelle         | 1 (2.2)<br>Retroperitoneal | 2-U PRBCs                   | 15,5- 6,3  | Starb an LE,<br>Komorbidität und<br>Schock  |
| Schleimhautblutung                   | 1 (2.2), unklar            | 2-U PRBCs                   | 7,5-6,8  | Gestorben an LE,<br>Anämie und<br>Komorbidität                                    |

|  |  |           |           |  |
|--|--|-----------|-----------|--|
|  | 1 (2.2) Rektales Hämatom                           |           | 12,1-10,8 | Rektal Drainage, Wiederhergestellt     |
| Häemothorax links  | 1 (2.2) 2. Tag nach Lungenresektion, unter Heparin | 1-U PRBCs | 11-8,7    | Thoraxdrainage, Wiederhergestellt      |
| Linkes Knie  | 1 (2.2) Linkes Knie                                |           | 14-11,4   | Kniegelenksdrainage, wiederhergestellt |
| Anämie   | 2 (4.4)  | 2-U PRBCs |           | wiederhergestellt                      |
| <b>GUSTO</b> - Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries; Hgb - hemoglobin; PRBC - gepackte rote Blutkörperchen. |  |           |           |  |

Vier moderate Blutungen traten nach dem Eingriff auf, ohne dass es zu Rückständen kam. Es ist schwierig, die Blutungsursache entweder auf die niedrig dosierte Fibrinolyse oder auf die Antikoagulationstherapie zurückzuführen, da die Blutungen bei zwei Patienten am zweiten Tag nach der EKOS-Therapie auftraten und bei den anderen beiden Patienten auf eine Komplikation an der Zugangsstelle zurückzuführen waren.

## 5 Diskussion

### 5.1 Merkmale dieser Studie

Diese Studie zur ultraschallunterstützten, kathetergeführten, niedrig dosierten Fibrinolyse (6-12 mg t-PA) und kurzen Therapiedauer (6 Stunden) konzentrierte sich auf die Hämodynamik der Lungenarterie und die Echokardiographie Parameterveränderungen. Die Studie bewertet den erstmaligen Einsatz von Fibrinolysekathetern als diagnostisches und therapeutisches Instrument zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit dieser Therapie. Es kam zu keinen Episoden von intrakraniellen Blutungen.

### 5.2 Sicherheitsergebnisse

Es gab ein von GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) [94] definiertes schweres Blutungsereignis (2,2) und 4 von GUSTO definierte moderate Blutungsereignisse (8,9). Wir beobachteten eine signifikante Senkung des pulmonal-arteriellen Drucks um mehr als 30 % am Ende des Eingriffs unter

Verwendung des Fibrinolysekatheters und eine signifikante 30 %ige Abnahme des echokardiografisch ermittelten RV/LV-Durchmesser-Verhältnisses über 48 Stunden.

In der europäischen ULTIMA-Studie (Ultrasound Accelerated Thrombolysis of Pulmonary Embolism) mit 59 Patienten mit submassiver Lungenembolie wurde eine ultraschallunterstützte, kathetergeführte, niedrig dosierte Fibrinolyse plus Antikoagulation mit einer höheren Dosis von t-PA (20 mg) durchgeführt, 0 % schwere Blutungen, verbesserte die RV-Funktion mit einem Unterschied von 30 % im RV/LV-Verhältnis und senkte den Pulmonalarteriendruck (mittels Rechtsherzkatheter) vom Ausgangswert bis 24 Stunden stärker als die Antikoagulation allein [74]. In der Seattle-II-Studie mit 149 Patienten mit submassiver oder massiver LE wurde eine etwas höhere t-PA-Dosis (24 mg) verwendet, die zu einer 10 %-igen Rate schwerer Blutungen, zu einer 42 %-igen Verringerung des RV/LV-Verhältnisses sowie zu einer Senkung des pulmonalarteriellen Drucks um 29 % vom Ausgangswert bis 48 Stunden nach dem Eingriff führte [96].

Die unterschiedlichen Definitionen von schweren Blutungen in den beiden Studien und in dieser Studie erklären die Diskrepanz der schweren Blutungsereignisse (0 % in der ULTIMA-Studie, 10 % in der Seattle-II-Studie und 2 % in dieser Studie).

### 5.3 Dosierung der Fibrinolyse

In unserer Studie wurde eine niedrigere Dosis von t-PA (6 bis 12 mg) verwendet. Diese Dosis wurde in einem Arm der OPTALYSE PE-Studie verwendet, die gezeigt hat, dass die Behandlung mit ultraschallunterstützter, kathetergeführter, niedrig dosierter Fibrinolyse unter Verwendung einer kürzeren Verabreichungsdauer und niedrig dosiertem t-PA (4-12 mg t-PA über 2,6 Stunden) mit einer ähnlichen Wirksamkeit (3040 % Unterschied im RV/LV-Verhältnis) verbunden war und die Sicherheitsergebnisse im Vergleich zu höheren Dosen erhöhte (eine ICB-Episode im Arm mit 12 mg über 6 Stunden und 4 % Gesamtblutungsrisiko) [97].

### 5.4 Ziel der ultraschallunterstützten, kathetergeführten, niedrig dosierten Thrombolyse

Das Ziel dieser Therapie ist die Wiederherstellung der Reperfusion, die Senkung des Lungenarteriendrucks, die Wiederherstellung der RV-Funktion und die Erhöhung der systemischen Perfusion, wodurch die Symptome und das Überleben verbessert und eine chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie verhindert werden sollen. Da der primäre Anstieg des Pulmonalarteriendrucks sekundäre Veränderungen des RV/LV-Durchmesser-Verhältnisses beeinflusst, haben wir beide Parameter als Surrogatmarker für

primäre Endpunkte verwendet, um die Wirksamkeit der ultraschallunterstützten, kathetergeführten Niedrigdosis-Fibrinolyse zu bewerten.

## 5.5 Studienlage

In dieser Studie, wie auch in den Studien ULTIMA und Seattle, bestätigten invasive hämodynamische Messungen mittels Fibrinolysekatheter eine signifikante Senkung des Lungenarteriendrucks und eine Verbesserung der echokardiographischen Parameter nach Abschluss der Therapie. Es wird davon ausgegangen, dass eine ultraschallunterstützte, kathetergeführte, niedrigdosierte Thrombolyse in Bezug auf die Senkung des Lungenarteriendrucks und die Verbesserung der echokardiografischen Parameter innerhalb von 6 bzw. 48 Stunden ähnlich wirksam ist wie eine Fibrinolyse mit höherer Dosis, wie sie in den Studien von Ultima (20 mg t-PA) und Seattle (24 mg t-PA) durchgeführt wurde.

Im Gegensatz zu den Protokollen der ULTIMA- und Seattle-Studien wurde in der aktuellen Studie der EKOS-Fibrinolysekatheter als diagnostisches Instrument zur invasiven Messung des Lungenarteriendrucks vor und 6 Stunden nach Einleitung des Verfahrens verwendet. Dadurch konnten wir ähnliche Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse nachweisen. Die Stabilisierung der Hämodynamik innerhalb einer kurzen Zeitspanne (6 Stunden) ermöglichte eine frühzeitige Verlegung des Patienten von der Intensivstation in die Normalstation.

Die Beurteilung der Hämodynamik der Lungenarterie mittels Fibrinolysekatheter ist ein praktikables, reproduzierbares und gut validiertes Instrument zur Identifizierung von LE-Patienten, bei denen ein Risiko für nachteilige Folgen besteht, und wir empfehlen nachdrücklich die routinemäßige invasive Messung des Pulmonalarteriendrucks als wichtigen Surrogatmarker für die Bewertung der Wirksamkeit der Therapie.

Der langfristige Nutzen einer frühen hämodynamischen Verbesserung nach der Reperfusionstherapie ist jedoch noch unklar.

Die aktuelle ESC-Leitlinie [15] empfiehlt nach wie vor den Einsatz einer systemischen Volldosis-Fibrinolyse bei Hochrisiko-LE-Patienten. Allerdings ist ihr Einsatz selbst bei Patienten mit dem höchsten Risiko in den letzten zwei Jahrzehnten zurückgegangen [98], was auf die Kontraindikation für die Fibrinolyse zum Zeitpunkt der klinischen Präsentation und die höhere Rate an intrakraniellen Blutungen im Vergleich zur alleinigen Antikoagulationstherapie zurückzuführen ist. In einer Gruppe mit mittlerem Risiko verringerte die größte Studie zur systemischen Fibrinolyse mit einer Dosis von 30 bis 50 mg, Tenecteplase, das Risiko des Todes oder des kardiovaskulären Kollapses bei 1.006 Patienten um 56 % [23].

Dieser Vorteil wurde jedoch durch ein fast 5-fach erhöhtes Risiko für schwere Blutungen und ein 10-fach erhöhtes Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall aufgehoben. Meta-Analysen von Studien zur systemischen Fibrinolyse bei akuter LE haben ähnliche Ergebnisse gezeigt [99].

Am 21. Mai 2014 hat die US-amerikanische Arzneimittelbehörde FDA auf der Grundlage der Daten der Ultima-, Seattle-II- und PEITHO-Studien sowie früherer Studien das endovaskuläre System Eko-Sonic zur Behandlung von LE zugelassen [93].

## 5.6 Vorteile dieser Studie

Unsere Studie erweitert die Erfahrungen mit der ultraschallunterstützten, kathetergeführten Niedrigdosis-Fibrinolyse bei Patienten mit intermediärer Hoch- und Hochrisiko-LE und zeigt das Potenzial dieser Technik, selbst bei Hochrisiko-LE-Patienten mit moderatem Blutungsrisiko.

In der gesamten Sicherheitspopulation wurde weder eine ICB noch ein Wiederauftreten der LE beobachtet. Todesfälle wurden bei zwei Patienten zu Beginn der Therapie (Hochrisiko-LE, Komorbidität und ein schweres Blutungsereignis) sowie bei drei Patienten nach 90 Tagen (Dickdarmkrebs im fortgeschrittenen Stadium, septischer Schock und wiederkehrender ischämischer Schlaganfall) beobachtet.

Die Studie zeigte, dass eine niedrigere Dosis und eine kurze Dauer der t-PA-Behandlung mit einer signifikanten Verbesserung der Hämodynamik und einer geringen Zahl schwerer Blutungen einherging.

In unserer Studie wurde die Lebensqualität innerhalb von 90 Tagen anhand des deutschen EQ-5D-3L-Fragebogens untersucht. Die OPTALYSE-PE-Studie zeigte eine Verbesserung der funktionellen Leistungsfähigkeit, der 6MWT und der Lebensqualität im Zeitraum von einem Monat bis zu einem Jahr nach der Ersttherapie [97].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir ein präzises Protokoll mit niedrigeren tPA-Dosen und kürzerer Dauer im Vergleich zu früheren Studien zur ultraschallunterstützten, kathetergesteuerten Fibrinolyse entwickelt haben, das zu ähnlichen Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnissen führte.

Eine wesentliche Stärke dieser Studie ist die Konzentration auf die Beurteilung der Hämodynamik der Lungenarterie, einem primären Surrogatmarker, der zum ersten Mal mit dem Fibrinolysekatheter gemessen wurde.

Schließlich sollten Strategien zur Verringerung schwerer und mittelschwerer Blutungen im Zusammenhang mit dem Verfahren in Betracht gezogen werden, z. B. die ultraschallgestützte Punktion.

## 5.7 Einschränkung und Limitationen der Studie

Die größte Einschränkung dieser Studie war das Fehlen einer Kontrollgruppe. Daher können wir uns nicht zur Wirksamkeit und Sicherheit des Fibrinolysekatheters als diagnostisches Instrument zur Bewertung der Hämodynamik im Vergleich zur Antikoagulation allein oder zu anderen interventionellen Modalitäten äußern. Die UltimaStudie bewies jedoch die signifikante Verbesserung der Hämodynamik unter Verwendung von Rechtsherzkatheter, CT und echokardiographischen Parametern bei USCDT im Vergleich zur Antikoagulation.

Eine weitere potenzielle Vergleichsstudie wäre eine kathetergestützte, niedrig dosierte Fibrinolyse-Therapie ohne Ultraschall durchzuführen, um die Auswirkungen der Ultraschallunterstützung zu untersuchen und zu verstehen, insbesondere bei chronischer intermediärer LE oder bei Krebspatienten, bei denen der Thrombus stärker organisiert und fibrotisch ist als bei akuter LE.

Eine wichtige Einschränkung war das Fehlen eines Rechtsherzkatheters bei der Nachbeobachtung zur Schätzung des systolischen Drucks in der Lungenarterie innerhalb von 90 Tagen. Auch das Fehlen eines Randomisierungsdesigns zur Minimierung von Verzerrungen ist eine wichtige Einschränkung. Die HI-PEITHO-Studie ist im Gange [16].

Die Population war auch rassisch und ethnisch homogen und bestand nur aus Kaukasiern, ohne dass andere Gruppen vertreten waren.

## 6 Zusammenfassung

Eine ultraschallunterstützte, kathetergestützte, niedrig dosierte Fibrinolyse senkt den Druck in der Lungenarterie, verringert das Verhältnis zwischen RV- und LVDurchmesser, verbessert die RV-Funktion, lindert die Symptome bei akuter LE mit mittlerem und hohem Risiko und verbessert die Lebensqualität und ein günstiges Sicherheitsergebnis im Vergleich zur systemischen Fibrinolyse.

Mit EKOS kann die Wirksamkeit der Therapie durch Messung des Lungenarteriendrucks mit dem Medikamentenverabreichungssystem beurteilt werden, ohne dass eine zusätzliche Rechtsherzkatheteruntersuchung erforderlich ist, um das Risiko nachteiliger Folgen wie einer

chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) zu erkennen, die mit erheblichen Morbiditäten verbunden sein kann, und verfahrensbedingte Komplikationen zu vermeiden oder zu verringern.

Es handelt sich um einen reproduzierbaren und gut validierten Surrogatmarker, der zusätzlich zum RV/LV-Verhältnis, wie es in früheren Studien verwendet wurde, zur Beurteilung der Therapiewirksamkeit, Wir empfehlen ausdrücklich die routinemäßige Messung dieses Parameters als Surrogatmarker für die Behandlungsergebnisse.

Es kam nicht zu einer intrakraniellen Blutung.

Die ultraschallgesteuerte Punktion sollte bewertet werden, um festzustellen, ob dieses Verfahren der Komplikationen der Lungenembolie beeinflusst oder nicht.

Obwohl Ultraschall Fibrinstränge trennt und das Eindringen des Thrombolytikums in die Embolien durch eine lokal verabreichte niedrig dosierte Fibrinolyse verbessert, um die Blutungskomplikation zu verringern, die Verabreichungsdosis zu reduzieren und gleichzeitig eine Senkung des Drucks in der Lungenarterie zu erreichen, ist es von größter Bedeutung, die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapie mit anderen interventionellen Modalitäten zu bewerten, um den optimalen Einsatz dieser Therapie bei akuter LE besser zu verstehen.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] McFadden P and Ochsner J: A history of the diagnosis and treatment of venous thrombosis and pulmonary embolism, *Winter*; pp.4(1): 9-13 (2002)
- [2] Virchow R: Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. Berlin, August Hirschwald (1858)
- [3] David C. Sabiston, Jr. and Kim Lyerly H: Textbook of Surgery; The Biological Basis of Modern Medical Practice, 14th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1502– 1512 (1991)
- [4] Westaby S: The foundations of cardiac surgery; Landmarks in Cardiac Surgery, Oxford, UK: Isis Medical Media; 1–47 (1997)
- [5] Ochsner A: History of thoracic surgery, *Surg Clin N Am*; 46:1355–1376 (1966)
- [6] Homans J: Thrombosis of deep veins of the lower leg, causing pulmonary embolism, *New Engl J Med.*, pp. 211:993–997 (1934)
- [7] Westaby S: Evaluation of cardiopulmonary bypass and myocardial protection; Landmarks in Cardiac Surgery, Oxford, UK: Isis Medical Media; 49–72 (1997)
- [8] Sharp E: Pulmonary embolectomy: Successful removal of a massive pulmonary embolus with the support of cardiopulmonary bypass: Case report. *Ann Surg.*, pp. 156:1–4 (1962)
- [9] McLean J: The thromboplastin action of cephalin, *Am J Physiol.*, pp. 41:250 (1916)
- [10] Murray D, Jacques L and Perrett T: Best C. H. Heparin and thrombosis of veins following injury. *Surgery*; 2:163–187 (1937)
- [11] Wolfe W and Sabiston D: Major Problems in Clinical Surgery (series), Jr Pulmonary embolism; Vol. XXV. Philadelphia: WB Saunders; pp. 180 (1980)
- [12] Simon M, Athanasoulis C and Kim D: nitinol inferior vena cava filter: Initial clinical experience. Work in progress; *Radiology*; 172:99–103 (1989)
- [13] Hobohm L and Lankei M: Lungenembolie, *Pneumologie* (2021)
- [14] Konstantinides S, Barco S, Lankeit M, Meyer G: Management of pulmonary embolism: an update, *Journal of the American College of Cardiology*, pp. 976990., 67.8 (2016)
- [15] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ní Áinle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, Van Belle E, Zamorano JL: ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 21;41(4):543-603 (2020).doi: 10.1093/eurheartj/ehz405. PMID: 31504429
- [16] Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, Rauber K, Iversen S, Redecker M, Kienast J: Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol.* 1;30(5):1165-71 (1997). doi: 10.1016/s0735-1097(97)00319-7. PMID: 9350909
- [17] Gloviczki P and Mozes G: Development and anatomy of the venous system; Handbook of Venous Disorders, 3rd ed. London: Hoder Arnold, 19 (2009)
- [18] Yavuz S, Toktas F, Goncu T, Eris C, Gucu A, Ay D, Erdolu B, Tenekecioglu E, Karaagac K, Vural H, Ozyazicioglu A: Surgical embolectomy for acute massive pulmonary embolism. *Int J Clin Exp Med.* 15;7(12):5362-75 (2014). PMID: 25664045; PMCID: PMC4307492

- [19] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ: Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med.* 17;135(2):98-107 (2001). doi: 10.7326/0003-4819-135-2-200107170-00010. PMID: 11453709
- [20] Schreengost JE, LeGallo RD, Boyd JC, Moons KG, Gonias SL, Rose CE Jr, Bruns DE: Comparison of diagnostic accuracies in outpatients and hospitalized patients of D-dimer testing for the evaluation of suspected pulmonary embolism. *Clin Chem.*;49(9):1483-90 (2003). doi: 10.1373/49.9.1483. PMID: 12928229
- [21] Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuysen A, Rutschmann OT, Sanchez O, Jaffrelot M, Trinh-Duc A, Le Gall C, Moustafa F, Principe A, Van Houten AA, Ten Wolde M, Douma RA, Hazelaar G, Erkens PM, Van Kralingen KW, Grootenboers MJ, Durian MF, Cheung YW, Meyer G, Bounameaux H, Huisman MV, Kamphuisen PW, Le Gal G: Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA.* 19;311(11):1117-24 (2014). doi: 10.1001/jama.2014.2135. Erratum in: *JAMA.* 2014 Apr 23-30;311(16):1694. PMID: 24643601
- [22] Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M: Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 24;353(9162):1386-9 (1999). doi: 10.1016/s0140-6736(98)07534-5. PMID: 10227218
- [23] Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galiè N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV; PEITHO Investigators: Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 10;370(15):1402-11 (2014). doi: 10.1056/NEJMoa1302097. PMID: 24716681
- [24] Casazza F, Becattini C, Bongarzoni A, Cuccia C, Roncon L, Favretto G, Zonzin P, Pignataro L, Agnelli G: Clinical features and short-term outcomes of patients with acute pulmonary embolism. The Italian Pulmonary Embolism Registry (IPER). *Thromb Res.* 130(6):847-52 (2012). doi: 10.1016/j.thromres.2012.08.292. Epub 2012 Aug 24. PMID: 22921592
- [25] Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ: Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 15;172(8):1041-6 (2005). doi: 10.1164/rccm.200506-862OC. Epub 2005 Jul 14. PMID: 16020800; PMCID: PMC2718410
- [26] Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD; RIETE Investigators: Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 9;170(15):1383-9 (2010). doi: 10.1001/archinternmed.2010.199. PMID: 20696966
- [27] Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF: Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost.* 84(4):548-52 (2000). PMID: 11057848
- [28] Maestre A, Trujillo-Santos J, Riera-Mestre A, Jiménez D, Di Micco P, Bascuñana J, Vela JR, Peris L, Malfante PC, Monreal M; RIETE Investigators: Identification of Low-Risk Patients with Acute Symptomatic Pulmonary Embolism for Outpatient Therapy. *Ann Am Thorac Soc.* 12(8):1122-9 (2015). doi: 10.1513/AnnalsATS.201504-202OC. PMID: 26114586

- [29] Angriman F, Vazquez FJ, Roy PM, Le Gal G, Carrier M, Gandara E: A new prognostic strategy for adult patients with acute pulmonary embolism eligible for outpatient therapy. *J Thromb Thrombolysis*. 43(3):326-332 (2017). doi: 10.1007/s11239-016-1451-3. PMID: 27822904
- [30] D. Corrigan, C. Prucnal and C. Kabrhel: Pulmonary embolism: the diagnosis, risk stratification, treatment and disposition of emergency department patients, *Clin Exp Emerg Med.*, pp. 3:117–125 (2016)
- [31] Secemsky E, Chang Y, Jain CC, Beckman JA, Giri J, Jaff MR, Rosenfield K, Rosovsky R, Kabrhel C, Weinberg I: Contemporary Management and Outcomes of Patients with Massive and Submassive Pulmonary Embolism. *Am J Med*. 131(12):1506-1514.e0 (2018). doi: 10.1016/j.amjmed.2018.07.035. Epub 2018 Aug 11. PMID: 30102908
- [32] I. Fukuda and K. Daitoku: Surgical embolectomy for acute pulmonary thromboembolism, pp. 10: 107-14 (2017)
- [33] E. Boey, S. Teo and K. Poh: Electrocardiographic findings in pulmonary embolism, *Singapore Medical Journal*, pp. 56(10):533-537 (2015)
- [34] Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G: Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 101(24):2817-22 (2000). doi: 10.1161/01.cir.101.24.2817. PMID: 10859287
- [35] Kipfmüller F, Quiroz R, Goldhaber SZ, Schoepf UJ, Costello P, Kucher N: Chest CT assessment following thrombolysis or surgical embolectomy for acute pulmonary embolism. *Vasc Med.*; 10(2):85-9 (2005). doi: 10.1191/1358863x05vm610oa. PMID: 16013191
- [36] McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT: Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol*. 15;78(4):469-73 (1996) doi: 10.1016/s00029149(96)00339-6. PMID: 8752195
- [37] Johnson SA, Stevens SM, Woller SC, Lake E, Donadini M, Cheng J, Labarère J, Douketis JD: Risk of deep vein thrombosis following a single negative whole-leg compression ultrasound: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 3;303(5):438-45 (2010). doi: 10.1001/jama.2010.43. PMID: 20124539
- [38] Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A: Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging* 3;5:6 (2005). doi: 10.1186/1471-2342-5-6. PMID: 16202135; PMCID: PMC1262723
- [39] Worsley DF, Alavi A, Aronchick JM, Chen JT, Greenspan RH, Ravin CE: Chest radiographic findings in patients with acute pulmonary embolism: observations from the PIOPED Study. *Radiology* 189(1):133-6 (1993). doi: 10.1148/radiology.189.1.8372182. PMID: 8372182
- [40] Mattsson S, Johansson L, Leide Svegborn S, Liniecki J, Noßke D, Riklund KÅ, Stabin M, Taylor D, Bolch W, Carlsson S, Eckerman K, Giussani A, Söderberg L, Valind S: Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: a Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. *Ann ICRP*; 44(2 Suppl):7-321 (2015). doi: 10.1177/0146645314558019. Erratum in: *Ann ICRP*. 2019 Sep;48(1):96. Erratum in: *Ann ICRP*. 2019 Sep;48(1):97. PMID: 26069086
- [41] Parker JA, Coleman RE, Grady E, Royal HD, Siegel BA, Stabin MG, Sostman HD, Hilson AJ: Society of Nuclear Medicine. SNM practice guideline for lung scintigraphy 4.0. *J Nucl Med Technol*; 40(1):57-65 (2012). doi: 10.2967/jnmt.111.101386. Epub 2012 Jan 26. Erratum in: *J Nucl Med Technol*. 2016 Dec;44(4):271. PMID: 22282651

- [42] Sostman HD, Miniati M, Gottschalk A, Matta F, Stein PD, Pistoletti M: Sensitivity and specificity of perfusion scintigraphy combined with chest radiography for acute pulmonary embolism in PIOPED II. *J Nucl Med.*;49(11):1741-8 (2008). doi: 10.2967/jnumed.108.052217. Epub 2008 Oct 16. PMID: 18927339
- [43] Moore AJE, Wachsmann J, Chamarthy MR, Panjikaran L, Tanabe Y, Rajiah P: Imaging of acute pulmonary embolism: an update. *Cardiovasc Diagn Ther.*;8(3):225-243 (2018). doi: 10.21037/cdt.2017.12.01. PMID: 30057872; PMCID: PMC6039809
- [44] White CS, Kuo D, Kelemen M, Jain V, Musk A, Zaidi E, Read K, Sliker C, Prasad R: Chest pain evaluation in the emergency department: can MDCT provide a comprehensive evaluation? *AJR Am J Roentgenol.* 185(2):533-40 (2005). doi: 10.2214/ajr.185.2.01850533. PMID: 16037533
- [45] Palacio D, Benveniste MF, Betancourt-Cuellar SL, Gladish GW: Multidetector computed tomography pulmonary angiography pitfalls in the evaluation of pulmonary embolism with emphasis in technique. *Semin Roentgenol.*;50(3):21725 (2015).doi: 10.1053/j.ro.2015.01.012. Epub 2015 Feb 3. PMID: 26002242
- [46] Ghaye B, Remy J, Remy-Jardin M: Non-traumatic thoracic emergencies: CT diagnosis of acute pulmonary embolism: the first 10 years. *Eur Radiol.*12(8):1886-905 (2002) doi: 10.1007/s00330-002-1506-z. Epub 2002 Jun 8. PMID: 12136308
- [47] Shah AA, Davis SD, Gamsu G, Intriere L: Parenchymal and pleural findings in patients with and patients without acute pulmonary embolism detected at spiral CT. *Radiology.* 211(1):147-53 (1999). doi: 10.1148/radiology.211.1.r99ap03147. PMID: 10189464
- [48] Hou DJ, Tso DK, Davison C, Inacio J, Louis LJ, Nicolaou S, Reimann AJ: Clinical utility of ultra-high pitch dual source thoracic CT imaging of acute pulmonary embolism in the emergency department: are we one step closer towards a nongated triple rule out? *Eur J Radiol.*82(10):1793-8 (2013). doi: 10.1016/j.ejrad.2013.05.003. Epub 2013 Jun 3. PMID: 23743054
- [49] Johnson T: Dual-energy CT: general principles, *Am J Roentgenol*, pp. 199:S3-8 (2012)
- [50] Danad I, Fayad ZA, Willeminck MJ, Min JK: New Applications of Cardiac Computed Tomography: Dual-Energy, Spectral, and Molecular CT Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 8(6):710-23 (2015). doi: 10.1016/j.jcmg.2015.03.005. PMID: 26068288; PMCID: PMC4467470
- [51] Rassouli N, Etesami M, Dhanantwari A, Rajiah P: Detector-based spectral CT with a novel dual-layer technology: principles and applications. *Insights Imaging.* 8(6):589-598 (2017). doi: 10.1007/s13244-017-0571-4. Epub 2017 Oct 6. PMID: 28986761; PMCID: PMC5707218
- [52] Thieme SF, Becker CR, Hacker M, Nikolaou K, Reiser MF, Johnson TR: Dual energy CT for the assessment of lung perfusion--correlation to scintigraphy. *Eur J Radiol.*68(3):369-74 (2008). doi: 10.1016/j.ejrad.2008.07.031. Epub 2008 Sep 5. PMID: 18775618
- [53] Hochegger B, Ley-Zaporozhan J, Marchiori E, Irion K, Souza AS Jr, Moreira J, Kauczor HU, Ley S: Magnetic resonance imaging findings in acute pulmonary embolism. *Br J Radiol.* 84(999):282-7 (2011). doi: 10.1259/bjr/26121475. Epub 2011 Jan 11. PMID: 21224294; PMCID: PMC3473863
- [54] Ley S, Grünig E, Kiely DG, van Beek E, Wild J: Computed tomography and magnetic resonance imaging of pulmonary hypertension: Pulmonary vessels and right ventricle. *J Magn Reson Imaging.* 32(6):1313-24 (2010). doi: 10.1002/jmri.22373. PMID: 21105137


- [55] Kalb B, Sharma P, Tigges S, Ray GL, Kitajima HD, Costello JR, Chen Z, Martin DR: MR imaging of pulmonary embolism: diagnostic accuracy of contrast-enhanced 3D MR pulmonary angiography, contrast-enhanced low-flip angle 3D GRE, and nonenhanced free-induction FISP sequences. *Radiology*.263(1):271-8 (2012).doi: 10.1148/radiol.12110224. PMID: 22438448
- [56] Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Jablonski KA, Leeper KV Jr, Naidich DP, Sak DJ, Sostman HD, Tapson VF, Weg JG, Woodard PK; PIOPED III (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis III) Investigators: Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med*. 6;152(7):434-43, W142-3 (2010). doi: 10.7326/0003-4819-152-7-201004060-00008. PMID: 20368649; PMCID: PMC3138428
- [57] Kirsch J, Brown RKJ, Henry TS, Javidan-Nejad C, Jokerst C, Julsrud PR, Kanne JP, Kramer CM, Leipsic JA, Panchal KK, Ravenel JG, Shah AB, Mohammed TL, Woodard PK, Abbara S: Expert Panels on Cardiac and Thoracic Imaging: ACR Appropriateness Criteria® Acute Chest Pain-Suspected Pulmonary Embolism. *J Am Coll Radiol*.14(5S): S2-S12 (2017). doi: 10.1016/j.jacr.2017.02.027. PMID: 28473076
- [58] Walsh P, Greenspan R, Simon M, Simon A, Hyers T, Woosley P, Cole C: Angiographic Severity Index for Pulmonary-Embolism, *Circulation*, pp. 47:101-8 (1973)
- [59] Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW: Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*.133(6 Suppl):381S-453S (2008). doi: 10.1378/chest.08-0656. PMID: 18574271
- [60] „awmf,“ [Online]. Available: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/003-001.html>. [Zugriff am 15 05 2022]
- [61] Corrigan D, Prucnal C and Kabrhel C. Pulmonary embolism: the diagnosis, riskstratification, treatment and disposition of emergency department patients. *Clin Exp Emerg Med*. 30;3(3):117-125 (2016). doi: 10.15441/ceem.16.146. PMID: 27752629; PMCID: PMC5065342
- [62] Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie., München, Jena: Urban und Fischer; 9. Auflage, S.531ff (2005)
- [63] Lemmer B and Brune K: Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie, Heidelberg: Springer Medizin; 13. Auflage, S.109ff (2007)
- [64] Lüllmann H, Mohr K and Wehling M: Pharmakologie und Toxikologie, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 15. Auflage, S.180ff (2003)
- [65] Herdegen T, Böhm R, Gohlke P, Culman J, Wätzig V, Luippold G: Pharmakologie und Toxikologie, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 1. Auflage, S.117ff (2008)
- [66] G. Herold and Mitarbeiter: Innere Medizin, Köln, S.792ff (2010)
- [67] „Patientenschulung–Österreichische Arbeitsgruppe für das Selbstmanagement der oralen Antikoagulation,“ ÖASA, Österreich (2010)
- [68] Altiok E and Marx N: Oral Anticoagulation. *Dtsch Arztebl Int*.16;115(46):776-783. (2018). doi: 10.3238/arztebl.2018.0776. PMID: 30602410; PMCID: PMC6329367
- [69] Sharafuddin MIA and Hicks ME. Current status of percutaneous mechanical thrombectomy. Part II: Devices and mechanisms of action. *J Vasc Interv Radiol*. 9:15–31 (1998)

- [70] Dawson C, Rickaby D and Linehan L: Distributions of vascular volume and compliance in the lung, *J Appl Physiol*, pp. 64:266-273 (1988)
- [71] Moriarty JM, Rueda V, Liao M, Kim GHJ, Rochon PJ, Zayed MA, Lasorda D, Golowa YS, Shavelle DM, Dexter DJ: Endovascular Removal of Thrombus and Right Heart Masses Using the AngioVac System: Results of 234 Patients from the Prospective, Multicenter Registry of AngioVac Procedures in Detail (RAPID). *J Vasc Interv Radiol.* 32(4):549-557.e3 (2021). doi: 10.1016/j.jvir.2020.09.012. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33526346
- [72] Tu T, Toma C, Tapson VF, Adams C, Jaber WA, Silver M, Khandhar S, Amin R, Weinberg M, Engelhardt T, Hunter M, Holmes D, Hoots G, Hamdalla H, Maholic RL, Lilly SM, Ouriel K, Rosenfield K; FLARE Investigators: A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Catheter-Directed Mechanical Thrombectomy for Intermediate-Risk Acute Pulmonary Embolism: The FLARE Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 13;12(9):859-869 (2019).doi: 10.1016/j.jcin.2018.12.022. PMID: 31072507
- [73] Sista AK, Horowitz JM, Tapson VF, Rosenberg M, Elder MD, Schiro BJ, Dohad S, Amoroso NE, Dexter DJ, Loh CT, Leung DA, Bieneman BK, Perkowski PE, Chuang ML, Benenati JF; EXTRACT-PE Investigators: Indigo Aspiration System for Treatment of Pulmonary Embolism: Results of the EXTRACT-PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 8;14(3):319-329 (2021). doi: 10.1016/j.jcin.2020.09.053. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33454291
- [74] Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, Tebbe U, Horstkotte J, Müller R, Blessing E, Greif M, Lange P, Hoffmann RT, Werth S, Barmeyer A, Härtel D, Grünwald H, Empen K, Baumgartner I: Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation.* 28;129(4):479-86 (2014).doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005544. Epub 2013 Nov 13. PMID: 24226805
- [75] Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ: Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach, *Circulation*, pp. 105: 1416-9 (2002)
- [76] Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF, Couper GS, Mihaljevic T, Rizzo RJ, Cohn LH, Aklog L, Byrne JG: Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 129(5):1018-23 (2005). doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.10.023. PMID: 15867775
- [77] Keeling WB, Sundt T, Leacche M, Okita Y, Binongo J, Lasajanak Y, Aklog L, Lattouf OM; SPEAR Working Group: Outcomes After Surgical Pulmonary Embolectomy for Acute Pulmonary Embolus: A Multi-Institutional Study. *Ann Thorac Surg.* 102(5):1498-1502 (2016). doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.05.004. Epub 2016 Jun 30. PMID: 27373187
- [78] Pasrija C, Shah A, Sultanik E, Rouse M, Ghoreishi M, Bittle GJ, Boulos F, Griffith BP, Kon ZN: Minimally Invasive Surgical Pulmonary Embolectomy: A Potential Alternative to Conventional Sternotomy. *Innovations (Phila).* 12(6):406-410 (2017). doi: 10.1097/IMI.0000000000000439. PMID: 29219944
- [79] Lang I, Pesavento R, Bonderman D and Yuan, J: Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding, *Eur Respir J.*, p p. 41:462–468 (2013). DOI: 10.1183/09031936.00049312
- [80] Rashidi, F, Parvizi, R and Bilejani, E: Evaluation of the Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension 1 Year After First Episode of Acute Pulmonary Embolism: A Cohort Study. *Lung* 198, 59–64 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00408-019-00315-3>

- [81] Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, Jenkins JS, Kline JA, Michaels AD, Thistlethwaite P, Vedantham S, White RJ, Zierler BK: American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 26;123(16):1788-830 (2011). doi: 10.1161/CIR.0b013e318214914f. Epub 2011 Mar 21. Erratum in: *Circulation*. 2012 Aug 14;126(7):e104. Erratum in: *Circulation*. 2012 Mar 20;125(11):e495. PMID: 21422387
- [82] Alias S, Redwan B, Panzenboeck A, Winter MP, Schubert U, Voswinckel R, Frey MK, Jakowitsch J, Alimohammadi A, Hobohm L, Mangold A, Bergmeister H, Sibilia M, Wagner EF, Mayer E, Klepetko W, Hoelzenbein TJ, Preissner KT, Lang IM: Defective angiogenesis delays thrombus resolution: a potential pathogenetic mechanism underlying chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 34(4):810-819 (2014). doi: 10.1161/ATVBAHA.113.302991. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24526692; PMCID: PMC4728746
- [83] Chan, A.L, Juarez, M.M, Shelton, D.K: Novel computed tomographic chest metrics to detect pulmonary hypertension. *BMC Med Imaging* **11**, 7 (2011) <https://doi.org/10.1186/1471-2342-11-7>
- [84] Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, Ogo T, Tapson VF, Ghofrani HA, Jenkins DP: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 24;53(1):1801915 (2019). doi: 10.1183/13993003.01915-2018. PMID: 30545969; PMCID: PMC6351341
- [85] Simonneau G, Montani D, Celermajer D, Denton C, Gatzoulis M, Krowka M, Williams P, Souza R: *European Respiratory Journal* 53: 1801913 (2019). DOI: 10.1183/13993003.01913 (2018)
- [86] Van Kan C, Van der Plas M, Reesink H, Van Steenwijk, R, Kloek, J, Tepaske, R, Bonta, P, Bresser P: Hemodynamic and ventilatory responses during exercise in chronic thromboembolic disease,“ *J Thorac Cardiovasc Surg*, p. 152: 763–771 (2016)
- [87] Park SY, Lee SM, Shin JW, Choi BW, Kim H, Lee JS, Lee SD, Park SS, Moon HS, Park YB: Epidemiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Korea: results from the Korean registry. *Korean J Intern Med*. 31(2):305-12 (2016). doi: 10.3904/kjim.2014.122. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26689916; PMCID: PMC4773708
- [88] Brenot P, Jaïs X, Taniguchi Y, Garcia Alonso C, Gerardin B, Mussot S, Mercier O, Fabre D, Parent F, Jevnikar M, Montani D, Savale L, Sitbon O, Fadel E, Humbert M, Simonneau G: French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 18;53(5):1802095 (2019). doi: 10.1183/13993003.02095-2018. PMID: 31023842; PMCID: PMC6853610
- [89] Kawakami T, Ogawa A, Miyaji K, Mizoguchi H, Shimokawahara H, Naito T, Oka T, Yunoki K, Munemasa M, Matsubara H: Novel Angiographic Classification of Each Vascular Lesion in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Based on Selective Angiogram and Results of Balloon Pulmonary Angioplasty. *Circ Cardiovasc Interv*.9(10):e003318 (2016). doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003318. PMID: 27729418
- [90] Rosovsky R, Chang Y, Rosenfield K, Channick R, Jaff MR, Weinberg I, Sundt T, Witkin A, Rodriguez-Lopez J, Parry BA, Harshbarger S, Hariharan P, Kabrhel C: Changes in treatment and outcomes after creation of a pulmonary embolism response team (PERT), a 10-year

- analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 47(1):31-40 (2019). doi: 10.1007/s11239-018-1737-8. Erratum in: *J Thromb Thrombolysis*. 2018 Nov 30;; PMID: 30242551
- [91] Howard L, Barden S, Condliffe R, Connolly V, Davies C, Donaldson J, Everett B, Free C, Horner D, Hunter L, Kaler J, Nelson-Piercy C, O`Dowd E, Patel R, Preston W, Sheares K, Tait C: British Thoracic Society guideline for the initial outpatient management of pulmonary embolism (PE),“ *Thorax*, p. 73: ii1–29 (2018)
- [92] Barnes GD, Kabrhel C, Courtney DM, Naydenov S, Wood T, Rosovsky R, Rosenfield K, Giri J: National PERT Consortium Research Committee. Diversity in the Pulmonary Embolism Response Team Model: An Organizational Survey of the National PERT Consortium Members. *Chest*. 150(6):1414-1417 (2016). doi: 10.1016/j.chest.2016.09.034. PMID: 27938758
- [93] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, Huisman M, King CS, Morris TA, Sood N, Stevens SM, Vintch JRE, Wells P, Woller SC, Moores L: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*.149(2):315-352 (2016). doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026. Epub 2016 Jan 7. Erratum in: *Chest*. 2016 Oct;150(4):988. PMID: 26867832
- [94] GUSTO investigators: An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators, *N Engl J Med*, pp.. 673–82 (1993)
- [95] Ludwig K, Graf von der Schulenburg J and Greiner W: German Value Set for the EQ-5D-5L,“ *Pharmacoeconomics*, pp. 663-674 (2018)
- [96] Piazza G., Hohlfelder B., Jaff M.R., Ouriel K., Engelhardt T.C., Sterling K.M., Jones N.J., Gurley J.C., Bhatheja R., Kennedy R.J. and SEATTLE II Investigators: A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmo. *JACC Cardiovasc. Interv.* 8:1382–1392 (2015). doi: 10.1016/j.jcin.2015.04.020
- [97] Tapson VF, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J, Maholic RL, Ross CB, Natarajan K, Fong P, Greenspon L, Tamaddon H, Piracha AR, Engelhardt T, Katopodis J, Marques V, Sharp ASP, Piazza G, Goldhaber SZ: A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. *JACC Cardiovasc Interv.*23;11(14):1401-1410 (2018). doi: 10.1016/j.jcin.2018.04.008. PMID: 30025734
- [98] „Cath Lab Digest "EkoSonic Endovascular System receives FDA Clearance for the Treatment of Pulmonary Embolism in the USA“ (2015). [Online]. Available: <http://www.cathlabdigest.com/EkoSonic%C2%>. [Zugriff am 05 2022]
- [99] Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, Kumbhani DJ, Mukherjee D, Jaff MR, Giri J: Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA*.18;311(23):2414-21 (2014). doi: 10.1001/jama.2014.5990. PMID: 24938564

# Using a Fibrinolysis Delivery Catheter in Pulmonary Embolism Treatment for Measurement of Pulmonary Artery Hemodynamics

Abdelrahman Elhakim <sup>1,\*</sup> , Martin Knauth <sup>1</sup>, Mohamed Elhakim <sup>2</sup>, Ulrich Böhmer <sup>1</sup>, Johannes Patzelt <sup>1</sup>, and Peter Radke <sup>1</sup>



**Citation:** Elhakim, A.; Knauth, M.; Elhakim, M.; Böhmer, U.; Patzelt, J.; Radke, P. Using a Fibrinolysis Delivery Catheter in Pulmonary Embolism Treatment for Measurement of Pulmonary Artery Hemodynamics. *Adv. Respir. Med.* **2022**, *90*, 483–499. <https://doi.org/10.3390/arm90060055>

Received: 7 October 2022

Accepted: 14 November 2022

Published: 23 November 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). 2747, Australia \*

Correspondence: aelhakim@schoen-klinik.de or ayelhakim1985@yahoo.com; Tel.: +491638542698

## Highlights:

### What are the main findings?

- This study demonstrated that ultrasound-facilitated catheter-directed fibrinolysis for the treatment of 45 patients with intermediate high-risk pulmonary embolism was associated with significant improvements in hemodynamics and low major bleeding events as demonstrated in previous trials (Ultima and Seattle II). However, this protocol used a lower dose and shorter duration of t-PA. The third arm of Optalyse PE-Trial used the same regime (6 mg/6 h/lung) for the treatment of 24 patients.
- It focuses on pulmonary artery hemodynamics as a primary precise surrogate marker for therapy effectiveness in addition to RV/LV ratio that was used in previous trials (Ultima and Seattle II), which has a bias of interobserver variability.

### What is the implication of the main finding?

- It assessed pulmonary artery hemodynamics for the first time by fibrinolysis delivery catheter, without additional need for a right heart catheterization. The results matched the right heart catheter results in EKOS and Heparin arm of Ultima trial, thereby confirming the validity of these diagnostic tools.
- It's a valid and precise diagnostic tool to assess therapy effectiveness and reduce additional procedure-related complications, hospital residency, and economics. It gives this therapy additional diagnostic potential. It stressed the importance of interdisciplinary teams in the management of PE and evaluated the quality of life of these patients. This protocol shortens ICU stay to 6 h.

**Abstract:** Background: Ultrasound-facilitated and catheter-directed low-dose fibrinolysis (EKOS) has shown favorable hemodynamic and safety outcomes in intermediate- to high-risk pulmonary embolism (PE) cases. Objectives: This prospective single-arm monocentric study assessed the effects of using a delivery catheter for fibrinolysis as a novel approach for acute intermediate- to high-risk patients on pulmonary artery hemodynamics PE. Methods: Forty-five patients (41 intermediate– high and 4 high risk) with computer tomography (CT)-confirmed PE underwent EKOS therapy. By protocol, a total of 6 mg of tissueplasminogen activator (t-PA) was administered over 6 h in the pulmonary artery (unilateral 6 mg or bilateral 12 mg). Unfractionated heparin was provided periprocedurally. The primary safety outcome was death, as

<sup>1</sup> Cardiology

Department, Schoen Hospital, 23730 Neustadt in Holstein, Germany, <sup>2</sup> Critical Care and Anesthesia, Nepean Hospital, Kingswood, Sydney, NSW

well as major and minor bleeding within 48 of procedure initiation and at 90 days. The primary effectiveness outcomes were: 1. to assess the difference in pulmonary artery pressure from baseline to 6 h post-treatment as a primary precise surrogate marker, and 2. to determine the echocardiographic RV/LV ratio from baseline to 48 h and at 90 days post-delivery. Results: Pulmonary artery pressure decreased by 15/6/10 mmHg ( $p < 0.001$ ).

The mean RV/LV ratio decreased from  $1.2 \pm 0.85$  at baseline to  $0.85 \pm 0.12$  at 48 and to  $0.76 \pm 0.13$  at

90 days ( $p < 0.001$ ). Five patients (11%) died within 90 days of therapy. Conclusions and Highlights:

Pulmonary artery hemodynamics were assessed using a delivery catheter for fibrinolysis, which is reproducible for identifying PE at risk of adverse outcomes. The results matched the right heart

catheter results in EKOS and Heparin arm of Ultima trial, thereby confirming the validity of this potential diagnostic tool to assess therapy effectiveness and thereby reduce additional procedure-related complications, hospital residency, and economics. These results stress the importance of having an interdisciplinary team involved in the management of PE to evaluate the quality of life of these patients and this protocol shortens ICU admission to 6 h.

**Keywords:** intermediate- to high-risk thrombotic pulmonary embolism; ultrasound-facilitated; catheter-directed; low-dose fibrinolysis; pulmonary embolism hemodynamics; pulmonary artery pressure; cohort study

---

## 1. Introduction

Pulmonary embolism (PE) is the third most common cardiovascular cause of death, after myocardial infarction and stroke. The annual incidence is increasing (in Germany from 85/100,000 cases in 2005 to 109/100,000 cases in 2015) [1]. Computer tomography pulmonary angiography (CTPA) is the gold standard for diagnosing PE. However, it has diagnostic limitations, as several pulmonary vessel diseases (congenital pulmonary artery branch stenosis, large-vessel pulmonary artery vasculitis, chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), and pulmonary artery sarcoma (PAS)) mimic PE and are characterized by multiple filling defects in pulmonary circulation. Therefore, supplemental advanced imaging (Magnetic resonance angiography (MRA), positron emission tomography (PET), and endobronchial ultrasound (EBUS)) and even biopsy may be required to establish a diagnosis [2].

Risk stratification to identify intermediate- and high-risk PE is of paramount significance due to the increased mortality of up to 30% in these groups, according to the European Society of Cardiology—Guideline 2019 [3]. An aggressive

interventional therapy administered as early as possible rather than anticoagulation alone might improve the hemodynamic and clinical outcomes (Figure 1).

The advanced treatment options used for PE vary by institution, medical specialty, and operator experience [4]. Additionally, variations or ambiguity in treatment recommendations in clinical guidelines published by societies such as the ESC [3], American Heart Association (AHA) [5], and the American College of Chest Physicians (ACCP) [4,6] and/or the lack of robust clinical trials make advanced treatment decisions challenging.

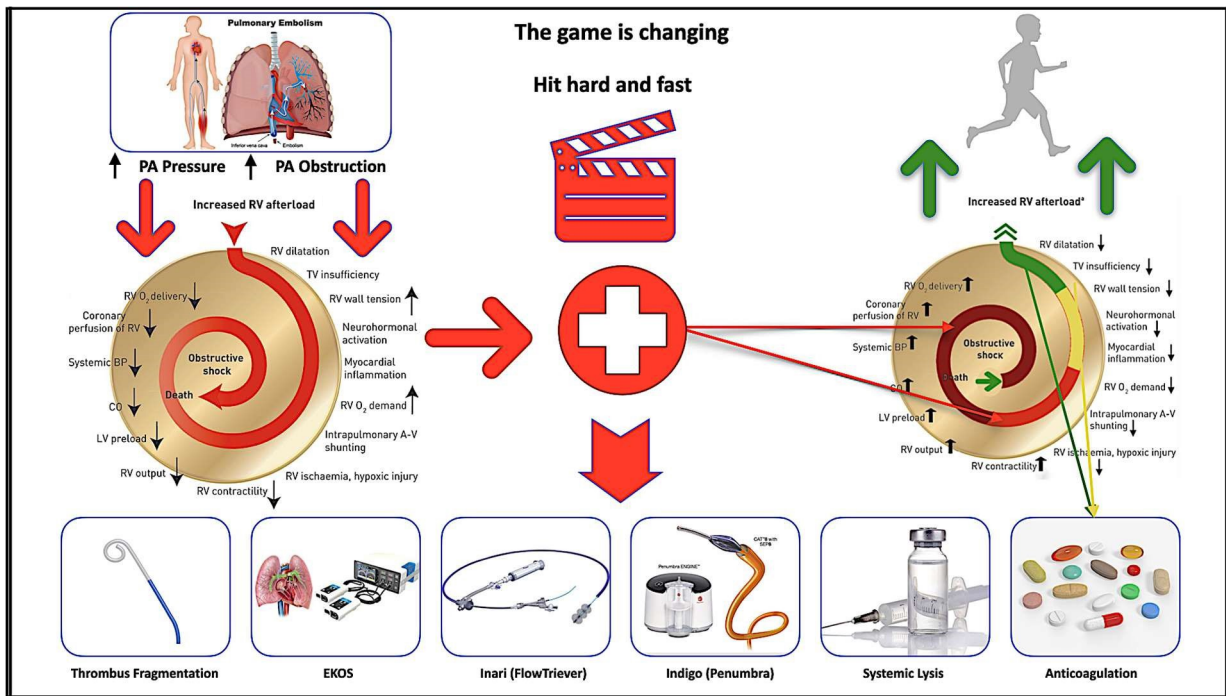
Treatment modalities of thrombotic pulmonary embolism include anticoagulation, intravenous or catheter-directed thrombolytic therapy, catheter-directed mechanical thrombectomy, and surgical embolectomy.

Due to its favorable hemodynamic results in comparison to anticoagulation alone and superior safety outcomes compared to systemic fibrinolysis, the use of ultrasound-facilitated and catheter-directed low-dose fibrinolysis (EkoSonic Endovascular System, Boston Scientific, Marlborough (EKOS)) could be a reasonable treatment modality in intermediate- and high-risk pulmonary embolism. The results of improvement in hemodynamic effects and favorable safety have been shown in Ultima study [7]. EKOS therapy is FDA-approved for the treatment of acute PE [6].

In Vitro investigation ultrasound separates fibrin strands, enhancing the penetration of the thrombolytic agent into the emboli [8]. In this study, low-dose fibrinolysis was administered locally with substantially lower doses to reduce bleeding complications while at the same time achieving a measurable early reduction in pulmonary artery pressure.

These effects might result in a reduction in future events (i.e., recurrent PE).

This article discusses a prospective single-arm monocentric cohort study conducted to evaluate the hemodynamic effect of EKOS using a delivery catheter for fibrinolysis for the first time as a new approach for measuring pulmonary artery pressure for acute pulmonary embolism. This can improve our understanding of invasive and noninvasive hemodynamic measurements as well as outline the safety outcomes of EKOS therapy and the possibility to combine these data with other interventional modalities, thus influencing current practice and guidelines.



**Figure 1.** Central illustration demonstrating pulmonary embolism process. Shown is the mechanism of hemodynamic collapse and death in acute pulmonary embolism cases and how each risk group is treated (Braun = high risk; red = intermediate–high risk; yellow = intermediate–low risk; green = low risk) (modified from Konstantinidis et al. and ESC-Guideline 2019 with permission). PA = Pulmonary artery; A-V = arteriovenous; BP = blood pressure; CO = cardiac output; LV = left ventricular; O<sub>2</sub> = oxygen; RV = right ventricular; TV = tricuspid valve; Braun = high risk; red = intermediate–high risk; yellow = intermediate–low risk; green = low risk of PE.

## 2. Methods

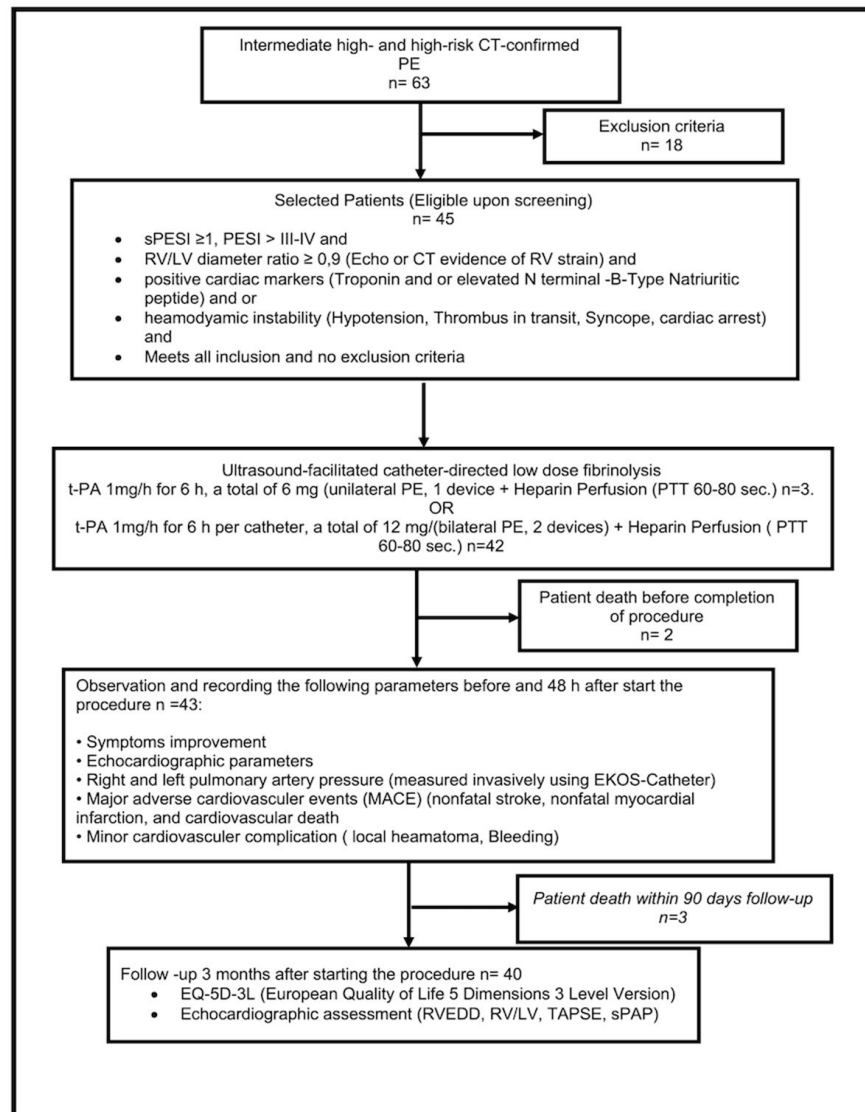
### 2.1. Study Design

From August 2020 to April 2022, we screened 63 hospitalized patients with acute high-risk and intermediate- to high-risk PE ( $n = 18$  (29), with screening failures due to life expectancy  $< 3$  months ( $n = 2$ ), increased risk of bleeding ( $n = 11$ ), patient not giving consent ( $n = 4$ ), and pregnancy ( $n = 1$ )), and enrolled 45 in this prospective single-arm study of ultrasound-facilitated and catheter-directed lowdose fibrinolysis (Figure 2). The study patients were recruited from Schoen Hospital Neustadt in Holstein, Germany.

This work was approved by the institutional review board at Luebeck University with approval reference number 21–172, and written informed consent was obtained for every patient.

This study was designed and conducted by an experienced cardiologist at Schoen Hospital Neustadt in Holstein, Germany. Executive colleagues established the

sample size and data analysis plan and participated in the statistical analysis in cooperation with the Institute of Medical Biometry and Statistics at Luebeck University in Germany.



**Figure 2.** Study flow chart through each stage of the study. Overall, sixty-three patients were screened for eligibility. Forty-five patients were eligible for enrollment. Two patients died before completion of therapy and three patients died within 90 days.

## 2.2. Sample Size Calculation

The Ultima study [7] reported improvements in systolic ( $12.3 \pm 10.0$  mm Hg), diastolic ( $3.2 \pm 7.8$  mm Hg), and mean ( $5.7 \pm 7.6$  mm Hg) values. With a significance level of 5% and power of 80%, the smallest difference (diastolic) requires 39 analyzable patients “<https://rpact.shinyapps.io/public> (accessed on 6 August 2020)”. Thus, least 40 should be included. The sample size was

calculated for a one-sample *t*-test (one-sided):  $H_0\mu = 0$ ;  $H_1$ : effect = 3.2; standard deviation = 7.8; power: 80%.

### 2.3. Statistics

The results for continuous variables were compared with baseline using a paired *t* test or Wilcoxon signed rank test. For two-group comparisons, a two-sample *t* test or Wilcoxon rank sum test was used for continuous data, and the Fisher exact test was used for binary data. All reported *p* values were two-sided, and a *p* value < 0.05 was considered statistically significant. An intercept-only mixed model repeated-measures analysis was conducted, changing the RV/LV diameter ratio, and TAPSE and systolic pulmonary artery pressure were measured indirectly in the echocardiography as the dependent variable. The results were adjusted for the logarithm of NT-Pro-BNP at baseline; *p* values were not adjusted for the multiplicity of comparisons between different points in time, as there were just two or three time points. To compare all measurement times simultaneously, ANOVA or the Friedman Test with multiple post hoc comparisons was performed. To assess the statistical significance of single comparisons, *p*-values with the Bonferroni–Holm correction were used. All statistics were determined using jamovi version 1.6 statistical software retrieved from “<https://www.jamovi.org> (accessed on 26 May 2022)”.

All statistical calculations were performed using the statistical software package SPSS (Version 28).

### 2.4. Study Population

Patients were eligible to participate if they had the following:

- An intermediate–high risk of PE (Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI)  $\geq 1$ , RV strain, positive cardiac markers);
- High risk of PE (with systemic arterial hypotension, cardiogenic shock, or resuscitated);
- Intermediate–low risk of PE with deterioration of symptoms or hemodynamics (systemic arterial hypotension, cardiogenic shock, oxygen Saturation < 90%, heart rate > 100/min, and breathing frequency > 20/min).

Exclusion criteria were as follows:

- Ischemic stroke within three months;
- Active intracranial or intraspinal disease within 6 months;
- Major surgery within 7 days;
- Recent active bleeding from a major organ; • Platelets < 50,000/mL;
- Pregnancy.

## 2.5. Anticoagulation

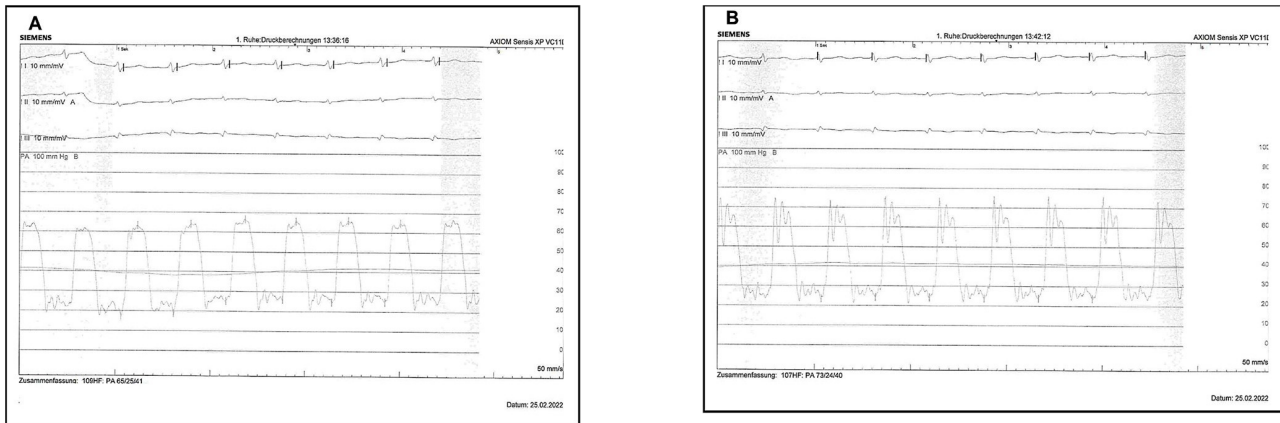
Anticoagulation was initiated with full-dose intravenous unfractionated heparin with a target-activated partial thromboplastin time (PTT) of 60 to 80 s. After completion of the procedure, all subjects received full anticoagulation. The drug, dose, frequency, and duration of anticoagulation were selected by the attending physician and according to the patient's comorbidity.

## 2.6. Ultrasound-Facilitated and Catheter-Directed Low-Dose Fibrinolysis

The EkoSonic Endovascular System (EKOS, Boston Scientific, Marlborough) comprises three components: the Intelligent Drug Delivery Catheter, a removable MicroSonic device, and a reusable Eko-Sonic control unit. The procedure was performed by an experienced operator from interventional cardiology.

Venous access was obtained via the common femoral route. After catheter placement and before the activation of the ultrasound and infusion of fibrinolytic therapy, baseline right and left pulmonary artery pressures were transduced through the catheters (Figure 3). Because the catheters were placed in or adjacent to the PE, the fibrinolytic agent was delivered directly to the thrombus. The fixed-dose regimen of tissue-plasminogen activator (tPA) was 6 mg at 1 mg/h with saline coolant at 35 mL/h for unilateral PE (one drug delivery device was placed) and 12 mg at 1 mg/h with saline coolant at 35 mL/h for bilateral PEs (two drug delivery devices were placed). The fibrinolytic agent was infused under pressure using a perfusion pump, and a continuous infusion of t-PA was administered in each catheter for 6 h. No adjunctive interventional techniques to assist thrombus removal or dissolution were permitted. During the procedure, intravenous

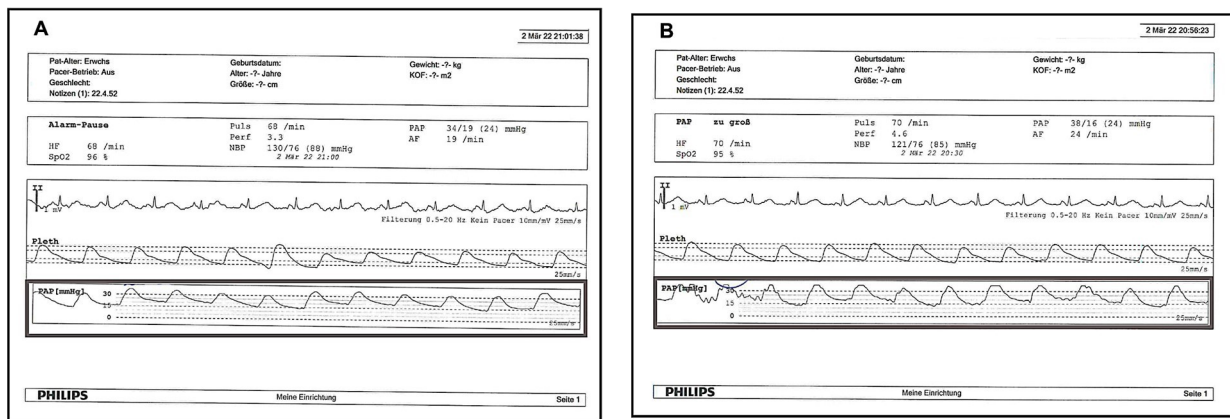
unfractionated heparin was continued according to the target PTT of 60 to 80 s.



**Figure 3.** Right (A) and left (B) invasive measurement of pulmonary artery pressure before initiation of therapy.

## 2.7. Follow-Up

See Figure 4 and S2; the sheath was removed 4 h after termination of EKOS therapy, the access site was manually compressed for at least 10 min, and the compressing band was left for about 6 h. Full therapeutic anticoagulation was continued.



**Figure 4.** Right (A) and Left (B) invasive pulmonary artery pressure measurement 6 h after initiation of therapy at ICU.

Follow-up transthoracic echocardiography was performed within 48 h after initiation of the procedure to evaluate the changes in the RV/LV diameter, ratio, and RV function using tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and to estimate pulmonary artery systolic pressure noninvasively. Improvement in symptoms and hemodynamic assessment were recorded and analyzed by experienced cardiologists. Bleeding

complications and safety outcomes were assessed up to 48 h after the procedure.

Patients were scheduled for a 90-day follow-up clinical visit; the repeated echocardiography and assessment of the outcomes are detailed below.

### 3. Results

#### 3.1. Outcomes

1. The primary efficacy was the mean difference in the right and left pulmonary artery pressures measured invasively using the fibrinolysis delivery catheter at baseline to 6 h after initiation of therapy in the intensive care unit.
2. A secondary efficacy outcome was the difference in RV/LV diameter ratio, right ventricular function, and pulmonary artery systolic (measured noninvasively) from baseline to 48 h after the initiation of the procedure and at 90 days.
3. The primary safety outcome was death, as well as major and minor bleeding within 48 h of the initiation of the procedure. Bleeding events were classified by the GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries) bleeding criteria [9]. Severe or life-threatening bleeding was defined as either intracranial hemorrhage or bleeding that caused hemodynamic compromise and required intervention. Moderate bleeding required a blood transfusion without resulting in hemodynamic compromise. Mild bleeding did not meet criteria for either severe/life-threatening or moderate bleeding. In addition, we assessed all-cause mortality at hospital discharge and through 90 days, the symptomatic recurrent PE up to 90 days after the initiation of the procedure, and procedural complications. Mortality was further classified as related to cancer, PE, stroke, or other causes.
4. The secondary safety outcome evaluated quality of life assessment using the German version of the EQ-5D-3L questionnaire [10].

### 3.2. Baseline Demographics and Clinical Characteristics

The mean age was  $66.7 \pm 14.7$  years (Table 1). The mean body mass index ( $29 \pm 6.8$  kg/m<sup>2</sup>) was consistent with an obese patient population. Common risk factors for PE included obesity (73%), hypertension(41%), immobility within 90 days of PE diagnosis(17%), chronic lung disease (20%), presence of deep vein thrombosis (DVT) (48%), chronic renal disease (11%), previous history of stroke (11%), present history of active cancer (22%), and hyperlipidemia (13%).

**Table 1.** Baseline Demographics and Clinical Characteristics.

|                                   |                       |   |      |
|-----------------------------------|-----------------------|---|------|
| Age                               | 66.8                  | ± | 14.7 |
| Height in cm                      | 173.8                 | ± | 9.7  |
| Weight in Kg                      | 88.5                  | ± | 21.3 |
| Body mass index kg/m <sup>2</sup> | 29.0                  | ± | 6.8  |
| Female                            | 23 (51.1)             |   |      |
| Ethnicity/race                    | 45 (100)<br>Caucasian |   |      |
| Comorbid conditions               |                       |   |      |
| Hypertension                      | 18 (41)               |   |      |
| Diabetes Mellitus                 | 2 (4.4)               |   |      |
| Smoking                           | 3 (6.7)               |   |      |
| Obesity                           | 32 (73)               |   |      |
| Immobility                        | 7 (16)                |   |      |
| Surgery                           | 2 (4.4)               |   |      |
| Previous TVT                      | 2 (4.4)               |   |      |

|  |          |
|--|----------|
| Previous PE                              | 1 (2.2)  |
| Atherosclerotic cardiovascular disease   | 3 (6.7)  |
| Family history of venous thromboembolism | 3 (6.7)  |
| Stroke                                   | 5 (11)   |
| Active cancer                            | 10 (22)  |
| Chronic pulmonary disease                | 9 (20)   |
| Renal insufficiency (GFR < 90 mL/min)    | 5 (11.1) |
| Hyperlipidaemia                          | 6 (13.3) |
| Rheumatic disease                        | 4 (8.8)  |
| Estrogen use                             | 2 (4.4)  |
| Congenital Blood disease                 | 1 (2.2)  |

Values are mean  $\pm$  SD or *n* (%).

### 3.3. Baseline Characteristics of Pulmonary Embolism

All patients had symptomatic PEs (Table 2). The duration of PE symptoms was within 14 days. The diagnosis was established using contrast CTThorax with contrast. Intermediate and high-risk PE and high-risk PE were observed in 40 (88) and 5 (11) patients, respectively.

**Table 2.** Characteristics of PE.

| Clinical presentation of PE          |          |
|--------------------------------------|----------|
| Dyspnoea II                          | 1 (2.2)  |
| Dyspnoea III                         | 24 (55)  |
| Dyspnoea IV                          | 8 (18)   |
| Chest pain                           | 1 (2.2)  |
| Cardiopulmonary resuscitation        | 3 (6.7)  |
| Syncope                              | 3 (6.7)  |
| Shock                                | 5 (11)   |
| Palpitation                          | 7 (16)   |
| Dizziness                            | 2 (5)    |
| Cough                                | 1 (2.2)  |
| Duration of symptoms/ days (maximum) | <14 days |
| PE risk stratification               |          |
| High risk                            | 5 (11)   |
| Intermediate high risk               | 40 (88)  |

|   |  |
|---|--|
| Diagnosed TVT                                       | 22 (48), right 11 (24), left 11 (24)           |
| Oxygen saturation                                   | 88.8 ± 7.7                                     |
| Breathing frequency                                 | 21.2 ± 5                                       |
| Heart frequency before therapy                      | 97.3 ± 17.3                                    |
| Heart frequency after therapy                       | 81.2 ± 7.1 (mean difference 16)                |
| Blood pressure/ mmHg                                |  |
| Systole   | 137.6 ± 25.2                                   |
| Diastole  | 82.4 ± 16.6                                    |
| Computer tomography-PE                              |  |
| Unilateral  |  |
| Right   | 3 (6.7)  |
| Left  | 1 (2.2)  |
| Bilateral   | 41 (91.1)                                      |
| ECG   |  |
| Atrial fibrillation                                 | 7 (15.6)                                       |
| Sinus rhythm  | 20 (44)  |
| Sinus tachycardia                                   | 16 (36)  |
| Atrial flutter                                      | 2 (4.4)  |
| Right bundle branch block                           | 2 (4.4)  |
| Laboratory Parameters                               |  |
| Troponin, ng/mL                                     | 504  |
| <i>n</i> terminal-B-Type Natriuretic peptide, pg/ml | 4451   |
| Lactate   | 2.6 ± 2.1                                      |
| Hemoglobin in g/dl before                           | 12.9 ± 2.2                                     |
| Hemoglobin in g/dl after Therapy                    | 11.2 ± 2.1 (mean difference 1.72, (1.27–2.17)) |

Values are mean ± SD or *n* (%).

### 3.4. Procedural Characteristics

The mean total dose of t-PA was 6 or 12 mg (Table 3). All (100%) 86 devices were successfully placed. Right femoral venous access was the most frequently used for device placement (91%). Ultrasound guidance was used in 7% of vascular access procedures for catheter placement. Bilateral devices were placed in 91% of patients. Bilateral catheters were placed through a double-access site in every patient to treat bilateral PE.

**Table 3.** Procedural characteristics.

|                             |          |
|-----------------------------|----------|
| Successful Device Placement | 86 (100) |
|-----------------------------|----------|

| No. of devices per patient              |                 |
|---|-----------------|
| 1                                       | 4 (8.9)         |
| 2                                       | 41 (91.1)       |
| Access site                             |                 |
| Right femoral vein                      | 41 (91.1)       |
| Left femoral vein                       | 4 (8.9)         |
| Completed infusion of t-PA              | 43 (95.5)       |
| Duration of investigation/Minute        | 9 (3–35)        |
| Radiation dosage in cGY/cm <sup>2</sup> | 1405 (305–3916) |

Values are mean ± SD or *n* (%).

Two patients did not have follow-up invasive pulmonary artery and echocardiography measurements performed within the 48 h window due to death. One patient with high-risk PE died at the initiation of therapy with a baseline hemoglobin level of 6 mg/dl and severe comorbidity and short time of pulseless electrical activity. A second patient experiencing high-risk PE died due to retroperitoneal bleeding and septic shock four hours after the initiation of therapy.

Three patients with colon cancer, septic shock, and recurrent ischemic stroke died within 90 days. We estimated that at 6 h after the initiation of therapy (Table 4) there would be at least a decrease in the right systolic, diastolic and mean pulmonary artery pressures, from 43, 19, and 28 mmHg at baseline to 27, 13, and 18 mmHg, with mean differences of 16, 6, and 9.8, respectively, and a decrease in left systolic, diastolic and mean pulmonary artery pressures from 44, 21, and 29 mmHg at baseline to 29, 14, and 20 mmHg, with mean differences of 15, 6, and 9.6 mmHg, respectively (Table 4A; Figures 5, S1 and S2).

**Table 4.** Primary pulmonary artery pressure efficacy outcome.

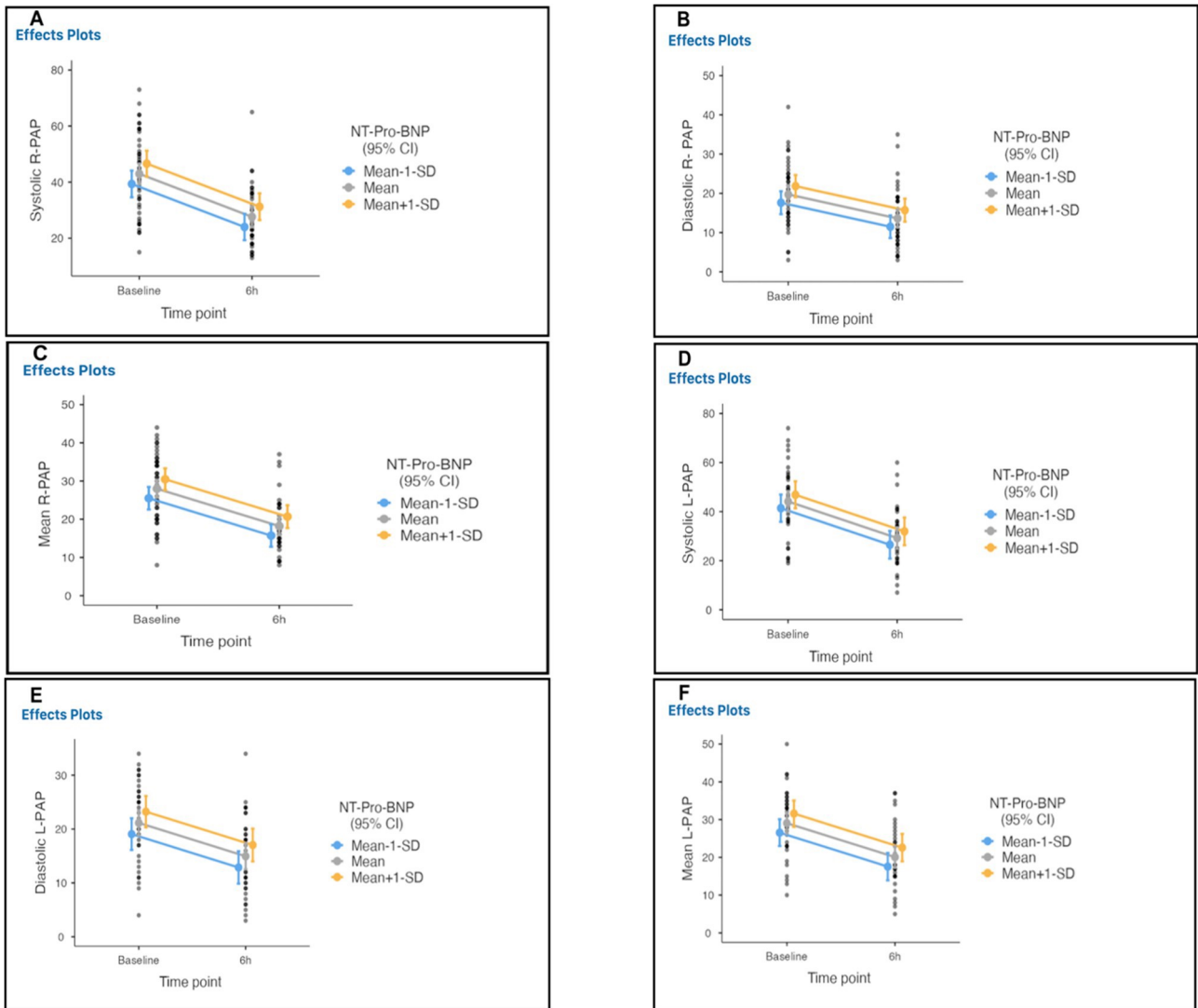
| PA/mmHg        | Outcome           |               |  |                            |
|----------------|-------------------|---------------|--|----------------------------|
|                | Baseline          | 6 h           |  | Mean Difference            |
| Right systole  | 43.38 ± 14.6<br>6 | 27.62 ± 10.31 |  | 15.76 ± 14 (11.26–20.26)   |
| Right diastole | 19.45 ± 7.98      | 13.45 ± 7.27  |  | 6.0 ± 8.1 (3.2–8.80)       |
| Right mean     | 27.90 ± 9.05      | 18.10 ± 6.92  |  | 9.8 ± 9.9 (6.71–12.91)     |
| Left systole   | 44.89 ± 14.3<br>1 | 29.49 ± 12.03 |  | 15.40 ± 14.4 (10.45–20.35) |
| Left diastole  | 21.44 ± 7.28      | 14.97 ± 7.35  |  | 6.47 ± 9.3 (3.22–9.72)     |
| Left mean      | 29.91 ± 8.53      | 20.32 ± 8.46  |  | 9.59 ± 9.4 (6.28–12.90)    |

Values are mean ± SD, mmHg, median and quartiles. All *p* values < 0.0001. Patients with complete pulmonary artery measurements *n* = 43; PA = Pulmonary artery.

The mean RV/LV decreased from 1.2 at baseline to 0.85 at 48 h, and to 0.76 at 90-day follow-up, with a mean difference of 0.48 (*p* < 0.001) (Table 5; Figure 6). The RV diameter decreased from 43 mm at baseline to 35 mm within 48 h, with a mean difference of 8.40, and to 32 at 90-day follow-up with a mean difference of 11.46, a recovery of RV systolic function using TAPSE from 17.9 mm at baseline to 21 within 48 h and to 22 mm at 90-day follow-up.

Procedural success was achieved in 100% of cases (Table 6). The mean improvement of symptoms was 79 % at 90 days follow-up questionnaire, with mean quality of life 97% using the EQ-5D-3L questionnaire (100 = the best health you can imagine and 0 the worst health you can imagine).

Four moderate bleeding events occurred with discharge after intervention without any residuals (Table 7). It is difficult to infer the bleeding cause as either due to low-dose fibrinolysis or due to anticoagulation therapy, as the bleeding events occurred at the second day post-EKOS therapy in two patients and in the other two patients due to complications at the access site.

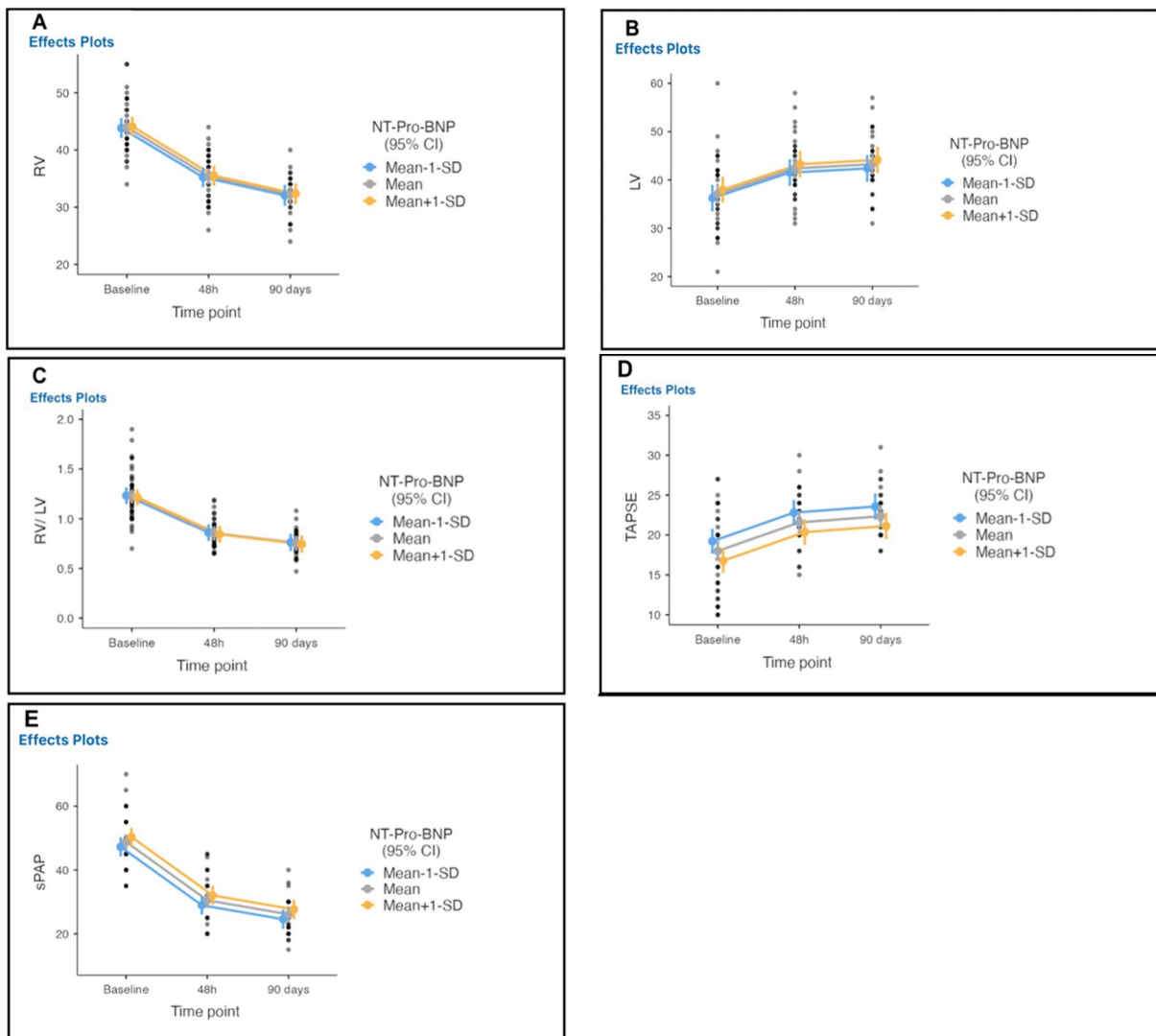


**Figure 5.** Invasive measurement of pulmonary artery pressure from baseline to 6 h after therapy initiation in all treated patients. Right systolic (A), diastolic (B), mean (C), left systolic (D), diastolic (E), and mean (F) pulmonary artery pressures significantly decreased from baseline to 6 h after therapy initiation in all treated patients.

**Table 5.** Primary echocardiography efficacy outcome.

| Echocardiography | Baseline |      | 48 h    |      | Difference from the Baseline |             | 90 Days |      | Difference from 48 h |             |
|------------------|----------|------|---------|------|------------------------------|-------------|---------|------|----------------------|-------------|
|                  | Mean     | SD   | Mean    | SD   | Mean                         | SD          | Mean    | SD   | Mean                 | SD          |
| RVEDD, mm        | 43.49 ±  | 4.44 | 35.1 ±  | 4.1  | 8.4                          |             | 32 ±    | 3.3  | 3.1                  |             |
| LVEDD, mm        | 37.13 ±  | 7.14 | 42.38 ± | 5.99 | -5                           |             | 43.26 ± | 5.67 | -6                   |             |
| RV/LV ratio      | 1.24 ±   | 0.28 | 0.85 ±  | 0.12 | 0.38                         | (0.27–0.50) | 0.76 ±  | 0.13 | 0.48                 | (0.37–0.59) |
| TAPSE, mm        | 17.8 ±   | 5.2  | 21.4 ±  | 3.2  | -3.6                         |             | 22.3 ±  | 2.9  | -0.9                 |             |
| SPAP, mmHg       | 49 ±     | 7.8  | 30.1 ±  | 7.2  | 19                           |             | 26 ±    | 5.4  | 4                    |             |

Values are mean ± SD. All *p* values < 0.0001. Patients with complete echocardiography measurements at 48 h *n* = 43, and at 90 days *n* = 40, SPAP = systolic pulmonary artery measurement; RV/LV = right ventricle-to-left ventricle.



**Figure 6.** Echocardiographic parameters measured from baseline to 48 h and 90 days after therapy initiation. **(A)** RV diameter decreased, **(B)** LV diameter increase, **(C)** RV/LV ratio decrease, **(D)** improvement of TAPSE, and **(E)** noninvasively measured pulmonary artery pressure decreased significantly from baseline to 48 h and at 90 days follow-up after therapy initiation.

**Table 6.** Safety outcomes ( $n = 39$  (%)).

|   |                  |
|---|------------------|
| Length of Stay/Days   | 6 (1–17)         |
| In-hospital death,  | 3 (6.7)          |
| 90-day mortality,   | 5 (11)           |
| Serious and severe adverse events potentially related to device     | 0                |
| Serious and severe adverse events potentially related to t-PA,      | 1 (2.2)          |
| Major bleeding within 90 days                                       |                  |
| GUSTO moderate  | 4 (8.8)          |
| GUSTO severe  | 1 (2.2)          |
| Intracranial hemorrhage   | 0                |
| EQ-5D-3L, mean $\pm$ SD   | 0.97 $\pm$ 0.05  |
| Patient reported subjective clinical improvement; /%, mean $\pm$ SD | 78.71 $\pm$ 11.8 |
| No complication ( $n$ , %)  | 34 (75.6)        |

Values are mean  $\pm$  SD, *n* (%), median and quartiles.

**Table 7.** Summary of GUSTO moderate major bleeds.

| Bleeding Event             | Site of Bleed                                       | Transfused Blood Products | Hg b (mg/dL) Baseline-24 h | Outcome and Complications          |
|----------------------------|---|---------------------------|----------------------------|------------------------------------|
| Access site hematoma       | 4 (8.9)   |                           | 11.6–11.3                  | Recovered                          |
|                            |   |                           | 12.8–10.1                  | Recovered                          |
|                            |   |                           | 18.7–15.2                  | Recovered                          |
|                            |   |                           | 17.6–14.1                  | Recovered                          |
| Access site pseudoaneurysm | 3 (6.7)   |                           | 14–11.4                    | Thrombin injection                 |
|                            |   |                           | 13.4–12.5                  | Recovered                          |
|                            |   |                           | 15–13                      | Recovered                          |
| Access site bleeding       | 1 (2.2) Retroperitoneal                             | 2-U PRBCs                 | 15.5–6.3                   | Died of PE, comorbidity, and Shock |
| Mucosal bleeding           | 1 (2.2), Unclear                                    | 2-U PRBCs                 | 7.5–6.8                    | Died of PE and comorbidity         |
|                            | 1 (2.2) Rectal hematoma                             |                           | 12.1–10.8                  | Rectal drainage, Recovered         |
| Left Hemothorax            | 1 (2.2) 2nd day after Lung resection, under Heparin | 1-U PRBCs                 | 11–8.7                     | Thorax drainage, Recovered         |
| Left Knee                  | 1 (2.2) Left Knee                                   |                           | 14–11.4                    | Knee Joint drainage, Recovered     |
| Anemia                     | 2 (4.4)   | 2-U PRBCs                 |                            | Recovered                          |

GUSTO—Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries; Hgb—hemoglobin; PRBC—packed red blood cell.

#### 4. Discussion

This study demonstrated that ultrasound-facilitated and catheter-directed fibrinolysis for the treatment of 45 patients with intermediate- to high-risk pulmonary embolism was associated with significant improvements in hemodynamics and few major bleeding events, as demonstrated in previous trials (Ultima and Seattle II). However, this protocol used lower doses and a shorter duration of t-PA treatment. The third arm of Optalyse PE-Trial used the same regime (6 mg/6 h/lung) for the treatment of 24 patients.

We focused on pulmonary artery hemodynamics as a primary precise surrogate marker for therapy effectiveness in addition to the RV/LV ratio

that is used in previous trials (Ultima and Seattle II), as the latter has a bias in terms of interobserver variability.

As the primary increase in pulmonary artery pressure influences secondary changes in the RV/LV diameter ratio, we used both parameters as surrogate markers for primary endpoints to assess the effectiveness of ultrasound-facilitated and catheter-directed low-dose fibrinolysis.

This study evaluates the first-time use of fibrinolysis delivery catheters as a diagnostic as well as a therapeutic tool to assess the safety and effectiveness of this therapy. This resulted in no episodes of intracranial hemorrhage. There was one GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries)-defined major bleeding event (2.2) and four GUSTO-defined moderate bleeding events (8.9). We observed a significant decrease in pulmonary arterial pressure by more than 30% at the end of the procedure using a fibrinolysis delivery catheter, and a significant 30% decrease in the echocardiographically assessed RV/LV diameter ratio over 48 h.

The goal of this therapy is to restore reperfusion, decrease pulmonary artery pressure, recover RV function, and induce increases in systemic perfusion, thereby improving symptoms and survival and preventing chronic thromboembolic pulmonary hypertension, which has its own comorbidities. In this study, we stress pulmonary artery pressure as a surrogate marker to predict and diagnose this disease early. However, if CTEPH occurs, early detection is essential for optimal outcomes. The diagnostic criteria of CTEPH are as follows:

- (1) Precapillary pulmonary hypertension (defined as a mean pulmonary arterial pressure (mPAP)  $\geq$  25 mmHg with a capillary pulmonary pressure  $\leq$  15 mmHg) assessed by right cardiac catheterization;
- (2) At least one segmental perfusion defect evident on ventilation scan / perfusion;
- (3) Signs of chronic thromboembolism on chest CT angiography or conventional pulmonary angiography (ring stenosis, chronic lesions, and/or complete occlusions) in patients receiving effective anticoagulation therapy for at least three months after a pulmonary

embolism episode [11]. A recent detected soluble suppression of tumorigenesis 2 (sST2) concentration is higher in CTEPH patients treated with balloon pulmonary angioplasty (BPA) with complications in the postprocedural period. Thus, it could be helpful as an additional noninvasive marker for complications and risk stratification in patients undergoing BPA [12].

In the European ULTIMA (Ultrasound Accelerated Thrombolysis of Pulmonary Embolism) trial of 59 patients with submassive PE, ultrasound-facilitated and catheter-directed low-dose fibrinolysis plus anticoagulation used a higher dose of t-PA (20 mg), demonstrated a 0% incidence of major bleeding, improved RV function with a 30% difference in the RV/LV ratio, and reduced pulmonary artery pressure (using right heart catheter) from baseline to 24 h to a greater extent than anticoagulation alone [7]. In the Seattle II trial, with a population of 149 patients with submassive or massive PE, a slightly higher dose of t-PA (24 mg) was used, resulting in a 10% major bleeding rate, absence of intracranial hemorrhage, a 42% reduction in RV/LV ratios, and a decrease in pulmonary arterial pressure by 29% from baseline to 48 h post-procedure (Table 8) [13].

**Table 8.** Summary of main differences in EKOS trials and current study.

| Study                             | Ultima Trial (2014)                                       | Seattle II Trial (2015)                                    | Optalysis Trial (2018)   | Current Study (2022)  |
|-----------------------------------|---|--|--|---|
| Number of Patient                 | <i>n</i> = 59<br>30 in USAT<br>29 Heparin                 | <i>n</i> = 149 single arm                                  | <i>n</i> = 101<br>Arm 1 <i>n</i> = 28<br>Arm 2 <i>n</i> = 27<br>Arm 3 <i>n</i> = 28<br>Arm 4 <i>n</i> = 18 | <i>n</i> = 45 single arm                                    |
| Duration of therapy               | 15 ± 1 h  | 24 h (unilateral) 12 h (bilateral)                         | 2–6 h  | 6 h   |
| t-PA total dosis in unilateral PE | 10 mg   | 24 mg  | 4–12 mg  | 6 mg  |
| t-PA total dosis In bilateral PE  | 20 mg   | 24 mg  | 8–24 mg  | 12 mg   |
| Safety:                           |   |  |  |   |
| Major bleeding                    | No major bleeding   | 10% major bleeding   | 4% major bleeding  | 2% major bleeding   |
| Intracranial hemorrhage           | No  | No   | 2 Cases  | No  |
| Effectiveness                     | Pulmonary artery pressure (s/d/m) by right heart catheter | Pulmonary artery systolic pressure by right heart catheter | No   | Pulmonary artery pressure (s/d/m) by drug delivery catheter |
|                                   | RV/LV ratio   | RV/LV ratio  | RV/LV ratio  | RV/LV ratio   |
|                                   | No  | Control CTPA   | Control CTPA   | No  |

---

The difference in the definitions of major bleeding in previous studies explains the variation in outcomes (0% in the ULTIMA study, 10% in the Seattle II study, and 2% in this study).

Our study used a lower dose of t-PA (6 mg/lung/6 h). This regime was used in the third arm of the OPTALYSE PE trial for 24 patients, demonstrating that treatment with ultrasound-facilitated catheterdirected low-dose fibrinolysis using a shorter delivery duration and lower dose of t-PA (4–12 mg of t-PA for 2.6 h) had similar efficacy and better safety outcomes compared to higher doses (one episode of ICH in the arm of 12 mg/lung/6 h and 4% overall risk of bleeding) [14].

In this study, as in the ULTIMA and Seattle studies, invasive hemodynamic measurements using fibrinolysis delivery catheter confirmed a significant reduction in pulmonary artery pressure and improvement of echocardiographic parameters after the completion of therapy. It is suggested that ultrasound-facilitated and catheterdirected fixed lower-dose fibrinolysis is similarly effective for reducing pulmonary artery pressure and improving echocardiographic parameters within 6 and 48 h, respectively, as compared to the higher-dose fibrinolysis used in the Ultima (20 mg t-PA) and Seattle (24 mg t-PA) studies.

In contrast to the ULTIMA and Seattle study protocols, the current study used EKOS fibrinolysis delivery catheter as a diagnostic tool to measure the pulmonary artery pressure invasively before and 6 h after the initiation of the procedure. The results matched the right heart catheter results in the EKOS and Heparin arm in the Ultima trial, thereby confirming the validity of this diagnostic tool to assess therapy effectiveness and to identify PE with risk of adverse outcomes.

The apparent reduction related complications of additional procedures, hospital residency, and economics gives this therapy additional diagnostic potential. Further, it stresses the importance of an interdisciplinary team in the management of PE.

On 21 May 2014, based on the data from Ultima, Seattle II, and PEITHO trials along with previous studies, the U.S. Food and Drug Administration approved the Eko-Sonic Endovascular System for the treatment of PE [6,15]. We thereby demonstrated that the early stabilization of hemodynamics within a short duration (6 h) with similar safety and effectiveness outcomes allowed early patient referral from the ICU to internal departments. We strongly recommend the routine measurement of invasive pulmonary artery pressure as an important surrogate marker in the evaluation of therapy effectiveness. However, the long-term benefits of early hemodynamic improvement after reperfusion treatment remain unclear.

The current ESC guidelines [4] recommend the use of systemic full-dose fibrinolysis in high-risk PE patients. However, its use even in the highest-risk patients has decreased over the past two decades due to fibrinolysis contraindication at the time of clinical presentation and the higher rate of intracranial hemorrhage as compared to anticoagulation therapy alone [15]. In an intermediate risk group, being the largest study of 30 to 50 mg dose systemic fibrinolysis, Tenecteplase reduced the risk of death or cardiovascular collapse by 56% in 1006 patients [16]. This benefit, however, was offset by a nearly five-fold increase in major bleeding risk and a ten-fold increased risk of hemorrhagic stroke. Meta-analyses of trials of systemic fibrinolysis for acute PE have demonstrated similar findings [17,18].

Our study expands the experience of ultrasound-facilitated and catheter-directed low-dose fibrinolysis in patients with intermediate–high and high-risk PE and demonstrates the potential of this technique, even in high-risk PE patients with moderate risk of bleeding. In the overall safe population, neither ICH nor the

recurrency of PE was observed. Deaths were observed for two patients early after therapy (high-risk PE, comorbidity, and one major bleeding event) as well as three patients by 90 days (advanced stage colon cancer, septic shock, and recurrent ischemic stroke). This study demonstrated that a lower dose and short duration of tPA treatment was associated with significant improvements in hemodynamics and few major bleeding events. Our study took into consideration the quality of life within 90 days using the German EQ5D-3L questionnaire. The OPTALYSE-PE trial demonstrated an improvement in functional performance, 6MWT, and quality of life from the interval of 1 month to 1 year after initial therapy [14]. Finally, strategies to reduce major and moderate bleeding related to the procedure should be taken into consideration, for example, ultrasound-assisted puncture.

#### Study Limitations and Strengths

The major limitation of this study was the lack of a control group. Therefore, we cannot comment on the effectiveness and safety of fibrinolysis using a delivery catheter as a diagnostic tool to evaluate hemodynamics compared with anticoagulation alone or with other interventional modalities. However, the Ultima trial reported significant improvements in hemodynamics using right heart catheterization, CT, and an echocardiographic parameter in the USCDT and Heparin group, unlike the anticoagulation one.

Another potential treatment is catheter-directed low-dose fibrinolysis therapy without the use of ultrasound to investigate and understand the impact of ultrasound facilitation, especially in chronic intermediate PE or in cancer patients, where the thrombus is more organized and fibrotic than in acute PE.

An important limitation was the lack of a right heart catheter in followup for estimation of pulmonary artery systolic pressure within 90 days, as was the lack of a randomized design to minimize bias. The population was racially and ethnically homogenous as a solely Caucasian population, with no other groups present.

In summary, this protocol used a lower dose and shorter duration of t-PA in 45 PE patients, demonstrating similar safety and effectiveness outcomes. It focused on pulmonary artery hemodynamic as a primary precise surrogate marker for therapy effectiveness assessed by fibrinolysis delivery catheter. It confirmed the validity of this diagnostic tool and stressed the importance of an interdisciplinary team in the management of PE.

## 5. Conclusions

Ultrasound-facilitated catheter-directed low-dose fibrinolysis does not result in intracranial hemorrhage, reduces pulmonary artery pressure, decreases the RV/LV diameter ratio, improves the RV function, relieves symptoms in acute intermediate high-risk PE, and improves quality of life. In addition to these therapeutic benefits, an EKOS fibrinolysis delivery catheter can be used as a valid diagnostic tool to assess therapy effectiveness by measuring pulmonary artery hemodynamics. Lower doses and short duration of therapy could further reduce the complication with similar efficacy outcome, thus improve health, economics outcomes and shortens ICU stay.

## 6. Clinical Perspectives

### 6.1. Competency in Medical Knowledge

This study demonstrated that ultrasound-facilitated catheter-directed fibrinolysis for the treatment of 45 patients with intermediate- to high-risk pulmonary embolism was associated with significant improvements in hemodynamics and few major bleeding events, as demonstrated in previous trials (Ultima and Seattle II). However, this protocol used lower doses and a shorter duration of t-PA treatment, which shortens ICU stay to 6 h. This study focuses on pulmonary artery hemodynamic measured by a fibrinolysis delivery catheter as a primary precise surrogate marker to ensure effectiveness, in addition to the RV/LV ratio that was used in previous trials (Ultima and Seattle II), which has a bias of interobserver variability. This is a valid and precise diagnostic tool that can be used to assess therapy effectiveness and identify PE cases at risk of adverse outcomes such as chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH),

which may cause significant morbidities, as well as reduce the related complications of additional procedures, hospital residency, and economics. This gives this therapy potential as an additional diagnostic. Our results stress the importance of an interdisciplinary team in management of PE, and the study evaluated the quality of life of the patients. This protocol shortens ICU stay to 6 h.

#### 6.2. Translational Outlook 1

Although ultrasounds separate fibrin strands, enhancing the penetration of the thrombolytic agent into the emboli through lowdose fibrinolysis applied locally to reduce the bleeding complication, reduce the dose of administration, and at the same time achieve a reduction in the pulmonary artery pressure, it is paramount to assess the efficacy and safety outcomes of this therapy with other interventional modalities in order to better understand the optimal use of this therapy for acute PE.

Ultrasound-guided puncture should be assessed to identify whether this tool influences major and minor adverse outcomes in PE or not.

#### 6.3. Translational Outlook 2

Pulmonary artery hemodynamic assessments using the EkoSonic Endovascular System fibrinolysis delivery catheter should be evaluated in a randomized trial investigating whether the treatment of high-risk PE favorably influences major adverse outcomes compared to standard therapy (anticoagulation alone). A HI-PEITHO study is underway [19].

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/arm90060055/s1>, Figure S1:

Pulmonary artery pressure measurement before therapy initiation;

Figure S2: Pulmonary artery pressure measurement 6h after therapy initiation at ICU.

Author Contributions: Conceptualization, A.E. and P.R.; methodology; A.E. and P.R.; software,

A.E., M.E.; validation, P.R. and J.P.; formal analysis, A.E.; investigation, A.E., P.R., U.B. and M.K.; writing—original draft preparation, A.E. and J.P.; writing—review and editing, A.E., M.E. and P.R.; visualization, A.E. and M.E.; supervision, P.R.; project administration, A.E. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: Study patients were recruited at Schoen Hospital Neustadt in Holstein, Germany. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board (or Ethics Committee) at Luebeck University (protocol code 21-172, 8.2020). All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Informed consent was obtained from all individual participants involved in the study.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study. Written informed consent was obtained from the patients to publish this paper.

Data Availability Statement: Study patients were recruited at Schoen Hospital Neustadt in Holstein, Germany and written informed consent was obtained for every patient. The study was designed and executed by an experienced cardiologist at Schoen Hospital Neustadt in Holstein in Germany; executive colleagues established the sample size and data analysis plan and participated in the statistical analysis in cooperation with the Institute of Medical Biometry and Statistics at Luebeck University in Germany. All data were archived safely in a safe dataset during this study. All data are available on request taking into consideration the policies of patient privacy.

Acknowledgments: This work was supported by my wife Aline

Wenner and my son Yousef. A big thanks is to Reinhard Vonthein (Luebeck University; Institute of Medical Biometrics and Statistics) for his efforts and patience during the statistical analysis.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The authors whose names are listed in this article certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with a financial or nonfinancial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

#### Abbreviations

|                     |  |
|---------------------|--|
| RVEDD               | Right ventricle end diastolic diameter   |
| LVEDD               | Left ventricle end diastolic diameter  |
| SPAP                | Systolic pulmonary artery pressure   |
| TAPSE               | Tricuspid annular plane systolic excursion   |
| ECG                 | An electrocardiogram   |
| AF                  | Atrial fibrillation  |
| RBBB                | Right bundle branch block  |
| CGY/cm <sup>2</sup> | The absorbed dose multiplied by the area irradiated, expressed in gray-centimeters squared |
| EQ-5D-3L            | European quality–five dimension–three level  |
| USCDT               | Ultrasound catheter-directed therapy   |

#### References

1. Hobohm, L.; Lankeit, M. Lungenembolie. *Pneumologie* **2021**, *75*, 800–818. [CrossRef] [PubMed]
2. Triantafyllidi, H.; Iordanidis, D.; Mpahara, A.; Mademli, M.; Birmpa, D.; Argentos, S.; Benas, D.; Trivilou, P.; Anagnostopoulos, K.; Mayer, E.; et al. Giant Pulmonary Artery Thrombotic Material, Due to Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension, Mimics Pulmonary Artery Sarcoma. *Medicina* **2021**, *57*, 992. [CrossRef] [PubMed]
3. Konstantinides, S.V.; Meyer, G.; Becat, C.; Bueno, H.; Geersing, G.J.; Harjola, V.-P.; Huisman, M.V.; Humbert, M.; Jennings, C.S.; Jiménez, D.; et al. 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*, 543–603. [CrossRef] [PubMed]
4. Barnes, G.D.; Kabrhel, C.; Courtney, D.M.; Naydenov, S.; Wood, T.; Rosovsky, R.; Rosenfield, K.; Giri, J.; Balan, P.; Barnes, G.; et al. Diversity in the Pulmonary Embolism Response Team Model: An Organizational Survey of the National PERT Consortium Members. *Chest* **2016**, *150*, 1414–1417. [CrossRef] [PubMed]
5. Jaff, M.R.; McMurtry, M.S.; Archer, S.L.; Cushman, M.; Goldenberg, N.; Goldhaber, S.Z.; Jenkins, J.S.; Kline, J.A.; Michaels, A.D.; Thistlethwaite, P.; et al. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation* **2011**, *123*, 1788–1830. [CrossRef] [PubMed]

6. Kearon, C.; Akl, E.A.; Ornelas, J.; Blaivas, A.; Jimenez, D.; Bounameaux, H.; Huisman, M.; King, C.S.; Morris, T.A.; Sood, N.; et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* **2016**, *149*, 315–352. [CrossRef] [PubMed]
7. Kucher, N.; Boekstegers, P.; Müller, O.J.; Kupatt, C.; Beyer-Westendorf, J.; Heitzer, T.; Tebbe, U.; Horstkotte, J.; Müller, R.; Blessing, E.; et al. Randomized, Controlled Trial of Ultrasound-Assisted Catheter-Directed Thrombolysis for Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *Circulation* **2014**, *129*, 479–486. [CrossRef] [PubMed]
8. Francis, C.W.; Bline, A.; Lee, S.; Cox, C. Ultrasound Accelerates Transport of Recombinant Tissue Plasminogen Activator into Clots. *Ultrasound Med. Biol.* **1995**, *21*, 419–424. [CrossRef]
9. GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **1993**, *329*, 673–682. [CrossRef] [PubMed]
10. Ludwig, K.; von der Schulenburg, J.-M.G.; Greiner, W. German Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics* **2018**, *36*, 663–674. [CrossRef] [PubMed]
11. Ruaro, B.; Baratella, E.; Caforio, G.; Confalonieri, P.; Wade, B.; Marrocchio, C.; Geri, P.; Pozzan, R.; Andrisano, A.G.; Cova, M.A.; et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: An Update. *Diagnostics* **2022**, *12*, 235. [CrossRef]
12. Banaszkiwicz, M.; Pietrasik, A.; Florczyk, M.; Kędzierski, P.; Piłka, M.; Man’czak, R.; Kochman, J.; Opolski, G.; Torbicki, A.; Kurzyna, M.; et al. Soluble ST2 as a Biomarker for Early Complications in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Treated with Balloon Pulmonary Angioplasty. *Diagnostics* **2021**, *11*, 133. [CrossRef] [PubMed]
13. Piazza, G.; Hohlfelder, B.; Jaff, M.R.; Ouriel, K.; Engelhardt, T.C.; Sterling, K.M.; Jones, N.J.; Gurley, J.C.; Bhatheja, R.; Kennedy, R.J.; et al. SEATTLE II Investigators. A Prospective, Single-Arm, Multicenter Trial of Ultrasound-Facilitated, Catheter-Directed, Low-Dose Fibrinolysis for Acute Massive and Submassive Pulmo. *JACC Cardiovasc. Interv.* **2015**, *8*, 1382–1392. [CrossRef]
14. Tapson, V.F.; Sterling, K.; Jones, N.; Elder, M.; Tripathy, U.; Brower, J.; Maholic, R.L.; Ross, C.B.; Natarajan, K.; Fong, P.; et al. A Randomized Trial of the Optimum Duration of Acoustic Pulse Thrombolysis Procedure in Acute Intermediate-Risk Pulmonary Embolism: The OPTALYSE PE Trial. *JACC Cardiovasc. Interv.* **2018**, *11*, 1401–1410. [CrossRef] [PubMed]
15. Brass, L.M.; Lichtman, J.H.; Wang, Y.; Gurwitz, J.H.; Radford, M.J.; Krumholz, H.M. Intracranial Hemorrhage Associated With Thrombolytic Therapy for Elderly Patients With Acute Myocardial Infarction. *Stroke* **2000**, *31*, 1802–1811. [CrossRef] [PubMed]
16. Meyer, G.; Vicaut, E.; Danays, T.; Agnelli, G.; Becattini, C.; Beyer-Westendorf, J.; Bluhmki, E.; Bouvaist, H.; Brenner, B.; Couturaud, F.; et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* **2014**, *370*, 1402–1411. [CrossRef] [PubMed]
17. Chatterjee, S.; Chakraborty, A.; Weinberg, I.; Kadakia, M.; Wilensky, R.L.; Sardar, P.; Kumbhani, D.J.; Mukherjee, D.; Jaff, M.R.; Giri, J. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: A meta-analysis. *JAMA* **2014**, *311*, 2414–2421. [CrossRef] [PubMed]
18. Marti, C.; John, G.; Konstantinides, S.; Combescure, C.; Sanchez, O.; Lankeit, M.; Meyer, G.; Perrier, A. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J.* **2015**, *36*, 605–614. [CrossRef] [PubMed]
19. Konstantinides, S.; Rosenfield, K.U.S. National Library of Medicine. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04790370> (accessed on 30 June 2022).

## 9 Anhänge

### 9.1 Patientenaufklärung

**Studienzentrum:** Schön Klinik Neustadt in Holstein  
Am Kiebitzberg 10  
23730, Neustadt in Holstein

**Studienarzt:** Abdelrahman Elhakim

#### Aufklärung für einwilligungsfähige Patienten

Die Wirksamkeit der niedrigdosierten lokalen Thrombolyse mittels des endovaskulären Eko Sonic Systems (EKOS) bei Patienten mit intermediate - high risk Lungenembolie

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient, bei Ihnen wurde eine Lungenembolie festgestellt. Wie Ihnen nach einem Gespräch mit Ihrem behandelnden Arzt bekannt ist, werden Sie mittels eines kathetergestützten Verfahrens therapiert werden. Wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an einem Lungenembolie-Register teilzunehmen. Die Information darüber erfolgt in einem ärztlichen Gespräch sowie mit nachfolgender schriftlicher Aufklärung. Bitte lesen Sie diese Patienteninformation sorgfältig durch. Ihr Arzt wird mit Ihnen auch direkt über das Register sprechen.

Im Folgenden informieren wir Sie über die Ziele des Lungenembolie- Registers und den Umgang mit Ihren Daten, damit Sie sich auf dieser Grundlage Ihre eigene Meinung bilden und eine Entscheidung treffen können.

Ihre Teilnahme an diesem Register ist freiwillig und Sie können diese jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen. Sie werden in diesem Register also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Wenn Sie nicht am Register teilnehmen möchten oder später widerrufen möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile in Ihrer medizinischen Betreuung. Sollte Ihnen etwas unklar sein, fragen Sie bitte Ihre Ärztin oder Ihren Arzt, bevor Sie Ihre Zustimmung erteilen.

Sie können sich für Rückfragen auch zu einem späteren Zeitpunkt an einen in Punkt 11 genannten Arzt wenden.

Was ist das Ziel des Registers?

Das Lungenembolie Register ist eine wissenschaftliche Erhebung, mit der Daten Ihrer bisherigen Krankengeschichte und die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen dokumentiert werden.

Ziel dieses Registers ist es, die Qualität der lokalen, kathetergestützten Lysetherapie zu erfassen. Dadurch soll einerseits eine hohe Qualität der Behandlung gewährleistet werden, andererseits helfen uns die erfassten Daten zukünftige Patienten besser über die Erfolgswahrscheinlichkeit sowie über mögliche Komplikationen des Eingriffes aufzuklären.

Auftraggeber des Registers?

Das Register wird im Auftrag der Schön Klinik Neustadt in Holstein durchgeführt.

Um welche Art von Daten und Untersuchungen handelt es sich?

### **Daten**

Es werden personenidentifizierende Daten und Ihre medizinischen Daten erhoben. Die personenidentifizierenden Daten umfassen verschiedene Informationen zur Person (z.B. Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Adressen, Kontaktdaten).

Bei den medizinischen Daten handelt es sich sowohl um Informationen zu Gesundheitszustand / Anamnese (Krankengeschichte), zur Behandlung und zum Ausgangsbefund.

### **Biomaterialien**

Für das Register ist es notwendig am Aufnahmetag (Studieneinschluss), am Tag des Eingriffes und am Entlassungstag jeweils ein Blutröhrchen zu entnehmen, um bestimmte Routine-Parameter für das Register zu vergleichen.

Das verwendete Blut wird während der klinischen Routine-Blutentnahme entnommen und nur für die Bestimmung der Laborwerte verwendet.

Von Ihnen zur Verfügung gestelltes Blut wird ausschließlich für die Erforschung des Therapieerfolgs benutzt.

Die Biomaterialien sollen für eine begrenzte Zeit in der Schön Klinik Neustadt aufbewahrt werden. Sobald die Untersuchungen erfolgt sind, werden die Restmaterialien vernichtet.

## Untersuchungen

Im Rahmen der Studie werden keine zusätzlichen Untersuchungen über die routinemäßigen Standarduntersuchungen hinaus vorgenommen. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Die Blutentnahmen erfolgen ohnehin aus diagnostischen Gründen im Rahmen der klinischen Behandlung. Insgesamt möchten wir 50 ml Blut (pro Blutentnahme je 15 ml) zusätzlich abnehmen (insgesamt entspricht das in etwa drei Esslöffel). Diese Entnahme ist für Sie mit keinem zusätzlichen gesundheitlichen Risiko verbunden.

Weitere zusätzliche Untersuchungen sind im Rahmen des Registers nicht geplant.

Welcher Nutzen ergibt sich für Sie persönlich?

Prinzipiell dient jede klinische Studie dazu, Erkenntnisse für die bessere Behandlung aller betroffenen Patienten zu erlangen.

Sie erhalten keine finanzielle Vergütung für die Teilnahme im Rahmen des Registers. Des Weiteren entstehen weder Ihnen noch Ihrer Krankenkasse über die üblichen Behandlungskosten hinaus zusätzliche Kosten.

Welcher Zeitaufwand ergibt sich für Sie bei der Studie?

Im Rahmen von Lungenembolie Register wird der Patient nach 3 Monaten zu einer ambulanten Verlaufsuntersuchung (körperliche Untersuchung, Echokardiographie und Quality of Life Fragebogen)) eingeladen. Falls der Patient nicht zu den ambulanten Terminen kommen möchte, würden wir den Patienten, seine Angehörigen oder Hausarzt telefonisch kontaktieren und durch wenige Fragen seinen Gesundheitszustand erfassen. Für den Patienten ist die Teilnahme am Register nach 3 Monaten beendet.

## Informationen zum Umgang mit Ihren Daten

Selbstverständlich werden beim Umgang mit Daten die ärztliche Schweigepflicht und die Bestimmungen des Bundesdatenschutzgesetzes eingehalten.

Alle zur Verfügung gestellten Daten sowie die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchung, die mit der vorliegenden Grunderkrankung und der entsprechenden Therapie im Zusammenhang stehen, werden vom behandelnden Arzt verschlüsselt dokumentiert.

Dabei werden Sicherheitsstandards angewandt und die Daten im Rahmen der gesetzlichen Bestimmungen strikt vertraulich behandelt.

Die wissenschaftliche Auswertung der Daten erfolgt in pseudonymisierter Form (d. h. kodiert ohne Angabe von Namen, Anschrift, Initialen oder Ähnlichem).


Was beinhaltet das Widerrufsrecht?

Sie können Ihre Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für Sie widerrufen. Ein Widerruf muss schriftlich oder mündlich gegenüber dem Studienzentrum erfolgen. Wenn Sie die Teilnahme vorzeitig beenden, werden keine weiteren Daten mehr gesammelt und die Zuordnung (d. h. die Identifizierungsschlüssel) der medizinischen Daten zu den personenidentifizierenden Daten gelöscht, d.h. die Daten werden anonymisiert. Darüber hinaus haben Sie das Recht, die vollständige Löschung Ihrer personenidentifizierenden Daten und die Vernichtung Ihrer Biomaterialien zu verlangen. Daten aus bereits durchgeführten Analysen und anonymisierte Daten können nicht mehr entfernt werden.

Kontaktdaten für einen Widerruf, Berichtigungen, Datenlöschung oder Auskünfte zu den gespeicherten Daten sind unter Punkt 11 - Ansprechpartner zu finden.

Haben Sie noch Fragen?

Sollten Sie noch weitere Fragen zu Ihrer Erkrankung oder zum Studienablauf haben, so zögern Sie nicht, diese an den behandelnden Studienarzt zu stellen:



Weitere Informationen

Die Studie wurde durch die zuständigen Ethikkommissionen ethisch geprüft und genehmigt. Sollten Sie noch weitere Fragen zur Erkrankung oder zum Studienablauf haben, können diese an folgenden **behandelnden Studienarzt gestellt werden**:

Abdelrahman Elhakim  
Schön Klinik Neustadt in Holstein  
23730, Neustadt in Holstein  
Telefon: +49 4561 54457312  
E-Mail: [aelhakim@schoen-klinik.de](mailto:aelhakim@schoen-klinik.de)

## Ansprechpartner

Bei Rückfragen zum Register steht Ihnen der Studienleiter Herr Abdelrahman Elhakim zur Verfügung.

Kontaktdaten: Schön Klinik Neustadt in Holstein  
23730, Neustadt in Holstein  
Telefon: +49 4561 54457312  
E-Mail: [aelhakim@schoen-klinik.de](mailto:aelhakim@schoen-klinik.de)

Auch falls Sie Ihre Einwilligungserklärung widerrufen möchten oder Auskunft über Ihre gespeicherten personenidentifizierenden Daten möchten oder diese berichtigen oder löschen lassen möchten, wenden Sie sich bitte schriftlich oder mündlich an den Studienleiter.

Verantwortliche Person für die Datenverarbeitung im Rahmen der Studie:

|   |
|---|
| Abdelrahman Elhakim<br>Schön Klinik Neustadt in Holstein<br>23730, Neustadt in Holstein |
| Telefon: +49 4561 54457312  |
| E-Mail: <a href="mailto:aelhakim@schoen-klinik.de">aelhakim@schoen-klinik.de</a>        |

Betrieblicher Datenschutzbeauftragter Ihres lokalen Studienzentrums:

|  |
|--|
| Datenschutzbeauftragter der Schön Kliniken   |
| Martin Kuhr  |
| Tel.: +49 8051 695 – <b>252</b><br>Fax: +49 8051 6955 – <b>252</b> Mobil: +49 151 67008839 |
| E-Mail: <a href="mailto:MKuhr@schoen-klinik.de">MKuhr@schoen-klinik.de</a>                 |

Nach dem Gesetz hat jeder Studienteilnehmer das Recht, sich bei der zuständigen Datenschutzaufsichtsbehörde zu beschweren. In Ihrem Falle handelt es sich um folgende Institutionen:

Landesdatenschutzbeauftragter des Studienzentrums / Sponsors:

|   |
|---|
| Unabhängiges Landeszentrum für Datenschutz<br>Schleswig-Holstein<br>Holstenstraße 98<br>24103 Kiel<br>Phone: +49 431 988-12 |
|---|

Einwilligungserklärung (Patient)

Kurztitel des Projektes: **Lungenembolie Register**

Datenschutzerklärung:

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, dass Sie im Rahmen des Lungenembolie Registers, wie in der Patienteninformation beschrieben, personenidentifizierende und medizinische Daten von mir erheben und speichern und weitere Angaben über meine Gesundheit aus meinen Krankenunterlagen entnehmen. Diese Daten werden pseudonymisiert verarbeitet und gespeichert werden.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine medizinischen Daten und meine Biomaterialien, wie in der Patienteninformation beschrieben, für das Lungenembolie Register verwendet werden.

Ich gestatte hiermit, dass offizielle Vertreter des Studienleiters dieser Studie unter Wahrung der ihnen auferlegten Schweigepflicht Einblick in meine personenbezogenen Krankenakten nehmen.

Ich bin damit einverstanden, dass ich im Rahmen der Studie zu einem späteren Zeitpunkt erneut kontaktiert werde.

Ich bin damit einverstanden, dass ein Mitarbeiter der Studie meinen behandelnden Arzt/ Hausarzt kontaktiert, um die Daten zu ergänzen oder zu berichtigen und entbinde diesen bezüglich zu erhebenden Daten hiermit von seiner Schweigepflicht.

Außerdem bin ich damit einverstanden, dass ein Mitarbeiter der Studie im Falle meines Todes die für die Studie relevanten Informationen von Ärzten, Angehörigen und von Meldeämtern eingeholt werden kann. Ich entbinde die Ärzte und anderen Personen/Institutionen bezüglich der zu erhebenden Daten hiermit von ihrer Schweigepflicht.

Ich bin darüber informiert, dass die Ergebnisse der Studie anonymisiert veröffentlicht werden.

Das Nutzungsrecht an den Daten übertrage ich an den Sponsor der Studie, die Schön Klinik Neustadt in Holstein.

Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung gegenüber dem Lungenembolie Register ohne Angabe von Gründen jederzeit widerrufen kann, ohne dass mir dadurch Nachteile für meine weitere Behandlung entstehen. Beim Widerruf werden die erhobenen Daten und die verbliebenen Biomaterialien vernichtet bzw. gelöscht oder anonymisiert. Überdies habe ich das Recht meine gespeicherten Daten einzusehen und diese berichtigen oder löschen zu lassen. Auch habe ich das Recht, mich bei der zuständigen Datenschutzaufsichtsbehörde zu beschweren.

## Unterschriftenblatt Lungenembolie Register

### Unterschrift des Patienten:

Ich habe die schriftliche Information zum Register erhalten, gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich – über das Ziel und den Verlauf des Registers aufgeklärt. Ich hatte Gelegenheit alle meine Fragen zu stellen. Diese wurden zufriedenstellend und vollständig beantwortet.

Ich willige ein, am Lungenembolie Register teilzunehmen. Es gelten die unter ‚Datenschutz‘ genannten Bedingungen.

Falls ich die Einwilligungserklärung widerrufen möchte oder Auskunft über meine gespeicherten Daten erhalten möchte, kann ich mich an die oben angegebenen Personen wenden.

Eine Kopie der Information und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt bei der Klinik.

|  |                     |
|--|---------------------|
| Name, Vorname der Patientin/des Patienten in Druckbuchstaben | Ort:                |
|  |                     |
| Unterschrift der Patientin/des Patienten:                    | Datum (eigenhändig) |
|  |                     |

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung der Patientin/des Patienten eingeholt.

|  |                     |
|--|---------------------|
| Name, Vorname der Ärztin/des Arztes in Druckbuchstaben | Ort:                |
|  |                     |
| Unterschrift der Ärztin/des Arztes:                    | Datum (eigenhändig) |
|  |                     |

## 9.2 Ethikvotum



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23562 Lübeck

Schön Klinik Neustadt  
Herrn Prof. Dr. Radke  
Am Kiebitzberg 10

23730 Neustadt in Holstein

AElhakim@schoen-klinik.de  
pradke@schoen-klinik.de

### Ethik-Kommission

**Vorsitzender:**

Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic

**Stellv. Vorsitzender:**

Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

**Geschäftsstelle:**

Dr. phil. Angelika Hüppe  
Dr. rer. nat. Inga Kaufhold  
Janine Kurzaj-Erdmann  
Doris Seuthe

**E-Mail:** ethikkommission@uni-luebeck.de

**Website:** [www.uni-luebeck.de/forschung/kommissionen/ethikkommission](http://www.uni-luebeck.de/forschung/kommissionen/ethikkommission)

**Aktenzeichen: 21-172**

Datum: 04. November 2021 JE/AH

### Sitzung der Ethik-Kommission am 06. Mai 2021 – Nachreichung vom 01. November 2021

**Antragssteller: Herr Prof. Dr. med. Radke**

**Titel:** *Das Ergebnis der niedrigdosierten lokalen Thrombolyse mittels des endovaskulären EkoSonic Systems (EKOS) bei Patienten mit einer intermediate - high risk Lungenembolie*

Sehr geehrter Herr Prof. Radke,

vielen Dank für die o.g. E-Mail, in dem Sie unserem Wunsch nach weiteren Informationen zum Studienvorhaben nachkommen. Folgende Dokumente lagen vor:

- E-Mail von Herrn Elhakim vom 01. November 2021 mit Stellungnahmen zu den Äußerungen der EK
- Basisformular, undatiert, nicht unterschrieben
- Studienprotokoll vom 16. Juni 2021
- Aufklärungsmaterialien (Lungenembolie-Register 3.2021)
- Sample size calculation (15. Juni 2021)
- Anmeldung Beratung vom 25. Mai 2021.

Die Kommission hat gegen die Durchführung der Studie **keine Bedenken**.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden.


Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, ist die Kommission umgehend zu benachrichtigen.

Die Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung fordert in § 35 dazu auf, jedes medizinische Forschungsvorhaben mit Menschen zu registrieren. Daher empfiehlt die Kommission grundsätzlich die Studienregistrierung in einem öffentlichen Register (z.B. unter [www.drks.de](http://www.drks.de)).

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission grundsätzlich nur kursorisch geprüft. Dieses Votum / diese Bewertung ersetzt mithin nicht die Konsultation des zuständigen Datenschutzbeauftragten.

Mit freundlichen Grüßen

  
Prof. Dr. med. Alexander Katalinic  
Vorsitzender

## 10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich während des Studiums und der Erarbeitung der vorliegenden Doktorarbeit unterstützt haben!

Ganz besonderer Dank gilt:

Meinen Betreuern,

Prof. Dr. med. Peter Radke,

für die Übernahme der Hauptbetreuung und die Möglichkeit, meine Doktorarbeit zu diesem interessanten Thema zu verfassen und

PD Dr. med. Reinhard Vonthein,

für die freundliche Unterstützung, insbesondere bei den statistischen Analysen, sowie für die raschen und präzisen Korrekturen!

Meinen Eltern,

Mona und Yousef Elhakim,

Meine Frau Aline Wenner und mein Sohn Yousef,

die mir den nötigen Rückhalt gaben, mich immer wieder motivierten und mir das Studium durch die finanzielle Unterstützung überhaupt erst ermöglichten!

All meinen Kollegen,

die mir während der gesamten Studienzeit hilfreich sowie verständnisvoll zur Seite standen und mir die notwendige Abwechslung boten!

## 11 Lebenslauf

# Abdelrahman Elhakim

---

|           |  |
|-----------|--|
| Name      | Abdelrahman Elhakim                          |
| Anschrift | Vigölensoll 16<br>23730 Neustadt in Holstein |
| E-Mail    | ayelhakim1985@yahoo.com                      |
| Mobil     | 0049(0)1638542698                            |
| geb.      | 18. März 1985                                |



## Qualifikation

---

|                     |  |
|---------------------|--|
| Januar 2022         | EKOS- Proctor in Norddeutschland Kliniken, Lungenembolie Workshops, Seminars und Webinars  |
| Juni 2022           | Zusatzqualifikation in peripherer Intervention, DGK, Deutschland, Zusatzqualifikation interventionelle Kardiologie, DGK, Deutschland   |
| Januar 2020 - heute | Leiter Herzkatheterlabor, Schön Klinik Neustadt in Holstein  |
| Oktober 2021        | Zusatzqualifikation Intensivmedizin, Schleswig Holstein, Deutschland   |
| September 2019      | European Board of Intervention ( EAPCI), Paris, Frankreich   |
| Februar 2019        | Zusatzqualifikation Notfallmedizin, Niedersachsen, Deutschland   |
| Juni 2015-2019      | Facharzt für Innere Medizin/ Kardiologie, Niedersachsen, Sachkunde SM, ICD u. CRT, Fachkunde Notfalldiagnostik, Röntgendiagnostik des Gefäßsystems u. des Herzens, Fachkunde Interventionsradiologie, DEGUM zertifiziert in Echokardiographie, Transösophageale Echokardiographie, Abdomensonographie u. Gefäßdiagnostik |
| März 2015           | Deutsche Approbation   |
| Juni 2011 - 2014    | Magister in Kardiologie und Angiologie, Kairo, Ägypten   |

## Berufliche Laufbahn

---

|                            |  |
|----------------------------|--|
| Januar 2020 - heute        | Oberarzt für innere Medizin/Kardiologie/ Invasive Kardiologie/<br>Notfallmedizin/ Intensivmedizin<br>Schön Klinik Neustadt/UKSH-Lübeck u. Kiel |
| Februar 2019 - Dez. 2019   | Oberarzt für innere Medizin und Kardiologie/ invasive Kardiologie<br>Klinikum Coburg und Henneberg Kliniken, Bayern                            |
| Juli 2017 - Januar 2019    | Funktionsoberarzt für Kardiologie, Ubbo-Emmius-Klinik, Aurich,<br>Niedersachsen  |
| Oktober 2015 - Juni 2017   | Assistenzarzt/ Funktionsoberarzt, christliches Krankenhaus Quakenbrück,<br>Niedersachsen   |
| Dezember 2014 - heute      | Assistenzarzt für Kardiologie, Mittelweser Helios Kliniken, Niedersachsen  |
| Januar 2015 - Februar 2015 | Gastarzt, Deutsches Herzzentrum Berlin   |
| Juni 2011 - Juni 2014      | Assistenzarzt für Kardiologie, Universitätskrankenhaus Alazhar, Kairo,<br>Ägypten  |

## Wissenschaftliche Arbeit

---

|                  |  |
|------------------|--|
| August 2020-2023 | Das Ergebnis der niedrigdosierten lokalen Thrombolyse mittels des endovaskulären EkoSonic Systems (EKOS) bei Patienten mit einer intermediate - high risk Lungenembolie, UKSH-Lübeck       |
| Januar 2021      | Iatrogenic left main coronary artery type F dissection with non standard time and lifesaving intervention a case report.<br>Fallvorstellung in ECC, Lausanne, Schweiz und TCT- Boston, USA |
| Januar 2022      | Great cardiac vein injury after PCI a case report<br>Fallvorstellung in ECC-Kongress, Lausanne, Schweiz  |

|                |  |
|----------------|--|
| September 2020 | GCP, CITI-Program, Boston Universität, USA   |
| Oktober 2019   | Reclip for patients with recurrent severe mitral regurgitation after Mitraclip, Poster, DGK, Germany                               |
| Juni 2011-2014 | Master Theiss unter dem Titel " Correlation between NT-Pro-BNP and diastolic dysfunktion in negativ exercise ECG diabetic patients |

## Kenntnisse & Fähigkeiten

---

|               |   |
|---------------|---|
| Sprachen      | Deutsch: C2 Niveau<br>Englisch: Upper-intermediate level<br>Arabisch: Muttersprache |
| Führerschein  | Klasse B  |
| PC-Kenntnisse | ICDL und YAT Professional Diploma Technical Support                                 |
| Gesellschaft  | ESC-Professional member, Young DGK, DGK, AHA, EAPCI, EgySC                          |