

Diplomarbeit

**Der Einfluss von Statinen auf den Schweregrad und Verlauf
der venösen Thromboembolie – eine retrospektive
Datenanalyse zwischen 01.01.2010 und 31.12.2019**

eingereicht von

Bettina Wachmann

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Angiologie

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Dr. scient med. Paul Gressenberger

Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. med. univ. Thomas Gary

Graz, 28. Januar 2026

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.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 28. Januar 2026

Bettina Wachmann eh.

Vorwort

Die vorliegende Diplomarbeit bildete die Grundlage für die Erstellung eines Manuskripts, das im Journal Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis veröffentlicht wurde. Daher sind wesentliche Teile der Dissertation mit dem veröffentlichten Manuskript ähnlich. Das ist ein Open-Access-Artikel, der unter den Bedingungen der Creative Commons CC-BY-Lizenz veröffentlicht wird, die eine uneingeschränkte Nutzung, Verbreitung und Vervielfältigung in jedem Medium erlaubt, sofern das Originalwerk ordnungsgemäß zitiert wird. Es wurde am 15. Juli 2025 akzeptiert.

Autoren:

Paul Gressenberger^{1,2*}, Bettina Wachmann², Andrea Borenich³, Gudrun Pregartner³, Lisa Moser⁴, Nikolaus Schreiber⁵, Johannes Schmid⁶, Ewald Kolesnik⁷, Günther Silbernagel², Reinhard B. Raggam², Marianne Brodmann², Thomas Gary²

- 1 Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, Österreich
- 2 Universitätsklinik für Innere Medizin, klinische Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Graz, Österreich
- 3 Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation, Medizinische Universität Graz, Österreich
- 4 Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Österreich
- 5 Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Medizinische Universität Graz, Österreich

- 6 Universitätsklinik für Radiologie, Klinische Abteilung für Allgemeine Radiologische Diagnostik, Medizinische Universität Graz, Österreich
- 7 Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Graz, Österreich

Titel: The impact of statins on pulmonary embolism severity – a retrospective data analysis

Alle Co-Autoren haben ausdrücklich der Verwendung ihrer Daten in der Diplomarbeit zugestimmt.

Der Verfasser der Diplomarbeit bestätigt hiermit, dass er die Genehmigung zur Reproduktion der in dieser Arbeit verwendeten Tabellen besitzt. Falls erforderlich, wurden diese mit den entsprechenden Quellenangaben versehen. Die statistische Auswertung wurde vom Institut für Medizinische Informatik (IMI) der Medizinischen Universität Graz durchgeführt.

Danksagungen

Mit dieser Diplomarbeit möchte ich meinem Betreuer, DDr. Paul Gressenberger, herzlich danken. Seine fachliche Unterstützung, wertvollen Ratschläge und Geduld haben maßgebend zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen. Mein Dank gilt auch Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. Thomas Gary für seine wertvolle Begleitung während des Entstehungsprozesses dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank gebührt meinen Eltern, Ursula und Ewald Wachmann, die nicht nur die finanzielle Grundlage meines Studiums geschaffen haben, sondern mich auch stets mit großem Interesse und liebevoller Unterstützung begleitet haben.

Ebenso danke ich meinen Mitstudentinnen, die mir während der Studienzeit eine wichtige moralische Stütze waren, sowie meinem Partner, der mich stets unterstützt und mir Rückhalt gibt.

Nicht zuletzt möchte ich dem Institut für Medizinische Informatik ein großes Dankeschön aussprechen für seine Ressourcen und bereitgestellte Statistik die den notwendigen Rahmen für diese Arbeit ermöglicht hat.

Zusammenfassung

Der Einfluss von Statinen auf den Schweregrad und Verlauf der venösen Thromboembolie – eine retrospektive Datenanalyse zwischen 01. Jänner 2010 und 31. Dezember 2019

Es gibt Hinweise darauf, dass die Inzidenz venöser thrombotischer Ereignisse (einschließlich Lungenembolien, LE) unter Statintherapie bei Patient*innen reduziert wird. Es bedarf weiterer Untersuchungen, um zu klären, ob Statine auf den Schweregrad einer Lungenembolie Einfluss nehmen können. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der Einnahme von Statinen und dem Schweregrad der LE in einer retrospektiven Patientenkohorte analysiert. Eine retrospektive Auswertung klinischer Daten erfolgte bei Patient*innen mit CT-angiographisch bestätigter Lungenembolie, die im Zeitraum vom 01.01.2010 bis zum 31.12.2019 an der Universitätsklinik Graz behandelt wurden. Die Schweregradklassifikation basierte auf den ESC-Leitlinien von 2019.

Studienergebnisse

Zur Untersuchung wurden insgesamt 1590 Patient*innen einbezogen, von denen 235 Personen (14,7%) unter Statintherapie standen. Die demographische Analyse ergab, dass die Statin-Gruppe ein signifikant höheres Lebensalter aufwies (Median: 74 Jahre [IQR 66–80] gegenüber 67 Jahre [IQR 52–78] bei Nicht-Statin-Gruppe; $P < 0,001$). Zudem lag der Body-Mass-Index der Statin-Gruppe höher (Median: 27,4 [IQR 24,7–30,7] versus 26,2 [IQR 23,6–29,7] bei Nicht-Statin-Gruppe; $P = 0,001$). Bei der Untersuchung der Begleiterkrankungen wurde festgestellt, dass in der Statin-Gruppe Komorbiditäten signifikant häufiger auftraten. Darunter fielen Niereninsuffizienz, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus,

Hyperlipidämie, kardiovaskuläre Vorerkrankungen (alle $P < 0,001$) und Herzinsuffizienz ($P = 0,006$). In der Gruppe ohne Statintherapie war die Prävalenz von malignen Erkrankungen erhöht (29,6% gegenüber 14,0% in der Statin-Gruppe; $P = 0,04$).

Bei der Analyse der Risikostratifizierung wurde festgestellt, dass der Anteil an Lungenembolien mit niedrigem Risiko in der Statin-Gruppe signifikant geringer war (12,3 % im Vergleich zu 19,9 % in der Nicht-Statin-Gruppe; $P = 0,006$). Nach Durchführung eines Matchings, welches die Faktoren Geschlecht, Alter und BMI berücksichtigte, konnten keine signifikanten Unterschiede im Schweregrad zwischen beiden Gruppen mehr festgestellt werden.

Conclusio

Die Einnahme von Statinen stand in keinem Zusammenhang mit dem Schweregrad der Lungenembolie. Der geringere Anteil an Lungenembolien mit geringem Risiko bei der Statin-Gruppe ist wahrscheinlich auf ihr höheres Alter, ihren höheren BMI und ihre Begleiterkrankungen zurückzuführen.

The impact of statins on pulmonary embolism severity – a retrospective data analysis

There is evidence to suggest a reduced incidence of venous thrombotic events, including pulmonary embolism (PE), among patients taking statins. However, the question of whether statins affect PE severity remains unclear.

To evaluate the potential relationship between statin therapy and PE severity in a retrospective cohort analysis.

We conducted a retrospective analysis of data from patients with PE confirmed via computed tomography pulmonary angiography between January 1, 2010, and December 31, 2019, at the University Hospital Graz, Austria. The assessment of PE severity followed the 2019 European Society of Cardiology guidelines.

Results:

Among 1590 patients examined, 235 (14.7%) were taking statins. The statin group was notably older than non-users (median age 74 years [IQR, 66-80] versus 67 years [IQR, 52-78]; $P < .001$) and exhibited higher body mass index (BMI kg/m²; median 27.4 [IQR, 24.7-30.7] versus 26.2 [IQR, 23.6-29.7]; $P = .001$). Patients using statins showed significantly higher rates of comorbidities, including kidney insufficiency, arterial hypertension, diabetes, hyperlipidemia, atherosclerotic cardiovascular disease (all $P < .001$), and heart failure ($P = .006$), whereas the non-statin group demonstrated higher cancer prevalence (29.6% versus 14.0%; $P = .04$). Our analysis identified a significantly lower proportion of low-risk PE among statin users compared to non-users (12.3% versus 19.9%; $P = .006$). However, after matching groups based on sex, age, and BMI (kg/m²), no significant differences in PE severity were observed.

Conclusion:

Statin usage was not associated with PE severity. The lower proportion of low-risk PE observed in statin users likely stems from their advanced age, elevated BMI, and presence of comorbidities.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	14
1.1	Problemstellung / Aufgabenstellung	14
1.2	Kernfrage	15
2	Grundlagen.....	16
2.1	Anatomie und Physiologie des venösen Systems.....	16
2.2	Definitionen und Klassifikationen.....	17
2.2.1	Venöse Thrombembolie (VTE)	17
3	Pathophysiologie.....	18
3.1	Hämostase und die Entstehung von Thrombosen	18
3.2	Mechanismen der Pulmonalarterienembolie	20
3.2.1	Gasaustauschstörungen und Ventilations-Perfusions-Missverhältnis	21
3.2.2	Entzündungsreaktion und Thromboinflammation	21
4	Epidemiologie und Risikofaktoren	23
4.1	Präventivstrategien	24
4.1.1	Physiotherapie und physikalische Maßnahmen	24
4.1.2	Medikamentöse Prophylaxe	25
5	Diagnostik	28
5.1	Klinische Symptome	28
5.2	Wells-Score für PAE & revidierter Geneva-Score	28
5.3	D-Dimer, Troponin, NT-Pro-BNP	31
5.4	Bildgebende Verfahren	32
5.4.1	Computertomographie-Angiographie (CTA) – Goldstandard.....	32
5.4.2	V/Q-SPECT, Pulmonalisangiographie, Magnetresonanztomographie.....	33
5.4.3	Echokardiographie	35
5.4.4	Phlebographie	35
5.4.5	Elektrokardiogramm (Ekg).....	36

6	Risikostratifizierung gemäß den 2019er Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC)	37
6.1	Geringes Risiko (LR), Mittleres geringes Risiko (IML), Mittelhohes Risiko (IMH), Hohes Risiko (HR) inklusive sPESI.....	37
6.1.1	simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI).....	38
7	Therapie	40
7.1	Akuttherapie der PE.....	40
8	Rolle der Statine	43
8.1	Wirkmechanismus von Statinen	43
8.2	Mechanismen bei der VTE-Prävention.....	44
9	Material und Methoden	45
10	Hauptzielgrößen Und Nebenzielparameter	48
10.1	Basis Merkmale	49
10.2	Risiko-Merkmale	51
10.3	Krebsverteilung	53
11	Ergebnisse	54
11.1	Regressionsanalyse	56
11.2	Matching Analyse	58
11.3	Ergebnisse nach Matching	58
12	Diskussion	59
13	Zusammenfassung der Ergebnisse	61
14	Literaturverzeichnis	63

Glossar und Abkürzungen

ADP	Adenosindiphosphat
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
CTPA	Computertomographische Pulmonalisangiographie
DOAKs	Direkte orale Antikoagulanzen
Ekg	Elektrokardiogramm
eNOS	Endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
ESC	European Society of Cardiology
FXIa	Aktivierter Faktor XI
FXIIa	Aktivierter Faktor XII
FXa	Aktivierter Faktor X
GP Ia/IIa	Glykoprotein Ia/IIa
GP IIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
GP VII	Glykoprotein VII
(GP)Ib-IX-V	Glykoproteinkomplex Ib-IX-V
GCS	Graduierte Kompressionsstrümpfe
GTPase	Guanosintriphosphatase
HDL	High Density Lipoprotein
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8

IMH	Intermediär-High-Risk
IML	Intermediär-Low-Risk
IPK/IPC	Intermittierende pneumatische Kompression
LR	Low-Risk
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MRA	Magnetresonanzangiographie
MTPS	Medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe
NMH	Niedermolekulares Heparin
NOAKs	Nicht-Vitamin-K orale Antikoagulanzen
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide
OR	Odds Ratio (Quotenverhältnis)
PAE	Pulmonalarterienembolie
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1
PAR	Protease-aktivierte Rezeptoren
PE	Pulmonalembolie
RV/LV	Rechts-/Linksventrikel
rtPA	Rekombinanter tissue Plasminogen Aktivator
SPESI	Simplified Pulmonary Embolism Severity Index
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TNF- α	Tumornekrosefaktor alpha
tPA	Tissue Plasminogen Aktivator
TVT	Tiefe Venenthrombose
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

V/Q-SPECT	Ventilations-/Perfusions-Single-Photonen- Emissionscomputertomographie
VTE	Venöse Thromboembolie
vWF	Von-Willebrand-Faktor

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie mittels Wells Score (49).....	31
Tabelle 2 ESC-Risikostratifizierung (2).....	40
Tabelle 3 Basis Merkmale (68).....	50
Tabelle 4 Risiko-Merkmale (68).....	51
Tabelle 5 Verteilung der Krebsarten unter Patient*innen mit Krebs in der Vorgeschichte (68).....	53

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 unbereinigte Verteilung der Schweregrade der Lungenembolie: geringes Risiko (LR), mittleres geringes Risiko (IML), mittleres hohes Risiko (IMH) und hohes Risiko (HR) in der Statin-Gruppe und Nicht-Statin-Gruppe. (68)	54
Abbildung 2 30-Tage Überlebensrate mit Statin-Einnahme (68).....	55
Abbildung 3 2-Jahres-Überlebensrate mit Statin-Einnahme (68).....	56
Abbildung 4 Gesamtüberleben mit Statin Einnahme (68).....	56
Abbildung 5 Schweregrade der Lungenembolie nach Matching (68).....	57

1 Einleitung

1.1 Problemstellung / Aufgabenstellung

Die akute Lungenembolie stellt eine der häufigsten Todesursachen weltweit dar, sie ist nach Myokardinfarkt und Insult die dritthäufigste. (1)

Die Pulmonalarterienembolie (PAE) entsteht häufig durch ein Blutgerinnsel in den tiefen Beinvenen welches über die untere Hohlvene in die Lungenarterien wandert (Embolie). Seltener ist der Ursprung aus den Armvenen. Eine Lungenembolie kann auch nicht-thrombotische Ursachen haben (z.B. Luft-, Fremdkörper-, Tumor-, Fett-, Fruchtwasserembolie). Durch die teilweise oder vollständige Verstopfung der Lungengefäße kommt es zu einer verminderten Oxygenierung des Blutes was zu einer Beeinträchtigung der Atmung, Synkopen bis hin zu cardiogenen Schocksymptomatik führen kann. Somit stellt die PAE eine häufige Ursache für stationäre Aufnahmen dar. (2)

Jüngste Studien haben gezeigt, dass bei Patient*innen, die Statine einnehmen, eine reduzierte Rate venöser thrombotischer Ereignisse (VTE) wie Lungenembolien (PE) beobachtet wird. (3) Statine sind vor allem für ihre cholesterinsenkende Wirkung bekannt und haben maßgeblich zur Prävention von atherosklerotisch bedingten kardiovaskulären Erkrankungen (ASCVD) beigetragen. (4) Darüber hinaus besitzen Statine entzündungshemmende Eigenschaften, sowie potenzielle Effekte auf die Blutgerinnung und die Verbesserung der Endothelfunktion, wodurch sich diese protektiven Eigenschaften möglicherweise erklären lassen. (5) Allerdings ist bislang unklar, ob diese schützenden Effekte auch die Schwere einer PAE beeinflussen können.

Die aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Behandlung der akuten PAE bieten einen strukturierten Ansatz zur Einschätzung der PAE-

Schwere anhand verschiedener Risikokategorien. (6,7) Basierend auf diesen Leitlinien haben wir mittels retrospektiver Datenanalyse untersucht, ob ein möglicher Zusammenhang zwischen der Schwere einer PAE und der Einnahme von Statinen besteht.

1.2 Kernfrage

Haben Patient*innen mit einer PAE unter Statintherapie einen mildereren Verlauf als jene ohne Statintherapie?

2 Grundlagen

2.1 Anatomie und Physiologie des venösen Systems

Das venöse System ist für den Rücktransport des sauerstoffarmen Blutes zum rechten Vorhof des Herzens verantwortlich. Der Wandaufbau besteht, wie bei den Arterien, aus drei Schichten. Aber im Gegensatz zu den Arterien herrscht in den Venen ein deutlich niedrigerer Druck, somit ist es in den Venen möglich, dass die Wandstruktur einen dünneren Aufbau als eine Arterie besitzt und ebenfalls eine geringere Elastizität (Compliance) aufweist. Die Venen können aufgrund dieser Beschaffenheit ein großes Blutvolumen aufnehmen und speichern, ohne dass der Druck stark ansteigt. Diese Fähigkeit, hohes Blutvolumen bei niedrigem Druck halten zu können, nennt sich hohe Kapazität des venösen Systems. Sie ist relevant bei der Regulierung und Stabilisierung des Blutkreislaufs (8). Um einen Rückfluss des Blutes zu verhindern, sind Venen mit Klappen ausgestattet. Dies erleichtert den Rücktransport zum Herzen, insbesondere dann, wenn es wie in den unteren Extremitäten zu erhöhter Schwerkraft kommt. (8)

Das venöse Blutsystem enthält ebenfalls ein Reservevolumen, welches erst beansprucht wird, wenn es durch endogene oder exogene sympathische Stimulation angeregt wird. So wird der Blutfluss gesteigert und der Kreislauf an veränderte Ansprüche angepasst. Das Guyton-Modell beschreibt drei Determinanten für den venösen Rückfluss: den arteriellen Druck im rechten Vorhof, den mittleren systemischen Füllungsdruck und den Widerstand gegen den venösen Rückfluss. (9) Dieses Modell stellt einen wertvollen Rahmen dar, um die Veränderungen im Körper bei einer Lungenembolie zu verstehen, vor allem jene Veränderungen im venösen Rückfluss und im Herzzeitvolumen und damit die klinische Manifestation, wie hämodynamische Veränderungen. Die Entstehung

eines Thrombus beruht pathophysiologisch auf drei wesentlichen Faktoren, die als Virchow'sche Trias bekannt sind: eine Verlangsamung des Blutflusses, Schädigungen der Gefäßwand und eine gesteigerte Gerinnungsneigung (Hyperkoagulabilität). (10) Die erhöhte Neigung zu Gerinnung des Blutes bezeichnet die Hyperkoagulabilität. Diese führt dazu, dass das Gleichgewicht zwischen pro- und antikoagulatorischen Mechanismen im Blut zugunsten der Gerinnung verschoben wird. Dies hat zur Folge das Thromben mit höherer Wahrscheinlichkeit gebildet werden. Hier spielen sowohl genetische Faktoren wie Gerinnungsstörungen als auch erworbene Faktoren, wie Schwangerschaft oder Krebs, eine Rolle. Veränderungen im Blutfluss, vor allem eine Stase oder Turbulenzen führen dazu, dass Thrombozyten oder Gerinnungsfaktoren länger mit dem Endothel in Kontakt sind und so prokoagulatorisch wirken. Ursächlich sind häufig eine längere Immobilisation oder chronisch venöse Insuffizienzen. Ebenfalls führen Schäden an der Gefäßwand zur Aktivierung der Hämostase, wie es beispielsweise bei Operationen der Fall sein kann. (11)

2.2 Definitionen und Klassifikationen

2.2.1 Venöse Thrombembolie (VTE)

Die tiefe Venenthrombose (TVT) und die Pulmonalarterienembolie (PE) bilden gemeinsam das Spektrum der venösen Thrombembolie (VTE). Weltweit haben beide Erkrankungen einen erheblichen Einfluss auf die Morbidität sowie die Mortalität der Bevölkerung. (12) Eine akute PE tritt dann auf, wenn es zur Obstruktion der Pulmonalarterien oder ihrer Äste kommt. Ursprünglich kommt dieser Thrombus meist aus einer TVT der unteren Extremität, was den engen pathophysiologischen Zusammenhang zwischen TVT und PE unterstreicht. (13)

Um die Entstehung einer TVT und damit die mögliche Progression zur Pulmonalarterienembolie zu verstehen, ist es vorab wichtig, den Ablauf der Gerinnungskaskade der Hämostase zu beleuchten. Die biochemischen Reaktionen dieser Systemkaskade führen zur Bildung von Blutgerinnseln durch extrinsische (Kontaktaktivierung) und intrinsische (Gewebeaktivierung) Faktoren. Beide führen schließlich gemeinsam zum Gerinnsel. (14)

3 Pathophysiologie

3.1 Hämostase und die Entstehung von Thrombosen

Die Hämostase ist physiologisch und sorgt für einen Schutzmechanismus, wenn es zu Gefäßverletzungen oder zu starkem Blutverlust kommt, indem die Schäden mit Fibringerinnseln verschlossen werden. Fibrin kann auch zu Thrombosen beitragen. Thrombosen hingegen sind pathologisch und treten auf, wenn die natürliche Antikoagulation scheitert, sei es zum Beispiel aufgrund zu starker Verletzung oder genetischer Beeinträchtigung. Eine allgemeine Betrachtung der Blutgerinnung ergibt eine hohe Ähnlichkeit der beiden Mechanismen. Allerdings wurde durch Kleinschnitz et al. Nachgewiesen, dass Faktor XII bei Thrombosen notwendig ist, für die Blutgerinnung aber nicht essenziell ist. (15–17)

Bei der Aktivierung von Thrombozyten, kommt es durch Kontakt mit Kollagen, Matrixproteinen und anderen subendothelialen Strukturen zur Adhäsion der Thrombozyten an die Gefäßwand, sobald es zum Beispiel zu einer Verletzung der Blutgefäße kommt. Dadurch entsteht auf der Oberfläche des Thrombozyten zwischen Glykoprotein (GP)Ib-IX-V und dem Kollagen eine Verbindung, die vom von-Willebrand-Faktor (vWF) vermittelt wird. (18,19)

Auf der Oberfläche, der sogenannten Membran des Thrombozyten gibt es viele Rezeptoren, wie GP Ia/IIa und GP VI. Diese binden ebenfalls Kollagen und aktivieren eine Signalkaskade. GP VI ist ein wichtiger Schritt der primären Hämostase. Durch diese Bindungen der Thrombozytenaktivierung kommt es zu einer Veränderung der Form und es werden Nukleotide wie ADP und Gewebshormone wie Thromboxan A₂ freigesetzt. Nachdem der GP IIb/IIIa-Rezeptor aktiviert wurde, kommt es zur Aggregation und damit Stabilisierung von Thrombozyten, indem vWF oder Fibrinogen miteinander vernetzt werden. Es gibt zahlreiche Gerinnungsfaktoren, die an der Aktivierung der Thrombozyten beteiligt sind. Zum Beispiel tragen lokale prothrombotische Faktoren wie der Tissue-Factor (Gewebefaktor) oder Substanzen wie ADP und Thromboxan zur Förderung bei. Thrombin gilt als der stärkste Aktivator und bindet an Protease-aktivierte Rezeptoren (PAR) auf der Membran. Durch dieses Schlüsselenzym kommt es nicht nur zur Thrombozytenaktivierung, sondern auch die Umwandlung zu Fibrin aus Fibrinogen wird begünstigt, was wiederum zum Formerhalt beiträgt. In jedem Fall kommt es zu einer Hochregulation von Integrinrezeptoren in der Membran des Thrombozyten und eine Schlüsselrolle spielt dabei GPIIb/IIIa, dass die Aggregation und Rekrutierung von weiteren Blutplättchen stimuliert und somit die Entstehung eines Thrombus fördert. (19,20)

Trotz der zum Teil überlappenden Pathophysiologie unterscheiden sich venöse von arteriellen Thromben. Venöse Thromben bestehen überwiegend aus Fibrin und roten Blutkörperchen (Erythrozyten), im Gegensatz zu arteriellen Thromben, welche dominiert von Thrombozyten und fibrinreichen Strukturen sind. (5,21,22)

Arterielle Thrombosen entstehen vor allem dort, wo hoher Blutfluss und hohe Scherbelastung präsent sind. Sie entwickeln sich häufig bei Endothelverletzungen oder in Verbindung mit rupturierten atherosklerotischen Plaques. Bei Herzinfarkten

oder ischämischen Schlaganfällen spielt diese Art von Thrombose eine zentrale Rolle. Venöse Thrombosen hingegen finden ihren Ursprung im Bereich von langsamem Blutfluss mit niedriger Scherrate. Ebenfalls findet man hier oft eine intakte Endothelwand vor. Diese Art von Thrombose bildet somit häufig den Ausgangspunkt einer tiefen Venenthrombose oder einer Lungenembolie. (23)

Von einer Thromboembolie spricht man dann, wenn es zur Verschleppung eines Thrombus kommt. Bei einer Lungenembolie, kommt es demnach zu einer Verschleppung eines Thrombus, in den meisten Fällen einer ursprünglichen tiefen Venenthrombose, in die Lungenarterien.

3.2 Mechanismen der Pulmonalarterienembolie

Während die Grundlagen der Blutstillung, der Koagulationskaskade und der Thrombus Entstehung bereits bekannt sind, erfordert das Verständnis der Mechanismen der Lungenembolie eine genauere Betrachtung der Pathophysiologie, die über die initiale Entstehung hinausgeht. Dieser Abschnitt beleuchtet die zentralen Mechanismen der PAE, einschließlich auf hämodynamischer, respiratorischer und molekularer Ebene.

Zuerst kommt es zur Obstruktion einer oder mehrerer Lungenarterien durch einen Thrombus, der meist aus den tiefen Bein- oder Beckenvenen stammt. Dies hat viele Komplikationen zur Folge. Nach dem Gefäßverschluss können Atemwegs- und Gasaustauschprobleme, Vasokonstriktion, Hypoxämie, Rechtsherzbelastung und Linksherzbeeinträchtigung und/oder kardiogener Schock auftreten, die potenziell letale Folgen haben können.

Der Verschluss führt zu einem akuten Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks, was zu einer erhöhten Nachlast des rechten Ventrikels führen kann. In ausgeprägten

Verläufen kann das zu einer Funktionsstörung des rechten Ventrikels und schließlich zu einem Versagen des rechten Herzens führen. Für die klinische Präsentation und Prognose der Diagnose sind die hämodynamischen Veränderungen ausschlaggebend. (24)

3.2.1 Gasaustauschstörungen und Ventilations-Perfusions-Missverhältnis

Eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der PAE spielt die Obstruktion der Pulmonalarterien, die zu einem Ventilations-/Perfusionsmissverhältnis führt. Da die betroffenen Lungenareale zwar belüftet (ventiliert), aber nicht durchblutet (perfundiert) werden, kommt es zu einer Zunahme des alveolären Totraums. Dies führt zu einer Hypoxämie und einer gesteigerten Respirationsrate, häufig begleitet von einer Hypokapnie. Da der Blutfluss dann umverteilt wird, werden manche Bereiche, die nicht obstruiert sind, verstärkt perfundiert, was wiederum das Verhältnis zwischen Ventilation und Perfusion vergrößert. Die Folgen dieser Mechanismen sind eine reduzierte arterielle Sauerstoffsättigung und ein erhöhter alveolärer-arterieller Sauerstoffgradient. In weiterer Folge kann es durch Surfactantstörungen und den alveolären herabgesetzten Kohlendioxid-Partialdruck zu Atelektasen kommen. (24–26)

3.2.2 Entzündungsreaktion und Thromboinflammation

Ebenfalls werden venöse Thromboembolien (VTE) mit Entzündungsreaktionen und Thromboinflammation in Verbindung gebracht. Es wird immer deutlicher, dass die Entzündungsreaktion nicht nur eine Folge, sondern auch eine Ursache der Thrombosebildung sein kann. Entzündungsprozesse beeinflussen die Bildung von Thromben durch die Aktivierung von Endothelzellen, Thrombozyten und

Leukozyten. Diese Zellen setzen nun Mikropartikel frei, die prokoagulierend wirken und an der Gerinnungskaskade teilnehmen. Ein zentraler Mechanismus ist die Inflammation der Gefäßwand, die auch in intakten Venen Thrombosen auslösen kann. In diesem Zusammenhang sind das Entzündungs- und das Gerinnungssystem eng miteinander verknüpft und über gemeinsame Aktivierungswege miteinander gekoppelt. Entzündungsfördernde Zytokine wie C-reaktives Protein (CRP), Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- α), Interleukin-8 (IL-8) und Interleukin-6 (IL-6) spielen wahrscheinlich eine wesentliche Funktion bei der Förderung eines prokoagulatorischen Zustands. Diese Zytokine führen zur Produktion von Gewebefaktor, welcher die Gerinnungskaskade aktiviert und die Thrombusbildung verstärkt. Mikropartikel tragen durch Interaktion zwischen Zellen ebenfalls zur Inflammation und Thrombose bei. Die Thromboinflammation ist besonders relevant für klinische Risikofaktoren wie zum Beispiel Operationen, Adipositas, Sepsis, systemische Infektionen und Krebs, die durch Entzündungsmediatoren moduliert werden. Diese Mechanismen verdeutlichen, dass Entzündungen eine zentrale Rolle in der Pathogenese von VTE spielen. (27,28)

Physiologisch ist es jedoch möglich, dass sich ein Embolus wieder auflöst durch endogene Fibrinolyse und die Veränderungen verschwinden binnen Stunden oder Tagen wieder. (26,29) Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass der Thrombus persistiert, sich organisiert und es letztlich zur Chronifizierung kommt, welche sich in einer konstanten pulmonalen Hypertonie manifestieren kann (CTEPH). Daraus resultiert eine Neumodellierung des mikrovaskulären Blutflusses. (29) Die kumulative Inzidenz der CTEPH liegt in den ersten zwei Jahren nach einer symptomatischen PAE zwischen 0,1 und 9,1 %. (1) Dadurch wird der pulmonalvaskulärer Widerstand erhöht und der rechte Ventrikel überlastet, was

unbehandelt zum Herzversagen und zum Tod der Patient*innen führen kann.
(26,29)

4 Epidemiologie und Risikofaktoren

Venöse Thromboembolie (VTE), die sowohl tiefe Venenthrombose (TVT) als auch pulmonale Embolie (PE) umfasst, stellt eine erhebliche globale Gesundheitsherausforderung dar. Die Epidemiologie dieser Erkrankungen ist komplex und wird von diversen Faktoren beeinflusst.

Die Inzidenz von VTE liegt in Europa und Nordamerika bei etwa einem bis zwei Fällen pro 1000 Personen pro Jahr. Das Risiko dafür nimmt mit steigendem Alter deutlich zu. Personen fortgeschrittenen Alters sowie Patient*innen, die an einer chronischen Erkrankung leiden, sind einem erhöhten Risiko ausgesetzt. (30,31)

Die Identifizierung von Risikofaktoren spielt eine zentrale Rolle. Sie sind vielfältig und umfassen sowohl patientenbezogene (dispositionelle) als auch umweltbezogene (expositionelle) Einflüsse, wobei sich die Risikofaktoren in ihrer Wertigkeit unterscheiden. So haben z.B. schwere Traumen mit Frakturen der unteren Extremität (OR > 10) oder Krebserkrankungen mit Metastasierungen ein besonders hohes Risiko, während Langstreckenreisen ein eher niedriges Risiko für eine VTE haben. Dabei handelt es sich häufig um ein Zusammenspiel einiger Faktoren, das das individuelle Risiko erheblich beeinflussen kann. (32)

4.1 Präventivstrategien

Nachdem VTE, insbesondere PE mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität verbunden sind (1) ist die Prävention von entscheidender Bedeutung. Effektive Präventionsstrategien umfassen unter anderem:

1. Risikostratifizierung mithilfe von Modellen wie dem Caprini, Padua- oder Geneva-Score (33–35)
2. Prophylaktische Antikoagulation bei Hochrisikopatient*innen
3. Frühe Mobilisierung und Lebensstilmodifikationen (36,37)

Mithilfe validierter Risikoscoring-Modelle wie dem Caprini-Score (vor allem für chirurgische Patient*innen) oder dem Padua Prediction Score (für internistische Patient*innen) können Patient*innen systematisch hinsichtlich ihres Thromboserisikos eingeschätzt werden. Diese Modelle berücksichtigen verschiedene Faktoren wie Alter, Immobilität, frühere VTE, Krebserkrankungen und Begleiterkrankungen. Durch die Anwendung dieser Scores ist es möglich, Patient*innen mit einem erhöhten Risiko frühzeitig zu identifizieren und präventive Maßnahmen gezielt einzuleiten. (33,34,38)

4.1.1 Physiotherapie und physikalische Maßnahmen

Zu den Maßnahmen, die zur Vorbeugung von VTE (Venösen Thromboembolien) ergriffen werden, gehören die frühzeitige Mobilisation von Patient*innen, regelmäßige Bewegungsübungen und die Anleitung zu eigenständigen Bewegungsaktivitäten. Sie sind grundlegend, um die Blutzirkulation zu fördern und eine venöse Stase zu verhindern. Zu den physikalischen Maßnahmen zählen der Einsatz von medizinischen Kompressionsstrümpfen (auch als medizinische Thromboseprophylaxestrümpfe, MTPS, oder Graduated Compression Stockings,

GCS bezeichnet) sowie intermittierende pneumatische Kompression (IPK/IPC). (39) Kompressionsstrümpfe üben einen abgestuften Druck auf die Beine aus. Dadurch wird der venöse Rückstrom verbessert und die Entstehung von Thrombosen reduziert. (40) IPK-Geräte fördern durch das rhythmische Aufpumpen und Entlasten der Manschetten die Blutzirkulation und stärken somit die natürliche Arbeit der Muskelpumpe. (41) Beide Methoden sind besonders bei Patient*innen mit erhöhtem Blutungsrisiko oder als Ergänzung zur medikamentösen Prophylaxe sinnvoll. Es gilt jedoch ebenfalls zu beachten, dass GCS bei Patient*innen mit zB. Peripherer arteriellen Verschlusskrankheit eine Kontraindikation darstellt. (39,42)

4.1.2 Medikamentöse Prophylaxe

Neben physikalischen Maßnahmen wird in bestimmten Situationen auch eine medikamentöse Prophylaxe empfohlen. Hier kommen nieder- und hochmolekulare Heparine, Fondaparinux, nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (DOAKs/NOAKs) zum Einsatz. Bei dessen Anwendung soll das Blutungsrisiko nicht unverträglich erhöht werden, insbesondere bei gleichzeitiger Applikation von Antikoagulanzen und Thrombozytenfunktionshemmern oder einer medikamentösen VTE-Prophylaxe in Kombination mit nichtsteroidalen Antirheumatika. Für manche Patientengruppen kann die Fortführung einer thrombozytenfunktionshemmenden Medikation notwendig sein. Hier wird empfohlen, Antikoagulanzen zur VTE-Prophylaxe bei chirurgischen Patient*innen erst postoperativ anzuwenden. (39)

Der Effekt in der Heparinanwendung basiert auf einer Pentasaccharidsequenz des Heparins. Diese bindet und verändert die Struktur des Antithrombins, wodurch Antithrombin viel schneller mit seinen Substraten interagiert. Heparine fungieren als

Katalysator zur Inhibierung einer Vielzahl von Gerinnungsfaktoren bzw. Enzymen, wie beispielsweise Kallikrein, Faktor XIIa, Xia, Ixa, Xa und Thrombin. Von besonderer Relevanz ist die Potenzierung der Wirkung gegenüber dem Faktor Xa und Thrombin. (43)

Niedermolekulare Heparine (NMH) wie Dalteparin, Certoparin, Enoxaparin, Nadroparin, Tinzaparin und Reviparin hemmen relativ spezifisch (4:1) den Gerinnungsfaktor Xa. Es besteht keine Notwendigkeit für eine engmaschige Kontrolle. Stattdessen kann eine Therapiekontrolle durch die Messung der Anti-Faktor-Xa-Aktivität erfolgen. Die einzelnen niedermolekularen Heparine weisen sowohl in ihren pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften als auch hinsichtlich ihres Zulassungsstatus Differenzen auf, sodass sie keine homogene Substanzgruppe darstellen. Die Antagonisierung des NMH wird durch Protamin zu 50 % erreicht, während dies bei UFH mehr ist. Präferiert werden sollten nach Evaluation relevanter Faktoren, Blutungsrisiko und HIT II Risikos NMH gegenüber UFH.

Bei Patient*innen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion kann auch hochmolekulares, auch als unfraktioniertes Heparin (UFH) bezeichnetem Heparin verwendet werden. (39) Das Medikament wird vermutlich auf das retikuloendotheliale System übertragen, das auch für sein Abbau verantwortlich sein könnte und zu einem kleinen Teil über die Niere ausgeschieden. (43,44) Es ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der tierischen Herkunft ein Kontaminationsrestrisiko besteht. Im Rahmen der VTE-Prophylaxe mit UFH ist bei der Verabreichung von 7500 IU/Tag subkutan in zwei Einzeldosen oder 5000 IU/Tag in drei Einzeldosen kein Monitoring bezüglich der Gerinnungsparameter erforderlich. Gemäß der Empfehlung ist bei der Applikation von UFH eine regelmäßige Kontrolle der Thrombozytenzahl erforderlich, um unerwünschte

Nebenwirkungen, wie die Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) Typ I und II, frühzeitig zu erkennen. Bei HIT I handelt es sich um einen vorübergehenden milden Abfall der Thrombozytenzahl, die klinisch meist nicht relevant ist, sie normalisiert sich im Verlauf, ohne die Notwendigkeit eines Absetzens. Die immunologisch vermittelte HIT II geht mit einem erhöhten Risiko für eine venöse und/oder arteriellen Thromboembolie einher. Bei Verdacht auf eine HIT II ist das Absetzen von Heparin obligatorisch. Zudem ist in der Akutphase von einer Verabreichung von Thrombozytenkonzentraten abzusehen. Eine weitere Option stellt Fondaparinux dar, ein synthetisch hergestelltes Pentasaccharid, dass spezifisch Fxa hemmt. Im Fall von HIT-II-Patient*innen kann die Gabe von Danaparoid oder Argatroban erfolgen. Argatroban inhibiert Thrombin unmittelbar, ohne dass eine Vermittlung durch Antithrombin erfolgt. Die Elimination erfolgt über die Leber, sodass bei einer Leberfunktionsstörung ein Blutungsrisiko aufgrund der Kumulation besteht. (39,43,45,46)

Als weitere Option stehen Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Faktor Xa-Inhibitoren in reduzierter Dosis zu Verfügung. Wie zum Beispiel Apixaban oder Rivaroxaban, beide Wirkstoffe sind direkte Faktor-Xa-Inhibitoren, sie werden hepatisch (Apixaban zu 75 %, Rivaroxaban zu 50 %) und renal (Rivaroxaban zu 50 %) eliminiert. Bei einer vorliegenden Organfunktionsstörung ist daher Vorsicht geboten, da ein Kumulationsrisiko besteht. Dabigatranetixilat wird den direkten Thombininhibitoren zugeordnet und hat sich ebenfalls als effektive antikoagulierende Substanz zur parenteralen Prophylaxe bewährt. Die Thromboseprophylaxe beginnt mit einer Dosis von 110 mg, die 1 bis 4 Stunden nach dem operativen Eingriff verabreicht wird. Ab dem folgenden Tag wird die Behandlung mit 220 mg einmal täglich fortgesetzt. Nach einem Knie- oder Hüftgelenkersatz bleibt diese Dosierung 14 bis 30 Tage lang bestehen. (39,46)

5 Diagnostik

5.1 Klinische Symptome

In 80 % der Fälle zeigen erwachsene Patient*innen in der akuten Phase einer Lungenembolie subjektiv empfundene Atemnot (Dyspnoe). In 70 % der Fälle ist eine gesteigerte Atemfrequenz mit über zwanzig Atemzügen pro Minute (Tachypnoe) festzustellen. Zudem ist in 70 % der Fälle eine erhöhte Herzfrequenz mit über 100 Schlägen pro Minute (Tachykardie) zu verzeichnen. In 60 % der Fälle treten Thoraxschmerzen auf, wobei eine infradiaphragmale Projektion der Schmerzen möglich ist. In 20 % der Fälle zeigt sich Husten und in 10 % der Fälle treten Hämoptysen (Blutbeimengungen) im Auswurf auf. Es wurde festgestellt, dass 15 % der Patient*innen Symptome einer Synkope sowie Schocksymptome aufwiesen. Zudem konnte festgestellt werden, dass die einzelnen Symptome alleine eine geringe Spezifität aufweisen. Das klinische Bild dieser Erkrankung kann sehr vielfältig sein. Es gibt Patient*innen, bei denen keine Symptome auftreten, bis zum Einsetzen einer hämodynamischen Instabilität und einer Schocksymptomatik. (2,32)

5.2 Wells-Score für PAE & revidierter Geneva-Score

Liegen die oben genannten Symptome vor und wird der Verdacht auf eine Lungenembolie gestellt, so stellt der Wells-Score oder der revidierte Geneva-Score ein klinisch etabliertes Entscheidungsinstrument dar um die Wahrscheinlichkeit einer Pulmonalarterienembolie zu berechnen. (32)

Gemäß dem Wells-Score erfolgt die Punktevergabe anhand einer Reihe von Kriterien, darunter das klinische Bild einer TVT, Hämoptysen, Tachykardie, aktuelle Operationen oder Immobilität, aktive maligne Tumorerkrankungen sowie die

Einschätzung, dass eine Lungenembolie die wahrscheinlichste Diagnose ist. Die Summe der Punkte lässt das Vorliegen einer LE mit niedrigem, intermediärem oder hohem Risiko erkennen. Für die jeweilige Einstufung bestehen im Entscheidungsbaum folgende diagnostische Optionen: Liegt ein hohes Risiko einer Lungenembolie vor, so ist eine angiologische Computertomographie-Lungenangiographie (CTPA) zwingend erforderlich. Sofern eine hohe Wahrscheinlichkeit nicht gegeben ist, wird eine laborchemische D-Dimer-Bestimmung empfohlen. Im Falle eines positiven Ergebnisses ist eine Echokardiografie sowie eine Troponin Bestimmung erforderlich. Troponin ist ein Protein, das bei einer Schädigung der Herzmuskelzellen anfällt und im laborchemisch positiv nachweisbar sein kann, wenn es um das Vorliegen einer Lungenembolie geht. Im Rahmen einer Echokardiografie besteht die Möglichkeit, einen Embolus zu detektieren. Im Falle eines positiven Befunds ist weiteres die CTPA indiziert. (2,47)

Der revidierte Geneva Score dient, ähnlich wie der Wells Score, der Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Lungenembolie anhand festgelegter objektiver Kriterien. Zu den Kriterien zählen frühere thromboembolische Ereignisse, kürzlich erfolgte Operationen oder Knochenbrüche, das Bestehen einer aktiven malignen Tumorerkrankung, Hämoptysen, eine erhöhte Herzfrequenz, ein Alter über 65 Jahre sowie typische Beschwerden wie einseitige Schmerzen oder unilaterale Schwellung im Bein und Druckdolenz bei der Untersuchung des Beines. Die Bewertung erfolgt nach dem klassischen oder einem vereinfachten Punktesystem, wobei die einzelnen Faktoren unterschiedlich stark gewichtet werden. (12)

Anhand der erreichten Gesamtpunkteanzahl werden die Patienten*innen in verschiedene Risikogruppen klassifiziert. Das dreistufige Modell differenziert

zwischen niedrigem, moderatem und hohem Risiko für eine Lungenembolie, während das zweistufige Modell zwischen „unwahrscheinlich“ und „wahrscheinlich“ differenziert. Bei einer hohen klinischen Wahrscheinlichkeit sollte zeitnah eine weiterführende Bildgebung erfolgen, in der Regel in Form einer CTPA, um die Diagnose zu sichern oder auszuschließen. Zudem kann eine Echokardiografie indiziert sein, um eine mögliche Belastung des rechten Herzens zu diagnostizieren. Bei einer Einstufung des Risikos als niedrig oder moderat wird eine initiale Bestimmung der D-Dimer-Konzentration im Blut empfohlen. Fällt dieser Test negativ aus, kann eine Lungenembolie mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden. Bei einem positiven D-Dimer-Befund ist eine weiterführende Diagnostik mittels CT angezeigt. Sollte die CT keine eindeutigen Ergebnisse liefern, können weitere Verfahren wie eine Ventilations-Perfusions-Szintigrafie oder eine Angiografie in Betracht gezogen werden. (35)

Ein besonderer Vorteil des revidierten Geneva-Scores liegt darin, dass er ausschließlich auf klar definierten, objektiven Kriterien basiert und keine subjektive Einschätzung durch den Untersuchenden erfordert. Dadurch ist er einfach im klinischen Alltag anzuwenden und ermöglicht eine standardisierte sowie nachvollziehbare Risikoeinschätzung. (48)

	Wells-Score I	Wells-Score II
klinische Zeichen für eine TVT	3	1
andere Diagnosen sind unwahrscheinlich	3	1
Herzfrequenz >100/min	1,5	1

Immobilisation > 3 Tage oder OP vor weniger als 4 Wochen	1,5	1
frühere LE oder TVT	1,5	1
Hämoptysen	1	1
Neoplasie	1	1

Tabelle 1 Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie mittels Wells Score (49)

5.3 D-Dimer, Troponin, NT-Pro-BNP

Im Rahmen des natürlichen Prozesses der Fibrinolyse, der die Auflösung eines Blutgerinnsels beschreibt, kommt es zum Anstieg des Abbauprodukts D-Dimer im Plasma. Die Sensitivität, erkrankte Personen auch als krank „positiv“ zu identifizieren, sowie der negative prädiktive Wert sind in diesem Kontext als hoch einzustufen. Demgegenüber mangelt es der Spezifität, gesunde Personen auch als solche zu identifizieren, an Aussagekraft. (47) Es sei darauf hingewiesen, dass eine Reihe von Faktoren das Ergebnis einer Untersuchung negativ beeinflussen können. Hierzu zählen Traumata, kürzlich durchgeführte Operationen, antikoagulative oder fibrinolytische Therapien, Aortendissektionen, Sepsis, Lungenentzündungen oder Schwangerschaften. All diese Faktoren können zu falsch positiven Testergebnissen führen. Somit besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass eine Lungenembolie bei negativem D-Dimer ausgeschlossen werden kann, wenn die Person eine nicht hohe klinische Wahrscheinlichkeit für eine Lungenembolie in der Risikostratifizierung hat. (2) Im Zuge der Myokarddehnung wird Brain Natriuretic Peptide (BNP) bzw. dessen Vorläuferprodukt N-Terminal pro BNP (NT-proBNP) gebildet. Eine Lungenembolie kann eine gesteigerte Nachlast zur Folge haben, die durch die Obstruktion der Arteria pulmonalis bedingt ist. Dies wiederum kann eine rechtsventrikuläre

Druckbelastung bedingen. NT-proBNP kann in diesem Zusammenhang als indirekter Marker für die Rechtsherzbelastung dienen. Mithilfe einer entsprechenden Analyse lassen sich Schlüsse für die Prognose ziehen. Ähnlich dazu, kann Troponin als Biomarker eingesetzt werden, um eine Prognose zu erstellen, da es ebenfalls eine Dysfunktion des rechten Ventrikels anzeigen kann. Da der Wert generell bei Herzmuskelverletzungen oder -entzündungen erhöht sein kann, repräsentiert er weniger einen diagnostischen, als einen prognostischen Faktor. (2,47)

5.4 Bildgebende Verfahren

5.4.1 Computertomographie-Angiographie (CTA) – Goldstandard

Die Computertomografische Pulmonalisangiografie (CTPA) stellt heutzutage das Standardverfahren zur zeitnahen und verlässlichen Diagnose oder zum Ausschluss einer Lungenembolie dar. Es zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität und Spezifität aus. Durch technische Fortschritte, wurde die Qualität der Bilder verbessert und gleichzeitig die Belastung durch Strahlen und Kontrastmittel reduziert. Die kurzen Akquisitionszeiten und dünnen Schichten tragen maßgeblich zu den optimalen Ergebnissen bei. (32)

Ein weiterer Fortschritt ist die Dual-Energy-CT (DECT). Im Unterschied zur herkömmlichen Einzel-Energie-CT, bei der eine Röntgenröhre verwendet wird, arbeitet die DECT mit zwei unterschiedlichen Energien. (50) Dadurch können bestimmte Materialien wie Jod (im Kontrastmittel) und Kalzium besser voneinander unterschieden und quantifiziert werden. (51)

Der Prozess der Bildgebung mittels eines Single-Energy CT-Scans kann mit Herausforderung verbunden sein. In der Regel können durch sorgfältige

Abstimmung des Kontrastmittelzeitpunkts gute Bilder erzielt werden. Der Kontrast in der Lungenarterie kann jedoch insofern beeinträchtigt werden, wenn Patient*innen während der Untersuchung die Bauchmuskeln anspannen und den Atem anhalten. Dadurch wird das Kontrastmittel aus dem rechten Herzen in die obere Hohlvene gedrückt, was wiederum die Qualität der Bilddaten beeinflussen kann. Des Weiteren kann die Identifizierung kleinerer segmentaler Areale mit Hypoperfusion und Embolien manchmal eine Herausforderung darstellen. (50) Allerdings weist die aktuelle AWMF-2Sk-Leitlinie auf eine Metaanalyse hin, die beschreibt, dass DE-CT nicht mit einer höheren Detektionsrate einhergeht und somit keinen diagnostischen Vorteil liefert. Die CTPA liefert neben Emboli, zudem prognostische Informationen, wie etwa die hämodynamische Relevanz der PAE. Das Verhältnis der Durchmesser von rechtem zu linkem Ventrikel (RV/LV) fungiert als Marker für eine Rechtsherzbelastung und ist mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert, wenn es erhöht ist. Ebenso kann das Verhältnis von Pulmonalarterie zu Aorta ascendens Hinweise auf einen erhöhten Gefäßwiderstand geben. (32) Eine unauffällige Computertomographie-PA ist ein geeigneter Ansatz, um den Ausschluss einer Lungenembolie zu gewährleisten. (2)

5.4.2 V/Q-SPECT, Pulmonalisangiographie, Magnetresonanzangiographie

Sofern sich die Anwendung eines CTPA als begrenzt erweist bzw. kontraindiziert ist, z. B. bei einer Allergie gegen Jod-Kontrastmittel, einer Hyperthyreose, bei schwere Niereninsuffizienz oder bei Risikokonstellationen während der Schwangerschaft bzw. Stillzeit, besteht die Möglichkeit der Anwendung einer Ventilations-/Perfusions-SPECT-Technik (Einzelphotonen-Emission-

Computertomographie). Die V/Q-SPECT-Untersuchung ist ein diagnostisches Verfahren, das dazu dient, die Belüftung und die Durchblutung des Gewebes zu visualisieren, um eine Lungenembolie zu diagnostizieren. (1,52) Allerdings ist anzumerken, dass die Validität des Verfahrens in prospektiven Behandlungs-/Outcome-Studien eingeschränkt ist. (1) Darüber hinaus ist die Methode allein für hämodynamisch stabile Patient*innen geeignet, wobei auch ein erhöhter Zeitaufwand zu verzeichnen ist und ein sicherer Nachweis bzw. Ausschluss nur in ca. 50 % der Fälle gelingt. (2)

In der klinischen Praxis wird die Pulmonalisangiographie (PA) aufgrund der vergleichbaren diagnostischen Aussagekraft der CT-Pulmonalisangiographie (CTPA) zunehmend selten durchgeführt. (1)

Einen hohen positiven prädiktiven Wert für Magnetresonanzangiographie (MRA) von 94,7 % ergab eine im Jahr 2023 publizierte Metaanalyse, welche die CTPA mit der MRA zur Diagnostik der pulmonalen Embolie verglich. Gemäß den Ergebnissen mehrerer Untersuchungen innerhalb der Analyse wurde eine eingeschränkte Spezifität der MRA festgestellt. Die Autoren dieser Studie gelangten zu dem Schluss, dass die MRA eine valide Alternative darstellt, insbesondere wenn das Ziel verfolgt wird, die Strahlenexposition zu reduzieren. Limitationen findet man der Anwendung bei kritisch kranken Patient*innen, aufgrund der längeren Untersuchungsdauer sowie der erforderlichen mehrfachen Atemmanöver, die für verschiedene MR-Protokolle notwendig sind. Die CTPA stellt somit den diagnostischen Goldstandard für die Lungenembolie dar, während die MRA vornehmlich als sekundäres Verfahren bei Kontraindikationen gegenüber der CTPA Anwendung findet. (53)

5.4.3 Echokardiographie

Die Echokardiografie mit Farbduplex stellt ein diagnostisches Instrument dar, welches zum Ausschluss anderer Herzerkrankungen eingesetzt werden kann. Zudem kann es bei Verdacht auf eine Lungenembolie wichtige Hinweise liefern. Im Falle einer Obstruktion von mehr als 30 % der Gefäße der Lunge manifestieren sich Symptome einer Dysfunktion des rechten Ventrikels, wie eine Erweiterung des rechten Ventrikels mit Verdrängung des linken Ventrikels mit paradoxer Septum Bewegung („D-Form“ des linken Ventrikels), mäßige bis schwere Rechtsventrikularhypokinesie sowie das McConnell-Zeichen (normale Kontraktilität der rechten Ventrikelspitze bei deutlicher Verminderung der Kontraktilität der übrigen rechten Kammerwände). Bei einer transösophagealen Echokardiographie besteht die Möglichkeit eines direkten Nachweises eines Thrombus. Der systolische Pulmonalarteriendruck ist ein wesentlicher Faktor bei der Risikoeinschätzung. Sehr hohe pulmonal-arterielle Drücke sprechen eher gegen eine akute Lungenembolie als singuläre Ursache. (2,54)

5.4.4 Phlebographie

Wie bereits dargelegt, stellt eine tiefe Venenthrombose oftmals die Ursprungsquelle einer Lungenembolie dar. (13) Erhärtet sich der Verdacht auf eine tiefe Venenthrombose anhand der Wells-Kriterien und eines positiven D-Dimer-Nachweises, kann eine Kompressions- und Farbduplexsonografie der Beinvenen durchgeführt werden, um eine TVT nachzuweisen oder auszuschließen. (2) Gemäß den ESC-Guidelines von 2019 wird im Falle einer bestätigten TVT mit Verdacht auf eine Pulmonalarterienembolie eine antikoagulatorische Therapie ohne weitere Tests genehmigt. Zudem sollte eine Risikostratifizierung stattfinden. (1)

5.4.5 Elektrokardiogramm (Ekg)

Im Falle einer akuten Lungenembolie kann es zu einer Drucksteigerung im Lungenkreislauf kommen, was eine akute Belastung des rechten Ventrikels, medizinisch auch als Cor pulmonale bezeichnet, bedingen kann. In der Folge können sich im Ekg-Abweichungen manifestieren. Im Falle einer akuten Überbelastung des rechten Ventrikels kann eine Veränderung des Lagetyps manifest werden, wobei in diesem Zusammenhang der SI-QIII-Typ als kennzeichnend gilt. Dies impliziert, dass in der Einthoven-Ableitung eine tiefe S-Zacke in I und eine tiefe Q-Zacke in III vorgefunden werden kann. (55) Neben den SIQIII-Typ, wird in 10% der Fälle zum Vor-Ekg auch ein SISIIISIII-Typ dokumentiert. (2) Darüber hinaus kann ein inkompletter oder kompletter Rechtsschenkelblock (RSB) mit rSR'-Konfiguration in der Brustwandableitung V1 bzw. V2 beobachtet werden. Dabei zeigt ein inkompletter RSB eine maximale Kammerkomplexbreite von bis zu 0,11 Sekunden an, wohingegen ein kompletter RSB, Werte darüber hinaus zeigt. Weiteres besteht die Möglichkeit des Auftretens von Repolarisationsstörungen, wie beispielsweise ST-Strecken-Senkungen und T-Negativierungen. (55) In 10% der Fälle kann ein P-pulmonale dokumentiert werden, dies zeigt sich in der Ableitung II mit einer Amplitudenerhöhung der P-Welle von $\geq 0,25\text{mV}$. (2) Eine Lungenembolie kann sich negativ auf den Herzrhythmus auswirken und zu einer Reihe von Rhythmusstörungen, wie beispielsweise einer Sinustachykardie, Vorhofflimmern, Extrasystolen im Vorhof und Ventrikel sowie ventrikulären Tachykardien, führen. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass Ekg-Veränderungen auftreten können, wenngleich nicht zwangsläufig. (55)

6 Risikostratifizierung gemäß den 2019er Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC)

6.1 Geringes Risiko (LR), Mittleres geringes Risiko (IML), Mittelhohes Risiko (IMH), Hohes Risiko (HR) inklusive sPESI

Für die Therapie ist es relevant den Schweregrad und das damit einhergehende 30-Tage Sterberisiko der Lungenembolie einzuschätzen. Die ESC-Risikostratifizierung orientiert sich an den klinischen Symptomen und den Zeichen einer hämodynamischen Instabilität. Patient*innen werden dabei in die Kategorien low-risk (LR), intermediate-low-risk (IML), intermediate-high-risk (IMH) und high-risk (HR) unterteilt. Zur Unterstützung der Risikobewertung dienen der Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) sowie dessen vereinfachte Version (sPESI). Patient*innen mit einer hämodynamischen Instabilität weisen ein erhöhtes Risiko für eine frühe Mortalität hin. Gemäß der ESC werden schwerwiegende klinische Zustände definiert, zu denen beispielsweise ein Herzstillstand oder ein obstruktiver Schock gezählt werden. Letzterer ist durch einen stark erniedrigten systolischen Blutdruck unter 90 mmHg gekennzeichnet oder durch die Notwendigkeit, mit Vasopressoren den Blutdruck trotz ausreichender Blutfüllung auf mindestens 90 mmHg zu stabilisieren, in Verbindung einer verminderten Durchblutung der Organe. Zusätzlich wird eine anhaltende Hypotonie als Kriterium genannt, bei der der systolische Blutdruck über einen Zeitraum von mehr als 15 Minuten entweder unter 90 mmHg fällt oder um mindestens 40 mmHg absinkt. Eine Erklärung für diese Blutdruckabfälle darf nicht in neu aufgetretenen Herzrhythmusstörungen, Volumenmangel oder an einer Sepsis liegen.

Beim Auftreten der zuvor beschriebenen Symptomatik müssen betroffene Patient*innen in die „High-Risk“-Kategorie eingeordnet werden, wenn in Kombination eine Rechtsherzbelastung in diagnostischen Verfahren wie der Transthorakale Echokardiografie (TTE) oder der CTPA nachgewiesen wird. Diese Konstellation steht in Verbindung mit einem hohen frühen Mortalitätsrisiko und erfordert entsprechende therapeutische Maßnahmen.

Bei Patient*innen ohne hämodynamische Instabilität erfolgt die medizinische Risikobewertung anhand verschiedener Aspekte. Einerseits erfolgt die Beurteilung durch klinische Untersuchungen, Bildgebungsverfahren und Laborwerte, die Aufschluss über den Schweregrad der Embolie geben, wobei besonders auf Anzeichen einer rechtsventrikulären Dysfunktion geachtet wird. Zu den laborchemischen Risikofaktoren zählen unter anderem erhöhte kardiale Troponin-Werte, beispielsweise NT-proBNP ≥ 600 ng/l. Andererseits werden begleitende Erkrankungen und zusätzliche Risikofaktoren evaluiert, die einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben können. Unter den verschiedenen klinischen Bewertungssystemen zur Einschätzung des Schweregrades und der Begleiterkrankungen hat sich der Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) als besonders zuverlässiges Instrument erwiesen. (1)

6.1.1 simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI)

Der vereinfachte Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI) hat sich im klinischen Alltag durch seine präzise Aussagefähigkeit bei gleichzeitig unkomplizierter Handhabung etabliert. In der vorliegenden Arbeit wurde mit der komprimierten Variante gearbeitet, die eine schnelle und zuverlässige Einschätzung des Risikoprofils ermöglicht. Die Ermittlung des sPESI basiert auf der Evaluierung von

sechs spezifischen klinischen Indikatoren. Zu diesen zählen ein Lebensalter von mindestens 80 Jahren, das Vorliegen einer malignen Erkrankung, chronisch bestehende pulmonale oder kardiale Grundleiden, eine Tachykardie mit Herzfrequenzen ab 110 Schlägen pro Minute, arterielle Hypotonie mit systolischen Werten unter 100 mmHg sowie eine verminderte periphere Sauerstoffsättigung unter 90%. Jeder zutreffende Parameter wird mit einem Punkt quantifiziert, wodurch sich ein Gesamtwert zwischen 0 und 6 ergibt. Ein Resultat von 0 indiziert ein geringes Risikoprofil, während Werte ab 1 auf ein gesteigertes Risiko hindeuten. Die erforderlichen Informationen werden typischerweise aus Patientengesprächen, initialen Vitalparameter-Messungen und vorhandenen Krankenunterlagen zusammengetragen. Die Datenakquise erfolgt nach festgelegten Mustern, häufig unterstützt durch entsprechende Dokumentationsbögen oder elektronische Hilfsmittel, die eine präzise und fehlerminimierte Erfassung gewährleisten. Nach Vervollständigung der Datensammlung werden die einzelnen Werte summiert, um den individuellen sPESI-Score zu berechnen. Bei der Auswertung des Datenmaterials erfolgt eine Klassifizierung der Patient*innen entsprechend ihres ermittelten Scores. Bei einem sPESI ≥ 1 werden Patient*innen nicht länger als „low-risk“ eingestuft, sondern als mindestens „intermediate-low“ klassifiziert. Gemäß der ESC-Guideline zur Behandlung einer akuten Lungenembolie, sollte auch bei negativen sPESI die Situation des rechten Herzens mittels Bildgebung oder durch kardiale Biomarker im Labor bestimmt werden. (1)

Frühes Sterberisiko		Risiko-Indikatoren			
		Hämo- dynamische Instabilität	klinische Parameter des LE- Schweregrads und/oder Komorbidität: PESI-Klasse III-V oder sPESI ≥ 1	RV- Dysfunktion in der TTE oder CTPA	erhöhte kardiale Troponin- Spiegel
Hoch		+	(+)	+	(+)
Intermediär	Intermediär- hoch	-	+	+	+
	intermediär- niedrig	-	+	Eins (oder keins) positiv	
Niedrig		-	-	-	Bestim- mung optional, falls bestimmt negativ

Tabelle 2 ESC-Risikostratifizierung (1)

7 Therapie

7.1 Akuttherapie der PE

Die Grundlage der Behandlung bei Einstufung in die Hochrisiko-Kategorie bildet die initiale Antikoagulation. Zur Aufrechterhaltung der Organfunktion ist eine Sauerstoffzufuhr bei peripheren Sättigungswerten unter 90% angezeigt. Bei Hypotonie wird eine behutsame Volumentherapie mittels Kochsalzlösung oder Ringer-Laktat-Lösung empfohlen. Positive Effekte auf die rechtsventrikuläre

Funktion können durch den Einsatz von Vasopressoren wie Noradrenalin und Dobutamin erzielt werden.

Bei Patient*innen mit hohem Risiko wird in der Regel eine Antikoagulation mit UFH empfohlen. (1) Besonders bevorzugt wird UFH bei Patient*innen mit erhöhtem Blutungsrisiko, da es aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit und Reversibilität Vorteile bietet. (56) Bei hoher oder intermediär hoher Wahrscheinlichkeit einer Lungenembolie können Patienten*innen während der diagnostischen Abklärungsphase bereits mit NMH, Fondaparinux oder UFH behandelt werden. (1) Die aktuellen ESC-Richtlinien betonen, dass die Thrombolyse im Vergleich zur alleinigen UFH-Therapie eine wirksamere Methode zur hämodynamischen Stabilisierung darstellt. (1) Thrombolytische Therapie ist indiziert bei Patient*innen mit positiver hämodynamischer Instabilität und rechtsventrikulärer Funktionsstörung. Bei Patient*innen mit intermediärem Risiko wird von Fall zu Fall entschieden. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass ein Zeitfenster von 48 Stunden als optimal betrachtet wird. Studien belegen eine signifikante Reduktion der Mortalitätsrate und des Rezidivrisikos durch thrombolytische Therapie. Eine thrombolytische Therapie ist mit einem hohen Risiko für extra- und intrakraniellen Blutungen assoziiert und sollte daher bei Patient*innen erst nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden. Im Hinblick auf die Substanzauswahl kommen zum Beispiel Plasminogenaktivator (rtPA), Streptokinase oder Urokinase in Frage.

Eine sorgfältige Prüfung absoluter und relativer Kontraindikationen ist unerlässlich. Zu den wichtigsten Kontraindikationen zählen insbesondere der vorbekannte hämorrhagische Schlaganfall, der idiopathische Schlaganfall, der Schlaganfall ischämischer Genese innerhalb des letzten halben Jahres, das Vorliegen einer

Neoplasie des ZNS, aktive Blutungen oder schwere Verletzungen, Operationen oder Kopfverletzungen innerhalb der letzten 21 Tage. (1,57)

Eine Alternative zur systemischen Thrombolyse stellt die mechanische/kathetergestützte Reperfusion dar, die mit einem geringeren Risiko für Blutungen einhergeht. Im Rahmen dieses Verfahrens wird der Katheter über die Leistenarterie zu den Lungenarterien vorgeschoben. Im Rahmen dieses medizinischen Eingriffs besteht die Möglichkeit, den Thrombus zu fragmentieren oder aspirieren zu lassen. In vielen Fällen erfolgt die Fragmentierung des Thrombus vor Ort unter Ultraschallfragmentierung mit einer zusätzlichen medikamenteninduzierten Thrombolyse. In diesem Vorgang ist eine geringere Dosierung als bei systemischer Thrombolyse erforderlich. Eine weitere Behandlungsoption stellt die chirurgische Entfernung des Thrombus dar. Diese wird empfohlen, wenn eine Thrombolyse kontraindiziert oder fehlgeschlagen ist. (1,58)

Patient*innen, die ein mittleres oder niedriges Risiko aufweisen, sollten einer systemischen Thrombolyse nicht unterzogen werden. In der Regel wird in solchen Fällen eine orale oder parenterale Gerinnungshemmung eingeleitet. Eine Eskalation hinsichtlich der Therapie kann im Falle einer sich anbahnenden hämodynamischen Instabilität erforderlich sein. (1)

Nach Abschluss der Akutphase erfolgt die Initiierung zu einer oralen Antikoagulation. In den vergangenen Jahren haben sich in diesem Bereich die direkten oralen Antikoagulanzen (DOAKs) wie Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban und Dabigatran als Standard etabliert. Diese sind den VKA vorzubehalten. Die Dauer der Antikoagulation wird durch das individuelle Rezidivrisiko definiert. Bei transienten Risikofaktoren, wie beispielsweise einer Operation oder Immobilisation, wird in der Regel eine dreimonatige Therapie empfohlen. Bei idiopathischer oder

rezidivierender PAE wird hingegen eine verlängerte Antikoagulation in Erwägung gezogen. (1)

8 Rolle der Statine

8.1 Wirkmechanismus von Statinen

Statine, bekannt als HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, zeichnen sich primär durch ihre Fähigkeit aus, den Gesamtcholesterinspiegel und das LDL-Cholesterin im Plasma zu reduzieren. Parallel dazu bewirken sie eine Erhöhung des HDL-Cholesterins sowie eine Verminderung der Triglyzeridkonzentration im Blut. (59,60)

Neben diesen lipidsenkenden Eigenschaften verfügen Statine über zahlreiche pleiotrope Wirkungen. Ein zentraler Mechanismus ist die indirekte Inhibition der Aktivierung von GTPasen wie RhoA und Rac1. Diese Hemmung beeinflusst zelluläre Prozesse wie die Regulation des Zytoskeletts und die Zellzykluskontrolle, eNOS-Aktivität sowie die NO-Produktion. Die endotheliale Funktion profitiert von einer Statintherapie durch mehrere Mechanismen beispielsweise durch eine verstärkte eNOS-Expression. Zudem werde eine verbesserte Immunmodulation, Reduktion des oxidativen Stresses durch verminderte Superoxidbildung oder Verringerung freier Sauerstoffradikale beobachtet. Durch die Aktivierung fibrinolytischer Prozesse im Endothel zeigen Statine antithrombotische Wirkungen. Die Thrombozytenaggregation wird reduziert und die Gewebestruktur stabilisiert. Klinische Studien dokumentieren antiinflammatorische Effekte, nachgewiesen durch beispielsweise Verminderung des C-reaktiven Proteins und Reduktion proinflammatorischer Zytokine. In den Gefäßen tragen Statine zur Stabilisierung arterieller Plaques bei. Die vollständige Entfaltung dieser pleiotrop-protectiven Effekte im Hinblick auf die kardiovaskulären Vorteile ist noch nicht abschließend

geklärt. Die Differenzierung zwischen reiner Cholesterinsenkung und zusätzlichen pleiotropen Nutzen bleibt wissenschaftlich herausfordernd. In medizinischen Studien und Analysen wurde die Verwendung von Cholesterinsenkern mit unterschiedlichen möglichen Begleiterscheinungen in Verbindung gebracht. Leberfunktionsstörungen, ein gesteigertes Risiko für Zuckerstoffwechselerkrankungen, Einschränkungen der geistigen Funktion, Muskelschäden und Schmerzen und Kraftdefizite zählen zu möglichen Folgen. (61) Eine seltene, aber gravierende Nebenwirkung ist die akute Rhabdomyolyse. (60)

8.2 Mechanismen bei der VTE-Prävention

In den letzten Jahren wurde zunehmend diskutiert, ob Statine auch einen protektiven Effekt auf venöse Thromboembolien (VTE), also tiefe Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (PE), haben. (3,4,21,61–64)

Obgleich die zugrundeliegenden Mechanismen bisher noch nicht abschließend erforscht wurden, weisen aktuelle Studien und Reviews auf eine Vielzahl potenzieller Wirkwege hin. Antiinflammatorische Effekte der Statine reduzieren Biomarker wie CRP, IL-6 und Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1), die mit der Entstehung und dem Rezidiv von VTE assoziiert sind. Zudem werden eine Reduzierung von Tissue Factor und Plasminogenaktivator-Inhibitor (PAI-1) beobachtet. Statine fördern außerdem die Expression von Gewebeplasminogenaktivator (tPA), was die Fibrinolyse begünstigt. (21)

Statine könnten sowohl in der Vorbeugung als auch in der Linderung venöser Thromboembolien (VTE) eine Rolle spielen. Obwohl VTE und atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen (ASCVD) unterschiedliche Krankheitsmechanismen aufweisen, gibt es Hinweise darauf, dass beide Erkrankungen gemeinsame

pathophysiologische Grundlagen haben. Insbesondere Entzündungsprozesse und Störungen der Endothelfunktion scheinen sowohl bei der Entstehung von VTE als auch bei ASCVD eine Rolle zu spielen. Somit würde sich erklären lassen, dass Statine cholesterinsenkenden Wirkung, antiinflammatorische und positive Effekte auf das Endothel haben und demzufolge auf beide, ASCVD und VTE, einen schützenden Effekt besitzen. Das könnte die Reduktion der VTE-Inzidenz der Statintherapie erklären. (65–67)

9 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde eine retrospektive Analyse unter Verwendung der elektronischen Krankenakten und Ambulanzakten der Universitätsklinik für Innere Medizin, LKH Graz durchgeführt.

Die Auswahl der Patient*innen erfolgt anhand der Diagnose Pulmonalarterienembolie im Zeitraum vom 1. Jänner 2010 bis zum 31. Dezember 2019. Anschließend erfolgte eine weitere Selektion, um die Validität der Daten sicherzustellen. Es wurden ausschließlich Fälle berücksichtigt, bei denen die Diagnose mittels Computertomographie (CT) eindeutig bestätigt werden konnte. Patient*innen, bei denen die Diagnose ausschließlich auf Basis einer Lungenzintigraphie gestellt wurde, sowie solche mit dokumentierten Rezidiven einer Lungenembolie vor dem Jahr 2010, oder Patient*innen mit einer CTEPH wurden von der Analyse ausgeschlossen. Patient*innen bei denen relevante Informationen zur Beurteilung der Risikostratifizierung fehlten wurden ebenfalls ausgeschlossen, um ein Missing-Data Bias zu verhindern. Zusammenfassend wurden hierfür zur Risikostratifizierung 188 der 1778 Patient*innen ausgeschlossen.

Durch diese gezielte Auswahl standen am Ende ausschließlich Patient*innen mit einer klar gesicherten Diagnose zur Verfügung, wodurch eine verlässliche und aussagekräftige Auswertung gewährleistet werden konnte. Basierend auf den 2019er Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnose und Behandlung der akuten Lungenembolie (1) wird eine Risikostratifizierung durchgeführt, die in vier Gruppen unterteilt: geringes Risiko (LR), intermediäres mittleres Risiko (IML), intermediär hohes Risiko (IMH) und hohes Risiko (HR). Die Erhebung der Vitalfunktionen wurden von dokumentierten Aufnahmeprotokollen entnommen. Ergebnisse der Bildgebung wurden ebenfalls extrahiert zur Bestätigung einer Rechtsherzbelastung. Die richtige Zuordnung erfolgte gemäß ESC in die jeweilige Risikogruppe. Nähere Informationen finden sich in Kapitel 6.

Zugeweiht in die Statin-Gruppe wurden Patient*innen, wenn vor dem Zeitpunkt der Diagnose einer PAE eine Statintherapie bestand. Dies wurde anhand der Aufnahme- und Entlassungsmedikation bei Durchsicht der Patientenakten kontrolliert. Somit konnten auch jene Patient*innen, die erst mit einer Statintherapie begonnen haben, korrekt in die Nicht-Statin-Gruppe zugeordnet werden.

Vom Institut für medizinischen Informatik wurden zur Berücksichtigung der kardialen Biomarker, Laborwerte innerhalb eines Tages vor oder nach PAE-Diagnose extrahiert. Ebenfalls extrahiert wurden die Begleiterkrankungen anhand des ICD-10, die eine Woche um die PAE-Diagnose dokumentiert wurden. Krebserkrankungen wurden als solche angenommen, wenn sie bis zu zwei Jahren vor der PAE diagnostiziert wurden.

Zur Vervollständigung der Analyse wurde vom IMI ebenfalls das Eintreten des Todes nach 30 Tagen bzw. nach zwei Jahren dokumentiert. Hierfür dienten Krankenhausakten sowie nationale Registerdaten von Statistics Austria.

Die Recherche erfolgte international ausgerichtet unter Nutzung medizinischer online Datenbanken wie PubMed, einschlägiger Fachliteratur sowie elektronischer Ressourcen der medizinischen Universitätsbibliothek Graz. Für die Verwaltung der Literaturquellen wurde die Software Zotero verwendet und die Arbeit im Vancouver Style zitiert.

Die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigte das Studienprotokoll, unter Einhaltung des Standards der Ethikrichtlinien und Datenschutz der Patient-Akten (EK: 34-239 ex 21/22).

Bei der statistischen Auswertung wurden für quantitative Variablen der Median mit Interquartilsabstand (IQR) angegeben, während qualitative Variablen als absolute und prozentuale Häufigkeiten dargestellt wurden. Mann-Whitney-U-, Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. exakter Test nach Fisher wurden für die Vergleiche der Gruppen angewendet. Um Faktoren zu identifizieren die mit dem Auftreten einer Low-Risk PAE im Verhältnis zu den Intermediate- und High-Risk-Gruppen wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Die Überlebenszeitanalyse nach 30 Tagen und nach zwei Jahren wurden mithilfe von Cox-Regressionsmodell untersucht.

Zur Auswertung wurden sowohl Odds Ratios (OR) als auch Hazard Ratios (HR) jeweils mit 95%-Konfidenzintervallen berechnet. Die statistischen Analysen umfassten sowohl einfache (univariate) Auswertungen als auch multivariate Modelle, in denen Einflussgrößen wie Geschlecht, Alter und Body-Mass-Index (BMI) berücksichtigt wurden. Um die Validität der Ergebnisse zu überprüfen, wurde zusätzlich ein Propensity Score Matching durchgeführt: Dabei wurde die Statin-Gruppe und Nicht-Statin-Gruppe im Verhältnis 1:2 nach Geschlecht, Alter und BMI gepaart. Anschließend erfolgten weitere Regressionsanalysen innerhalb dieser gematchten Gruppen, um mögliche Verzerrungen durch ungleiche

Ausgangsbedingungen zu minimieren siehe Abbildung 2. Als statistisch signifikant wurde ein zweiseitiger p-Wert $< 0,05$ definiert. Alle statistischen Auswertungen erfolgten unter Verwendung von Version 4.4.1 der Software R (The R Foundation for Statistical Computing). (68)

10 Hauptzielgrößen Und Nebenzielparameter

Die Hauptzielgrößen waren der Schweregrad der VTE (Low risk Pulmonalarterienembolien, intermediate low risk Pulmonalarterienembolien, intermediate high risk Pulmonalarterienembolien und high risk Pulmonalarterienembolien) und Einnahme von Statinen, der Wirkstoff und die Dosis.

Die Nebenzielparameter waren Symptome der PAE, Eintritt des Todes, Geschlecht, Alter, Komorbiditäten, Krebs, Medikamente, Herzfrequenz, Blutdruck Sauerstoffsättigung, Risikofaktoren (z.B. Operationen, Trauma, Immobilität, Schwangerschaft, Hormontherapie/Kontrazeptiva). Die Daten wurden von mir, Bettina Wachmann, in eine Exceldatei eingegeben und anschließend vom IMI statistisch weiterverarbeitet. Die Ergebnisse, Tabellen und Grafiken, die im Rahmen dieser Arbeit präsentiert werden, wurden vom Institut für Informatik des medizinischen Instituts erstellt. So wurde sichergestellt, dass die Resultate nachvollziehbar, korrekt und übersichtlich aufbereitet sind, den wissenschaftlichen Anforderungen entsprechen und die wichtigsten Erkenntnisse klar und verständlich vermittelt werden.

10.1 Basis Merkmale

10.2

Merkmal	Gesamt (N = 1590)	Nicht-Statins- Gruppe (N = 1355)	Statins-Gruppe (N = 235)	P-Wert ^a
Geschlecht				0,61
Männlich	835,0 (52,5)	708,0 (52,3)	127,0 (54,0)	
Weiblich	755,0 (47,5)	647,0 (47,7)	108,0 (46,0)	
Alter bei PE-Diagnose	68,0 (54,0, 78,0)	67,0 (51,0, 78,0)	74,0 (66,0, 80,0)	< 0,001
BMI (kg/m ²)	26,5 (23,7, 29,8)	26,2 (23,6, 29,7)	27,4 (24,7, 30,7)	0,001
Fehlende Daten	159	140	19	
Cholesterin, mg/dL	175,5 (140,0, 203,0)	179,0 (145,0, 206,0)	168,0 (137,0, 192,0)	0,09
Fehlend	1380	1178	202	
HDL, mg/dL	45,0 (37,0, 58,0)	45,0 (37,0, 58,0)	45,5 (36,0, 53,5)	0,61
Fehlende Daten	1451	1240	211	
LDL, mg/dL	100,5 (80,0, 126,0)	102,0 (82,0, 130,0)	94,0 (76,0, 112,0)	0,09
Fehlend	1462	1248	214	
Triglyceride, mg/dL	115,0 (84,0, 168,0)	113,0 (83,0, 157,0)	134,0 (86,0, 192,0)	0,26
Fehlende Daten	1381	1179	202	
D-Dimer, µg/mL	4,3 (2,1, 9,9)	4,3 (2,1, 9,8)	4,7 (2,4, 10,3)	0,52
Fehlend	429	362	67	
Kreatinin, mg/dL	0,98 (0,82, 1,17)	0,97 (0,82, 1,16)	1,03 (0,85, 1,27)	0,003
Fehlende Daten	42	35	7	

Hs Troponin T, ng/L	19,0 (8,0, 41,0)	17,0 (8,0, 40,0)	24,3 (12,0, 59,0)	< 0,001
Fehlend	411	374	37	
NT-proBNP, pg/mL	627,0 (164,0, 3026,0)	609,0 (156,0, 3489,0)	715 (245,5, 2224,0)	0,36
Fehlende Daten	976	854	122	
HbA1c, mmol/mol	38,8 (36,0, 45,0)	37,7 (35,3, 43,0)	42,6 (38,0, 47,8)	0,007
Fehlend	1487	1276	211	
Nikotinabusus	151,0 (9,5)	128,0 (9,4)	23,0 (9,8)	0,896
Niereninsuffizienz	249,0 (15,6)	191,0 (14,1)	58,0 (24,7)	< 0,001
AHT	621,0 (39,1)	466,0 (34,4)	155 (66,0)	< 0,001
Diabetes	117,0 (7,4)	75,0 (5,5)	42,0 (17,9)	< 0,001
Hyperlipidämie	130,0 (8,2)	61,0 (4,5)	69,0 (29,4)	< 0,001
Herzinsuffizienz	104,0 (6,5)	79,0 (5,8)	25,0 (10,6)	0,006
Krebs	299,0 (18,8)	266,0 (19,6)	33,0 (14,0)	0,04
ASCVD	312,0 (19,6)	208,0 (15,4)	104,0 (44,3)	< 0,001
CPD	214,0 (13,5)	175,0 (12,9)	39,0 (16,6)	0,127
Wirkstoff				> 0,999
Atorvastatin	61,0 (26,0)	-	61,0 (26,0)	
Fluvastatin	4,0 (1,7)	-	4,0 (1,7)	
Pravastatin	9,0 (3,8)	-	9,0 (3,8)	
Rosuvastatin	16,0 (6,8)	-	16,0 (6,8)	
Simvastatin	145,0 (61,7)	-	145,0 (61,7)	

Tabelle 3 Basis Merkmale (68)

Die Daten werden als n (%) oder Median (Q1, Q3) dargestellt. AHT: Arterielle Hypertonie; ASCVD: atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung; BMI: Body-Mass-Index; CPD: chronische Lungenerkrankung; HDL: High-Density-Lipoprotein; Hs: hochsensitiv; HBA1C: Hämoglobin A1c; LDL: Low-Density-Lipoprotein; NT-proBNP: N-terminales pro Brain Natriuretic Peptide; PE: Lungenembolie (68)

a) Pearson-Chi-Quadrat-Test; Wilcoxon-Rangsummentest; Fisher-Exakter Test

10.3 Risiko-Merkmale

10.4

Merkmale	Gesamt (N = 1590) n (%)	Nicht-Statin- Gruppe (n = 1355) n (%)	Statin- Gruppe (n = 235) n (%)	P-Wert
Alter ≥ 80 J	299 (18,8)	249 (18,4)	50 (21,3)	0,29
Krebs in der Vorgeschichte	299 (18,8)	266 (19,6)	33 (14,0)	0,04
chronische kardiorespiratorische Erkrankung	298 (18,7)	239 (17,6)	59 (25,1)	0,007
Herzfrequenz ≥ 110 S/min	296 (20,5)	266 (21,6)	30 (14,1)	0,01
Fehlend	145	123	22	
Systolischer Blutdruck < 100 mm Hg	78 (5,62)	64 (5,4)	14 (6,6)	0,478
Fehlend	202	178	24	
O2-Sättigung <90%	166 (14,8)	139 (14,5)	27 (16,5)	0,515
Fehlend	468	397	71	
Rechtsherzbelastung	493 (31,3)	420 (31,3)	73 (31,5)	0,959
Fehlend	16	13	3	
Hämodynamische Instabilität	55 (4,69)	52 (5,24)	3 (1,67)	0,037
Fehlend	418	363	55	

Tabelle 4 Risiko-Merkmale (68)

Kardiale Marker wie hochsensitives Troponin T und NT-proBNP sind ebenfalls relevant für die Risikostratifizierung, siehe Tabelle 3 (68)

In die Analyse wurden insgesamt 1590 Patient*innen einbezogen, von denen 235 Personen (14,8%) unter Statintherapie standen. Die demographische Analyse zeigte, dass die Statin-Gruppe ein signifikant höheres Lebensalter aufwies (Median: 74 Jahre [IQR 66,0-80,0] gegenüber 67 Jahre [IQR 52,8-78,0] bei Nicht-Statin-Gruppe; $P < 0,001$). Zudem lag der Body-Mass-Index der Statin-Gruppe höher (Median: 27,4 [IQR 24,7-30,7] versus 26,2 [IQR 23,6-29,7] bei Nicht-Statin-

Gruppe; $P = 0,001$). Bei der Untersuchung der Begleiterkrankungen wurde festgestellt, dass in der Statin-Gruppe Komorbiditäten signifikant häufiger auftraten. Darunter fielen Niereninsuffizienz, Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Kardiovaskuläre Vorerkrankungen (alle mit $P < 0,001$) und Herzinsuffizienz ($P = 0,006$). In der Gruppe ohne Statintherapie war die Prävalenz von malignen Erkrankungen erhöht (29,6% gegenüber 14,0% in der Statin-Gruppe; $P = 0,04$).

Die Untersuchung von Troponin hs zeigte einen Median von 17,0 in der Statin-Gruppe [IQR, 8,0-40,0] im Vergleich zu 24,3 in der Nicht-Statin-Gruppe [IQR, 12,0-59,0] ng/L; $P < ,001$). Die Werte für Kreatinin (Median 1,03 [IQR, 0,85-1,27] vs 0,97 [IQR, 0,82-1,16] mg/dL; $P = 0,003$) und HbA1c (Median 42,6% [IQR, 38,9-47,8 %] vs. 37,7 % [IQR 35,3-43,0 %]; $P = 0,007$) waren in der Statin-Gruppe höher. Cholesterin, HDL, LDL und Triglyzeride wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Die Interpretation dieser Vergleiche ist jedoch eingeschränkt beurteilbar bei der geringen Anzahl der verfügbaren Messwerte.

Bei der Analyse der Risikostratifizierung wurde festgestellt, dass der Anteil an Lungenembolien mit niedrigem Risiko in der Statin-Gruppe signifikant geringer war (12,3 % im Vergleich zu 19,9 % in der Nicht-Statin-Gruppe; $P = 0,006$). Nach Durchführung eines Matchings, welches die Faktoren Geschlecht, Alter und BMI berücksichtigte, konnten keine signifikanten Unterschiede im Schweregrad zwischen beiden Gruppen mehr festgestellt werden.

Simvastatin war das am häufigsten eingesetzte Statin in der untersuchten Patientengruppe (61,7 %). Danach folgten Atorvastatin (26,0 %), Rosuvastatin (6,8 %), Pravastatin (3,8 %) und Fluvastatin (1,7 %; vgl. Tabelle 3).

In Tabelle 4 wurden relevante Merkmale für die Risikostratifizierung nach ESC veranschaulicht. Chronische Lungen oder Herzerkrankungen (CCPD) wurden mit

COPD und Herzinsuffizienz definiert. Kardiale Biomarker zur Erhebung des individuellen Risikos finden sich in Tabelle 1. Es zeigte sich die Statin-Gruppe häufiger an CCPD leide (25,1% als die Nicht-Statin-Gruppe 17,6%; $P = 0,037$), während eine Herzfrequenz $\geq 110/\text{min}$ (14,7% vs. 21,6%; $P = 0,01$), hämodynamische Instabilität (1,7% vs. 5,2%; $P = 0,037$) und eine Tumoranamnese (14,0% vs. 19,6%; $P = 0,04$) seltener vorkamen. Es zeigten sich keine Unterschiede der Gruppen bezüglich Alter ≥ 80 Jahre, systolischem Blutdruck < 100 mmHg, Sauerstoffsättigung $< 90\%$ oder rechtsventrikulärer Belastung. (68)

10.5 Krebsverteilung

Karzinom-Typ	Gesamt (N = 299) n (%)	Nicht-Statin- Gruppe (n = 266) n (%)	Statin-Gruppe (n = 33) n (%)	P-Wert
Hirntumor	28 (9,4)	23 (8,6)	5 (15,2)	0,21
Brust	29 (9,7)	25 (9,4)	4 (12,1)	0,54
Kolorektal	17 (5,7)	16 (6,0)	1 (3,0)	0,7
Hepato-pancreato- biliär	70 (23,4)	63 (23,7)	7 (21,2)	0,75
Ösophageal	18 (6,0)	15 (5,6)	3 (9,1)	0,43
Urogenital	61 (20,4)	55 (20,7)	6 (18,2)	0,737
Hämatologisch	46 (15,4)	42 (15,8)	4 (12,1)	0,58
Gynäkologisch	9 (3,0)	8 (3,0)	1 (3,0)	$> 0,999$
Hepatozellulär	4 (1,3)	3 (1,1)	1 (3,0)	0,375
Lunge	2 (0,7)	2 (0,8)	0 (0)	$> 0,999$
Melanom	5 (1,67)	5 (1,88)	0	$> 0,999$
Metastasen	141 (47,2)	129 (48,5)	12 (36,4)	0,188

Tabelle 5 Verteilung der Krebsarten unter Patient*innen mit Krebs in der Vorgeschichte (68)

In der Tumoranamnese verzeichneten wir hepato-pancreato-biliären Krebs am häufigsten mit 23,4 % gefolgt von urogenitalen (20,4%) und Metastasen waren in 47,2 % der Fälle dokumentiert. Weiteres zeigten sich hämatologische Malignitäten

(15,4 %), Brustkrebs (9,7 %), Hirntumore (9,4 %), ösophageale Karzinome (6,0 %) kolorektale Karzinome (5,7 %), hepatozelluläre Karzinome (1,3 %), Melanome (1,67 %) und am seltensten Lungenkarzinome zu 0,7 %. (68)

11 Ergebnisse

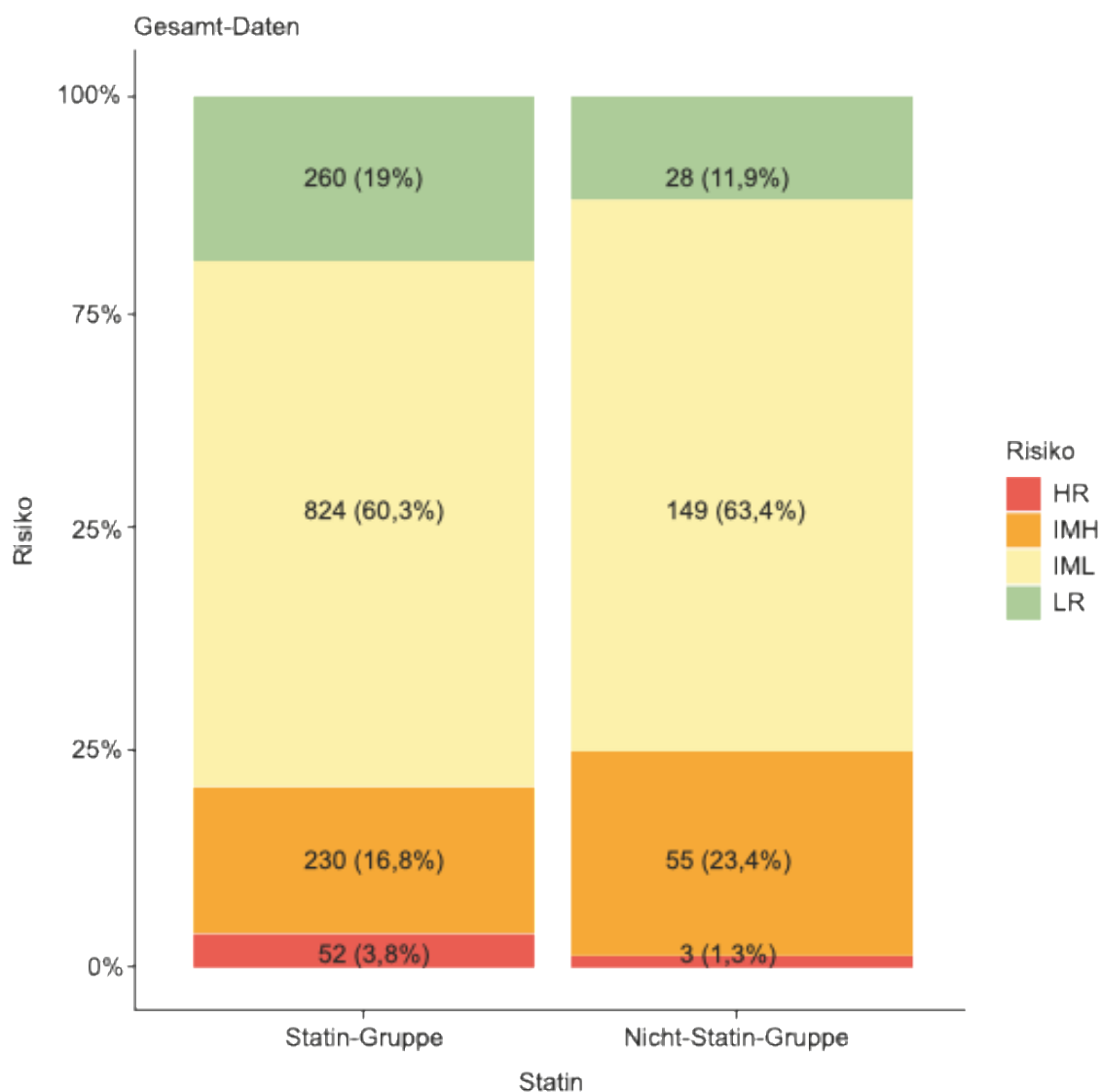


Abbildung 1 unbereinigte Verteilung der Schweregrade der Lungenembolie: geringes Risiko (LR), mittleres geringes Risiko (IML), mittleres hohes Risiko (IMH) und hohes Risiko (HR) in der Statin-Gruppe und Nicht-Statin-Gruppe. (68)

Es zeigte sich zu Beginn, dass Patient*innen unter Statintherapie seltener der Low-Risk Kategorie zugeteilt waren. (12,39% gegenüber 19,9%, $P = 0,006$). Gleichzeitig waren bei der Statin-Gruppe die prozentuellen Anteile mit intermediär-niedrigen (IML: 63,0% vs. 59,3%) und intermediär-hohen (IMH: 23,4% vs. 17,0%) Risikokategorien erhöht. Der prozentuale Anteil von HR-Patient*innen fiel hingegen bei der Statin-Gruppe niedriger aus (1,3% im Vergleich zu 3,8%, siehe Abbildung 1). Weder für das 30-Tage Mortalitätsrisiko, die 2-Jahres Mortalität noch die Gesamtmortalität zeigte sich eine statistische Signifikanz (4,3% vs. 5,2%, $P = 0,526$; 22,1% vs. 24,0%, $P = 0,537$; 47,2% vs. 41,2%, $P = 0,08$). (68)

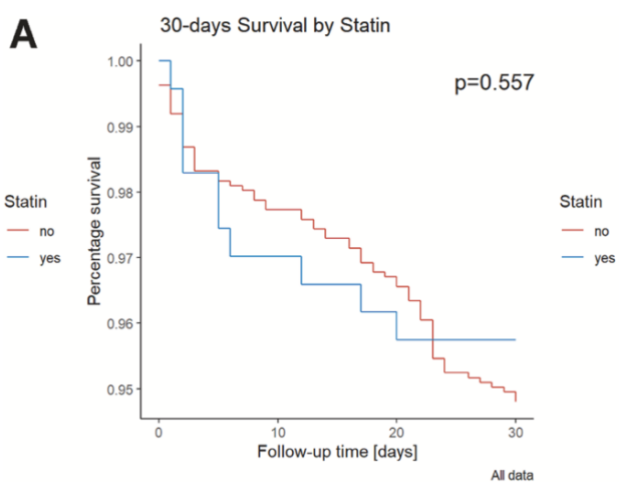


Abbildung 2 30-Tage Überlebensrate mit Statin-Einnahme (68)

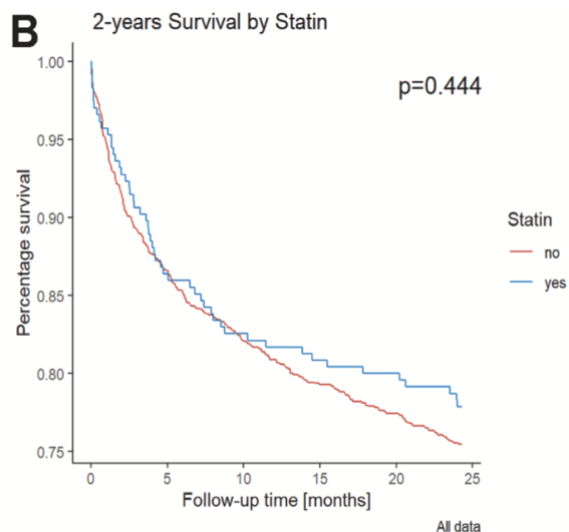


Abbildung 3 2-Jahres-Überlebensrate mit Statin-Einnahme (68)

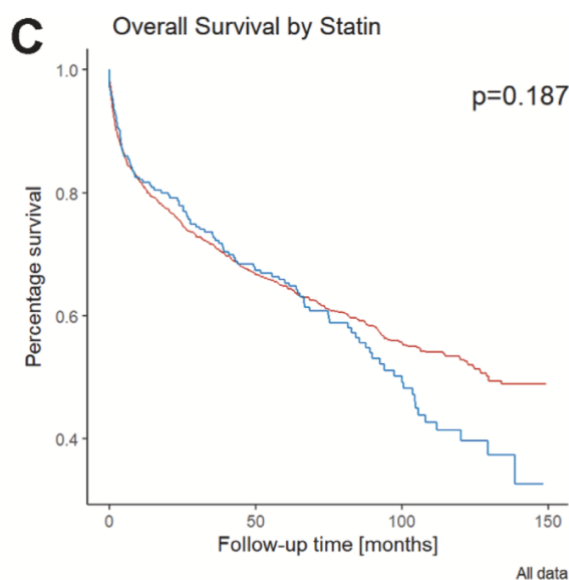


Abbildung 4 Gesamtüberleben mit Statin Einnahme (68)

11.1 Regressionsanalyse

Die durchgeführte logistische Regressionsanalyse konnte nach Störfaktoren wie Alter, Geschlecht und BMI keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von Statinen und einer Einstufung in eine LR-Kategorie mehr nachweisen (OR 0,92; 95%-KI 0,58-1,46; $P = 0,729$). Als signifikanter Prädiktor erwies sich hingegen das Alter: Mit zunehmendem Lebensalter verringerte

sich die Wahrscheinlichkeit in eine LR-Kategorie eingeteilt zu werden (OR 0,95 pro Jahr; 95%-KI 0,95-0,97; $P < 0,001$).

Die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse zeigten keine statistische Signifikanz für das Überleben nach 30 Tagen (HR 0,83; 95%-KI 0,63-1,72; $P = 0,647$) oder nach zwei Jahren (HR 0,86; 95%-KI 0,63-1,17; $P = 0,346$; siehe Abbildung 2, 3, 4). Es konnten gezeigt werden, dass Patient*innen mit höherem Alter ein höheres Mortalitätsrisiko haben (HR 1,03 pro Jahr; 95%-KI 1,02-1,04; $P < 0,001$), während ein höherer BMI mit einem verbesserten Überleben assoziiert war (HR 0,94; 95%-KI 0,92-0,97; $P < 0,001$; bezogen auf die 2-Jahres-Mortalität). (68)

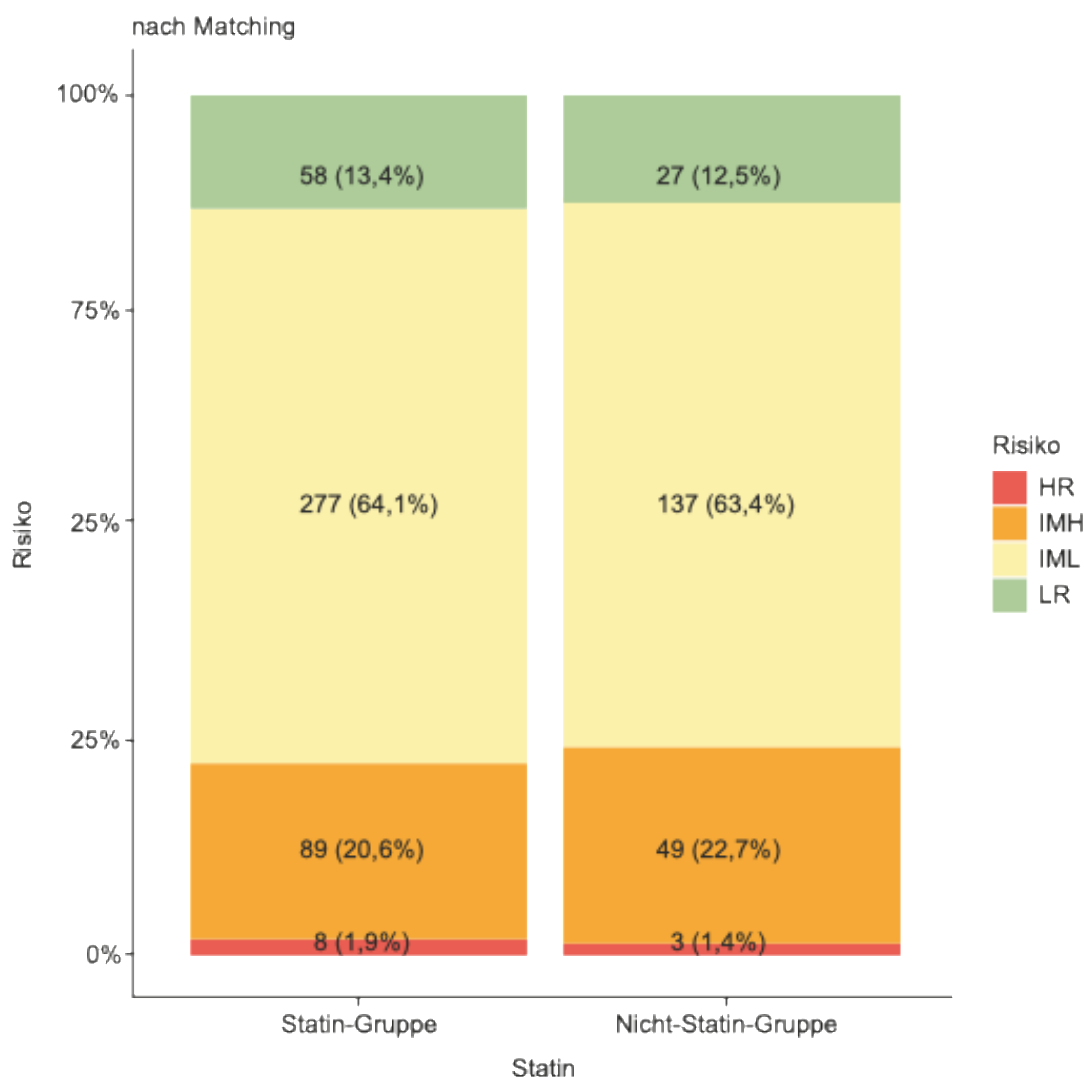


Abbildung 5 Schweregrade der Lungenembolie nach Matching (68)

11.2 Matching Analyse

Um gleiche Bedingungen zwischen Statin- und Nicht-Statin-Gruppe zu schaffen, wurde ein Propensity-Score-Matching durchgeführt im Verhältnis 1:2 (Statin- n=216 vs Nicht-Statin Gruppe n=432) basierend auf Geschlecht, Alter und BMI (kg/m²). Es zeigte sich, dass in der Statin-Gruppe häufiger Begleiterkrankungen vertreten waren, wie Niereninsuffizienz (P = 0,025), ATH, DM, ASCVD und Hyperlipidämie (alle mit P <0,001). Jedoch waren Krebserkrankungen in der Nicht-Statin Gruppe häufiger vertreten. (21,3% vs 14,8%). (68)

11.3 Ergebnisse nach Matching

In der analysierten Kohorte (n = 648) zeigten sich jedoch keine Signifikanz in der Verteilung der Risikogruppen. (LR vs IML vs IMH vs HR; P = 0,50) oder der Anteil an LR-Patient*innen (13,0 % vs 13,7%, P = 0,93).

Ebenfalls zeigte sich ein ähnliches Verhältnis auf die Gesamtmortalität zwischen beiden Gruppen (47,2% in der Statin- vs 48,6% in der Nicht-Statin-Gruppe; P = 0,739). In der Statin-Gruppe war die mediane Überlebenszeit bis zum Eintritt des Todes 806 (IQR, 121-2001) Tage, versus 533 (IQR, 102-1507) Tage in der Nicht-Statin-Gruppe.

Nach dem Matching zeigte die logistische Regressionsanalyse keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von Statinen und der Einordnung als LR-Lungenembolie (OR: 0,98; 95%-KI: 0,60–1,58; p = 0,93). Auch die Cox-Regression ergab keinen bedeutsamen Einfluss der Statintherapie auf das 30-Tage-Überleben (HR: 0,86; 95%-KI: 0,39–1,88; p = 0,706) oder das 2-Jahres-Überleben (HR: 0,82; 95%-KI: 0,59–1,15; p = 0,26). (68)

12 Diskussion

Während Statine in erster Linie für ihre protektive Wirkung bei atherosklerotischen Herz-Kreislaufkrankungen und zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos bekannt sind, deuten neuere Forschungsergebnisse auf zusätzliche Mechanismen hin, die das Risiko venöser Thromboembolien beeinflussen könnten. (69,70) In diesem Zusammenhang haben wir in unserer retrospektiven Studie den möglichen Einfluss einer Statintherapie auf den Schweregrad und Verlauf einer Lungenembolie untersucht. (3,61–63)

In der vorliegenden Analyse konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Statintherapie und einer milderen Ausprägung der Lungenembolie oder einer höheren Überlebensrate festgestellt werden.

Es wurde beobachtet, dass Patient*innen, die unter Statintherapie standen, häufiger an Co-Morbiditäten litten und tendenziell höheren Risikokategorien zugeordnet wurden. Nach einem Matching, bei dem Alter, Geschlecht und BMI berücksichtigt wurden, zeigte sich jedoch kein signifikanter Einfluss der Statintherapie mehr auf das klinische Outcome. Dies legt nahe, dass die ursprünglich beobachteten Unterschiede in erster Linie durch Begleiterkrankungen und Risikofaktoren bedingt waren, die bei Personen mit Statin-Therapie häufiger vorkommen. Somit spiegelt der Zusammenhang zwischen Statineinnahme und schwererer PE vermutlich das ungünstigere kardiovaskuläre und metabolische Risikoprofil dieser Patientengruppe wider — und nicht einen direkt nachteiligen Effekt der Statine selbst. Die zentrale Forschungsfrage, ob Patientinnen und Patienten unter Statintherapie eine mildere Form der Lungenembolie aufweisen, konnte im untersuchten Zeitraum und innerhalb des analysierten Patientenkollektivs nicht bestätigt werden.

Unsere Daten deuten darauf hin, dass eine laufende Statintherapie keinen Einfluss auf den Schweregrad oder den Verlauf einer akuten Lungenembolie hat. Die Indikationsstellung für Statine sollte daher weiterhin primär auf kardiovaskulären Risikokonstellationen beruhen. Dadurch stehen unsere Ergebnisse nicht im Widerspruch zu früheren Arbeiten, die einen protektiven Effekt von Statinen im Sinne einer Reduktion des VTE-Risikos beschrieben haben. (3) Diese Studien beziehen sich jedoch primär auf die Prävention des erstmaligen Auftretens venöser Thromboembolien während unsere Daten darauf hindeuten, dass sich ein solcher präventiver Effekt nicht zwangsläufig auf den klinischen Verlauf einer bereits bestehenden Lungenembolie übertragen lässt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist jedoch ein potenzieller Selektionsbias zu berücksichtigen. Personen mit niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit werden häufig nicht mittels CT-Pulmonalisangiographie abgeklärt, wodurch sehr milde PE-Verläufe insbesondere bei Statin-Patient*innen unentdeckt bleiben könnten. Diese Gruppe wäre dann nicht im Datensatz repräsentiert, was zu einer scheinbar höheren Ereignisschwere im Statin-Kollektiv beitragen kann. Darüber hinaus werden Patient*innen mit relevanten Komorbiditäten z. B. mit onkologischen Erkrankungen per se nicht der Low-Risk-Kategorie zugeordnet, was ebenfalls zu einer Schweregrad-Überschätzung in dieser Untergruppe führen könnte. Neben den potenziellen Selektions- und Confounding-Effekten, könnten fehlende Informationen zu Statindosierung, Behandlungsdauer und weiteren relevanten Risikofaktoren die Studienergebnisse beeinflusst haben. Zudem könnten trotz adäquater Fallzahl die statistische Power limitiert sein, um subtilere Effekte zu erfassen.

Für zukünftige Studien wäre es sinnvoll, prospektive, multizentrische Designs mit einer größeren Fallzahl durchzuführen, und dabei Statindosis, Therapiedauer und Adhärenz detailliert erfasst werden. Subgruppenanalysen, beispielsweise bei Patienten*innen mit onkologischen Erkrankungen oder unter verschiedenen Statintypen, könnten weitere wichtige neue Erkenntnisse liefern. Zudem wäre es interessant, das Rezidivrisiko nach durchgemachter Lungenembolie unter Statintherapie gezielt zu untersuchen. Die Ergebnisse betonen die maßgebliche Relevanz der individuellen Risikofaktorkonstellation und liefern wesentliche Impulse für zukünftige Forschungsarbeiten.

Insgesamt sprechen unsere Ergebnisse dafür, dass die Statintherapie keinen relevanten Einfluss auf den Verlauf einer akuten Lungenembolie hat. Gleichzeitig unterstreichen die beobachteten Trends sowie die pathophysiologischen Überschneidungen zwischen VTE und atherosklerotischen Erkrankungen den Bedarf an prospektiven Studien, um potenzielle antithrombotische Eigenschaften von Statinen in ausgewählten Patientengruppen weiter zu untersuchen.

13 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend zeigt diese retrospektive Analyse von 1590 Patient*innen mit akuter Lungenembolie, dass eine bestehende Statintherapie keinen signifikanten Einfluss auf die Schwere der PE oder die Mortalität hat. Initial waren Patient*innen unter Statintherapie in einer höheren Risikogruppe vertreten. Dieser Unterschied ließ sich jedoch auf Komorbiditäten, erhöhtes Alter und BMI erklären. Nach einem Matching, der beiden Gruppe hinsichtlich Geschlecht, Alter und BMI, wurde kein signifikanter Unterschied mehr erhoben. Somit haben individuelle Risikofaktoren, insbesondere höheres Alter, ein erhöhter BMI sowie das Vorliegen relevanter

Komorbiditäten, scheinbar einen deutlich stärkeren Einfluss auf die Prognose einer Lungenembolie als Statine.

14 Literaturverzeichnis

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, u. a. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 21. Januar 2020;41(4):543–603.
2. HEROLD G. KRANKHEITEN DER GEFÄSSE - ANGIOLOGIE. In: HEROLD G, Herausgeber. *Herold Innere Medizin 2024* [Internet]. 2024. S. 806–46. Verfügbar unter: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9783437450693500219>
3. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, u. a. A Randomized Trial of Rosuvastatin in the Prevention of Venous Thromboembolism: the JUPITER Trial. *N Engl J Med*. 30. April 2009;360(18):1851–61.
4. Chou R, Cantor A, Dana T, Wagner J, Ahmed AY, Fu R, u. a. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 23. August 2022;328(8):754–71.
5. Davignon J. Beneficial Cardiovascular Pleiotropic Effects of Statins. *Circulation*. 15. Juni 2004;109(23_suppl_1):III–39.
6. Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J*. 1. November 2019;40(42):3453–5.
7. Leidi A, Bex S, Righini M, Berner A, Groscurin O, Marti C. Risk Stratification in Patients with Acute Pulmonary Embolism: Current Evidence and Perspectives. *J Clin Med*. 30. April 2022;11(9):2533.
8. Tucker WD, Arora Y, Mahajan K. Anatomy, Blood Vessels. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [zitiert 1. Februar 2025]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470401/>

9. Persichini R, Lai C, Teboul JL, Adda I, Guérin L, Monnet X. Venous return and mean systemic filling pressure: physiology and clinical applications. *Crit Care*. 24. Mai 2022;26:150.
10. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol*. 2008;143(2):180–90.
11. Wolberg AS, Aleman MM, Leiderman K, Machlus KR. Procoagulant Activity in Hemostasis and Thrombosis: Virchow's Triad Revisited. *Anesth Analg*. Februar 2012;114(2):275–85.
12. Vyas V, Sankari A, Goyal A. Acute Pulmonary Embolism. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [zitiert 2. Februar 2025]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560551/>
13. Renner E, Barnes GD. Antithrombotic Management of Venous Thromboembolism. *J Am Coll Cardiol*. 3. November 2020;76(18):2142–54.
14. Assay Genie [Internet]. [zitiert 12. Februar 2025]. The Blood Coagulation Pathway and related Disorders. Verfügbar unter: <https://www.assaygenie.com/blog/the-blood-coagulation-pathway-and-related-disorders>
15. Colman RW. Are hemostasis and thrombosis two sides of the same coin? *J Exp Med*. 20. März 2006;203(3):493–5.
16. Garmo C, Bajwa T, Burns B. Physiology, Clotting Mechanism. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [zitiert 21. Februar 2025]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507795/>
17. Kleinschnitz C, Stoll G, Bendszus M, Schuh K, Pauer HU, Burfeind P, u. a. Targeting coagulation factor XII provides protection from pathological thrombosis in cerebral ischemia without interfering with hemostasis. *J Exp Med*. 20. März 2006;203(3):513–8.
18. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev*. Januar 2015;29(1):17–24.
19. Yun SH, Sim EH, Goh RY, Park JI, Han JY. Platelet Activation: The Mechanisms and Potential Biomarkers. *BioMed Res Int*. 2016;2016:9060143.

20. Yeung J, Li W, Holinstat M. Platelet Signaling and Disease: Targeted Therapy for Thrombosis and Other Related Diseases. *Pharmacol Rev.* Juli 2018;70(3):526–48.
21. Wallace A, Albadawi H, Hoang P, Fleck A, Naidu S, Knuttinen G, u. a. Statins as a preventative therapy for venous thromboembolism. *Cardiovasc Diagn Ther.* Dezember 2017;7(Suppl 3):S207–18.
22. Spronk HMM, Padro T, Siland JE, Prochaska JH, Winters J, van der Wal AC, u. a. Atherothrombosis and Thromboembolism: Position Paper from the Second Maastricht Consensus Conference on Thrombosis. *Thromb Haemost.* Februar 2018;118(2):229–50.
23. Koupenova M, Kehrel BE, Corkrey HA, Freedman JE. Thrombosis and platelets: an update. *Eur Heart J.* 30. Dezember 2016;38(11):785–91.
24. Pérez-Nieto OR, Gómez-Oropeza I, Quintero-Leyra A, Kammar-García A, Zamarrón-López ÉI, Soto-Estrada M, u. a. Hemodynamic and respiratory support in pulmonary embolism: a narrative review. *Front Med.* 2. Juni 2023;10:1123793.
25. Fernandes CJ, Luppino Assad AP, Alves-Jr JL, Jardim C, de Souza R. Pulmonary Embolism and Gas Exchange. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2019;98(3):253–62.
26. MSD Manual Profi-Ausgabe [Internet]. [zitiert 23. Februar 2025]. Lungenembolie (LE) - Lungenkrankheiten. Verfügbar unter: <https://www.msdmanuals.com/de/profi/lungenkrankheiten/lungenembolie-le/lungenembolie-le>
27. Branchford BR, Carpenter SL. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. *Front Pediatr.* 23. Mai 2018;6:142.
28. Perth Blood Institute [Internet]. 2023 [zitiert 23. Februar 2025]. Inflammation and thrombosis. Verfügbar unter: <https://www.pbi.org.au/news/inflammation-and-thrombosis>
29. Delcroix M, Pepke-Zaba J, D'Armini AM, Fadel E, Guth S, Hoole SP, u. a. Worldwide CTEPH Registry: Long-Term Outcomes With Pulmonary Endarterectomy, Balloon Pulmonary Angioplasty, and Medical Therapy. *Circulation.* 22. Oktober 2024;150(17):1354–65.

30. Wagner G, Steiner D, Ohrenberger G, Smeikal M, Gisinger C, Moertl D, u. a. Prevalence and incidence of venous thromboembolism in geriatric patients admitted to long-term care hospitals. *Sci Rep.* 31. Juli 2024;14:17737.
31. Lutsey PL, Zakai NA. Epidemiology and prevention of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2023;20(4):248–62.
32. S2k_Venenthrombose-Lungenembolie_2023-09.pdf [Internet]. [zitiert 23. Oktober 2024]. Verfügbar unter:
https://register.awmf.org/assets/guidelines/065-002l_S2k_Venenthrombose-Lungenembolie_2023-09.pdf
33. MDCalc [Internet]. [zitiert 10. Juli 2025]. Caprini Score for Venous Thromboembolism (2005). Verfügbar unter:
<https://www.mdcalc.com/calc/3970/caprini-score-venous-thromboembolism-2005>
34. MDCalc [Internet]. [zitiert 10. Juli 2025]. Padua Prediction Score for Risk of VTE. Verfügbar unter: <https://www.mdcalc.com/calc/2023/padua-prediction-score-risk-vte>
35. MDCalc [Internet]. [zitiert 10. Juli 2025]. Geneva Risk Score for Venous Thromboembolism (VTE) Prophylaxis. Verfügbar unter:
<https://www.mdcalc.com/calc/10073/geneva-risk-score-venous-thromboembolism-vte-prophylaxis>
36. IHAMZ-Guidelines_Prophylaxe VTE.pdf [Internet]. [zitiert 10. Juli 2025]. Verfügbar unter: https://www.hausarztmedizin.uzh.ch/dam/jcr:be84ac17-632d-41aa-a37f-5c49f4cf0802/IHAMZ-Guidelines_Prophylaxe%20VTE.pdf
37. Lau BD, Murphy P, Nastasi AJ, Seal S, Kraus PS, Hobson DB, u. a. Effectiveness of ambulation to prevent venous thromboembolism in patients admitted to hospital: a systematic review. *CMAJ Open.* 1. Dezember 2020;8(4):E832–43.
38. Arakaki D, Iwata M, Terasawa T. External Validation of the Padua and IMPROVE-VTE Risk Assessment Models for Predicting Venous Thromboembolism in Hospitalized Adult Medical Patients: A Retrospective Single-Center Study in Japan. *Ann Vasc Dis.* 25. März 2023;16(1):60–8.

39. AWMF. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), 2. komplett überarbeitete Auflage.
40. DocCheck M bei. DocCheck Flexikon. [zitiert 3. August 2025]. Kompressionsstrumpf. Verfügbar unter: <https://flexikon.doccheck.com/de/Kompressionsstrumpf>
41. DocCheck M bei. DocCheck Flexikon. [zitiert 3. August 2025]. Intermittierende pneumatische Kompression. Verfügbar unter: https://flexikon.doccheck.com/de/Intermittierende_pneumatische_Kompression
42. Kakkos SK, Nicolaidis AN, Caprini JA. Interpretation of the PREVENT study findings on the adjunctive role of intermittent pneumatic compression to prevent venous thromboembolism. *Ann Transl Med.* Juni 2020;8(11):725–725.
43. Online GL. Gelbe Liste Online. [zitiert 7. September 2025]. Heparin - Anwendung, Wirkung, Nebenwirkungen | Gelbe Liste. Verfügbar unter: https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe/Heparin_225
44. Lim W, Al Saleh K, Douketis JD. Low-molecular-weight heparins for the treatment of acute coronary syndrome and venous thromboembolism in patients with chronic renal insufficiency. *Thromb Res.* 1. Januar 2006;118(3):409–16.
45. Freissmuth M, Böhm S, Offermanns S. *Pharmakologie und Toxikologie.* 2. Auflage. Bd. 2. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2016. S. 445–472.
46. Konstantinides S, Ruf W. Pharmakologie der Hämostase. In: Aktories K, Flockerzi V, Förstermann U, Hofmann F, Herausgeber. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* [Internet]. 2022. S. 515–43. Verfügbar unter: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9783437426223000219>
47. Thomas SE, Weinberg I, Schainfeld RM, Rosenfield K, Parmar GM. Diagnosis of Pulmonary Embolism: A Review of Evidence-Based Approaches. *J Clin Med.* 26. Juni 2024;13(13):3722.
48. Gal GL, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, u. a. Prediction of Pulmonary Embolism in the Emergency Department: The Revised Geneva Score. *Ann Intern Med* [Internet]. 7. Februar 2006 [zitiert 1.

- Oktober 2025]; Verfügbar unter:
<https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00004>
49. DocCheck M bei. DocCheck Flexikon. [zitiert 28. November 2025]. Wells-Score (Lungenembolie). Verfügbar unter:
[https://flexikon.doccheck.com/de/Wells-Score_\(Lungenembolie\)](https://flexikon.doccheck.com/de/Wells-Score_(Lungenembolie))
50. Alizadeh LS, Vogl TJ, Waldeck SS, Overhoff D, D'Angelo T, Martin SS, u. a. Dual-Energy CT in Cardiothoracic Imaging: Current Developments. *Diagnostics*. 19. Juni 2023;13(12):2116.
51. Kosmala A, Gruschwitz P, Veldhoen S, Weng AM, Krauss B, Bley TA, u. a. Dual-energy CT angiography in suspected pulmonary embolism: influence of injection protocols on image quality and perfused blood volume. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36(10):2051–9.
52. Gan C. Radiopaedia. [zitiert 14. September 2025]. Pulmonary embolism (summary) | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. Verfügbar unter:
<https://radiopaedia.org/articles/pulmonary-embolism-summary?lang=us>
53. Desai DH, Shah A, Shah H, Naik AA, Sadat SM, Raval D. Diagnostic accuracy of MRI compared to CTPA for pulmonary Embolism : A meta analysis [Internet]. medRxiv; 2023 [zitiert 27. September 2025]. S. 2023.08.02.23293299. Verfügbar unter:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2023.08.02.23293299v1>
54. 13 Erkrankungen mit Rechtsherzbelastung: Pulmonale Hypertonie, chronisches Cor pulmonale, akutes Cor pulmonale (Lungenembolie) [Internet]. 5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Handbuch der Echokardiografie. Thieme Verlag; 2011 [zitiert 14. September 2025]. Verfügbar unter: <https://www-1thieme-2connect-1de-10012313t084e.han.medunigraz.at/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-21214#>
55. Trappe HJ, Schuster HP. EKG-Kurs für Isabel. 9., überarbeitete Auflage. Stuttgart: New York Thieme; 2024. 1 S. (CNE.online - Certified nursing education).
56. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, Crowther M, Eichinger S, Lopes R, u. a. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:32–67.

57. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, u. a. Thrombolysis for Pulmonary Embolism and Risk of All-Cause Mortality, Major Bleeding, and Intracranial Hemorrhage: A Meta-analysis. *JAMA*. 18. Juni 2014;311(23):2414–21.
58. Shafi I, Devarapally SR, Gupta N. Catheter-Directed Thrombolysis of Pulmonary Embolism. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [zitiert 3. Oktober 2025]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536918/>
59. Keller C. Fettstoffwechsel, Lipidsenker. In: Aktories K, Flockerzi V, Förstermann U, Hofmann F, Herausgeber. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* [Internet]. 2022. S. 587–605. Verfügbar unter: <https://www.clinicalkey.com/student/content/book/3-s2.0-B9783437426223000244>
60. Böhm R, Culman J, Gohlke P, Luippold GR, Wätzig V. *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*. 5., überarbeitete Auflage. Herdegen T, Herausgeber. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2024. 1 S. (Kurzlehrbuch).
61. Khatiwada N, Hong Z. Potential Benefits and Risks Associated with the Use of Statins. *Pharmaceutics*. 1. Februar 2024;16(2):214.
62. Sanders KE, Hatton GE, Karpe AS, Luciano MP, Bavishi DA, Burczak KW, u. a. Pre-Injury Statin Therapy is Associated with Lower VTE after Traumatic Brain Injury. *Am J Surg* [Internet]. 7. Juli 2025 [zitiert 6. Oktober 2025];0(0). Verfügbar unter: [https://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002-9610\(25\)00332-0/abstract](https://www.americanjournalofsurgery.com/article/S0002-9610(25)00332-0/abstract)
63. Frasco PE, Aqel B, Alvord JM, Poterack KA, Bauer I, Mathur AK. Statin Therapy and the Incidence of Thromboembolism and Vascular Events Following Liver Transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. Oktober 2021;27(10):1432–42.
64. Sanders KE, Hatton GE, Mankame AR, Allen AC, Cunningham S, Van Gent JM, u. a. Exposure to statin therapy decreases the incidence of venous thromboembolism after trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 1. November 2024;97(5):690–6.

65. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AWA, u. a. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med.* 10. April 2003;348(15):1435–41.
66. From arteries to veins: the expanding role of lipid-lowering drugs in preventing thrombosis | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Internet]. [zitiert 8. Oktober 2025]. Verfügbar unter:
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/35/3228/7733427?login=false>
67. Milan M, Vedovetto V, Bilora F, Pesavento R, Prandoni P. Further evidence in support of the association between venous thrombosis and atherosclerosis: a case-control study. *Thromb Res.* November 2014;134(5):1028–31.
68. Gressenberger P, Wachmann B, Borenich A, Pregartner G, Moser L, Schreiber N, u. a. The impact of statins on pulmonary embolism severity—a retrospective data analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* Juli 2025;9(5):102982.
69. Kunutsor SK, Seidu S, Khunti K. Statins and secondary prevention of venous thromboembolism: pooled analysis of published observational cohort studies. *Eur Heart J.* 21. Mai 2017;38(20):1608–12.
70. Squizzato A, Galli M, Romualdi E, Dentali F, Kamphuisen PW, Guasti L, u. a. Statins, fibrates, and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 1. Mai 2010;31(10):1248–56.
71. Joseph P, Glynn R, Lonn E, Ramasundarahettige C, Eikelboom J, MacFadyen J, u. a. Rosuvastatin for the prevention of venous thromboembolism: a pooled analysis of the HOPE-3 and JUPITER randomized controlled trials. *Cardiovasc Res.* 11. März 2021;118(3):897–903.