

Aus der Missionsärztlichen Klinik Würzburg

Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg

Abteilung Innere Medizin

Chefarzt Professor Dr. med. Berthold Jany

**Charakterisierung persistierend symptomatischer Patienten im
Langzeitverlauf nach Lungenembolie**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Franziska Küsters

aus München

Würzburg, Mai 2017

Referent: Prof. Dr. med. Berthold Jany

Koreferent: Univ. Prof. Dr. med. Thorsten Bley

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 15.01.2018

Die Promovendin ist Ärztin.

Sebastian

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	9
1.1	Das akute Ereignis: Die Lungenembolie	9
1.2	Symptomatik nach Lungenembolie	9
1.3	Die chronische Erkrankung: Pulmonale Hypertonie	10
1.3.1	Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie in Ruhe	12
1.3.2	Chronisch-thromboembolische Erkrankung ohne bzw. mit belastungsassoziiierter pulmonaler Hypertonie	14
1.3.3	Pulmonal-arterielle Hypertonie, Pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherz- und Lungenerkrankungen	15
1.4	Diagnostisches Vorgehen zur Differenzierung oben genannter Erkrankungen	16
1.5	Prädiktoren der chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie	17
1.6	Behandlung mit oraler Antikoagulation: Therapieoptionen, Ziele und Risiken	18
1.7	Fragestellung dieser Arbeit	18
2	Methodik	22
2.1	Studiendesign	22
2.2	Untersuchungsmethoden	24
2.2.1	Telefonmonitoring anhand eines Fragebogen	24
2.2.2	Echokardiografie	25
2.2.3	Spiroergometrie	25
2.2.3.1	Anwendung in der CTEPH-Diagnostik	25
2.2.3.2	Verwendung zur Evaluation des funktionellen Outcomes	26
2.2.4	Weiterführendes diagnostisches Work-Up	27
2.2.4.1	Zur CTEPH-Diagnostik	27
2.2.4.2	Zur Non-CTEPH-PH-Diagnostik	28

2.3	Komorbiditäten und Risikostratifizierung	29
2.4	Statistische Auswertung	29
3	Ergebnisse	32
3.1	Patientenkollektiv	32
3.1.1	Anthropometrie	32
3.1.2	Komorbiditäten bei Baseline	33
3.2	Persistierend symptomatische Patienten	34
3.2.1	Komorbiditäten der bei V1 noch symptomatischen Patienten	34
3.2.2	Funktionelles Outcome	35
3.2.2.1	Funktionelles Outcome nach drei Monaten	35
3.2.2.2	Funktionelles Outcome nach sechs Monaten	36
3.2.2.3	Funktionelles Outcome nach zwölf Monaten	36
3.2.2.4	Funktionelles Outcome nach 24 Monaten	37
3.3	Follow-Up-Untersuchungen	38
3.3.1	Dreimonatiges Follow-Up	39
3.3.1.1	Telefonmonitoring, Echokardiografie- und Spiroergometriebefunde	39
3.3.1.2	Weiterführende Diagnostik	41
3.3.2	Sechsmonatiges Follow-Up	42
3.3.2.1	Telefonmonitoring, Echokardiografie- und Spiroergometriebefunde	42
3.3.2.2	Weiterführende Diagnostik	44
3.3.3	Zwölfmonatiges Follow-Up	45
3.3.3.1	Telefonmonitoring, Echokardiografie- und Spiroergometriebefunde	45
3.3.3.2	Weiterführende Diagnostik	47

3.3.4	24-Monatiges Follow-Up	48
3.3.4.1	Telefonmonitoring, Echokardiografie- und Spiroergometriebefunde	48
3.3.4.2	Weiterführende Diagnostik	49
3.4	Diagnostizierte Patienten mit pulmonaler Hypertonie	52
3.4.1	CTEPH mit pulmonalem Ruhehochdruck	54
3.4.2	CTED mit belastungsassoziierter PH	55
3.4.3	CTED ohne Nachweis einer PH unter Belastung	56
3.4.4	Prä- und postkapilläre PH ohne Mismatch in der Lungenszintigrafie	57
3.5	Untersuchung auf Prädiktoren einer CTEPH	59
3.5.1	Vergleich der Anthropometrie	59
3.5.2	Vergleich der WHO-Klassen bei V1	60
3.5.3	Vergleich der Komorbiditäten	60
3.5.4	Echokardiografie und Spiroergometrie bei Einschluss	61
3.6	Mortalitäts-Outcome nach Lungenembolie	65
3.7	Orale Antikoagulation, Blutungsereignisse und Lungenembolie-Rezidive	67
3.8	Befunde von speziellem Interesse	71
4	Diskussion	74
4.1	Interpretation und Reflexion der Ergebnisse	74
4.1.1	Patientenkohorte: Anthropometrie und Komorbiditäten	74
4.1.2	Persistierende Symptomatik und funktionelles Outcome	75
4.1.3	Diagnostik und Diagnosen	78
4.1.4	Prädiktoren und Risikostratifizierung	81
4.1.5	Mortalitäts-Outcome und Lungenembolie-Rezidive sowie orale Antikoagulation und Blutungsereignisse	83

4.1.6	Besondere weitere Befunde	85
4.2	Limitationen der Arbeit	86
4.3	Ausblick der Arbeit	87
5	Zusammenfassung	90
6	Anhang	93
6.1	Literaturverweise	93
6.2	Abkürzungsverzeichnis	101
6.3	Abbildungsverzeichnis	102
6.4	Tabellenverzeichnis	103
6.5	Fragebogen	105

1 Einleitung

1.1 Das akute Ereignis: Die Lungenembolie

Die Lungenarterienembolie ist eine häufige Erkrankung mit einer geschätzten Inzidenz von 0,7 bis 1 pro 1000 Einwohner in Europa [1]. Als Symptome werden von den Patienten typischerweise Luftnot, insbesondere unter Belastung, atemabhängige Brustschmerzen, Husten, Schwindel oder eine plötzliche Bewusstlosigkeit geschildert. Bisweilen können sich aber auch schwere Lungenembolien symptomarm präsentieren [2]. Lungenembolien verursachen ca. 300.000 Todesfälle in Europa pro Jahr [3]. Unbehandelt liegt die Gesamtmortalität der Lungenembolie bei bis zu 30%, wobei das Mortalitätsrisiko durch höheres Alter, eine maligne Grunderkrankung oder eine chronische Lungenerkrankung bestimmt wird [4, 5]. Die Therapie der Wahl ist eine Antikoagulation über mindestens drei Monate [2, 6]. Die Dauer der oralen Antikoagulation richtet sich nach dem abgeschätzten Risiko eines potentiellen Rezidivs und einer eventuell auftretenden Blutung [2]. Unter adäquater Behandlung sinkt das Mortalitätsrisiko 3-6 Monate nach einer Lungenembolie auf 3-5%, wobei 1% ursächlich auf die Lungenembolie zurück zu führen ist [7, 8]. Häufiger als an der Lungenembolie selbst versterben die Patienten an Herzversagen, Infektionen und ihrer Krebserkrankung [4].

1.2 Symptomatik nach Lungenembolie

Trotz Therapie zeigten sich auch sechs Monate nach einer Lungenembolie immer noch 20% der Patienten mit einer WHO-Klasse > II funktionell eingeschränkt [9]. Bis zu 36% gaben weiterhin eine Belastungsdyspnoe an [10].

Komorbiditäten, die auch an der Genese der Lungenembolie beteiligt sein können, können darüber hinaus Erklärungsmöglichkeiten für eine persistierende Symptomatik nach Lungenembolie bieten. So begünstigen Rauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie die Entstehung von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien [2, 11]. Außerdem besteht bei Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt ein erhöhtes Risiko für eine Lungenembolie [12]. Auch bestimmte Krebserkrankungen wie Lungenkarzinome,

hämatologische und gastroenterologische Karzinome bergen ein hohes thrombogenes Risiko [2, 13].

Hinzu kommt, dass ein Alter über 70 Jahre sowie Komorbiditäten wie Malignomerkrankungen, eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (engl. *chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) und eine Rechtsherzinsuffizienz als prognostische Faktoren für eine erhöhte Mortalität an einer Lungenembolie identifiziert werden konnten [14].

Bisher gibt es allerdings nur wenige Daten zu symptomatischen Patienten nach einer akuten Lungenembolie und diese wurden bislang nicht mittels Spiroergometrie auf ihr funktionelles Outcome untersucht [15]. Ebenso erarbeitete bisher laut *Kahn et al.* [15] keine Studie systematisch die Belastungseinschränkung, den funktionellen Status und residuelle Symptome einer Kohorte nach akuter Lungenembolie.

1.3 Die chronische Erkrankung: Pulmonale Hypertonie

Eine pulmonale Hypertonie (PH) ist definiert durch einen erhöhten pulmonal-arteriellen Mitteldruck (mPAP) ≥ 25 mmHg in Ruhe [16]. Die Folge ist eine Rechtsherzbelastung, die bei Progression zu einer Reduktion des Herzminutenvolumens (HZV) und klinischen Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz führt [17]. Die Symptome eines Lungenhochdrucks sind unspezifisch [18]. Die Patienten klagen über zunehmende Luftnot unter Belastung, Müdigkeit, Leistungsabfall, Palpitationen, Synkopen oder thorakales Engegefühl [1, 19]. Allerdings sind auch langfristige asymptomatische Verläufe beschrieben [20]. Die subjektive Belastungsdyspnoe erklären sich Patienten selbst häufig durch ihr Alter, fehlende körperliche Kondition oder zusätzliche Erkrankungen [21] oder führen sie sogar auf eine psychogene Luftnot zurück [20].

Je nach zugrunde liegender oder assoziierter Erkrankung unterscheidet man fünf Gruppen der PH [22]. Eine Übersicht hierzu zeigt *Tabelle 1* [17].

Tabelle 1 Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (nach Nizza)

Klinische Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie
<p>1. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)</p> <ul style="list-style-type: none">1.1. Idiopathische PAH1.2. Hereditäre PAH1.3. Drogen- und Toxin-induziert1.4. Assoziiert mit:<ul style="list-style-type: none">1.4.1. Kollagenosen1.4.2. HIV-Infektion1.4.3. Portaler Hypertonie1.4.4. Angeborenem Herzfehler1.4.5. Schistosomiasis
<p>2. PH im Rahmen von Linksherzerkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none">2.1. Linksventrikuläre systolische Dysfunktion2.2. Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion2.3. Klappenvitien2.4. Angeborene/erworbene Ein-/Ausflusstraktobstruktionen
<p>3. PH im Rahmen von Lungenerkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none">3.1. COPD3.2. Interstitielle Lungenerkrankung3.3. Gemischt obstruktive/restriktive Lungenerkrankung3.4. Schlaf-assoziierte Atmungsstörung3.5. Alveoläre Hypoventilation3.6. Chronische Höhenexposition3.7. Entwicklungsstörung der Lunge
<p>4. Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie</p>
<p>5. PH mit unklarer multifaktorieller Genese</p> <ul style="list-style-type: none">5.1. Hämatologische Erkrankungen: chronische hämolytische Anämie, Myelodysplastisches Syndrom, Splenektomie5.2. Systemerkrankungen: Sarkoidose, Histiozytose, Lymphangioliomyomatose5.3. Stoffwechselerkrankungen5.4. Andere: Tumor-Obstruktion, Niereninsuffizienz

1.3.1 Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie in Ruhe

Die chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH, Gruppe IV nach Nizza-Klassifikation) ist eine schwerwiegende Komplikation nach einer akuten Lungenembolie. Grundsätzlich ist das Vorhandensein von Restthrombus-Material nach Lungenembolie keine Seltenheit [23]. *Fedullo et al.* [24] postulierte sogar, dass die Häufigkeit mit der Thrombusmaterial intraoperativ bei der Präparation der Pulmonalarterien nachgewiesen werden kann, vermuten lässt, dass der vollständige Thrombusabbau eher die Ausnahme darstelle. Durch die fehlende oder unvollständige Resolution möglicherweise klinisch inapparenter Lungenembolien kann die Organisation des obstruierenden Materials in einer chronischen Obliteration der Lungengefäße münden, die zu einer Erhöhung des pulmonal vaskulären Widerstandes führt [25]. Die genauen Mechanismen sind bis heute nicht vollkommen verstanden [26]. Ein hoher Scherstress der nicht-thrombosierten Gefäße könnte durch verminderte Bildung und beschleunigter Inaktivierung von NO zu reduzierter Bioverfügbarkeit des stark vasodilatatorischen Stickoxids führen [27]. Ebenso ist das Endothelin-System aktiviert und kann zum vaskulären Remodeling beitragen [26].

Durch die Makroangiopathie kommt es zu einem vermehrten Blutfluss in initial nicht betroffenen Gefäßarealen. In der Folge resultiert daraus ein sekundäres Remodeling dieser Gefäße mit Ausbildung einer Mikroangiopathie [28].

Als diagnostisches Kriterium wird zusätzlich zum erhöhten pulmonal-arteriellen Druck in der Rechtsherzkatheter-Untersuchung (RHK) ein Ventilations-/Perfusionsmismatch in der Lungenszintigrafie herangezogen [29].

Die CTEPH wird mit einer Inzidenz von 0,8-8,8% nach akuter Lungenembolie je nach Studienpopulation angenommen [1, 30-33]. Hierbei führt vor allem der Einschluss von Patienten mit unprovozierten und mit rezidivierenden Lungenembolien zu einer höheren Inzidenz [34]. Die tatsächliche Häufigkeit einer CTEPH nach einer Lungenarterienembolie ist Gegenstand der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion und momentan noch nicht abschließend geklärt.

Wenn man die Häufigkeit von Lungenembolien mit 0,6-1,45/1000 Personen/Jahr annimmt [35-37] und gleichzeitig die Inzidenzrate von *Pengo et al.* [31] von 3,1% nach 1 Jahr und 3,8% nach 2 Jahren nach einer Lungenembolie für die CTEPH erwartet, so ergeben sich für Deutschland ungefähr 2400 neue CTEPH-Fälle pro Jahr. Bei einer geringeren in deutschen Lungenhochdruck-Zentren beobachteten Fallzahl muss man von einer hohen Dunkelziffer nicht diagnostizierter CTEPH-Patienten ausgehen [38].

Neue Daten lassen vermuten, dass durchschnittlich 18 bis 24 Monate vom Beginn der Symptome bis zur Diagnose einer CTEPH vergehen [39]. Die fehlende Spezifität der Symptome und die vor allem zu Beginn häufig unauffällige körperliche Untersuchung kann insbesondere bei älteren, multimorbiden Patienten zu einer verzögerten Diagnosestellung der CTEPH führen [39].

Historische Daten von nicht behandelten Patienten zeigen, dass deren Outcome von der WHO-Klasse bei Diagnosestellung abhängt [40, 41] und sie bei einem mPAP > 50mmHg lediglich eine 5-Jahresüberlebensrate von 10% aufweisen [25, 42, 43]. Da die Erkrankung fortschreitet, ist anzunehmen, dass eine verspätete Diagnose zu einem schlechteren Outcome und einer höheren Mortalität führt.

Heute ist die Prognose einer CTEPH nach einer pulmonalen Endarteriektomie (PEA) sehr gut und in vielen Fällen kann die Krankheit durch diese Operation geheilt werden [44]. Daher steht die Evaluation der technischen Operabilität durch ein erfahrenes PEA-Team immer im Vordergrund [45]. Erst für nicht-operable Patienten bzw. Patienten mit residualer oder rekurrenter pulmonalen Hypertonie nach PEA kommt eine medikamentöse Therapie in Frage [29].

Wenngleich das moderne CTEPH-Management mit der PEA für operable Patienten und zielgerichteter medikamentöser Therapie für inoperable Patienten das Gesamtüberleben verbessert [25, 39, 41], bleibt die CTEPH eine progressive Erkrankung mit ernstzunehmender Prognose. Die 3-Jahres-Mortalität der CTEPH liegt bei nicht operierten Patienten bei 30%, bei operierten Patienten bei 11% [44]. Bei Patienten nach PEA war sowohl das Überleben perioperativ als auch die 1-Jahresüberlebensrate assoziiert mit der Latenz zwischen der letzten

Lungenembolie und der PEA [41]. Bei einer Latenz von ungefähr zwei Jahren bis zur Diagnosestellung [39] befindet sich die Mehrheit der Patienten, die sich einer PEA unterziehen, bereits im fortgeschrittenen WHO-Stadium III [41].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass CTEPH-Patienten häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden, wobei zu diesem Zeitpunkt die Krankheit bereits mit einem schlechten klinischen Outcome und einer höheren Mortalität vergesellschaftet ist. Die aktuelle Datenlage lässt stark vermuten, dass eine frühzeitige Diagnose und Behandlung der CTEPH für ein besseres klinisches Outcome sehr vorteilhaft ist [25, 40].

1.3.2 **Chronisch-thromboembolische Erkrankung ohne bzw. mit belastungsassoziierter pulmonaler Hypertonie**

Es wird angenommen, dass es in der Initialphase der CTEPH-Erkrankung ein klinisch stilles Intervall gibt und die pathophysiologischen Veränderungen der pulmonalen Durchblutung und Rechtsherzfunktion erst detektiert werden können, wenn sich der Lungengefäßbaum bis zu einem gewissen Grad pathologisch verändert hat. Wie lange diese präklinische Phase andauert, ist aktuell nicht bekannt. Es wird vermutet, dass eine frühzeitige Intervention die Effektivität und das Outcome der Therapiemöglichkeiten verbessern kann [46].

Wie bereits dargelegt, wird in der Literatur angenommen, dass eine CTEPH eine häufig unerkannte Komplikation nach einer Lungenembolie mit einer Inzidenz von etwa 4% in zwei Jahren darstellt [31]. Allerdings konnte gezeigt werden, dass innerhalb eines Jahres nach der Lungenembolie bis zu 50% der Patienten einen persistierend pathologischen Perfusionsdefekt in der lungenszintigrafischen Bildgebung haben [47]. *Taboada et al.* [48] berichteten von Patienten mit ausgeprägten chronisch-thromboembolischen Gefäßverschlüssen ohne Vorliegen einer chronischen pulmonalen Hypertonie unter Ruhebedingungen, die sich nach pulmonaler Thrombendarteriektomie funktionell, gemessen an der WHO-Funktionsklasse, verbesserten. Für diese Patienten wurde der Begriff „chronisch-thromboembolische Erkrankung“ (engl. *chronic thromboembolic disease*, CTED), der auch im Folgenden verwendet wird, geprägt. Diese Patienten mit einer CTED weisen Perfusionsausfälle in der Lungenszintigrafie, aber weder in der Echokardiografie noch in der RHK-Untersuchung unter

Ruhebedingungen einen pathologischen pulmonal-arteriellen Druck auf [48]. Die Begrifflichkeiten sind Gegenstand der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion.

McCabe et al. [49] beschrieben, dass sich CTEPH und CTED-Patienten in der spiroergometrischen Untersuchung anhand ihrer Totraumventilation und des alveolar-arteriellen O₂-Gradienten bei maximaler Belastung signifikant unterscheiden. Dies lässt die Annahme zu, dass die Spiroergometrie einen wichtigen Platz in der nicht-invasiven Diagnostik dieser Erkrankungen einnehmen kann. *Held et al.* [50] vertieften diesen Ansatz und konnten mittels Spiroergometrie zeigen, dass Patienten mit einer CTED ähnliche funktionelle Einschränkungen hinsichtlich des Gasaustausches und der Ventilation aufweisen wie CTEPH-Patienten.

Kürzlich erschienene Daten bestätigen, was *Fedullo et al.* [20] schon beschrieben, nämlich, dass diese Patienten mit Perfusionsausfällen und nur grenzwertiger PH in Ruhe mit einem Anstieg des mPAP unter Belastung (ohne gleichzeitigen Anstieg des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes) von einer frühzeitigen PEA profitieren [48, 51]. Die Überlegung hierzu ist, dass eine frühzeitige Operation, die offenbar zu einer funktionellen Verbesserung führt, zudem die aus den persistierenden Obstruktionen über einen Druckanstieg resultierende Mikrovaskulopathie verhindern könnte - bei gleicher Morbidität und Mortalität der PEA wie die der CTEPH-Patienten [48, 50].

1.3.3 **Pulmonal-arterielle Hypertonie, Pulmonale Hypertonie in Folge von Linksherz- und Lungenerkrankungen**

Die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), Gruppe I nach der gültigen Nizza-Klassifikation, tritt entweder als idiopathische Form auf oder ist mit Erkrankungen wie Kollagenosen, angeborenen Herzfehlern oder einer HIV-Infektion assoziiert. Sie stellt in jedem Fall eine prognostisch ernste Erkrankung dar [22]. Die idiopathische PAH hat unbehandelt eine mittlere Lebenserwartung von unter drei Jahren [52].

Die PH auf dem Boden von Linksherzerkrankungen (Gruppe II der Nizza-Klassifikation) und Lungenerkrankungen/Hypoxie (Gruppe III der Nizza-Klassifikation) gehören zu den häufigen PH-Formen und stellen wichtige Differentialdiagnosen der PAH und CTEPH dar, da eine

andere Therapieempfehlung besteht. Auch wenn sowohl klinisch als auch pathophysiologisch Überschneidungen zwischen diesen PH-Entitäten und der PAH bestehen, sind die derzeit angewandten Therapieprinzipien für die PAH nicht auf diese Formen der PH übertragbar [53].

Selbst bei Vorliegen von prädisponierenden Komorbiditäten wie Lungen- oder Linksherzerkrankungen sollte immer eine CTEPH ausgeschlossen werden [54].

1.4 Diagnostisches Vorgehen zur Differenzierung oben genannter Erkrankungen

Die Echokardiografie ist aktuell die erste Methode der Wahl, um den systolischen rechtsventrikulären Druck nicht-invasiv abzuschätzen und so den Verdacht auf einen Lungenhochdruck zu erhärten [55]. Dennoch ist sie mit falsch-negativen Ergebnissen assoziiert, was dazu führt, dass möglicherweise ein Lungenhochdruck übersehen wird [51, 56-60]. Neben dem rechtsventrikulären systolischen Druck (sPAP) sollten auch weitere echokardiografische Parameter wie die rechte Vorhoffläche (RA), der rechtsventrikuläre Einflusstrakt (engl. *right ventricular inflow tract*, RVIT) oder die systolische Auslenkung der Trikuspidalklappen-Ebene (engl. *tricuspid anular plane systolic excursion*, TAPSE) berücksichtigt werden [59]. Diese Parameter sind allerdings noch nicht abschließend validiert [61].

In der Spiroergometrie finden sich bei Patienten mit einer CTEPH Zeichen einer pulmonalen Perfusionsstörung, wie beispielsweise eine erhöhte Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem CO₂-Partialdruck (PaETCO₂) [51]. Patienten mit einer CTEPH und Patienten mit einer PAH haben signifikant unterschiedliche Werte in der Spiroergometrie [62]. Allerdings fehlen noch die entscheidenden Cutoff-Werte mit entsprechend hoher Sensitivität und Spezifität, um eine CTEPH von einer PAH mittels Spiroergometrie unterscheiden zu können. Dennoch bietet die Spiroergometrie eine zusätzliche Möglichkeit eine CTEPH bei negativem Ergebnis in der Echokardiografie zu detektieren [51]. Außerdem kann eine Belastungsuntersuchung sowohl im Rahmen der Spiroergometrie als auch bei der Rechtsherzkatheter-Untersuchung helfen die Ursachen der Symptomatik frühzeitig

abzuklären [48]. So könnte auch bei Patienten mit einer chronisch-thromboembolischen Erkrankung eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung unter Belastung eine mögliche belastungsassoziierte PH aufdecken. Die Belastungsuntersuchungen stellen also eine hilfreiche Ergänzung des diagnostischen Algorithmus zur Diagnose und Differentialdiagnose einer CTEPH dar.

Mittels einer Lungenszintigrafie können chronisch-thromboembolische Residuen mit einer höheren Sensitivität als mit der Computertomografie detektiert werden [63]. Der Ventilations-/Perfusionsscan ist daher zum Ausschluss einer CTEPH obligat [64] und führt somit zusammen mit einer auffälligen Rechtsherzkatheter-Untersuchung zur Diagnosestellung [45, 64, 65]. Zur Bestätigung der Diagnose und Beurteilung der Operabilität wird zusätzlich eine Angiografie gefordert [64].

Die endgültige Diagnose einer CTEPH basiert also auf einer pathologischen Rechtsherzkatheter-Untersuchung definiert durch eine präkapilläre PH mit einem $mPAP \geq 25\text{mmHg}$ und gleichzeitig einem pulmonalarteriellen Verschlussdruck (PAWP) $\leq 15\text{mmHg}$ [64] sowie auf dem Nachweis von Perfusionsausfällen durch thromboembolisches Material.

1.5 Prädiktoren der chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie

Nach einer akuten Lungenembolie waren bei *Pengo et al.* [31] jüngeres Alter, größere Perfusionsdefekte bei Diagnosestellung sowie rezidivierende und unprovizierte Embolien Prädiktoren einer späteren CTEPH-Diagnose.

Bonderman et al. [66, 67] konnten zeigen, dass sowohl infizierte Schrittmacher, Splenektomie, rezidivierende venöse Thromboembolien, andere Blutgruppen außer 0 und der Antiphospholipid-Antikörper sowie Schilddrüsen-Operationen und maligne Komorbidität mit einer CTEPH-Erkrankung assoziiert waren.

Bei *Guerin et al.* [68] wiesen Patienten, die später eine CTEPH entwickelten, zum Zeitpunkt der akuten Lungenembolie ein höheres Alter, häufiger vorhergehende venöse thromboembolische Ereignisse und einen höheren pulmonalarteriellen Druck in der Echokardiografie auf.

In einer aktuellen koreanischen Studie mit einer CTEPH-Inzidenz von 6,1% nach akuter Lungenembolie zeigte sich bei diesen Patienten der rechte Ventrikel und der rechtsventrikuläre systolische Druck, gemessen in der Echokardiografie, als signifikant erhöht [69]. Bei *Klok et al.* waren eine unprovizierte Lungenembolie, eine bekannte Hypothyreose, ein Symptombeginn bereits über zwei Wochen vor der Lungenembolie-Diagnose, Rechtsherzinsuffizienz, Diabetes mellitus und eine Thrombolyse bzw. Embolektomie unabhängig mit einer CTEPH assoziiert. Der hieraus errechnete „CTEPH-Prädiktions-Score“ könnte in Zukunft als Screening für Risikopatienten verwendet werden [70].

So finden sich in der aktuellen Literatur durchaus echokardiografische Parameter als mögliche Prädiktoren einer CTEPH. Hierzu gibt es allerdings keine Daten aus spiroergometrischen Untersuchungen.

1.6 Behandlung mit oraler Antikoagulation: Therapieoptionen, Ziele und Risiken

Für die Patienten mit einer CTEPH wird eine lebenslange orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten empfohlen [64]. Tatsächlich konnte für therapeutisch antikoagulierte PAH-Patienten eine Verbesserung der Überlebensrate gezeigt werden [71], allerdings kann eine suffiziente Antikoagulation allein die Progression der CTEPH-Erkrankung nicht verhindern [72].

In den letzten Jahren wurden zur Therapie der akuten venösen Thromboembolie mehrere sogenannte Neue/Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien (NOAK) zugelassen. Für Apixaban, Dabigatran und Rivaroxaban liegen nun auch Daten für eine verlängerte orale Antikoagulation vor [73-75]. Die neuen oralen Antikoagulantien zeichneten sich vor allem durch ein geringeres Blutungsrisiko im Vergleich zu den herkömmlichen Therapien mit Vitamin-K-Antagonisten aus [8, 75-77].

1.7 Fragestellung dieser Arbeit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nach einer akuten Lungenembolie viele Patienten persistierende Dyspnoe in Belastung oder Ruhe aufweisen. Zu den Erkrankungen, die

differentialdiagnostisch ursächlich berücksichtigt werden müssen, zählen auch die verschiedenen Formen einer pulmonalen Hypertonie, insbesondere für diese Arbeit im Focus stehend die Gruppe IV der chronisch-thromboembolischen. Gemäß aktueller Datenlage scheint eine frühzeitige Diagnose und Behandlung der CTEPH zu einem besseren klinischen Outcome zu führen. Bisher gibt es allerdings wenige Daten zur Objektivierung der subjektiven Luftnot nach einer Lungenembolie und keinerlei Daten zu spiroergometrischen Abklärung hinsichtlich des funktionellen Outcomes.

Primäres Ziel der hier vorliegenden Arbeit war die Untersuchung, wie viele Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf von zwei Jahren nach akuter Lungenembolie subjektive Beschwerden einer Belastungsintoleranz und wie viele eine objektivierbare Belastungseinschränkung beispielsweise der Sauerstoffaufnahme oder der maximalen Leistung aufweisen. Basierend auf spiroergometrischen Daten wurde eine funktionelle Charakterisierung der Patienten mit persistierender Symptomatik in Kollektive vorgenommen, die entweder kardiozirkulatorisch, ventilatorisch, durch Gasaustausch- oder Perfusionsstörung funktionell limitiert waren.

Zur differentialdiagnostischen Einordnung der persistierenden Dyspnoe sowie zur Risikostratifizierung wurden relevante Komorbiditäten aller Patienten analysiert.

Das wissenschaftliche Projekt „PHNLE“ fokussiert auf die Untersuchung, ob eine symptomorientierte Lungenembolie-Nachsorge in der Lage ist bei Patienten mit einer akuten Lungenembolie im weiteren Verlauf eine chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie zu detektieren. Hierzu wurde anhand des diagnostischen Algorithmus der Studie basierend auf einem Telefoninterview und anschließender schrittweiser Diagnostik untersucht, wie viele Diagnosen einer chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie, einer chronisch-thromboembolischen Erkrankung und anderer Formen der pulmonalen Hypertonie im Verlauf von zwei Jahren kumulativ gestellt werden konnten. Erste Daten wurden im Rahmen einer vorausgehenden Arbeit erhoben und als Interimsanalyse publiziert. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit werden Daten zur Frage der Häufigkeit einer pulmonalen Hypertonie nach Lungenembolie anhand eines nun größeren Patientenkollektivs und eines längeren Follow-Up-Zeitraums als bisher berichtet ausgewertet.

Zudem erfolgte eine Analyse möglicher Prädiktoren, die sich aus den Untersuchungsbefunden der Echokardiografie und Spiroergometrie bei Einschluss zum Zeitpunkt der Lungenembolie sowie aus der Anthropometrie und den Komorbiditäten des Gesamtkollektivs ableiten ließen.

Zusätzlich wurden Daten zur Frage nach dem Mortalitäts-Outcome erhoben und sowohl die Art und Dauer der oralen Antikoagulation als auch das Auftreten von rezidivierenden Embolien und Blutungen ausgewertet.

2 Methodik

2.1 Studiendesign

In der fortlaufenden prospektiven Kohortenstudie wurden konsekutiv alle Patienten eingeschlossen, die sich mit einer neu aufgetretenen Lungenembolie in der Missionsärztlichen Klinik in Würzburg im Zeitraum von Januar 2011 bis Mai 2015 vorstellten. *Abbildung 1* zeigt das Studiendesign als Flow-Chart. Sowohl Patienten mit idiopathischer als auch mit provoziertes Lungenembolie, die mindestens 18 Jahre alt waren, wurden eingeschlossen. Komorbiditäten oder Lungenembolien in der bisherigen Krankheitsgeschichte waren keine Ausschlusskriterien.

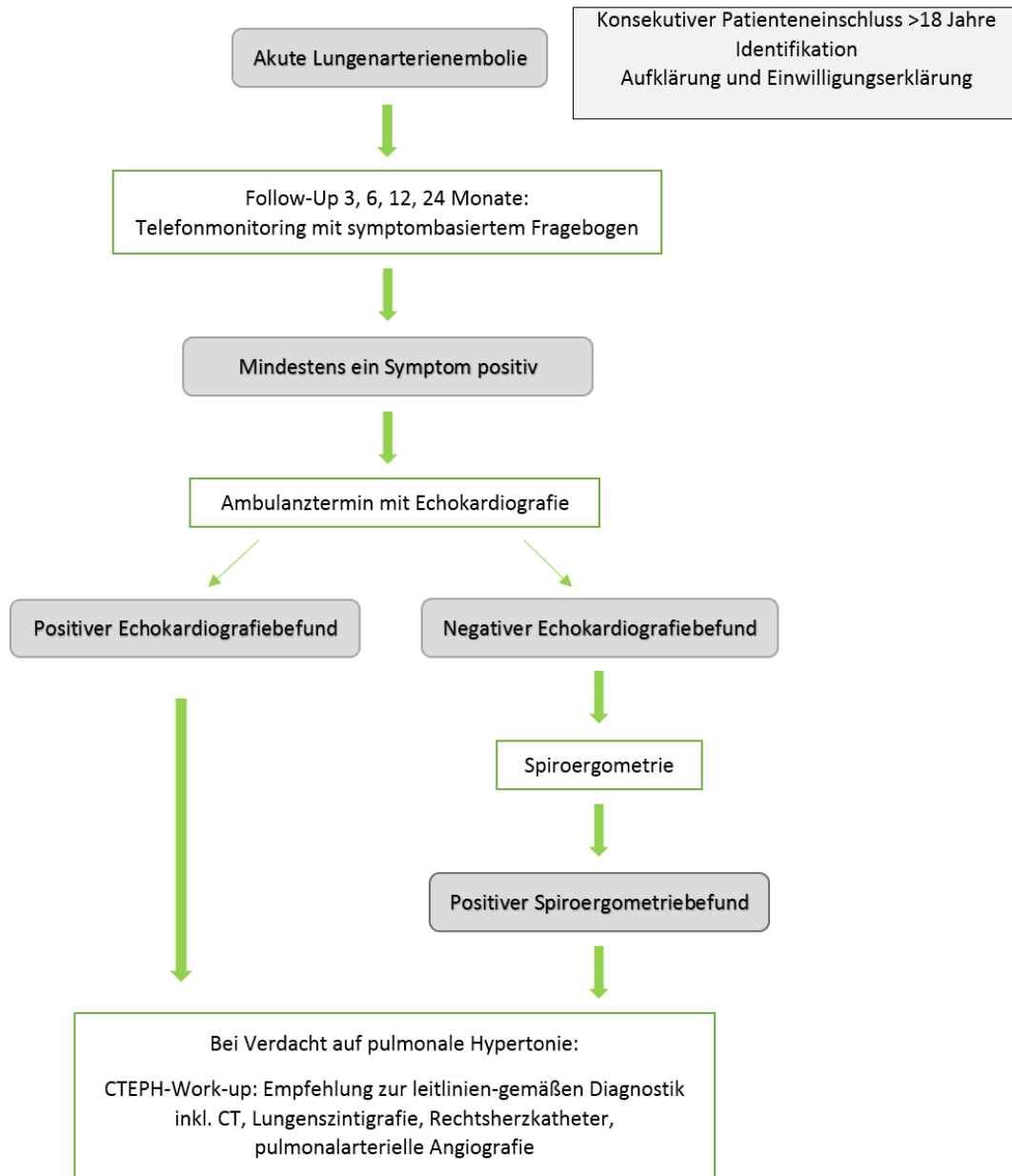


Abbildung 1 Studiendesign als Flow-Chart

Von allen eingeschlossenen Patienten lag eine nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung unterschriebene Einverständniserklärung zur Studienteilnahme vor. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission der Julius Maximilians Universität Würzburg genehmigt und gemäß der Helsinki-Deklaration konzipiert.

Die Daten des Teilprojekts der Promotionsarbeit „Symptomorientiertes Telefonmonitoring zur Detektion von Chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) nach Lungenembolie“ mit dem Schwerpunkt auf die Untersuchungen des drei- und sechsmonatigen Follow-Up bei 170 Patienten flossen mit ein und wurden mit der größeren Patientenzahl erneut vollständig ausgewertet.

Außerdem wurde eine weitere Zwischenauswertung der Daten bereits im Herbst 2014 unter dem Titel *A symptom-related monitoring program following pulmonary embolism for the early detection of CTEPH: a prospective observational registry study* im *BMC Pulmonary Medicine* [38] publiziert.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Diagnose einer gesicherten CTEPH in Ruhe. Die weiteren Telefonvisiten des Studienprotokolls wurden bei Patienten mit diagnostizierter CTEPH ab dem Diagnose-Zeitpunkt eingestellt.

Sekundäre Endpunkte waren eine Non-CTEPH-PH der Gruppe I, II und III der Nizza-Klassifikation in Ruhe, die ebenfalls zum Ende der Telefonvisiten führten.

Patienten mit einer CTED (mit und ohne PH-Anstieg unter Belastung) wurden weiter telefonisch kontaktiert.

2.2 Untersuchungsverfahren

Die Lungenembolie wurde im klinischen Kontext gemäß der Kriterien der akuten Lungenembolie-Leitlinie [2] diagnostiziert und therapiert.

2.2.1 Telefonmonitoring anhand eines Fragebogens

Die Patienten wurden drei, sechs, zwölf und 24 Monaten nach ihrer Lungenembolie-Diagnose telefonisch kontaktiert und mittels eines standardisierten Fragebogens (siehe Anhang) zu folgenden Symptomen befragt: Ruhedyspnoe, Belastungsdyspnoe, thorakaler Druckschmerz, Schwindel und Synkopen. Wenn eines der fünf Symptome positiv beantwortet wurde, wurden die Patienten zu einer ambulanten Untersuchung inklusive Echokardiografie und ggf. Spiroergometrie eingeladen. Anhand der telefonisch geschilderten Symptome erfolgte eine Einteilung der Patienten in die WHO-Klassifikation (Klasse I-IV). Außerdem wurden ab

März 2013 die aktuelle sowie zurückliegende orale Antikoagulation, Blutungsereignisse und Lungenembolie-Rezidivereignisse in der Krankheitsgeschichte bzw. nach Absetzen der antikoagulativen Therapie prospektiv erfasst und für den zurückliegenden Zeitraum retrospektiv erhoben.

2.2.2 Echokardiografie

Die Echokardiografie (Vivid7, GE Medical Systems, Solingen, Deutschland) wurde entsprechend der aktuellen Leitlinien durchgeführt [45, 59, 64, 78]. Eine pulmonale Hypertonie wurde angenommen, wenn ein systolischer pulmonalarterieller Druck $> 35\text{mmHg}$ gemessen wurde [61]. Darüber hinaus wurden bei fehlender Trikuspidalklappen-Insuffizienz und somit nicht abschätzbarem sPAP weitere Parameter wie in der Literatur beschrieben als Hinweise für eine pulmonale Hypertonie angenommen: beispielsweise eine reduzierte TAPSE $< 16\text{mm}$, ein vergrößerter RVIT $> 4,2\text{cm}$, ein RA $> 18\text{cm}^2$, ein rechtsventrikulärer Index der myokardialen Performance (RIMP) $> 0,4$ oder ein linksventrikulärer Exzentrizitätsindex (LVEI) $> 1,0$ [59, 61, 78]. In der Zusammenschau mit der klinischen Präsentation wurden diese Echokardiografiebefunde als auffällig bewertet.

Wenn sich in der Echokardiografie kein Hinweis auf eine pulmonale Hypertonie ergab, schloss sich eine spiroergometrische Untersuchung an.

2.2.3 Spiroergometrie

2.2.3.1 Anwendung in der CTEPH-Diagnostik

Die Spiroergometrie (Masterscreen CPX, CareFusion, Höchberg, Deutschland; E-Bike basic PC plus, GE Medical Systems, Solingen, Deutschland) wurde entsprechend der von der *American Thoracic Society* (ATS) und des *American College of Chest Physicians* (ACCP) beschriebenen Methode durchgeführt, inklusive zweiminütiger Aufzeichnung in Ruhe und zweiminütiger Aufzeichnung unter Treten ohne Widerstand [79, 80]. Das darauffolgende Belastungsprotokoll beinhaltete eine stufenlose Belastungssteigerung um 25 Watt alle zwei Minuten im Sinne eines Rampenprotokolls. Abbruchkriterien waren limitierende Symptome seitens des Patienten wie *Angina pectoris*, Kniegelenksschmerzen oder starke Dyspnoe an der Belastungsgrenze des Patienten. Die Atemfrequenz, das Atemminutenvolumen sowie der

Anteil an O₂ und CO₂ in der Ausatemluft wurden für jeden Atemzug gemessen. Die Temperatur und der Luftdruck wurden kontinuierlich gemessen. Der tiefste Punkt der EQO₂-Werte legte die anaerobe Schwelle fest. Die Parameter Atemäquivalente für O₂ (EQO₂) und für CO₂ (EQCO₂), das Verhältnis von Atemminutenvolumen zu Kohlenstoffdioxidabgabe (VE/VCO₂ slope), der endexpiratorischer CO₂-Partialdruck an der anaeroben Schwelle (PETCO₂) oder ein Abfall der PETCO₂ unter Belastung, eine erhöhte PaETCO₂ und/oder eine erhöhte alveolo-arterielle O₂-Partialdruckdifferenz (AaDO₂) jeweils unter maximaler Belastung wurden als Indikator einer gestörten Lungenperfusion verwendet. Bei Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie nach diesen Untersuchungen erfolgte eine Empfehlung zur weiterführenden leitlinienkonformen Diagnostik im Rahmen der Standardversorgung, die eine Lungenperfu-sions- und Ventilationsszintigrafie und eine Rechtsherzkatheteruntersuchung einschloss.

2.2.3.2 Verwendung zur Evaluation des funktionellen Outcomes

Um das funktionelle Outcome der noch symptomatischen Patienten nach Lungenembolie genauer beurteilen zu können erfolgte im Verlauf der Studie ab März 2013 unabhängig vom Ergebnis der Echokardiografie eine Spiroergometrie. Anhand spezieller spiroergometrischer Parameter wie der Sauerstoffaufnahme VO₂-peak in ml/kg/min, VO₂-peak in % vom Soll, Atemreserve < 20%, Sauerstoffpuls < 90%, AaDO₂ > 36,97mmHg und PaETCO₂ > 5,15mmHg wurde das funktionelle Outcome hinsichtlich der ventilatorischen und kardialen Limitierung sowie der Hinweise auf eine Gasaustausch- oder auf eine Perfusionsstörung evaluiert [80]. Zur Einschätzung der kardialen Limitierung wurde bei den Patienten mit eingeschränktem Sauerstoffpuls, aber einer normwertigen AaDO₂ anhand der VE/VCO₂ differenziert, ob diese über 37,5 erhöht war und damit einen Hinweis auf eine tatsächliche kardiale Einschränkung darstellte. War dieser Wert nicht pathologisch, wurden diese Patienten als „Trainingsmangel“ klassifiziert [79]. Hierfür wurden die Cutoff-Werte von *Held et al. [51]* verwendet. *Abbildung 2* stellt die Auswertung zum funktionellen Outcome als Flow-Chart dar.

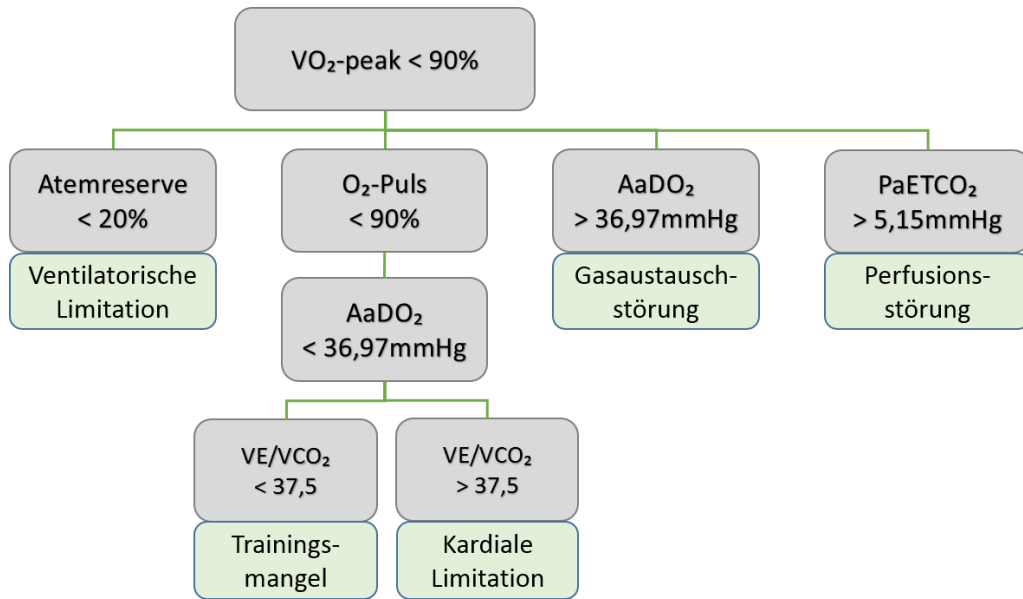


Abbildung 2 Flow-Chart zur Auswertung des funktionellen Outcomes

2.2.4 Weiterführendes diagnostisches Work-Up

Ein weiterführendes diagnostisches Work-Up gemäß aktueller Leitlinie inklusive Bildgebung und Rechtsherzkatheter-Untersuchung wurde wie oben erwähnt entweder bei Zeichen eines pulmonalen Hochdrucks in der Echokardiografie oder (bei unauffälligem Echokardiografiebefund) bei einem Hinweis auf eine pulmonale Perfusionsstörung im Spiroergometriebefund durchgeführt [51].

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung wurde in der klinischen Routine gemäß der Leitlinien unter Benutzung eines *Swan Ganz Katheters* (Smith Medical, Grasbrunn, Deutschland) durchgeführt [64, 81]. Die Messungen wurden mit einem IntelliVue Monitorsystem (MP70 (M8007A), Philipps Medizinsysteme, Böblingen, Germany) aufgezeichnet. Um auch pulmonale Drücke unter Belastung messen zu können, schloss sich bei unauffälligem oder grenzwertig auffälligem Ruhebefund eine Rechtsherzkatheter-Messung unter 50 Watt Fahrradergometrie an.

2.2.4.1 Zur CTEPH-Diagnostik

Eine CTEPH wurde angenommen, wenn nach mindestens dreimonatiger Antikoagulation eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung eine präkapilläre pulmonale Hypertonie mit einem

mittleren pulmonalarteriellen Druck $\geq 25\text{mmHg}$ und einem pulmonalarteriellen Wedge-Druck (PAWP) $< 15\text{mmHg}$ ergab [45, 64] und zudem eine Computertomografie (Activion 16, Toshiba Medical Systems, Neuss, Deutschland) pulmonal-vaskuläre Fülldefekte oder ein Ventilations-/Perfusionsscan (Technegas-Generator, Tetley Medical Limited, Australia; E Cam Variable, Siemens Medical Solutions Inc., Hoffmann Estates, Illinois, USA) Mismatch-Perfusionsausfälle zeigte, die sich mittels pulmonalarterieller Angiografie als thromboembolisch bedingt bestätigten.

Wenn erst unter Belastung ein im Vergleich zum Herzzeitvolumen inadäquat hoher Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Druck von mehr als 3mmHg pro 1 Liter Herzzeitvolumen auf insgesamt über 25mmHg erfolgte [82] und zusätzlich eine passende pathologische Szintigrafie vorlag, wurde eine CTED mit belastungsassoziierter PH diagnostiziert.

Patienten, die nur einen pathologischen Befund passend zu einer CTEPH im Ventilations-/Perfusionsscan aufwiesen, allerdings weder in Ruhe noch unter Belastung in der Rechtsherzkatheter-Untersuchung einen mPAP-Anstieg zeigten, wurden als CTED klassifiziert. Hierunter fielen auch die Patienten, die schmerzbedingt oder aufgrund von muskuloskelettalen Beschwerden zum Zeitpunkt der RHK-Untersuchung keine Belastungsuntersuchung durchführen konnten.

Um eine CTEPH endgültig zu bestätigen und die Operabilität zu überprüfen wurde darüber hinaus eine pulmonale Angiografie (Integris Allura; Philips Medical Systems, Best, Niederlande, digitale Filmbearbeitung) standardgemäß durchgeführt.

2.2.4.2 Zur Non-CTEPH-PH-Diagnostik

Zeigten Patienten eine präkapilläre PH in Ruhe oder unter Belastung ohne passende pathologische Szintigrafie wurden diese als präkapilläre Non-CTEPH-PH-Patienten eingestuft. Je nach ihren Komorbiditäten und zusätzlichen Befunden wurden diese Patienten klinisch in die jeweilige PH-Klasse der Gruppe I oder III nach den Nizza-Kriterien eingeteilt.

Patienten, die eine postkapilläre PH in Ruhe oder unter Belastung mit einem Wedge-Druck $\geq 15\text{mmHg}$ aufwiesen, wurden als postkapilläres Non-CTEPH-PH-Kollektiv zusammengefasst und entsprechen der Gruppe II der Nizza-Klassifikation.

2.3 Komorbiditäten und Risikostratifizierung

Aus den vorliegenden Akten sowie der Anamnese wurden die Komorbiditäten der Patienten bei Studieneinschluss erhoben. Ebenso wurden das Todesdatum und die Todesursache der verstorbenen Patienten aus den Unterlagen oder im Gespräch mit den Angehörigen und Hausärzten wenn möglich ermittelt und dokumentiert. Aus diesen Daten konnte das Mortalitäts-assoziierte Outcome analysiert werden.

Auch bei Einschluss zum Zeitpunkt der Diagnose der akuten Lungenembolie (V0) wurde eine Echokardiografie und soweit möglich innerhalb einer Woche nach Primärdiagnose eine Spiroergometrie durchgeführt. Diese Werte wurden analysiert, um mögliche Prädiktoren für die Ausbildung einer späteren CTEPH zu identifizieren.

2.4 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde *IBM SPSS Statistics 23* verwendet. Die statistischen Werte sind als Mittelwerte \pm ihrer Standardabweichung (SD) angegeben. Ein p-Wert kleiner als 0,05 ($p < 0,05$) wurde als statistisch signifikant angenommen, $p < 0,01$ als hochsignifikant, $p < 0,001$ als höchstsignifikant. Zur Signifikanztestung wurde der *t*-Test bei normalverteilten Werten verwendet. Bei Häufigkeiten wurde der *chi*²-Test bzw. bei geringen Häufigkeiten (z.B. Komorbiditäten bei Klappenpathologien) der exakte Fisher-Test herangezogen.

Zum Vergleich erfolgte eine Gruppenbildung. Hierfür wurden die CTEPH-Patienten, die CTED-Patienten mit belastungsassoziiierter PH, die Patienten mit einer CTED ohne PH-Anstieg unter Belastung, mit einer präkapillären Non-CTEPH-PH und mit einer postkapillären Non-CTEPH-PH jeweils zusammengefasst und miteinander verglichen. Alle Patienten ohne PH-Diagnose wurden als Gruppe „Non-PH-Patienten“ gepoolt. Um die Gruppengröße bei kleinen Fallzahlen zu erhöhen wurden die Auswertungen der Prädiktoren aus den Komorbiditäten sowie aus den echokardiografischen und spiroergometrischen Untersuchungen bei Einschluss auch mit einer „CTEPH/CTED mit belastungsassoziiierter PH-Gruppe“ durchgeführt, die sowohl die Patienten mit einer CTEPH in Ruhe als auch mit einer CTED mit belastungsassoziiierter PH zusammenfasst.

Die Berechnungen und Auswertungen wurden durch eine wissenschaftliche Mitarbeiterin der Missionsärztlichen Klinik betreut und durch Mitarbeiter der statistischen Beratungsstelle für Medizinstudierende des Epidemiologischen Lehrstuhls der Universität Würzburg (Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann) fachkundig kontrolliert.

Die Wahl des Stichtages dieser Auswertung wurde willkürlich nach Einschluss von 315 Patienten festgelegt. Die im Studienverlauf verstorbenen Patienten wurden ebenso wie die aus der Studie ausgetretenen Patienten bis zum Zeitpunkt des Ausscheidens ausgewertet. Zeitpunkt und Grund für den Austritt wurden soweit bekannt vermerkt.

3 Ergebnisse

Da diese Studie fortlaufend Patienten mit einer akuten Lungenembolie in dieses Programm einschließt, ist die Datenerfassung noch nicht abgeschlossen. Die hier berichteten Ergebnisse beziehen sich auf eine Zwischenauswertung zum Stichtag 01.05.2015. Zu diesem Zeitpunkt waren 315 Patienten mit akuter Lungenarterienembolie rekrutiert und in das Programm eingeschlossen worden.

Nach 52 Monaten dieser Studie durchliefen 273 Patienten das dreimonatige Follow-Up, 237 Patienten das nach sechs Monaten, 184 Patienten bei zwölf Monaten und 122 Patienten erreichten das 24-monatige Follow-Up.

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Anthropometrie

Tabelle 2 fasst die anthropometrischen Daten der 315 eingeschlossenen Patienten bei Baseline zusammen.

Unter den 315 Patienten befanden sich 148 Männer und 167 Frauen (47,0% vs. 53,0%), die im Mittel $64,7 \pm 16,9$ Jahre alt und $170,5 \pm 9,7$ cm groß waren sowie $84,2 \pm 19,0$ kg wogen und somit einen Body-Mass-Index (BMI) von $28,9 \pm 5,9$ kg/m² aufwiesen.

Im Studienverlauf sind sieben Studienaustritte (2,2%) seitens der Patienten zu verzeichnen, die die weitere Teilnahme an diesem Projekt ablehnten.

Tabelle 2 Anthropometrische Daten des Gesamtkollektivs bei Einschluss

	n	%
Patientenkollektiv	315	100
Geschlecht m/w	148/167	47,0/53,0
Studienaustritt	7	2,2
	Mittelwert ± SD	
Alter (in Jahren)	64,7 ± 16,9	
Größe (cm)	170,5 ± 9,7	
Gewicht (kg)	84,2 ± 19,0	
BMI (kg/m²)	28,9 ± 5,9	

3.1.2 Komorbiditäten bei Baseline

83 der Patienten (26,3%) hatten zum Zeitpunkt der Lungenembolie-Diagnose eine maligne Grunderkrankung. Fast die Hälfte des Patientenkollektivs (47,3%) litt an einer arteriellen Hypertonie. 45 Patienten (14,3%) hatten Vorhofflimmern, 39 Patienten (12,4%) litten an Diabetes mellitus, 24 Patienten (7,6%) hatten eine koronare Herzkrankheit (KHK) und bei 19 Patienten (6,0%) lagen Herzklappen-Pathologien vor.

Als vorbestehende respiratorische Erkrankungen waren bei 29 Patienten (9,2%) ein obstruktives Schlafapnoesyndrom, bei 28 Patienten (8,9%) eine COPD, bei 23 Patienten (7,3%) Asthma, bei 14 Patienten (4,4%) eine interstitielle Lungenerkrankung sowie bei vier Patienten (1,3%) eine alveoläre Hypoventilation bekannt.

Von Lungenembolien in der Vorgeschichte berichteten 23 (7,3%) der Patienten. Für diese Patienten stellte also die Lungenembolie bei Einschluss ein Rezidiv dar. 19 Patienten (6,0%) berichteten von vorherigen tiefen Beinvenenthrombosen. Die Häufigkeiten der Komorbiditäten bei Einschluss zeigt *Tabelle 3*.

Tabelle 3 Häufigkeiten der Komorbiditäten des Gesamtkollektivs bei Einschluss

Komorbiditäten	n	%
Arterielle Hypertonie	149	47,3
Malignom	83	26,3
Schilddrüsenerkrankung	58	18,4
Vorhofflimmern	45	14,3
Diabetes mellitus	39	12,4
Obstruktives Schlafapnoesyndrom	29	9,2
Chronische Niereninsuffizienz	28	8,9
COPD	28	8,9
Lungenembolie-Rezidiv	23	7,3
KHK	24	7,6
Asthma	23	7,3
Herzklappen-Pathologie	19	6,0
Lebererkrankung	15	4,8
Interstitielle Lungenerkrankung	14	4,4
Rheumatische Erkrankung	12	3,8
Alveoläre Hypoventilation	4	1,3

3.2 Persistierend symptomatische Patienten

In der Telefonbefragung gaben nach drei Monaten 112 (41,0%) Patienten, nach sechs Monaten 51 (21,5%) Patienten, nach zwölf Monaten 45 (24,5%) Patienten und nach 24 Monaten 26 (21,3%) Patienten subjektive Belastungseinschränkung an. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Auswertung zu den Komorbiditäten der bei V1 noch symptomatischen Patienten sowie zum funktionellen Outcome dargestellt.

3.2.1 Komorbiditäten der bei V1 noch symptomatischen Patienten

Die 120 (44,0% von 273 befragten Patienten) bei V1 nach drei Monaten noch symptomatischen Patienten wiesen im Vergleich zu den asymptomatischen Patienten signifikant häufiger eine arterielle Hypertonie ($p=0,03$), eine COPD ($p=0,03$), ein Schlafapnoesyndrom ($p<0,01$) sowie interstitielle Lungenerkrankungen ($p<0,001$) auf. Im Trend waren diese Patienten häufiger an Niereninsuffizienz erkrankt. Sämtliche Häufigkeiten veranschaulicht *Tabelle 4*.

Tabelle 4 Komorbiditäten der bei V1 noch symptomatischen Patienten im Vergleich zu Nicht-symptomatischen Patienten

	Symptomatisches Kollektiv		p-Wert	Nicht-Symptomatisches-Kollektiv	
	n=120	%		n=153	%
Arterielle Hypertonie	63	52,5	0,03	60	39,2
Malignom	26	21,7	0,46	39	25,5
Schilddrüsen-Erkrankung	26	21,7	0,81	24	15,7
Diabetes mellitus	20	16,7	0,13	16	10,5
Vorhofflimmern	19	15,8	0,42	19	12,4
Schlafapnoesyndrom	18	15,0	<0,01	8	5,2
Niereninsuffizienz	14	11,7	0,05	8	5,2
COPD	13	10,8	0,03	6	3,9
KHK	12	10,0	0,13	8	5,2
Herzklappen-Pathologien (kumuliert)	12	10,0	0,19	4	2,6
Interstitielle Lungenerkrankung	11	9,2	0,001	1	0,7
Asthma	9	7,5	0,76	10	6,5
Rheumatische Erkrankung	7	5,8	0,22	4	2,6
Lebererkrankung	6	5,0	0,93	8	5,2
Alveoläre Hypoventilation	3	2,5	0,32	1	0,7

3.2.2 Funktionelles Outcome

Im Folgenden werden die Ergebnisse hinsichtlich des funktionellen Outcomes der noch symptomatischen Patienten nach Lungenembolie anhand ihrer spiroergometrischen Parameter dargestellt.

3.2.2.1 Funktionelles Outcome nach drei Monaten

Nach drei Monaten gaben von 273 noch 112 (41,0%) Patienten im Interview Belastungsdyspnoe an, wovon 93 eine Spiroergometrie erhielten. Hierunter konnte bei 52 Patienten (55,9%) ein VO_2 -peak < 90% (vom Soll) als Parameter für eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit verifiziert werden. 11 Patienten hatten zusätzliche eine pathologische Atemreserve von < 20%, was auf eine ventilatorische Limitierung schließen lässt. 39 der 52 Patienten hatten einen O_2 -Puls < 90% (vom Soll), der Hinweis auf eine kardiale Limitierung

sein kann. Dies insbesondere wenn zugleich die AaDO₂ im Normbereich lag, was in 27 Fällen der Fall war.

Zusätzlich wurde anhand der spiroergometrischen Kurven die Steigung VE/VCO₂ untersucht. Ein pathologischer Wert > 37,5 wurde in Kombination mit oben erwähnten Parametern auf eine kardiale Limitierung zurückgeführt und trat bei elf Patienten auf. Eine normwertige VE/VCO₂ werteten wir in Kombination der Parameter als Trainingsmangel, was bei 16 Patienten der Fall war.

Ein Hinweis auf eine Gasaustauschstörung fand sich bei 13 Patienten, bei denen die AaDO₂ über 36,97mmHg lag und bei 19 Patienten fand sich ein Hinweis auf eine Perfusionsstörung, da die PaETCO₂ über 5,15mmHg lag.

3.2.2.2 Funktionelles Outcome nach sechs Monaten

Nach V2 waren 51 von 237 (21,5%) Patienten laut Fragebogen subjektiv belastungsintolerant, wovon 39 eine Spiroergometrie erhielten. Hierunter konnte bei 17 Patienten (43,6%) eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit verifiziert werden. Zusätzlich wiesen vier Patienten eine pathologische Atemreserve < 20% auf. 13 Patienten hatten einen erniedrigten Sauerstoffpuls als Hinweis auf eine kardiale Limitierung; insbesondere bei zeitgleich normwertiger AaDO₂, was in acht Fällen auftrat.

Anhand der erhöhten VE/VCO₂ wiesen drei Patienten Zeichen der kardialen Limitation auf. Eine normwertige VE/VCO₂ war bei vier Patienten der Fall, die als Trainingsmangel klassifiziert wurden.

Ein Hinweis auf eine Gasaustauschstörung fand sich bei fünf Patienten und bei sechs Patienten fand sich ein Hinweis auf eine Perfusionsstörung.

3.2.2.3 Funktionelles Outcome nach zwölf Monaten

Nach zwölf Monaten waren 45 von 184 (24,5%) Patienten laut Fragebogen symptomatisch, wovon 39 eine Spiroergometrie erhielten. Nachweislich hatten davon 24 (61,5%) Patienten auch einen erniedrigten VO₂-peak als Zeichen der Leistungsschwäche. Darunter waren sechs

Patienten ventilatorisch limitiert und 17 Patienten mit einem Sauerstoffpuls < 90% (vom Soll), kardial limitiert; insbesondere bei den zwölf Patienten mit normwertiger AaDO₂.

Bei zwei dieser Patienten zeigte eine erhöhte VE/VCO₂ eine kardiale Limitierung und bei neun Patienten eine normwertige VE/VCO₂ einen Trainingsmangel an.

Ein Hinweis auf eine Gasaustauschstörung fand sich bei zwei Patienten und bei sieben Patienten fand sich ein Hinweis auf eine Perfusionsstörung.

3.2.2.4 Funktionelles Outcome nach 24 Monaten

Bei V4 nach 24 Monaten gaben 26 von 122 (21,3%) Patienten im Fragebogen weiter symptomatische Dyspnoe an, wovon 25 eine Spiroergometrie erhielten. Unter den zehn (40,0%) Patienten mit nachweislich verminderter Sauerstoffaufnahme fanden sich ein Patient mit einer ventilatorischen sowie sechs Patienten mit Zeichen einer kardialen Limitation. Bei drei dieser Patienten lag eher ein Trainingsmangel vor.

Bei fünf Patienten fand sich ein Hinweis auf eine Perfusionsstörung.

Tabelle 5 verdeutlicht die Ergebnisse zum funktionellen Outcome.

Table 5 Funktionelles Outcome der symptomatischen Patienten anhand der Spiroergometrie

	V1: 3 Monate (n=273)	V2: 6 Monate (n=237)	V3: 12 Monate (n=184)	V4: 24 Monate (n=122)
Subjektive Belastungsintoleranz n (%)	112 (41,0%)	51 (21,5%)	45 (24,5%)	26 (21,3%)
Spiroergometrie durchgeführt	n=93	n=39	n=39	n=25
VO₂-peak < 90%	52	17	24	10
+ Atemreserve < 20% „Ventilatorische Limitation“	11	4	6	1
+ O₂-Puls <90% (vom Soll)	39	13	17	6
Davon AaDO ₂ normal (<36,97mmHg)	27	8	12	6
- Davon pathologisches VE/VCO ₂ (>37,5) „Kardiale Limitation“	11	3	2	2
- Davon normales VE/VCO ₂ (<37,5) „Trainingsmangel“	16	4	9	3
+ AaDO₂ > 36,97mmHg „Gasaustauschstörung“	13	5	2	0
+ PaETCO₂ > 5,15mmHg „Perfusionsstörung“	19	6	7	5

3.3 Follow-Up-Untersuchungen

Table 7 zeigt die Ergebnisse des Telefonmonitorings und die klinischen Untersuchungsergebnisse der Echokardiografie und Spiroergometrie nach drei, sechs, zwölf und 24 Monaten kumuliert am Ende des Abschnitts. *Abbildung 3, Abbildung 4, Abbildung 5* und *Abbildung 6* stellen jeweils den Flow-Chart der Telefonvisiten 1, 2, 3 und 4 mit den entsprechenden Patienten- und Untersuchungsangaben dar.

3.3.1 Dreimonatiges Follow-Up

3.3.1.1 Telefonmonitoring, Echokardiografie- und Spiroergometriebefunde

Drei Monate nach der Lungenembolie-Diagnose waren 120 von 273 Patienten symptomatisch (44 %) und berichteten mindestens eines der abgefragten Symptome. Davon gaben 10 (8,3%) Ruhedyspnoe, 112 (93,3%) Belastungsdyspnoe, 38 (31,7%) thorakales Druckgefühl, 31 (25,8%) Schwindel und vier (3,3%) eine Synkope an. Diese Ergebnisse finden sich in *Tabelle 8* ebenso am Ende des Kapitels.

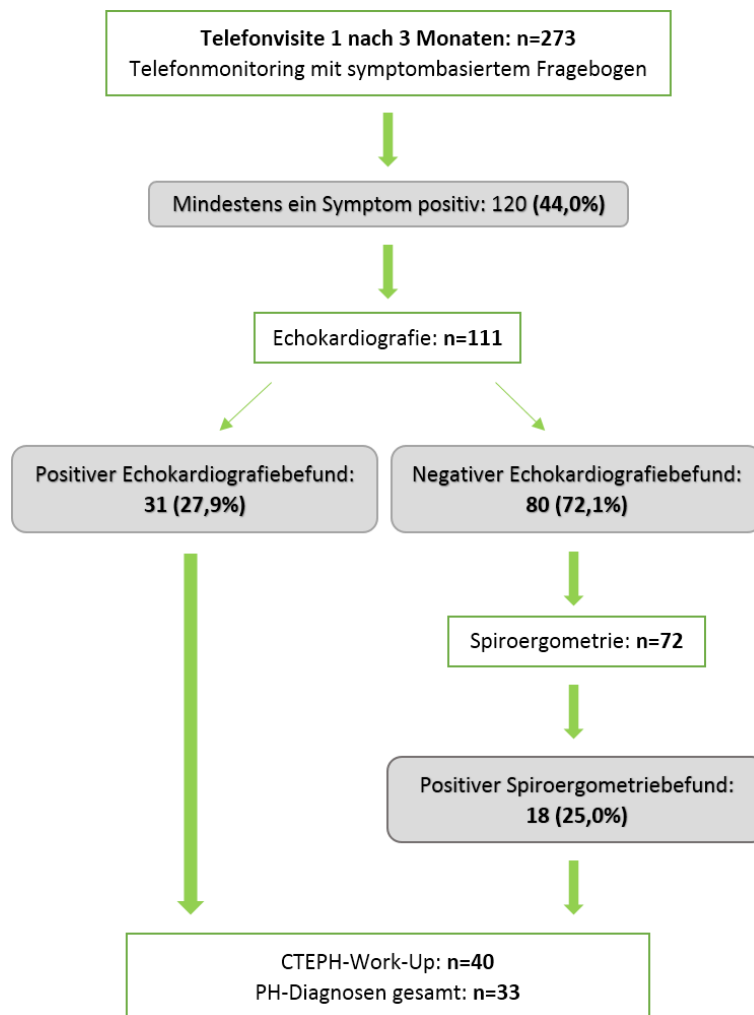


Abbildung 3 Flow-Chart Visite 1

Von den 120 symptomatischen Patienten erhielten 111 Patienten eine Echokardiografie. Sechs lehnten einen Termin hierzu ab. Bei zwei Patienten konnte aufgrund eines stark

reduzierten Allgemeinzustandes bei diagnostizierter Malignomerkrankung keine Kontrolluntersuchung durchgeführt werden. Eine Patientin trat schon bei der Telefonvisite V1 aus der Studie aus.

Die Echokardiografie zeigte bei 18 einen rechtsventrikulären sPAP von ≥ 35 mmHg. Bei 13 Patienten konnte aus weiteren Parametern auf eine PH geschlossen werden: bei zwei Patienten war die TAPSE reduziert, bei vier Patienten zeigte sich gemessen am RVIT, bei vier Patienten an der Größe des rechten Vorhofs und bei drei Patienten am LVEI eine rechtsventrikuläre Dilatation. Somit hatten 31 Patienten (27,9%) eine im Hinblick auf eine Rechtsherzbelastung auffällige Echokardiografie. Bei 80 (72,1%) war die Untersuchung diesbezüglich unauffällig. 72 dieser Patienten erhielten zur weiteren Abklärung eine Spiroergometrie.

Drei Patienten waren nur eingeschränkt mobil und die Spiroergometrie somit nicht durchführbar. Zwei Patienten lehnten die Untersuchung ab. Ein Patient hatte eine unauffällige Spiroergometrie beim niedergelassenen Pneumologen durchgeführt und war zur Wiederholung nicht bereit. Bei einem Patienten wurde eine kardiovaskuläre Genese der Symptomatik vermutet und eine Myokardszintigrafie empfohlen und bei einer Patientin wurde eine PH direkt durch eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung bestätigt und diese klinisch als PAH klassifiziert. Bei beiden wurde auf eine Spiroergometrie verzichtet.

In der Spiroergometrie wurde bei 18 Patienten (25,0%) ein suspekter Befund mit Verdacht auf eine funktionell relevante pulmonale Perfusionsstörung diagnostiziert und damit nach Spiroergometriekriterien der Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie gestellt. Bei diesen 18 Patienten wies also nach unauffälliger Echokardiografie nur der pathologische Spiroergometriebefund den Weg zu weiterer Abklärung.

Bei der Telefonvisite zum dreimonatigen Follow-Up wurde die WHO-Klasse anamnestisch erhoben. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich bei 154 Patienten (56,4%) WHO-Klasse I, bei 80 (29,3%) Klasse II, bei 32 (11,7%) Klasse III und bei 7 (2,6%) Klasse IV. Eine Übersicht zeigt *Tabelle 6*.

Tabelle 6 WHO-Klasse beim dreimonatigen Follow-Up

WHO-Klasse bei V1	n	%
I	154	56,4
II	80	29,3
III	32	11,7
IV	7	2,6

3.3.1.2 Weiterführende Diagnostik

Insgesamt 40 von den für eine CTEPH verdächtigen 49 Patienten durchliefen anschließend weiteres diagnostisches Work-Up. Drei Patienten lehnten eine invasive Abklärung zu diesem Zeitpunkt ab, drei wünschten keine weitere Untersuchung aufgrund ihres fortgeschrittenen Tumorleidens. Bei drei Patienten fand die weitere Abklärung erst zum Zeitpunkt der Visite 2 (also nach circa sechs Monaten) statt, wenn gleich diese auch schon bei V1 empfohlen worden war. Diese Patienten werden als zum Zeitpunkt V2 diagnostiziert betrachtet.

Die 40 Patienten unterzogen sich einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung sowie einer Lungenszintigrafie. Dabei wurde bei 13 Patienten eine PH in Ruhe mit einem $mPAP \geq 25\text{mmHg}$ und mit einem Mismatch in der Lungenszintigrafie im Sinne einer CTEPH diagnostiziert. Fünf Patienten zeigten in der Rechtsherzkatheter-Untersuchung erst unter Belastung einen pathologischen $mPAP$ -Anstieg $> 25\text{mmHg}$ (ohne Anstieg des PAWP) sowie Ventilations-/Perfusionsausfälle, die als CTED mit belastungsassoziierter PH zusammengefasst wurden.

Eine CTED mit Mismatch in der Lungenszintigrafie, aber ohne pulmonale Hypertonie im RHK wurde bei drei Patienten diagnostiziert. Bei einer Patientin war hierbei aufgrund von Kniegelenkbeschwerden eine Belastungsuntersuchung im Rechtsherzkatheter nicht möglich.

Im Rahmen der Abklärung auf eine mögliche CTEPH wurde bei sechs Patienten eine präkapilläre und bei sechs eine postkapilläre pulmonale Hypertonie diagnostiziert.

Zu den 18 Patienten, die eine unauffällige Echokardiografie hatten und nur in der Spiroergometrie einen pathologischen Befund aufwiesen, zählen drei der 13 CTEPH-

Patienten (23,1%), drei der fünf Patienten mit einer CTED und belastungsassoziierter PH (60%), zwei der drei CTED-Patienten ohne PH-Anstieg unter Belastung (66,7%) sowie eine der sechs PAH-Patienten (16,7%) und drei der sechs PH-Patienten bei Linksherzerkrankung (50%).

Tabelle 9 am Ende des Kapitels 3.3 führt Gründe auf, weshalb trotz auffälliger Echokardiografie bzw. Spiroergometrie keine weitere Abklärung erfolgte.

3.3.2 Sechsmonatiges Follow-Up

3.3.2.1 Telefonmonitoring, Echokardiografie- und Spiroergometriebefunde

Sechs Monate nach diagnostischer Sicherung der akuten Lungenembolie waren 70 von 237 Patienten (29,5%), die nach diesem Zeitraum telefonisch kontaktiert wurden, symptomatisch und beschrieben mindestens eins der fünf abgefragten Symptome. Davon gaben acht (11,4%) Ruhedyspnoe, 67 (95,7%) Belastungsdyspnoe, 27 (38,6%) *Angina pectoris*-Beschwerden, 18 (25,7%) Schwindel und zwei (2,9%) eine Synkope an.

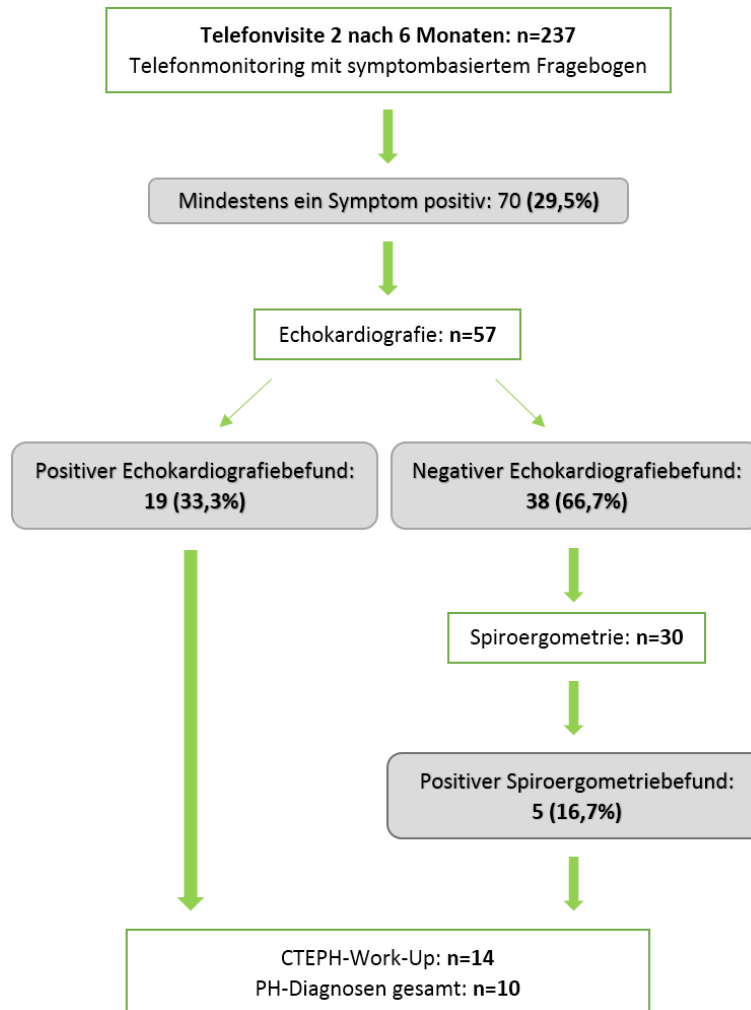


Abbildung 4 Flow-Chart Visite 2

Sechs Patienten lehnten eine Kontrolluntersuchung ab. Drei Patienten traten aus der Studie bei V2 aus. Bei einer Patientin war ein pulmonales Angiosarkom gesichert worden. Bei drei Patienten war die Symptomatik soeben erst bei der Visite zu V1 abgeklärt und sie lehnten eine so kurzfristige Wiedervorstellung ab.

Bei 57 der Patienten wurde eine Echokardiografie durchgeführt. Diese zeigte bei acht einen rechtsventrikulären Druck von ≥ 35 mmHg. Bei drei Patienten wies eine reduzierte TAPSE, bei drei Patienten der RVIT und bei fünf Patienten das rechte Atrium auf eine Rechtsherzbelastung mit Erweiterung der rechten Herzhöhlen im Sinne eines PH-suspekten Echokardiografie-Befundes hin. Somit hatten 19 Patienten (33,3%) eine auffällige

Echokardiografie. Bei 38 (66,6%) war die Echokardiografie unauffällig. 30 dieser Patienten unterzogen sich anschließend einer Spiroergometrie.

Fünf Patienten lehnten eine spiroergometrische Untersuchung ab. Bei drei Patienten konnte die Untersuchung aufgrund starker Dyspnoe im Rahmen eines akuten Atemwegsinfekts nicht durchgeführt werden.

In der Spiroergometrie fand sich bei fünf (16,7%) ein Befund, der auf das Vorliegen einer pulmonalen Perfusionsstörung verdächtig war. Bei diesen fünf Patienten wies nach unauffälliger Echokardiografie nur der pathologische Spiroergometriebefund den Weg zu weiterer Diagnostik.

3.3.2.2 Weiterführende Diagnostik

Insgesamt 14 von den für eine CTEPH verdächtigen 24 Patienten durchliefen anschließend ein weiteres diagnostisches Work-Up. Sechs Patienten lehnten eine invasive Untersuchung ab. Bei vier Patienten war die Untersuchung bei Begleiterkrankungen medizinisch nicht indiziert und ohne therapeutische Konsequenz. Ein Patient hatte ein fortgeschrittenes Lungenkarzinom-Leiden. Bei einem Patienten erklärten sich die Symptomatik und die Befunde durch eine Linksherzinsuffizienz. Bei einer Patientin wurde auch bei wiederholter Rechtsherzkatheter-Untersuchung keine PH nachgewiesen und die Befunde im Rahmen ihrer *Tracheopathia chondroplastica* interpretiert.

Die 14 weiter untersuchten Patienten unterzogen sich einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung sowie einem Ventilations-/Perfusionsscan. Dabei wurde bei vier Patienten eine PH in Ruhe mit einem $mPAP \geq 25\text{mmHg}$ und mit einem Mismatchperfusionsausfall in der Lungenszintigrafie im Sinne einer CTEPH diagnostiziert.

Drei Patienten zeigten im RHK erst unter Belastung einen pathologischen mPAP-Anstieg $> 25\text{mmHg}$ (ohne Anstieg des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes) sowie Ventilations-/Perfusionsausfälle. Diese wurden als CTED mit belastungsassoziierter PH erfasst.

Eine chronisch-thromboembolische Erkrankung mit Mismatch in der Lungenszintigrafie, aber ohne pulmonale Hypertonie im RHK wurde bei einer Patientin diagnostiziert. Bei ihr war hierbei bei eingeschränkter Beweglichkeit eine Belastungsuntersuchung im Rechtsherzkatheter nicht möglich.

Im Rahmen der Abklärung auf eine mögliche CTEPH wurde bei einer Patientin eine PAH und bei einer Patientin eine pulmonale Hypertonie der Gruppe II diagnostiziert.

Zu den fünf Patienten, die eine unauffällige Echokardiografie und nur in der Spiroergometrie einen pathologischen Befund aufwiesen, zählen zwei der vier CTEPH-Patienten (50%), einer der drei CTED-Patienten mit belastungsassoziiierter PH (33,3%) und auch die CTED-Patientin ohne PH-Anstieg unter Belastung (100%).

3.3.3 **Zwölfmonatiges Follow-Up**

3.3.3.1 Telefonmonitoring, Echokardiografie- und Spiroergometriebefunde

Zwölf Monate nach der Lungenembolie-Diagnose waren 72 (39,1%) von 184 Patienten symptomatisch und berichteten mindestens eins der fünf abgefragten Symptome. Davon gaben sieben (9,7%) Ruhedyspnoe, 68 (94,4%) Belastungsdyspnoe, 27 (37,5%) thorakales Engegefühl, 25 (30,6%) Schwindel und acht (11,1%) eine Synkope an.

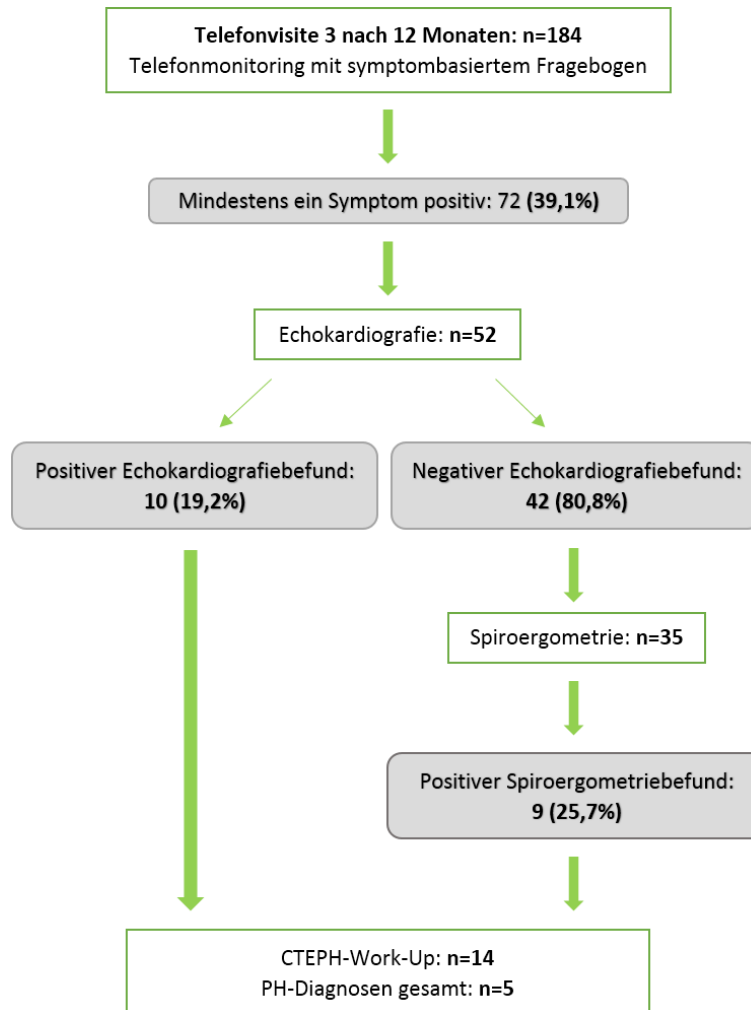


Abbildung 5 Flow-Chart Visite 3

13 Patienten lehnten eine Kontrolluntersuchung ab. Zwei Patienten traten aus der Studie bei V3 aus. Drei Patienten waren stark pflegebedürftig und in einer limitierten Therapiesituation. Zwei Patienten wollten die Nachsorge bei ihrem niedergelassenen Pneumologen durchführen.

Bei 52 der Patienten wurde eine Echokardiografie durchgeführt. Sie zeigte bei sechs einen sPAP von ≥ 35 mmHg, was auf eine PH hinweisen kann. Bei vier Patienten konnte aus einer reduzierten TAPSE und einem vergrößerten rechten Vorhof auf eine PH geschlossen werden. Somit hatten zehn Patienten (19,2%) eine auffällige Echokardiografie. Bei 42 (73,7%) war die Echokardiografie unauffällig. Davon unterzogen sich 35 Patienten einer Spiroergometrie.

Bei drei Patienten konnte aufgrund von Immobilität und skelettaler Beschwerden keine Spiroergometrie durchgeführt werden. Eine Patientin hatte eine akute *Tachyarrhythmia absoluta*. Eine Patientin kam bei bereits gesicherter postkapillärer PH bei Linksherzerkrankung (Gruppe II) unter Belastung bei persistierender Symptomatik zum Kontroll-Rechtsherzkatheter. Bei beiden wurde auf eine spiroergometrische Untersuchung verzichtet. Zwei Patienten lehnten die Untersuchung ab.

In der spiroergometrischen Untersuchung wurde bei neun (25,7%) ein PH-suspekter Befund mit Verdacht auf eine funktionell relevante pulmonale Perfusionsstörung gefunden. Bei diesen neun Patienten wies nach unauffälliger Echokardiografie nur der pathologische Spiroergometriebefund den Weg zu weiterer Diagnostik.

3.3.3.2 Weiterführende Diagnostik

Insgesamt 14 von den für eine CTEPH verdächtigen 19 Patienten durchliefen anschließend das weitere diagnostische Work-Up. Ein Patient konnte bei akut symptomatischer chronisch-lymphatischer Leukämie keine Rechtsherzkatheter-Untersuchung erhalten. Bei zwei Patienten erklärten sich die Befunde im Rahmen ihrer granulomatösen bzw. rheumatischen Grunderkrankung. Zwei Patienten lehnten die weitere Abklärung ab.

Die 14 Patienten unterzogen sich einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung sowie einem Ventilations-/Perfusionsscan. Drei Patienten zeigten im RHK erst unter Belastung einen pathologischen mPAP-Anstieg $\geq 25\text{mmHg}$ (ohne Anstieg des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes) sowie Mismatchbefunde, die als CTED mit belastungsassoziierter PH zusammengefasst wurden.

Eine CTEPH in Ruhe und eine chronisch-thromboembolische Erkrankung mit Mismatch in der Lungenszintigrafie, aber ohne pulmonale Hypertonie im RHK wurde bei keinem Patienten diagnostiziert.

Im Rahmen der Abklärung auf eine mögliche CTEPH wurde bei einer Patientin eine PAH und bei einer Patientin eine pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung diagnostiziert.

Zu den neun Patienten, die im Echokardiografiebefund unauffällig und nur in der Spiroergometrie einen pathologischen Befund aufwiesen, zählen zwei der drei CTED-Patienten mit belastungsassoziiierter PH (66,7%) und die eine PAH-Patientin (100%).

3.3.4 24-Monatiges Follow-Up

3.3.4.1 Telefonmonitoring, Echokardiografie- und Spiroergometriebefunde

Zwei Jahre nach der Lungenembolie-Diagnose waren 49 (40,2%) von 122 Patienten noch symptomatisch und litten an mindestens einem der fünf abgefragten Symptome. Davon gaben drei (6,1%) Ruhedyspnoe, 44 (89,8%) Belastungsdyspnoe, 15 (30,6%) *Angina pectoris*-Beschwerden, 18 (36,7%) Schwindel und fünf (10,2%) eine Synkope an.

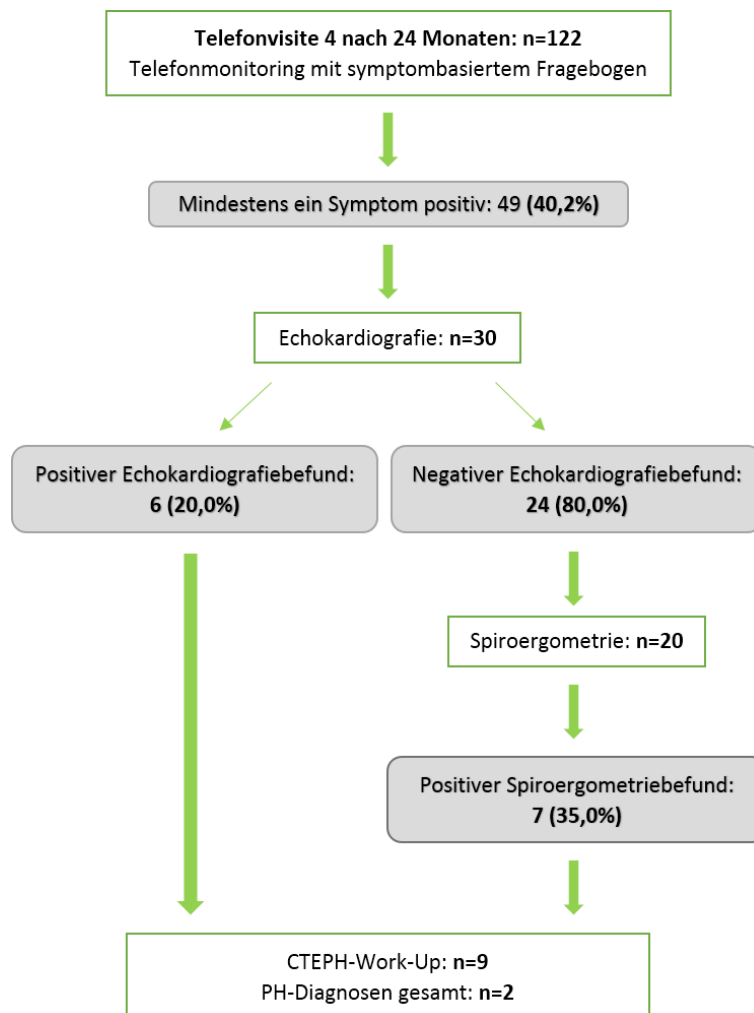


Abbildung 6 Flow-Chart Visite 4

Zehn Patienten lehnten eine Wiedervorstellung und weitere Abklärung ab. Ein Patient trat aus der Studie aus. Zwei Patienten bevorzugten die weiteren Kontrolluntersuchungen bei ihrem niedergelassenen Pneumologen. Bei einer Patientin waren die Symptome durch ihre Eisenmangelanämie erklärbar und bei einem Patienten aufgrund seiner unter anderem auch zerebralen HIV-Infektion. Vier Patienten litten an weit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen, sodass auf eine Abklärung ohne therapeutische Konsequenz hinsichtlich der Lungenembolie verzichtet wurde.

Bei 30 der symptomatischen Patienten wurde eine Echokardiografie durchgeführt. Sie zeigte bei vier einen rechtsventrikulären Druck von ≥ 35 mmHg, was auf eine PH hinweisen kann. Bei einem Patienten war aufgrund einer Vergrößerung des rechten Vorhofs und bei einem anderen aufgrund eines LVEI $> 1,0$ der Echokardiografiebefund als auffällig zu werten. Somit haben sechs Patienten (20,0%) eine auffällige Echokardiografie. Bei 24 (80,0%) war die Echokardiografie unauffällig, woraufhin sich 20 Patienten auch einer Spiroergometrie unterzogen.

Drei Patienten lehnten die Untersuchung ab. Bei einem Patienten wurde sie aufgrund eines fortgeschrittenen Lungenkarzinom-Leidens nicht durchgeführt.

In der Spiroergometrie wurde bei sieben (35,0%) ein PH suspekter Befund im Sinne einer Perfusionsstörung gefunden und somit wies hier nur der pathologische Spiroergometriebefund den Weg zur weiterführenden Diagnostik.

3.3.4.2 Weiterführende Diagnostik

Insgesamt neun von den für eine CTEPH verdächtigen 13 Patienten durchliefen anschließend ein weiteres diagnostisches Work-Up. Ein Patient lehnte die invasive Diagnostik ab und bei einem Patienten konnte die Verschlechterung aufgrund der fortgeschrittenen Lungenkarzinom-Erkrankung hinreichend erklärt werden. Bei zwei Patienten stand die optimale Einstellung der Linksherzinsuffizienz im Vordergrund.

Die neun Patienten unterzogen sich einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung sowie einem Ventilations-/Perfusionsscan. Ein Patient zeigte im RHK erst unter Belastung einen

pathologischen mPAP-Anstieg $\geq 25\text{mmHg}$ (ohne Anstieg des PAWP) sowie Mismatchbefunde, die als CTED mit belastungsassoziierter PH zusammengefasst wurden.

Außerdem wurde ein Patient mit einer Non-CTEPH-PH unter Belastung diagnostiziert, dessen Lungenszintigrafie allerdings durch die ausgeprägte COPD schwer zu interpretieren war. Er wurde als Gruppe III nach der Nizza klassifiziert.

Die kumulative *Tabelle 7* beinhaltet die Ergebnisse der Telefonvisiten, Echokardiografie, Spiroergometrie und stationären Diagnostik von V1-V4.

Table 7 Ergebnisse der Telefonvisiten 1, 2, 3 und 4, Echokardiografie, Spiroergometrie und stationärer Diagnostik

	V1: 3 Monate n (%)	V2: 6 Monate n (%)	V3: 12 Monate n (%)	V4: 24 Monate n (%)
Telefonvisiten	273 (100%)	237 (100%)	184 (100%)	122 (100%)
positiv	120 (44,0%)	70 (29,5%)	72 (39,1%)	49 (40,2%)
Echokardiografie	111 (92,5%)	57 (81,4%)	52 (72,2%)	30 (61,2%)
positiv (im Hinblick auf PH)	31 (27,9%)	19 (33,3%)	10 (19,2%)	6 (20,0%)
- sPAP \geq 35 mmHg	18	8	6	4
- andere Parameter*	13	11	4	2
negativ	80 (72,1%)	38 (66,7%)	42 (80,8%)	24 (80,0%)
Spiroergometrie	72 (90,0%)	30 (78,9%)	35 (83,3%)	20 (83,3%)
Perfusionsstörung	18 (25,0%)	5 (16,7%)	9 (25,7%)	7 (35,0%)
Weiterführende Diagnostik**	40	14	14	9
Weiterführende Diagnostik indiziert, aber nicht erfolgt	9	10	5	4
PH-Diagnosen gesamt	33	10	5	2
- CTEPH in Ruhe	13	4	0	0
- CTED mit belastungsassoziierter PH	5	3	3	1
- CTED ohne PH unter Belastung	3	1	0	0
- präkapilläre Non-CTEPH-PH	6	1	1	1
- postkapilläre Non-CTEPH-PH	6	1	1	0
Diagnose mittels Spiroergometrie***	12 (36,4%)	4 (40,0%)	3 (60,0%)	0 (0,0%)
*Parameter: z.B. TAPSE < 16mm, RA > 18cm ² , RVIT > 4,2cm, LVEI > 1,0				
**Rechtsherzkatheter, Lungenszintigrafie				
***PH-Diagnose mit unauffälliger Echokardiografie, aber auffälliger Spiroergometrie				

Die kumulative *Tabelle 8* zeigt die Auswertung der Telefonbefragung von V1-V4.

Tabelle 8 Anzahl der positiv beantworteten Fragen im Telefoninterview bei V1-V4

	Luftnot in Ruhe		Luftnot unter Belastung		Angina pectoris		Schwindel		Synkope	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
V1 (n=120)*	10	8,3	112	93,3	38	31,7	31	25,8	4	3,3
V2 (n=70)*	8	11,4	67	95,7	27	38,6	18	25,7	2	2,9
V3 (n=72)*	7	9,7	68	94,4	27	37,5	25	34,7	8	11,1
V4 (n=49)*	3	6,1	44	89,8	15	30,6	18	36,7	5	10,2

*Anzahl der symptomatischen Patienten im Telefoninterview

Tabelle 9 stellt Gründe, weshalb trotz auffälliger Echokardiografie oder Spiroergometrie keine weitere Abklärung erfolgte zusammen.

Tabelle 9 Gründe für nicht erfolgte stationäre Diagnostik bei V1-V4

	V1	V2	V3	V4
Aus medizinischen Gründen nicht durchgeführt	3	4	3	3
- Fortgeschrittenes Tumorleiden	3	2	1	1
- Linksherzinsuffizienz	-	1	-	2
- Rheumatische Grunderkrankung	-	-	2	-
- Tracheopathia	-	1	-	-
Bei V1 empfohlen, V2 erst erfolgt	3	0	0	0
Patient lehnte Diagnostik ab	3	6	2	1
Gesamt	9	10	5	4

3.4 Diagnostizierte Patienten mit pulmonaler Hypertonie

Zusammenfassend wurden zum Zeitpunkt der Analyse nach 52 Monaten von 273 bei V1, 237 bei V2, 184 bei V3 und 122 bei V4 befragten Patienten insgesamt 17 chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie in Ruhe, zwölf CTED mit belastungsassoziierter PH, vier CTED ohne PH unter Belastung, neun präkapilläre sowie acht postkapilläre Non-CTEPH-PH diagnostiziert.

Abbildung 7 stellt die Diagnosen CTEPH in Ruhe sowie CTED mit und ohne PH unter Belastung, präkapilläre und postkapilläre Non-CTEPH-PH je nach Zeitpunkt der Diagnose bei V1, V2, V3 oder V4 im Balkendiagramm grafisch dar.

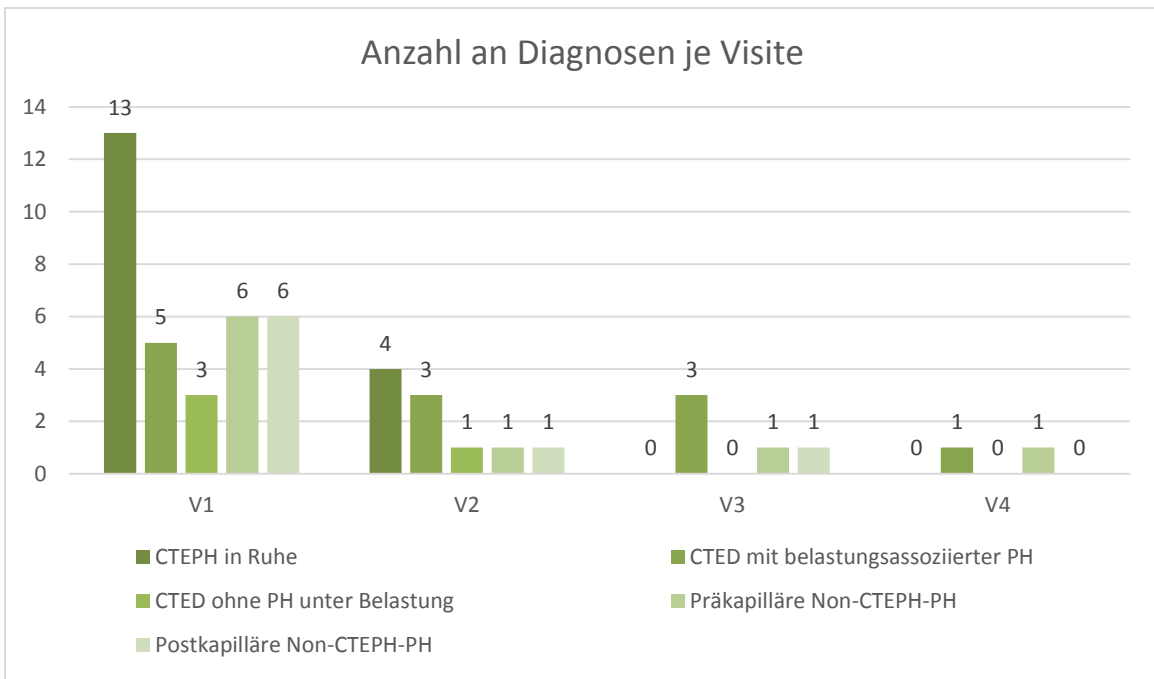


Abbildung 7 Anzahl an Diagnosen je Visite

Insgesamt war hierbei bei 19 Patienten der Echokardiografiebefund unauffällig und fünf CTEPH-Diagnosen in Ruhe, sechs Diagnosen einer CTED mit belastungsassoziierter PH, drei CTED ohne PH-Anstieg unter Belastung, zwei präkapilläre und drei postkapilläre Non-CTEPH-PH-Diagnosen wurden erst durch die pathologische Spiroergometrie identifiziert. Den Anteil an Diagnosen mittels Echokardiografie bzw. Spiroergometrie zeigt *Abbildung 8*.

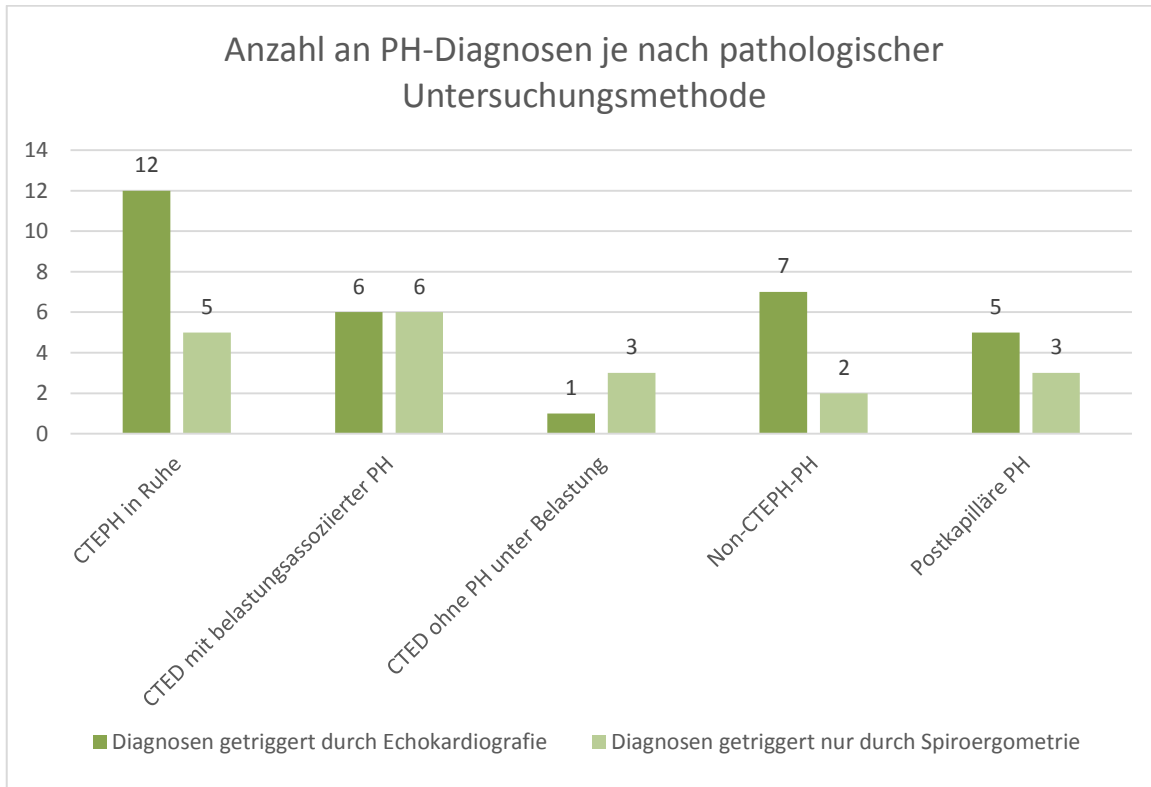


Abbildung 8 PH-Diagnosen getriggert durch pathologische Echokardiografie oder nur durch pathologische Spiroergometrie

3.4.1 CTEPH mit pulmonalem Ruhehochdruck

CTEPH wurde definiert mit einem mittleren pulmonalarteriellen Druck in Ruhe von ≥ 25 mmHg in der Rechtsherzkatheter-Untersuchung und pathologischer Bildgebung.

Während der Studienlaufzeit von 52 Monaten wurden 17 Patienten mit einer chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie diagnostiziert. 13 wurden nach dem dreimonatigen Follow-Up diagnostiziert und vier nach dem sechsmonatigen Follow-Up. Bei drei Patienten, wurde das diagnostische Work-Up schon von V1 empfohlen, erfolgt dann allerdings erst nach dem wiederholt auffälligen Telefoninterview nach V2. Im Zuge von V3 und V4 wurden keine neuen CTEPH-Patienten identifiziert.

Bei einer Patientin stieg zusätzlich zum mittleren pulmonalarteriellen Druck auch der pulmonalarterielle Verschlussdruck, was eine zusätzliche diastolische linksventrikuläre

Dysfunktion vermuten lässt. Bei der Patientin zeigte sich eine gemischt prä- und postkapilläre PH. Klinisch wurde eine CTEPH und zusätzliche Linksherzinsuffizienz angenommen.

3.4.2 CTED mit belastungsassoziierter PH

Patienten mit Mismatch-Befunden in der Lungenszintigrafie, einem mPAP < 25mmHg in Ruhe und einem Anstieg über 3mmHg/1 HZV im Rechtsherzkatheter unter Belastung (bis 50 Watt am Fahrradergometer) ohne gleichzeitigen Anstieg des pulmonalarteriellen Verschlussdruck wurden als CTED mit belastungsassoziierter PH zusammengefasst.

Nach V1 wurden fünf Patienten, nach V2 drei, nach V3 drei und nach V4 eine Patientin mit einer CTED mit belastungsassoziierter PH diagnostiziert. Insgesamt wurden also zwölf Patienten, die obige Kriterien erfüllten, diagnostiziert. Diese Patienten wurden im Verlauf weiter telefonisch kontaktiert und nachgesorgt.

Tabelle 10 zeigt die hämodynamischen Parameter aus den Rechtsherzkatheter-Untersuchungen. Insbesondere sind hier die 17 Patienten mit CTEPH in Ruhe und die zwölf Patienten mit einer CTED mit belastungsassoziierter PH zum Zeitpunkt der Diagnose dem Teilkollektiv der Patienten ohne PH-Diagnose im Rechtsherzkatheter (n=18) gegenüber gestellt. Der mittlere systolische Pulmonalarterien-Druck in Ruhe liegt bei $19,3 \pm 8,4$ mmHg bei Non-PH-Patienten, bei $30,6 \pm 8,7$ mmHg bei den CTEPH-Patienten und bei $16,8 \pm 2,8$ mmHg bei den Patienten mit CTED mit belastungsassoziierter PH. Hier steigt der mPAP auf $38,3 \pm 9,4$ mmHg unter Belastung (bei gleichzeitig nicht adäquat ansteigendem HVZ). Sämtliche Drücke mit Ausnahme des PAWP unterschieden sich signifikant.

Tabelle 10 Hämodynamische Daten aus den Rechtsherzkatheter-Untersuchungen für das CTEPH-Kollektiv vs. Non-PH-Kollektiv

	CTEPH in Ruhe	p-Wert	Non-PH-Kollektiv	p-Wert	CTED mit belastungs-assoziierter PH
	MW ± SD		MW ± SD		MW ± SD
in Ruhe	n=17		n=18		n=12
sPAP (mmHg)	42,5 ± 9,7	<0,001	28,1 ± 10,7	0,93	27,8 ± 5,0
mPAP (mmHg)	30,6 ± 8,7	0,001	19,3 ± 8,4	0,17	16,8 ± 2,8
dPAP (mmHg)	21,5 ± 8,8	<0,01	13,2 ± 7,6	0,06	9,3 ± 3,0
PAWP (mmHg)	8,9 ± 3,9	0,29	7,3 ± 4,8	0,76	7,8 ± 3,9
ZVD (mmHg)	8,3 ± 3,9	<0,01	4,6 ± 3,3	0,99	4,6 ± 3,4
PVR (dyn x sec x cm⁻⁵)	424,5 ± 253,1	0,05	244,7 ± 276,4	0,63	342,0 ± 541,6
CI (l/min/m²)	2,5 ± 0,6	0,19	2,8 ± 0,7	0,18	2,5 ± 0,4
HZV (l/min)	5,0 ± 1,5	0,45	5,3 ± 1,5	0,14	4,5 ± 0,9
unter Belastung	n=0		n=8		n=12
sPAP (mmHg)	-		39,9 ± 10,5	0,01	57,4 ± 15,1
mPAP (mmHg)	-		28,5 ± 6,0	0,02	38,3 ± 9,4
dPAP (mmHg)	-		19,1 ± 6,0	0,12	25,3 ± 9,4
PAWP (mmHg)	-		13,0 ± 1,4	0,86	13,7 ± 5,1
CI (l/min/m²)	-		4,5 ± 1,1	0,94	4,5 ± 1,2
HZV (l/min)	-		9,0 ± 2,2	0,81	8,7 ± 2,2

3.4.3 CTED ohne Nachweis einer PH unter Belastung

Insgesamt bei vier Patienten wurde eine chronisch-thromboembolische Erkrankung mit einem Perfusionsausfall in der Bildgebung diagnostiziert. Zu diesem Zeitpunkt konnte keine PH im Rechtsherzkatheter nachgewiesen werden. Dies war bei drei Patienten nach V1 und bei einer Patientin nach V2 der Fall. Drei der vier CTED-Diagnosen ohne PH-Anstieg unter Belastung traten bei Frauen auf. Die Patienten wurden weiterhin im Rahmen der Studie nachgesorgt und bei Bedarf weiter abgeklärt.

Bei einer Patientin konnte zunächst keine Rechtsherzkatheter-Untersuchung unter Belastung bei starken Gelenkbeschwerden durchgeführt werden. Bei der Reevaluation aufgrund

persistierender Beschwerden und auffälliger Echokardiografiebefunde konnte unter Belastung eine PH festgestellt werden, sodass diese Patientin dann als CTED mit belastungsassoziierter PH kategorisiert wurde und nur in dieser Gruppe mit ausgewertet wurde.

3.4.4 Prä- und postkapilläre PH ohne Mismatch in der Lungenzintigrafie

Nebenbefundlich waren auch neun Patienten mit einer präkapillären pulmonalen Hypertonie und acht mit einer postkapillären Hypertonie im Telefonmonitoring bzw. bei der Diagnostik auffällig. Diese wurden dann bei pathologischer Hämodynamik im Rechtsherzkatheter ohne CTEPH-typische Auffälligkeiten in der Bildgebung diagnostiziert. Die Ergebnisse der RHK-Untersuchungen fasst die *Tabelle 11* zusammen.

Tabelle 11 Hämodynamische Daten aus den Rechtsherzkatheter-Untersuchungen für das Non-CTEPH-PH-Kollektiv

	Präkapilläres Non-CTEPH- PH-Kollektiv	Postkapilläres Non-CTEPH- PH-Kollektiv
	MW ± SD	MW ± SD
in Ruhe	n=9	n=8
sPAP (mmHg)	45,9 ± 23,4	38,0 ± 17,4
mPAP (mmHg)	29,7 ± 12,2	26,8 ± 11,5
dPAP (mmHg)	17,4 ± 7,9	18,4 ± 8,7
PAWP (mmHg)	6,6 ± 4,8	13,4 ± 10,2
ZVD (mmHg)	5,9 ± 4,5	6,8 ± 2,7
PVR (dyn x sec x cm⁻⁵)	394,4 ± 180,5	287,5 ± 158,7
CI (l/min/m²)	2,7 ± 0,5	2,4 ± 0,4
HZV (l/min)	5,2 ± 1,5	4,9 ± 0,9
unter Belastung	n=3	n=4
sPAP (mmHg)	53,0 ± 3,5	51,3 ± 9,1
mPAP (mmHg)	35,3 ± 1,5	37,5 ± 4,4
dPAP (mmHg)	22,3 ± 1,5	24,5 ± 4,7
PAWP (mmHg)	11,3 ± 5,5	21,5 ± 3,3
CI (l/min/m²)	5,1 ± 0,6	3,7 ± 0,9
HZV (l/min)	9,0 ± 1,6	9,1 ± 1,6

Sechs der neun Patienten mit einer Non-CTEPH-PH waren schon nach drei Monaten auffällig und wurden direkt abgeklärt. Je eine weitere Diagnose wurde bei V2, V3 und V4 gestellt.

Vier Patienten haben eine pulmonalarterielle Hypertonie Klasse I nach Nizza-Klassifikation. Bei einer Patientin wurde die PH im Rahmen eines Schlafapnoesyndroms und einer Hypoventilation als Klasse III diagnostiziert. Ein Patient präsentierte sich über einen langen Verlauf mit einem sehr komplexen Bild einer nicht-spezifischen interstitiellen Pneumonie bei hämatologischer Begleiterkrankung. Somit konnte er nicht klar als Klasse III oder Klasse V kategorisiert werden. Diese Patienten wurden nicht mehr im Rahmen des PHNLE-Programms nachverfolgt. Drei Patienten zeigen nur unter Belastung pathologische mPAP-Werte ohne Anstieg des PAWP. Sie werden weiter telefonisch kontaktiert und im Verlauf abgeklärt.

Als Komorbiditäten wiesen fünf Patienten eine arterielle Hypertonie, drei einen Diabetes mellitus, zwei Patienten eine KHK, zwei eine interstitielle Lungenerkrankung, zwei eine alveoläre Hypoventilation, zwei eine Hypothyreose, einer ein Asthma, einer eine COPD, einer ein Schlafapnoesyndrom und einer eine maligne Grunderkrankung auf.

Sechs Patienten mit einer postkapillären PH wurden nach V1, und je einer nach V2 und einer nach V3 diagnostiziert. Vier der acht postkapillären PH-Patienten hatten erst unter Belastung einen pathologischen mPAP-Anstieg über 25mmHg. Diese wurden auch weiterhin im Telefonmonitoring nachgesorgt.

Als Komorbiditäten litten vier Patienten an einer arterielle Hypertonie, vier an malignen Erkrankungen, drei an einer Mitralklappeninsuffizienz sowie einer Mitralklappen- und einer Aortenklappenstenose, drei an einer Hypothyreose, zwei der Patienten an einer KHK, zwei an Diabetes mellitus, ein Patient an einer COPD und einer an einer Niereninsuffizienz.

Tabelle 12 stellt die Häufigkeiten der verschiedenen CTEPH und Non-CTEPH-PH-Diagnosen abhängig von der Gesamtanzahl an Patienten und den bereits telefonisch kontaktierten Patienten dar.

Tabelle 12 Häufigkeiten der PH-Diagnosen am Gesamtkollektiv

	CTEPH in Ruhe	CTED mit belastungsassoziiertes PH	CTED ohne PH unter Belastung	Präkapilläre Non-CTEPH-PH	Postkapilläre Non-CTEPH-PH
n (% von 315*)	17 (5,4%)	12 (3,8%)	4 (1,3%)	9 (2,9%)	8 (2,5%)
n (% von 273**)	17 (6,2%)	12 (4,4%)	4 (1,5%)	9 (3,3%)	8 (2,9%)

*Zahl eingeschlossener Patienten **Zahl telefonisch kontaktierter Patienten (ab V1)

3.5 Untersuchung auf Prädiktoren einer CTEPH

Um die Frage nach möglichen Prädiktoren für eine CTEPH zu beantworten, wurden die Daten der Anthropometrie, die WHO-Klassen bei Telefonvisite 1, die Komorbiditäten bei Einschluss sowie die Echokardiografie- und Spiroergometriebefunde bei Baseline der Patienten, bei denen später eine CTEPH diagnostiziert wurde, mit denen ohne PH-Diagnose verglichen.

3.5.1 Vergleich der Anthropometrie

Tabelle 13 zeigt die anthropometrischen Daten der CTEPH-Patienten im Vergleich zu den Non-PH-Patienten.

Im Vergleich der anthropometrischen Daten zwischen Patienten, bei denen im Verlauf eine CTEPH diagnostiziert wurde und dem Non-PH-Kollektiv befanden sich unter den 17 CTEPH-Patienten in Ruhe fünf Männer und zwölf Frauen (29,4% vs. 70,6%). Unter den CTED-Patienten mit belastungsassoziiertes PH-Patienten waren vier Männer und acht Frauen. Das Geschlechterverhältnis unterschied sich nicht signifikant zwischen den CTEPH-Patienten und dem Non-PH-Kollektiv. Im Mittel waren die CTEPH-Patienten mit $73,2 \pm 8,6$ Jahren signifikant älter als das Non-PH-Kollektiv mit $63,9 \pm 17,6$ Jahren, $p=0,03$. Mit $166,7 \pm 9,2$ cm und $84,8 \pm 15,7$ kg unterschieden sie sich jedoch nicht signifikant in Gewicht und Größe.

Tabelle 13 Anthropometrie der CTEPH-Patienten im Vergleich zum Non-PH-Kollektiv

	CTEPH-Patienten		p-Wert	Non-PH-Kollektiv	
	n	%		n	%
Geschlecht (m/w)	5/12	29,4/70,6	0,13	133/132	50,2/49,8
	Mittelwert ± SD			Mittelwert ± SD	
Alter (in Jahren)	73,2 ± 8,6		0,03	63,9 ± 17,6	
Größe (cm)	166,7 ± 9,2		0,06	171,4 ± 9,6	
Gewicht (kg)	84,8 ± 15,7		0,89	84,1 ± 19,1	
BMI (kg/m²)	30,5 ± 5,4		0,19	28,5 ± 5,9	

3.5.2 Vergleich der WHO-Klassen bei V1

Bei Erheben der WHO-Klasse bei V1 befanden sich acht (47,1%) der CTEPH-Patienten in der WHO-Klasse II, acht (47,1%) in der Klasse III und ein Patient (5,9%) in der Klasse IV. Keiner der CTEPH-Patienten zeigte Symptome passend zu einer WHO-Klasse I. Der Unterschied zum Non-PH-Kollektiv ist bei allen WHO-Klassen höchst signifikant, $p < 0,001$. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 14* dargestellt.

Tabelle 14 WHO-Klassen bei CTEPH- vs. Non-PH-Patienten bei V1, $p < 0,001$

WHO-Klasse bei V1	CTEPH-Patienten		Non-PH-Patienten	
	n	%	n	%
I	0	0	148	66,1
II	8	47,1	58	25,9
III	8	47,1	15	6,7
IV	1	5,9	3	1,3

3.5.3 Vergleich der Komorbiditäten

Im Vergleich zu den Patienten ohne Lungenhochdruckerkrankung hatten die Patienten mit einer CTEPH in Ruhe oder einer CTED mit PH unter Belastung signifikant häufiger eine KHK ($p = 0,01$) und ein Schlafapnoesyndrom ($p < 0,01$). Im CTEPH-Kollektiv befand sich kein

Patient mit einem Diabetes mellitus, was eine signifikant geringere Häufigkeit darstellte ($p=0,04$). Die Patienten mit diagnostizierter CTEPH in Ruhe berichteten zudem mit 33,3% vs. 9,3% signifikant häufiger von Lungenembolie-Ereignissen in der Vorgeschichte, ($p=0,03$). Die signifikanten Unterschiede sind in *Abbildung 9* dargestellt. Alle weiteren Komorbiditäten zeigten im Vergleich keinen signifikanten Unterschied.

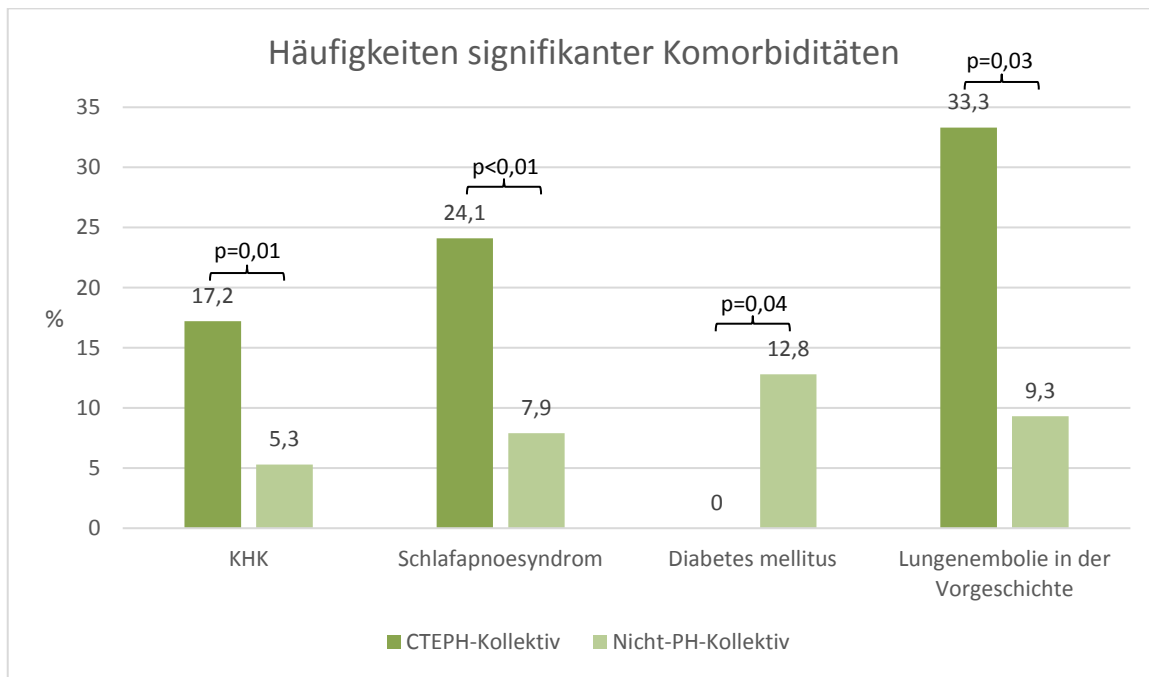


Abbildung 9 Häufigkeiten der signifikant unterschiedlichen Komorbiditäten bei Baseline

3.5.4 Echokardiografie und Spiroergometrie bei Einschluss

Patienten, die eine CTEPH oder eine CTED mit belastungsassoziierter PH entwickelten, hatten bei Baseline zum Zeitpunkt der Diagnose der akuten Lungenembolie eine signifikant größere rechte Vorhoffläche $20,6 \pm 8,2$ vs. $15,8 \pm 5,9$ cm², $p<0,01$ und einen signifikant größeren sPAP $48,3 \pm 20,6$ vs. $36,8 \pm 11,4$ mmHg, $p<0,01$. Im Trend, aber nicht signifikant, war bei diesen Patienten bei Baseline der RIMP höher.

In der Spiroergometrie bei Baseline zeigten die Patienten, bei denen später eine CTEPH oder eine CTED mit belastungsassoziierter PH diagnostiziert wurde, niedrigere Werte für VO₂max, Leistung und PETCO₂ bei AT (engl. *anaerobic threshold*) sowie höhere Werte für EQO₂, EQCO₂, AaDO₂ und PaETCO₂. Die Leistungsreduktion ($64,4 \pm 25,7$ vs. $102,1 \pm 38,5$

Watt, $p < 0,05$) und die erhöhte PaETCO₂ ($5,7 \pm 2,2$ vs. $2,7 \pm 4,6$ mmHg, $p = 0,04$) unterschieden sich signifikant.

Eine Übersicht der Werte sind in *Tabelle 15* zusammengefasst.

Tabelle 15 Prädiktoren für CTEPH und CTED mit belastungsassoziierter PH: Echokardiografische und spiroergometrische Parameter zum Zeitpunkt der Diagnose der Lungenarterienembolie

	CTEPH in Ruhe	p-Wert	Non-PH-Kollektiv	p-Wert	CTEPH/CTED mit belastungsassoziierter PH
	MW ± SD		MW ± SD		MW ± SD
Echokardiografie	n=16		n=248		n=28
sPAP (mmHg)	48,3 ± 20,6	0,10	36,8 ± 11,4	<0,01	45,3 ± 16,9
TAPSE (mm)	22,3 ± 6,6	0,56	23,3 ± 5,6	0,45	22,4 ± 6,2
RIMP	0,4 ± 0,2	0,15	0,3 ± 0,2	0,37	0,3 ± 0,2
LVEI	1,1 ± 0,3	0,54	1,0 ± 0,1	0,64	1,0 ± 0,2
RVIT (cm)	3,8 ± 0,7	0,33	3,6 ± 0,8	0,74	3,6 ± 0,7
RA (cm²)	20,6 ± 8,2	<0,01	15,8 ± 5,9	0,03	18,5 ± 7,4
Perikarderguss (mm)	0,06 ± 0,3	0,36	0,02 ± 0,2	0,36	0,07 ± 0,3
Spiroergometrie	n=5		n=29		n=10
VO₂-peak (%v.S.)	69,4 ± 26,0	0,29	83,2 ± 26,9	0,85	85,1 ± 24,8
VO₂-max (ml/min/kg)	13,2 ± 3,3	0,12	18,8 ± 7,5	0,09	14,4 ± 3,3
Leistung max. (Watt)	64,4 ± 25,7	0,048	102,1 ± 38,5	0,01	67,1 ± 18,9
VE/VCO₂-Slope	43,2 ± 19,7	0,49	38,1 ± 13,5	0,45	42,2 ± 15,2
EQ O₂	40,7 ± 12,1	0,17	31,6 ± 10,5	0,44	34,8 ± 8,3
EQ CO₂	44,7 ± 11,7	0,09	34,1 ± 9,6	0,16	39,8 ± 9,5
PETCO₂ in Ruhe	32,7 ± 8,1	0,50	30,8 ± 5,3	0,61	29,6 ± 7,8
PETCO₂ Referenz	31,0 ± 13,7	0,87	32,2 ± 4,8	0,47	28,2 ± 12,4
PETCO₂ AT	28,3 ± 7,7	0,18	33,0 ± 6,1	0,08	28,1 ± 6,6
AaDO₂ (mmHg)	36,2 ± 10,7	0,26	29,2 ± 12,9	0,50	32,7 ± 13,4
PaETCO₂ (mmHg)	5,7 ± 2,2	0,17	2,7 ± 4,6	0,04	5,2 ± 1,9

Die Boxplots der *Abbildung 10*, *Abbildung 11*, *Abbildung 12* und *Abbildung 13* zeigen die signifikanten Unterschiede der echokardiografischen und spiroergometrischen Untersuchungen.

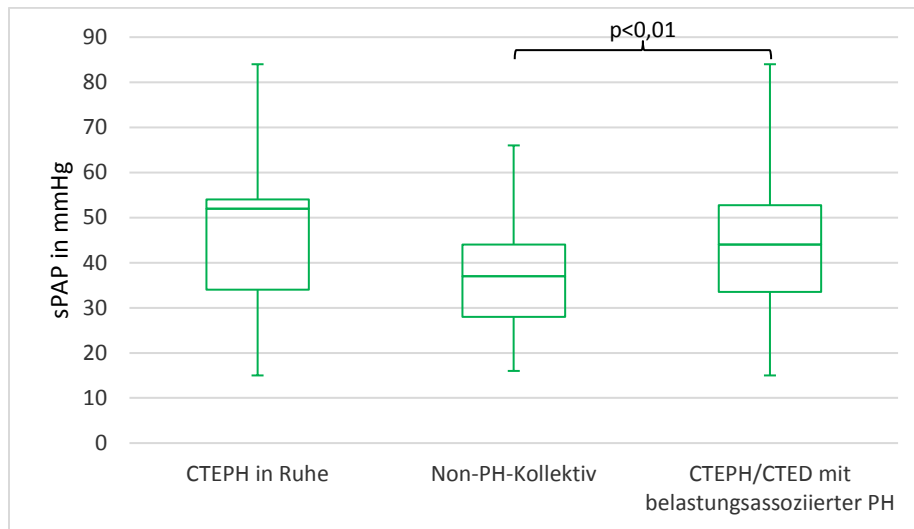


Abbildung 10 Boxplots der signifikant unterschiedlichen sPAP-Werte aus der Echokardiografie der CTEPH-Patienten und dem gepoolten Kollektiv mit CTEPH/CTED mit belastungsassoziierter PH im Vergleich zum Non-PH-Kollektiv

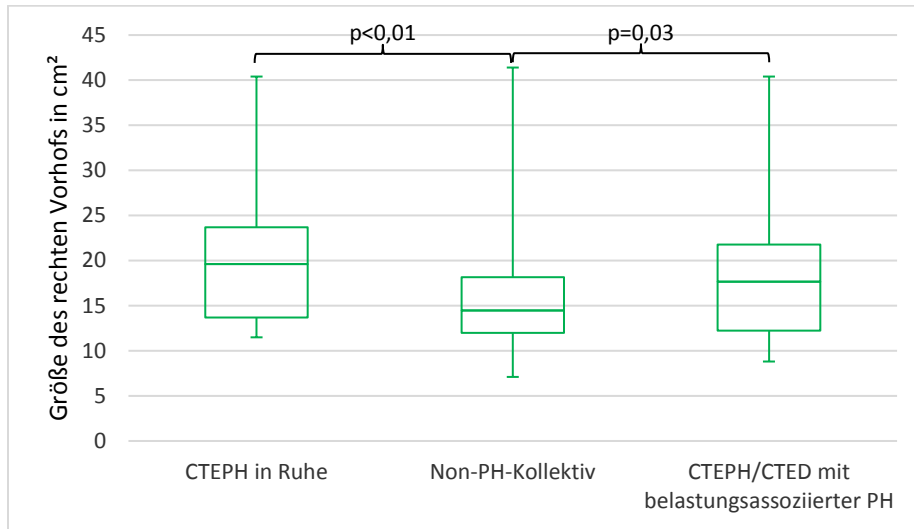


Abbildung 11 Boxplots zum Vergleich der Größe des rechten Vorhofs der CTEPH-Patienten und dem gepoolten Kollektiv mit CTEPH/CTED mit belastungsassoziierter PH im Vergleich zum Non-PH-Kollektiv

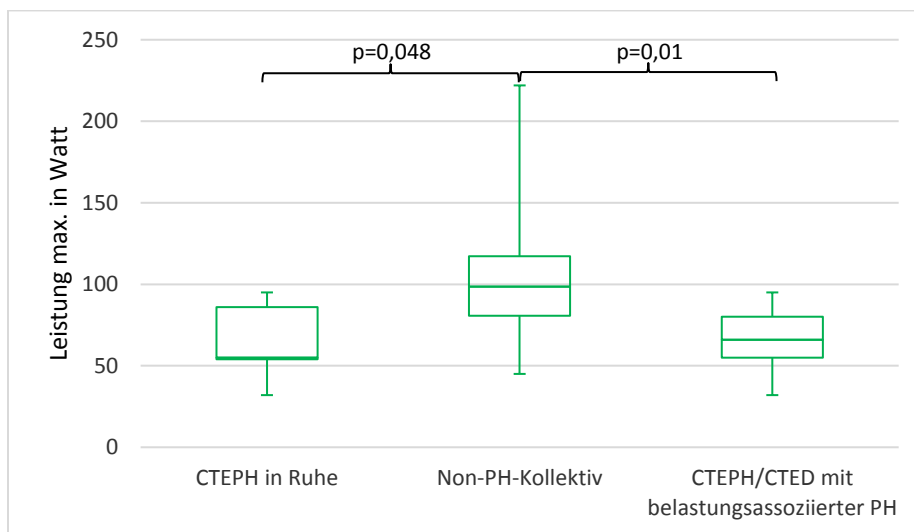


Abbildung 12 Boxplots zum Vergleich der maximalen spiroergometrischen Leistung der CTEPH-Patienten und dem gepoolten Kollektiv mit CTEPH/CTED mit belastungsassoziierter PH im Vergleich zum Non-PH-Kollektiv

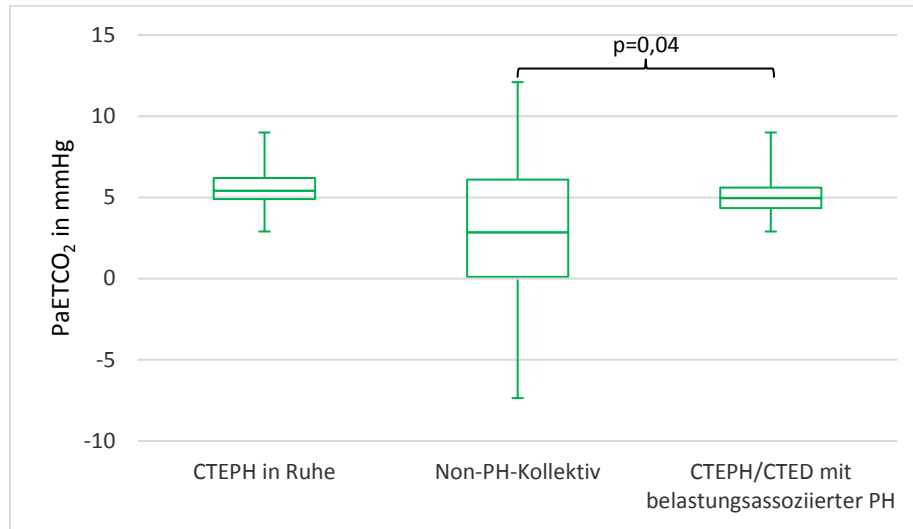


Abbildung 13 Boxplots zum Vergleich der PaETCO₂-Werte der CTEPH-Patienten und dem gepoolten Kollektiv mit CTEPH/CTED mit belastungsassoziierter PH im Vergleich zum Non-PH-Kollektiv

3.6 Mortalitäts-Outcome nach Lungenembolie

52 Monate nach Beginn dieses Projektes waren 40 von 315 Patienten (12,7%) verstorben. Eine Übersicht der Todesursachen zeigt *Abbildung 14*. Mit 50,0% (n=20) waren Malignome die häufigste Todesursache. Je vier Patienten (10,0%) verstarben an einer Pneumonie und an kardialen Ursachen. Bei zwei Patienten (5,0%) war eine Sepsis die Todesursache. Unter den vier weiteren Todesursachen waren ein (2,5%) Nierenversagen, ein (2,5%) Schlaganfall, ein (2,5%) Mesenterialinfarkt und ein (2,5%) pulmonales Aspergillom. Bei sechs Patienten (15,0%) gab es keine Angabe zur Todesursache.

Abbildung 14 stellt die Häufigkeiten der Todesursachen des Gesamtkollektivs im gesamten Beobachtungszeitraum grafisch dar.

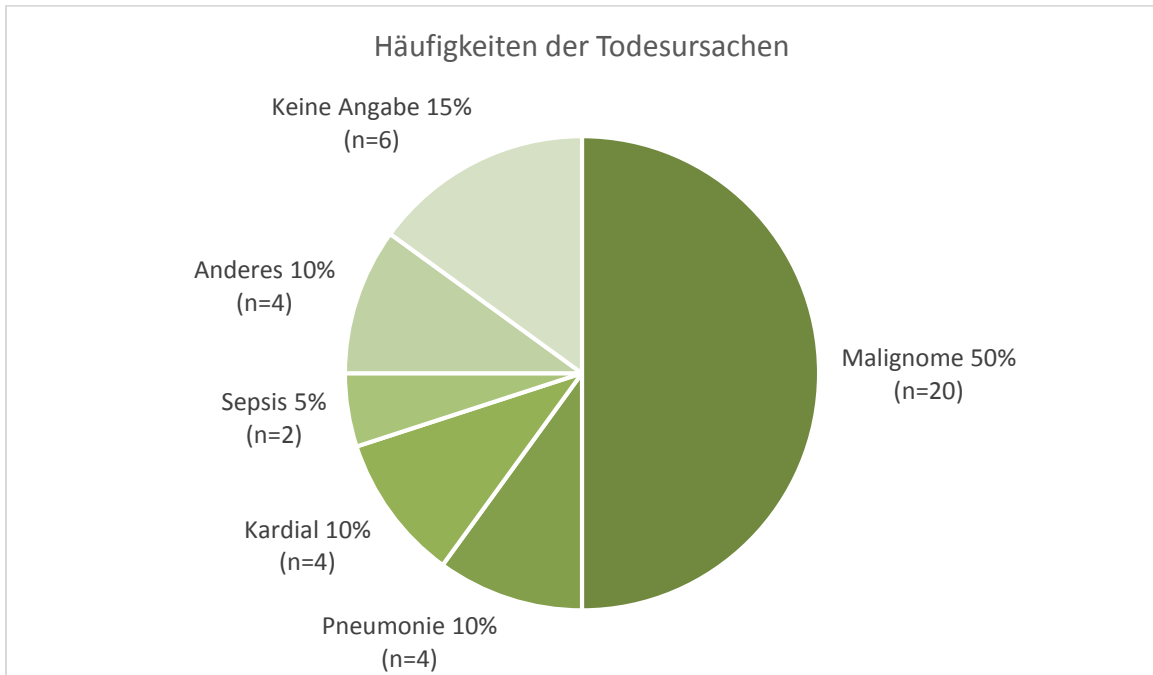


Abbildung 14 Häufigkeit der Todesursachen des Gesamtkollektivs im Beobachtungszeitraum

Vier der Patienten verstarben innerhalb 1 Woche nach Diagnose der Lungenembolie, zwei davon an einer Pneumonie in Folge der Lungenembolie, einer an den Folgen eines Mesenterialinfarktes und einer an seinem Lungenkarzinom. Fünf Patienten verstarben innerhalb des ersten Monats nach Einschluss, sechs nach mehr als einem Jahr nach dem Ereignis. Die Mehrzahl der Todesfälle (n=25) ereignete sich innerhalb des ersten Jahres nach der Embolie, siehe *Abbildung 15*.

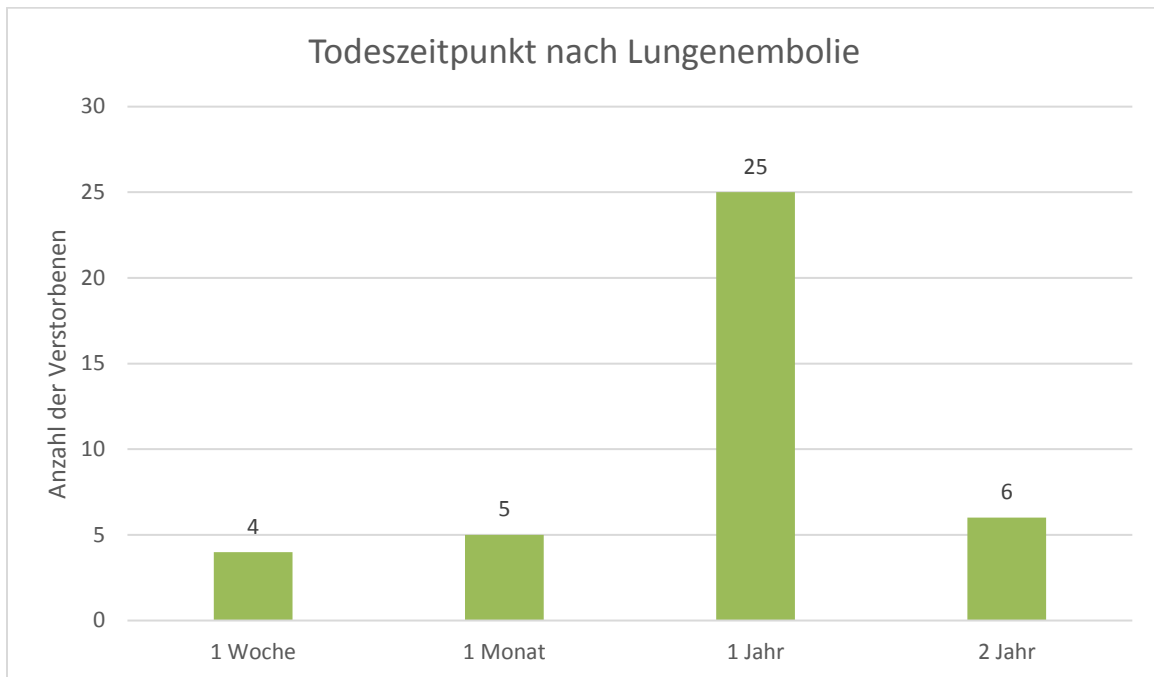


Abbildung 15 Todeszeitpunkt nach Primärdiagnose der Lungenembolie

3.7 Orale Antikoagulation, Blutungsereignisse und Lungenembolie-Rezidive

Aus der Analyse zum Stichtag ergab sich folgende Auswertung:

Lungenembolie-Rezidive in der Krankheitsgeschichte vor Einschluss gaben 23 von 315 Patienten (7,3%) an. Drei Patienten (1,0%) hatten nach Absetzen ihrer Antikoagulation eine weitere Lungenembolie, woraufhin diese wieder aufgenommen wurde.

Neben Epistaxis, verstärkter Hämatombildung und Hypermenorrhoe wurden von fünf Patienten größere Blutungsereignisse berichtet. Ein Patient litt an einer verstärkten Hämaturie, bei einem musste operativ ein Wadenhämatom, bei einem anderen ein Hämarthros am Knie versorgt werden. Eine Patientin berichtete von blutigen Stühlen im Rahmen ihres *Morbus Crohn* und ein Patient im Rahmen seiner *Colitis ulcerosa*, was bei beiden zum frühzeitigen Absetzen der Antikoagulation führte.

Für V1 wurden 235 Patienten von den 273 Patienten der Telefonvisite 1 zur oralen Antikoagulation befragt. 19 Patienten waren zum Zeitpunkt der rückwirkenden

Datenerhebung verstorben. 18 Patienten waren telefonisch nicht erreichbar oder konnten keine hinreichenden Angaben machen. Ein Patient trat aus der Studie aus.

Alle 235 Patienten waren zu diesem Zeitpunkt antikoaguliert (100%). 127 Patienten (54,0%) bekamen Vitamin-K-Antagonisten, 92 Patienten (39,1%) Rivaroxaban, vier Patienten (1,7%) Enoxaparin, zwei (0,8%) Dabigatran, eine Patientin (0,4%) Apixaban und neun (3,8%) konnten keine Angaben zum Präparat machen.

Für V2 wurden 211 Patienten von den 237 Patienten aus der Visite 2 befragt. Zwei Patienten waren zum Zeitpunkt des rückwirkenden Anrufes verstorben, drei aus der Studie ausgetreten und 21 nicht erreicht worden. Von den 211 Patienten waren bei V2 196 Patienten (92,9%) antikoaguliert: 119 (56,4%) mit Vitamin-K-Antagonisten, 65 (30,8%) mit Rivaroxaban, drei (1,4%) mit Enoxaparin, zwei (0,9%) mit Dabigatran, eine Patientin (0,5%) mit Apixaban und sechs (2,8%) konnten keine Angaben zum Präparat machen.

15 Patienten ohne Antikoagulation bei V2 waren nur drei Monate antikoaguliert.

Für V3 konnte bei 182 Patienten von den erwarteten 184 Patienten eine Befragung zur oralen Antikoagulation stattfinden. Zwei Patienten konnten hierzu keine Auskunft geben. Von den 182 Patienten waren bei V3 noch 149 (81,9%) antikoaguliert: 99 (66,4%) mit Vitamin-K-Antagonisten, 40 (26,8%) mit Rivaroxaban, vier (2,7%) mit niedermolekularem Heparin, zwei (1,3%) mit Dabigatran und vier (2,7%) konnten keine Angaben zum Präparat machen.

Die 149 Patienten waren durchgehend mindestens bis zur Telefonvisite 3 nach zwölf Monaten antikoaguliert. Von den 33 Patienten, die zu dem Zeitpunkt nicht mehr antikoaguliert waren, waren zwölf nur bis drei Monate und 21 bis sechs Monate nach der Primärdiagnose antikoaguliert.

Für V4 konnte von allen 122 angerufenen Patienten der Telefonvisite 4 Angaben zur oralen Antikoagulation erhoben werden.

Von den 122 Patienten waren bei V4 noch 89 (73,0%) antikoaguliert: 72 (80,9%) mit Vitamin-K-Antagonisten, zwölf (13,5%) mit Rivaroxaban, zwei (2,2%) mit Enoxaparin, zwei (2,2%) mit Dabigatran und eine (1,1%) konnte keine Angaben zum Präparat machen.

86 der 89 Patienten waren insgesamt über mindestens 24 Monate voll antikoaguliert. Drei Patienten hatten nach Absetzen ihrer Antikoagulation ein Lungenembolie-Rezidiv, woraufhin diese wieder begonnen wurde. Von den 33 Patienten, die zum Zeitpunkt V4 nicht mehr antikoaguliert waren, waren fünf nur drei Monate antikoaguliert, 13 für sechs Monate und 15 für zwölf Monate.

Es konnten keine vollständigen Daten der bereits verstorbenen Patienten erhoben werden sowie zu den aus der Studie ausgetretenen Patienten, die weitere Telefonanrufe ablehnten. Sechs Patienten waren unbekannt verzogen.

Tabelle 16 und *Abbildung 16* stellen die Ergebnisse der Auswertung zur Antikoagulation in einer Übersicht sowie grafisch dar.

Tabelle 16 Daten zur oralen Antikoagulation (OAK)

	V1		V2		V3		V4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Befragung zur OAK	235	100	211	100	182	100	122	100
Keine Aussage	38	-	26	-	2	-	0	-
Keine OAK	0	0	15	7,1	33	18,1	33	27,0
Orale Antikoagulation	235	100	196	92,9	149	81,9	89	73,0
-Vitamin-K-Antagonisten	127	54,0	119	60,7	99	66,4	72	80,9
-Rivaroxaban	92	39,1	65	33,2	40	26,8	12	13,5
-Enoxaparin	4	1,7	3	1,5	4	2,7	2	2,2
-Dabigatran	2	0,8	2	1,0	2	1,3	2	2,2
-Apixaban	1	0,4	1	0,5	0	0	0	0
-Keine Angaben / Sonstiges	9	3,8	6	3,1	4	2,7	1	1,1

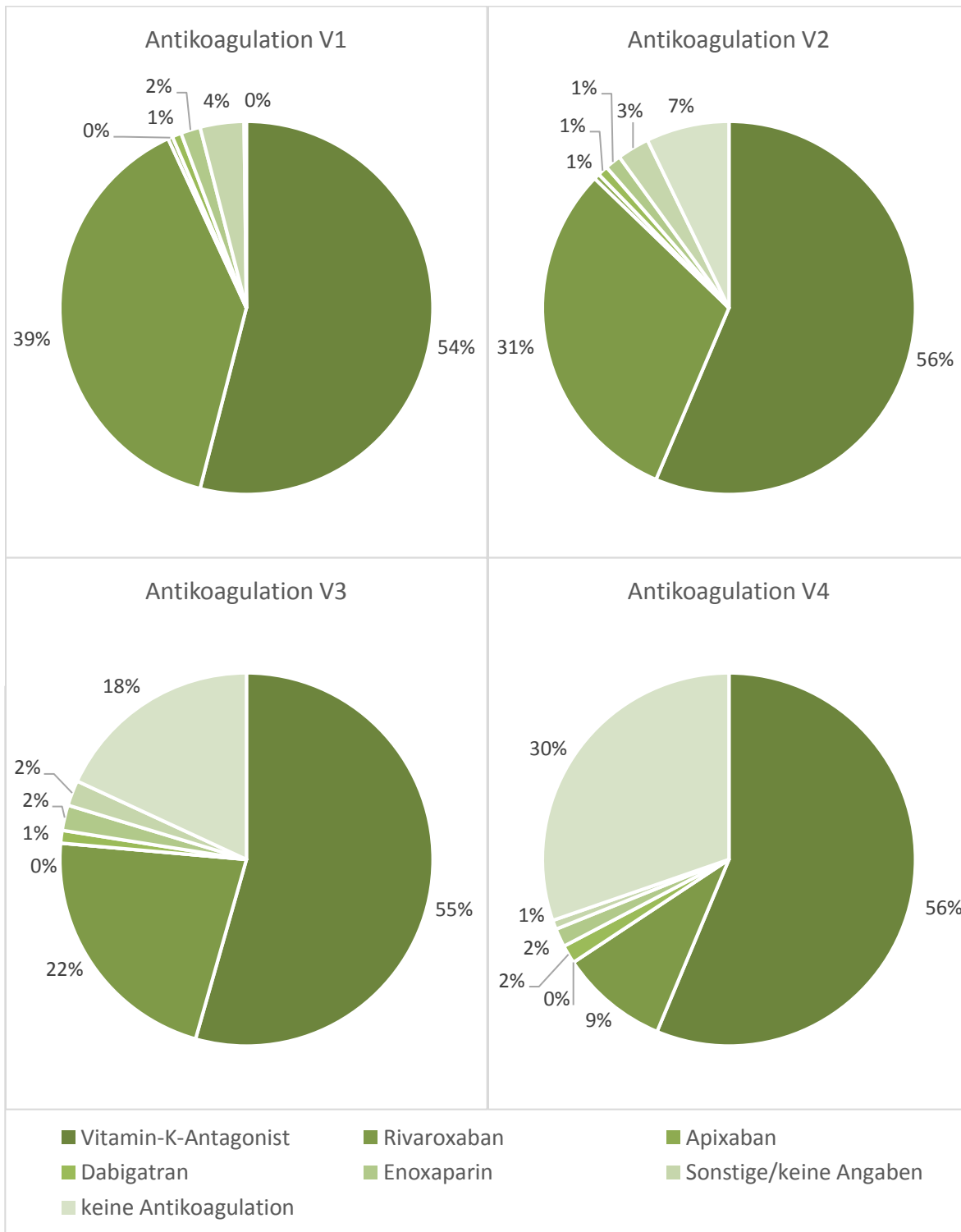


Abbildung 16 Häufigkeit der verwendeten Antikoagulantien in Prozent je Visite

3.8 Befunde von speziellem Interesse

Im Rahmen dieses Programms zeigten sich nebenbefundlich einige Sonderfälle von speziellem Interesse, die im Folgenden kurz aufgeführt werden.

Die Patienten mit der Diagnose einer CTED mit belastungsassoziierter PH und einer chronisch-thromboembolischen Erkrankung ohne PH-Anstieg unter Belastung wurden im Studienverlauf weiter nachgesorgt. Nach Angabe von Symptomen im Telefonmonitoring, pathologischen Werten in der Echokardiografie und Spiroergometrie wurde bei zwei Patienten im Verlauf eine weitere Rechtsherzkatheter-Untersuchung durchgeführt. Bei einer Patientin wurde bei V3 eine CTED ohne PH unter Belastung diagnostiziert, wobei allerdings eine Belastungsuntersuchung aufgrund von Gelenkbeschwerden nicht möglich war. Diese wurde im Rahmen von V4 nachgeholt und zeigte dann einen Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes, woraufhin die Patienten als CTED mit belastungsassoziierter PH kategorisiert wurde. Eine andere Patientin wurde nach der Diagnose einer CTED in V2 ein halbes Jahr später in V3 nochmals katheterisiert, wo sich dann sowohl ein mPAP-Anstieg unter Belastung als auch ein Anstieg des PAWP über 15mmHg zeigte. Hierauf wurde die Patientin ab V3 als postkapilläre PH klassifiziert.

Bei einer Patientin wurde ein Angiosarkom der Lungen diagnostiziert. Sowohl im Telefonmonitoring mit Belastungsdyspnoe als auch in der Echokardiografie und Spiroergometrie waren ihre Befunde von denen der CTEPH-Patienten nicht zu unterscheiden. Die Histologiegewinnung mittels PEA sicherte die Diagnose. Die Patientin wurde nicht mehr im Rahmen dieser Studie angerufen, sondern adäquater Therapie im Sinne einer Operation und anschließender Chemotherapie zugeführt.

Als weitere Gründe für persistierende Dyspnoe wurden eine chronische Eisenmangelanämie, die sich im Rahmen der Lungenembolie anamnestisch nicht verändert habe sowie eine *Tracheopathia chondroplastica* gefunden. Bei einem Patienten erklärte sich die Dyspnoe durch seine zerebrale HIV-Erkrankung. Bei zwei Patientinnen ergab sich als Erklärung für ihre anhaltende Dyspnoe als Ausschlussdiagnose a.e. eine post-traumatische Belastungsstörung nach akuter Lungenembolie.

Bei einer Patientin wurde bereits bei Einschluss eine PH der Gruppe II aufgrund einer hochgradigen Mitralklappenstenose vermutet. Dies wurde allerdings nicht im Verlauf unter oraler Antikoagulation durch eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung bestätigt. Deshalb wurde diese Patientin bei den PH-Diagnosen nicht mit ausgewertet.

Bei Kontrolluntersuchungen normalisierte sich bei drei Patientinnen der PH-Befund in der Rechtsherzkatheter-Untersuchung. Der mittlere Pulmonalarterien-Druck in Ruhe reduzierte sich von $18,7 \pm 5,5$ mmHg auf $13,3 \pm 1,5$ mmHg, was einer Reduktion des mPAP um 28% entspricht.

4 Diskussion

4.1 Interpretation und Reflexion der Ergebnisse

Aktuelle Daten konnten zeigen, dass nach einer Lungenarterienembolie 20% bis 36% der Patienten weiterhin Beschwerden wie Belastungsdyspnoe äußern [9, 83]. Differentialdiagnostisch müssen hier allerdings eine ganze Reihe pathogenetisch sehr unterschiedlicher Erkrankungen von den Formen der pulmonalen Hypertonie wie der CTEPH, kardialen Störungen bis hin zu den bisher wenig untersuchten Auswirkungen eines Trainingsmangels in Betracht gezogen werden. Da es bisher allerdings kaum Daten zur Objektivierung der persistierend symptomatischen Patienten nach einer akuten Lungenembolie gab [15], setzte sich diese Studie zum Ziel im Verlauf von zwei Jahren nach einer Lungenembolie zu ermitteln, wie viele Patienten subjektiv und objektiv weiterhin eingeschränkt waren. So konnte sie die Relevanz der spiroergometrischen Untersuchung hinsichtlich eines funktionellen Outcomes der Patienten zeigen und dabei eine Differenzierung in kardiozirkulatorische, ventilatorische und Gasaustausch- oder Perfusionslimitierung vornehmen. Ebenso konnten Fragen zu relevanten Komorbiditäten beantwortet werden.

Eingebettet waren diese Untersuchungen in das wissenschaftliche Projekt zur Etablierung eines Telefonmonitorings als Nachsorgeprogramm für akute Lungenembolien zur frühzeitigen Diagnose einer CTEPH. Auch hierfür gab es bisher kaum vergleichbare Daten. Es konnte gezeigt werden, dass ein symptom-basiertes Telefonmonitoring mit anschließendem diagnostischem Work-Up der symptomatischen Patienten eine CTEPH nach akuter Lungenembolie detektieren kann. Dies führte zu einer Kohorte mit einer CTEPH-Inzidenz in Ruhe von 5,4% und von 3,8% mit einer CTED mit belastungsassoziiertes PH.

4.1.1 Patientenkohorte: Anthropometrie und Komorbiditäten

Die Kollektivgröße mit 315 Patienten war vergleichbar mit den Arbeiten von *Pengo et al.* [31] mit zunächst 314 Patienten und *Guerin et al.* [68] mit zunächst 261 Patienten. Bei beiden Studien wurden allerdings Ausschlusskriterien wie bereits vorbestehende Dyspnoe, eine COPD, Herzklappenerkrankungen, rheumatische Erkrankungen oder Herzinsuffizienz

formuliert, sodass die Auswertungen nur mit 223 bzw. 146 Patienten stattfanden. In der vorliegenden Arbeit wurden dagegen Patienten unabhängig von ihrer vorbestehenden Symptomatik oder ihren Komorbiditäten eingeschlossen.

Lungenembolie-Rezidive in der Krankheitsgeschichte vor Einschluss gaben 7,3% der Patienten an. In der Literatur gibt es kaum vergleichbare Daten aus anderen Nachsorgeprogrammen, da beispielsweise *Pengo et al.* [31] Patienten mit Lungenembolien in der Vorgeschichte aus der Studie ausschlossen und somit hierzu keine Zahlen vorliegen. Auch 13,8% der im Laufe der vorliegenden Studie diagnostizierten CTEPH-Patienten gaben Lungenembolien in ihrer Vorgeschichte an. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass Patienten mit einem akut auf chronischen Geschehen hier detektiert werden.

Die Geschlechterverteilung mit nur einer geringen Mehrheit von 53% Frauen zeigte sich deutlich ausgewogener als bei *Pengo et al.* [31] mit 57,8% Frauen, *Guerin et al.* [68] mit 59,0% Frauen oder *Kim et al.* [29] mit über 78% Frauen. So konnte der von *Kim et al.* [29] vermutete *selection bias* bei fast ausgeglichenem Geschlechterverhältnis vermindert werden.

Das mittlere Alter von 64,7 Jahren entsprach in etwa der Altersgruppe der genannten Arbeiten [31, 68].

Die Rate an Studienaustritten darf mit sieben Patienten (2,2%) als niedrig eingeschätzt werden. Bei *Guerin et al.* [68] wurden 42 verstorbene Patienten, 45, die die Teilnahme ablehnten, und acht im Laufe des Follow-Ups ausgetretene Patienten nicht mit ausgewertet, was einen deutlich größeren Verlust an Daten bedeutete.

Mögliche Gründe für die niedrige Zahl an Studienaustritten könnten die kurzen Telefoninterviews von ca. 5-10min zu für die Patienten günstigen Uhrzeiten sowie flexible Terminvergabe seitens der Ambulanz darstellen. Darüber hinaus wurde von vielen Patienten das Angebot, das von ihnen selbst als belastend wahrgenommene Symptom der Belastungsdyspnoe abzuklären, positiv aufgenommen.

4.1.2 Persistierende Symptomatik und funktionelles Outcome

Nach drei Monaten gaben 112 (41,0%) Patienten, nach sechs Monaten 51 (21,5%) Patienten, nach zwölf Monaten 45 (24,5%) Patienten und nach 24 Monaten 26 (21,3%) Patienten

subjektive Belastungseinschränkung an. *Stevinson et al.* [9] fanden mit 20% funktionell noch eingeschränkter Patienten sowie *Klok et al.* [10] mit 36% der Patienten mit persistierender Belastungsdyspnoe ähnliche Zahlen.

Diese deutlichen Zahlen noch symptomatischer Patienten sind wohl darauf zurückzuführen, dass die abgefragten Symptome wie Belastungsdyspnoe unspezifisch sind und nicht nur Symptome einer CTEPH sein können. Vor allem in einer älteren Population können viele Herz- und Lungenerkrankungen wie KHK und COPD solche Symptome hervorrufen. Diese Komorbiditäten wurden bei Einschluss erhoben, führten allerdings nicht zum Ausschluss aus der Kohorte. So zeigten die noch symptomatischen Patienten nach drei Monaten signifikant häufiger eine arterielle Hypertonie, eine COPD, ein Schlafapnoesyndrom sowie interstitielle Lungenerkrankungen. Bei *Klok et al.* [10] zeigte sich bei den 607 untersuchten Patienten eine persistierende Belastungsdyspnoe assoziiert mit kardiopulmonalen Komorbiditäten, Alter, hohem BMI und Nikotinabusus. Diese Komorbiditäten der noch symptomatischen Patienten können zum Teil die Beschwerden nach einer Lungenembolie erklären und sollten immer differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden.

Wie *Held et al.* [84] zeigen konnten, geben die meisten später diagnostizierten CTEPH-Patienten vorher persistierende Belastungsdyspnoe nach einer Lungenembolie an. Die Patienten mit Belastungsdyspnoe der bisherig zitierten Arbeiten wurden mittels Fragebogen [10], NYHA-Einteilung [9], 6-Minutengehtest [9, 10, 85] und Echokardiografie [9, 10, 85] abgeklärt. Bisher liegt keine Studie vor, in der diese Patienten der objektivierbaren Belastungsuntersuchung mittels Spiroergometrie unterzogen wurden.

Die Ergebnisse der Untersuchung zum funktionellen Outcome nach Lungenembolie zeigten, dass anhand einer spiroergometrischen Untersuchung zunächst von einem subjektiven Symptom auf eine objektivierbare Leistungseinschränkung bei 50,5% bei V1, 41,0% bei V2, 59,7% bei V3 und 32,0% bei V4 anhand der reduzierten VO₂-peak geschlossen werden kann, wie auch *Kahn et al.* [15] empfehlen. Bei den restlichen Patienten konnten also die subjektiven Beschwerden nicht objektiviert werden. Dies kann einerseits daran liegen, dass sich durch die Latenz Telefonanruf-Untersuchungstermin eine spontane Besserung, beispielsweise nach akuten unkomplizierten Atemwegserkrankungen, ergab. Auch

tageszeitliche Schwankungen oder ein saisonale Schwankungen können nicht sicher ausgeschlossen werden. Des Weiteren wurde anhand der spiroergometrischen Parameter der reduzierten Atemreserve, des reduzierten O₂-Pulses, der erhöhten AaDO₂ und der erhöhten PaETCO₂ auf mögliche Ursachen der funktionellen Einschränkung geschlossen. Die Erhöhung der AaDO₂ als Hinweis auf eine Gasaustauschstörung [79] und die Erhöhung der PaETCO₂ als Hinweis auf eine Perfusionsstörung [51] führten in Zusammenschau des Spiroergometriebefundes zur Abklärung einer CTEPH.

Insbesondere die differenzierte Betrachtung der Patienten mit einer möglichen kardialen Limitierung erfordert weitere Überlegungen. So bietet der reduzierte O₂-Puls einen Hinweis auf eine kardiale Einschränkung, wenn die Diffusionsstrecke AaDO₂ im Normbereich liegt, was bei V1 bei 27 Patienten, bei V2 bei acht, bei V3 bei zwölf und bei V4 bei sechs Patienten der Fall war. In der Literatur wurde gezeigt, dass man nun anhand der Steigung der VE/VCO₂-Kurve differenzieren muss, ob es sich bei Werten > 37,5 tatsächlich um eine kardiale Ursache der Leistungseinschränkung handelt oder ob bei normwertigem VE/VCO₂ ein sogenannter Trainingsmangel, wie er von der *American Thoracic Society* [79] eingeführt wurde, vorliegt. Letzterer beinhaltet sowohl untrainierte Personen mit zu wenig sportlicher Betätigung als auch chronisch kranke Patienten und Patienten mit muskuloskelettalen Veränderungen z.B. des muskulären Sauerstoffmetabolismus bei einer mitochondrialen Myopathie [79]. Anhand dieses diagnostischen Pfades fanden sich nach drei Monaten elf, nach sechs Monaten drei, nach zwölf Monaten zwei und nach 24 Monaten zwei Patienten mit einer kardial bedingten Einschränkung sowie analog 16, vier, neun und drei Patienten je Visite mit der Ausschlussdiagnose eines sogenannten Trainingsmangels.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unter den vielen Patienten mit persistierender Belastungsintoleranz nach einer akuten Lungenembolie neben den PH-Diagnosen wie einer CTEPH, hier mit einer Inzidenz von 5,4%, auch differenzialdiagnostische Ursachen aus den Komorbiditäten und spiroergometrischen Ergebnissen zu bedenken sind. In der Spiroergometrie ist die Differenzierung einer kardialen Limitierung im Vergleich zu ventilatorischen, Gasaustausch- und Perfusionsstörungen sowie dem Befund eines Trainingsmangels möglich. Wenngleich letzterer trotz der spiroergometrischen Kriterien eine

Ausschlussdiagnose darstellt. Das häufige Symptom der Belastungsdyspnoe korreliert schlecht mit den üblichen kardiopulmonalen Messungen in Ruhe [79]. Hier liegt die praktische Relevanz der Spiroergometrie nicht nur in der Objektivierung der Symptomatik, sondern nicht zuletzt darin, dass die Einschränkung der Lebensqualität mit den Ergebnissen der Belastungsuntersuchung – nicht aber mit den Messungen der Lungenfunktion oder Sauerstoffsättigung in Ruhe – korrelieren [79]. Diese Einschränkung der Lebensqualität fanden auch *Kahn et al.* [15] in einer Gruppe von Patienten nach akuter Lungenembolie mit einem „*post-PE syndrome*“ charakterisiert durch persistierende Belastungsdyspnoe und funktioneller Einschränkung.

4.1.3 Diagnostik und Diagnosen

Zusammenfassend wurden bis zum Zeitpunkt der Analyse insgesamt 5,4% Patienten mit einer chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie in Ruhe, 3,8% mit einer CTED mit belastungsassoziierter PH, 1,3% mit einer CTED ohne PH unter Belastung, 2,9% mit einer präkapillären sowie 2,5% mit einer postkapillären Non-CTEPH-PH diagnostiziert.

In der Literatur wird aktuell über die tatsächliche CTEPH-Inzidenz und -Prävalenz diskutiert und zwischen 0,1 und 8,8% angegeben [1]. *Ribeiro et al.* [86] zeigten mit einer CTEPH-Inzidenz von 5,1% nach akuter Lungenembolie ähnliche Ergebnisse wie die hier vorliegende Arbeit. In anderen Publikationen wird eine niedrigere Detektionsrate angegeben [31, 32, 68, 83].

Bei unauffälligem Echokardiografiebefund wurden 30% der CTEPH-Diagnosen in Ruhe, 50% der Diagnosen einer CTED mit belastungsassoziierter PH, 75% der CTED ohne PH-Anstieg unter Belastung, 22,2% der präkapillären und 38% der postkapillären Non-CTEPH-PH-Diagnosen erst durch die pathologische Spiroergometrie identifiziert. So konnte gezeigt werden, dass ein erheblicher Anteil der symptomatischen CTEPH-Patienten in der herkömmlichen Routineuntersuchung der Echokardiografie nicht detektiert wird. Trotz hoher echokardiografischer PH-Detektionsrate entgeht der Nachweis bei alleiniger Fokussierung auf die Abschätzung des sPAP bei 9,7% der Patienten mit invasiv gesicherter PH aufgrund einer fehlenden Klappeninsuffizienz [87]. Womöglich diagnostiziert die Spiroergometrie also frühe Stadien einer CTEPH bevor die hämodynamischen Parameter schwerwiegend beeinträchtigt

sind, was in der Folge durch eine frühzeitige Behandlung zu einem besseren klinischen Outcome führen kann [25]. So kann die hier verwendete Spiroergometrie im diagnostischen Algorithmus die höhere vorliegende CTEPH-Inzidenz erklären.

Auf der anderen Seite könnten in der vorliegenden Arbeit durchaus CTEPH-Diagnosen verpasst worden sein, da bei einigen Patienten bei schwerer Erkrankung, Demenz oder Ablehnung der weiteren Diagnostik der Verdacht auf eine CTEPH nicht erhärtet werden konnte. Hier stellt sich aber häufig die Frage, ob bei fehlender therapeutischer Konsequenz eine invasive Diagnostik überhaupt medizinisch indiziert wäre. Außerdem wurden nur symptomatische Patienten nach Lungenembolie weiter diagnostisch abgeklärt, so dass möglicherweise PH-Diagnosen bei asymptomatischen Patienten verpasst wurden. Sich bei der diagnostischen Abklärung auf die symptomatischen Patienten zu fokussieren, war ein pragmatischer Ansatz ein ökonomisch und organisatorisch sinnvoll umsetzbares Nachsorgeprogramm zu etablieren. Solange Patienten asymptomatisch sind und keinen Leidensdruck haben, muss eine etwaige Therapieoption einer kritischen Nutzen-Risiko-Evaluation unterzogen werden. Diese Patienten wurden weiterhin regelmäßig zu ihren Symptomen befragt, um frühzeitig eine Verschlechterung zu erkennen und daraus entsprechende Konsequenzen zu ziehen.

76% der CTEPH-Diagnosen erfolgte nach dem dreimonatigen Follow-Up, 24% nach sechs Monaten. Nach zwölf (V3) und 24 (V4) Monaten wurden keine neuen CTEPH-Patienten identifiziert. Die Diagnosen einer CTED mit belastungsassoziiertes PH erfolgten zu 42% nach V1, zu je 25% nach V2 und V3 sowie zu 8% nach V4. Eine CTED ohne PH-Anstieg unter Belastung wurde zu 75% bei Frauen diagnostiziert, 75% nach V1 und 25% nach V2. Im Mittel wurden die CTEPH-Patienten also nach vier Monaten und die CTED-Patienten nach acht Monaten diagnostiziert. Bei *Pengo et al.* [31] und *Guerin et al.* [68] waren die Diagnosezeitpunkte mit im Mittel neun bzw. 14 Monaten später.

Auch wenn in der vorliegenden Arbeit nach zwölf Monaten keine Patienten mit einer CTEPH in Ruhe diagnostiziert wurden, kann wohl nicht davon ausgegangen werden, dass ein einjähriges Follow-Up ausreicht. Eine sogenannte „honeymoon“-Periode nach akuter Lungenembolie mit nachfolgender Entwicklung einer CTEPH ist beschrieben [26]. Auf der

anderen Seite spricht eine in so überwiegender Mehrheit frühe Diagnose gegen die These, dass jeder Patient, bei dem nach einer akuten Lungenembolie eine CTEPH entsteht eine sogenannte „honeymoon“-Periode aufweisen muss. Auch in einer Arbeit zur Symptom-Diagnose-Latenz von *Held et al.* [39] konnte gezeigt werden, dass später diagnostizierte CTEPH-Patienten nach der akuten Lungenembolie zum Großteil nicht mehr beschwerdefrei wurden und somit die Diagnose der CTEPH früher gestellt hätte werden können. Dies unterstreicht die praktische Relevanz eines solchen Nachsorgeprogrammes für die Früherkennung.

Einen weiteren Erklärungsansatz für die überwiegend frühen Diagnosen könnte eine akute auf chronische Verschlechterung bieten. Wie *Guerin et al.* erläuterten, haben womöglich einige der bei V1 diagnostizierten Patienten eine bisher nicht identifizierte CTEPH zum Zeitpunkt der symptomatischen Lungenembolie. Ein Hinweis darauf könnte sein, dass die Patienten, denen später eine CTEPH diagnostiziert wurden bereits zum Einschlusszeitpunkt einen pathologisch erhöhten sPAP aufwiesen. Dies ist für eine akute Lungenembolie untypisch [68].

In dieser Arbeit wurden zudem die Patienten mit einer CTED anhand ihrer Belastungsuntersuchung unterschieden in eine CTED ohne PH-Anstieg unter Belastung und in eine CTED mit belastungsassoziierter PH, bei denen ein Anstieg des mPAP erst unter Belastung detektiert werden konnte. Es wurden demnach neben dem CTEPH-Kollektiv auch 3,8% mit einer CTED mit belastungsassoziierter PH und 1,3% mit einer CTED ohne PH unter Belastung diagnostiziert. Zum Teil war bei den Patienten mit einer CTED ohne PH unter Belastung bei muskuloskelettalen Beschwerden keine Belastungsuntersuchung im Rechtsherzkatheter möglich. Somit kann sich in dieser Gruppe der Patienten durchaus eine PH unter Belastung zeigen, wie eine Reevaluation bei einer Patientin ergab, die aufgrund persistierender Dyspnoe weiter abgeklärt und dann im später durchführbaren Rechtsherzkatheter eine belastungsassoziierte PH zeigte. Die Befunde dieser Patienten mit einer PH unter Belastung und persistierenden Mismatchbefunden in der Szintigrafie sind einerseits differentialdiagnostisch relevant, da sie sich mit der gleichen Symptomatik wie Ruhe-CTEPH-Patienten präsentieren können. Außerdem weisen CTED-Patienten und CTEPH-Patienten ähnlich drastische Einschränkungen in der Spiroergometrie auf und auch

bei CTED-Patienten ist eine eindeutige klinische Verbesserung nach PEA zu erwarten [50, 51].

Die hier dargestellten Daten lassen annehmen, dass das verwendete Telefonmonitoring symptomatische Patienten suffizient erkennt und eine anschließende Untersuchung nicht nur CTEPH-Patienten, sondern auch symptomatische Frühphasen mit belastungsassoziierter PH erfolgreich diagnostiziert. Sich auf symptomatische Patienten zu konzentrieren hat wie bereits erläutert sowohl organisatorisch als auch im Sinne der Patienten seine Berechtigung. Da in der hier vorliegenden Studie mit der Ergänzung des diagnostischen Algorithmus um die Spiroergometrie mehr CTEPH-Diagnosen gestellt werden konnten als in vergleichbaren Arbeiten, kann die Spiroergometrie als hilfreiche Ergänzung in der CTEPH-Diagnostik angesehen werden. Eine möglichst frühzeitige CTEPH-Diagnose ist nicht zuletzt deshalb essentiell, da vor allem die Belastungseinschränkung die Lebensqualität der Patienten erheblich mindert und sich diese unter adäquater Therapie signifikant bessert [88]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass neben der CTEPH auch weitere PH-Diagnosen sowie andere kardiopulmonale Differentialdiagnosen anhand des diagnostischen Algorithmus inklusive der funktionellen Diagnostik detektiert werden können.

4.1.4 **Prädiktoren und Risikostratifizierung**

Im Vergleich der anthropometrischen Daten zwischen Patienten, bei denen im Verlauf eine CTEPH diagnostiziert wurde, und dem Non-PH-Kollektiv unterschieden sich die beiden Kollektive nicht signifikant in ihrem Geschlechterverhältnis, in Gewicht und Größe. Im Mittel waren die CTEPH-Patienten mit $73,2 \pm 8,6$ Jahren signifikant älter als das Non-PH-Kollektiv. Bei *Pengo et al.* [31] hingegen wiesen ein jüngeres Alter, größere Perfusionsdefekte bei Diagnosestellung, rezidivierende und unprovokede Embolien auf eine spätere CTEPH-Diagnose hin. Das höhere Alter der CTEPH-Patienten im Vergleich zur Arbeit von *Pengo et al.* könnte auch daran liegen, dass sich mitunter Patienten mit einer akut auf chronischen Verschlechterung einer bereits vorbestehenden CTEPH-Erkrankung unter den diagnostizierten Fällen wie oben diskutiert befinden. Das vorliegende Programm könnte also helfen solche Fälle zu erkennen und somit die diagnostische Lücke zwischen der tatsächlich in den Zentren gesehenen Zahl an CTEPH-Neudiagnosen und der angenommenen Zahl

potentieller CTEPH-Fälle reduzieren. *Pengo et al.* schlossen hingegen Patienten mit bereits vorbestehender Belastungsdyspnoe aus und erreichte womöglich dadurch im Schnitt jüngere CTEPH-Patienten. Die signifikant häufigeren Lungenembolien in der Vorgeschichte und damit rezidivierende Lungenembolien bei Patienten mit einer diagnostizierten CTEPH als Prädiktor konnte die vorliegende Arbeit bestätigen.

In der vorliegenden Arbeit konnten aus der Analyse der Komorbiditäten als mögliche Prädiktoren einer CTEPH eine koronare Herzerkrankung und das Vorliegen eines Schlafapnoesyndroms identifiziert werden. Die Ergebnisse der Assoziation von CTEPH-Patienten mit einer bekannten Hypothyreose oder einem Diabetes mellitus von *Klok et al.* [70] konnten hier nicht nachgewiesen werden.

Bei Erheben der WHO-Klasse bei V1 zeigten alle CTEPH-Patienten Symptome passend zu einer WHO-Klasse von \geq II. Die Häufigkeitsverteilung über alle WHO-Klassen unterschied sich höchst signifikant zum Non-CTEPH-PH-Kollektiv. Dies bestätigt die Ergebnisse von *Pengo et al.* [31] bzgl. der NYHA-Klassifikation.

Die Analyse der Prädiktoren aus der Echokardiografie und Spiroergometrie bei Baseline ergab, dass Patienten, die später eine CTEPH entwickelten, zum Zeitpunkt der Diagnose der akuten Lungenembolie eine signifikant größere rechte Vorhoffläche und einen signifikant größeren sPAP aufweisen. Im Trend war bei diesen Patienten der RIMP höher. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine kürzlich erschienene koreanische Studie mit einer CTEPH-Inzidenz von 6,1% nach akuter Lungenembolie. Bei diesen Patienten zeigte sich der rechte Ventrikel und der rechtsventrikuläre systolische Druck, gemessen in der Echokardiografie, als signifikant erhöht [69]. Als prognostisch ungünstig in Bezug auf das Ausmaß hämodynamischer Veränderungen und der Leistungseinschränkung zeigten sich für PAH-Patienten bei *Olschewski et al.* [18] eine erhöhte rechte Vorhoffläche, ein erhöhter RIMP und LVEI. Man kann also aus dem Gesagten darauf schließen, dass Patienten nach einer Lungenembolie nicht nur zur Abschätzung des akuten hämodynamischen Risikos, sondern auch zur Abschätzung eines Risikos eine CTEPH zu entwickeln echokardiografiert sowie bei Bedarf engmaschiger kontrolliert werden sollten.

In der Spiroergometrie zeigen die Patienten mit Lungenembolie, die später eine CTEPH entwickelten zum Zeitpunkt der Diagnose einer Lungenarterienembolie in der vorliegenden Arbeit niedrigere Werte für $VO_2\text{max}$, maximale Leistung und $PETCO_2$ bei AT sowie höhere Werte für EQO_2 , $EQCO_2$, $AaDO_2$ und $PaETCO_2$. Die Leistungsreduktion und die erhöhte $PaETCO_2$ waren signifikant und könnten somit als Prädiktoren einer CTEPH fungieren. In der Literatur finden sich Hinweise darauf, dass eine verringerte maximale Sauerstoffaufnahme, eine erhöhte $AaDO_2$ sowie erhöhte Werte für $PaETCO_2$ und $EQCO_2$ an der anaeroben Schwelle bei der PAH prognostisch bedeutsam sein können [18, 62, 80]. Diese Werte sind bisher nicht speziell für die Prädiktion einer CTEPH validiert, sondern vor allem an der pulmonalarteriellen oder anderen Formen der pulmonalen Hochdruckerkrankung untersucht worden. Wie auch bei der Echokardiografie erscheint es sinnvoll schon zum Zeitpunkt der akuten Lungenembolie Risikogruppen für die Entstehung einer CTEPH mittels Spiroergometrie herauszufiltern und daraufhin engmaschiger zu kontrollieren.

Daher können die hier vorliegenden Prädiktoren einen wichtigen Beitrag in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion um die Risikostratifizierung von Patienten nach einer akuten Lungenembolie hinsichtlich der Entwicklung einer CTEPH leisten. Die Prädiktoren können zukünftig eine Fokussierung auf gefährdete Patientengruppen ermöglichen und somit einen Schritt in Richtung Mehrerkennung der aktuell noch unterdiagnostizierten CTEPH bei gleichzeitig Ressourcen schonendem Vorgehen verwirklichen.

4.1.5 **Mortalitäts-Outcome und Lungenembolie-Rezidive sowie orale Antikoagulation und Blutungsereignisse**

Die Gesamtmortalität lag bei 12,7% und war vor allem malignom-assoziiert. Die Mehrzahl der Patienten verstarb innerhalb eines Jahres nach der Lungenembolie. Dieser Wert ist vergleichbar mit Beobachtungen aus anderen Studien mit Kohorten nach Lungenembolien [31, 83]. So lag die Mortalität bei *Pengo et al.* nach einem Jahr bei 13,4% und war ebenso mit 52,7% vor allem bedingt durch maligne Grunderkrankungen.

Die Frühletalität ist abhängig vom Ausmaß der Lungenembolie und den bestehenden kardiopulmonalen Begleiterkrankungen. Bis zu 90% aller ursächlichen Todesfälle ereignen sich innerhalb von 1 bis 2 Stunden nach Symptombeginn [89]. In der vorliegenden Studie

zeigte sich keine direkt Lungenembolie-assoziierte Mortalität, da Patienten innerhalb einer Woche nach Lungenembolie eingeschlossen wurden, die daher die ersten kritischen Stunden überlebt hatten. Allerdings können die zwei innerhalb einer Woche nach Lungenembolie an einer Pneumonie verstorbenen Patienten durchaus als Embolie-assoziiert gewertet werden, da diese ursächlich für die Lungenentzündung war.

Nach drei Monaten waren 100% der Patienten antikoaguliert, nach sechs Monaten noch 93%, nach zwölf Monaten 82% und nach 24 Monaten noch 73%. Die Patienten nach zwei Jahren Follow-Up waren im Durchschnitt 19,7 Monate antikoaguliert. In vergleichbaren Studien lag die mittlere Dauer der OAK-Therapie bei 18,5 bzw. 11,7 Monaten [31, 68]. Aktuell gibt es keine klare Richtlinie zur optimalen Dauer der Antikoagulationstherapie nach Lungenembolie außer der Vorgabe, dass die Dauer in Abwägung des Risikos einer schweren Blutung oder eines Rezidivereignisses individuell an das Risikoprofil des einzelnen Patienten angepasst werden sollte [90]. Die *European Society of Cardiology* (ESC) empfiehlt in ihren *ESC-Guidelines* [2] für Patienten mit einem unprovzierten Ereignis eine OAK-Therapie für mindestens drei Monate. Anschließend sollte je nach Risikoprofil der Patienten eine weitere Therapie abgewogen werden. Da beispielsweise aktive Krebserkrankungen ein hohes Rezidivrisiko aufweisen, empfehlen die *ESC-Guidelines* [2] hier eine unbestimmte Dauer der OAK.

Vor allem Patienten, die schon vor zwölf und 24 Monaten eingeschlossen wurden, wurden verhältnismäßig häufiger auf Vitamin-K-Antagonisten eingestellt. Dies liegt allerdings nicht an einem Substanzwechsel, sondern vor allem daran, dass zu der Zeit kaum neue, nicht Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien für die akute Lungenembolie zugelassen waren bzw. noch nicht verordnet wurden. Im Laufe der Studie nahm der Anteil der Patienten, die bei Diagnose der akuten Lungenembolie auf neue orale Antikoagulantien, insbesondere auf Rivaroxaban eingestellt wurden, zu. Dies mag daran liegen, dass in den letzten Jahren zunehmend Publikationen veröffentlicht wurden, die den gleichwertigen Nutzen der neuen oralen Antikoagulantien im Vergleich zu den herkömmlichen Therapien mit Vitamin-K-Antagonisten bei weniger schweren Blutungsereignissen zeigten [8, 75, 76].

Drei Patienten aus dem Nicht-CTEPH-Kollektiv, die weiterhin telefonisch kontaktiert wurden, berichteten nach Absetzen ihrer Antikoagulation von einer weiteren Lungenembolie, woraufhin diese wieder aufgenommen wurde. Diese Inzidenz von 1,4% ist niedriger als in der Literatur beschrieben [31, 76, 91]. Eine Ursache für rezidivierende Thromboembolien stellt jedoch die CTEPH dar [92]. Da die meisten CTEPH-Patienten in dieser Studie bereits im ersten halben Jahr nach der akuten Lungenembolie diagnostiziert wurden, erfolgte bei diesen anschließend keine erneute telefonische Kontaktaufnahme und Befragung bezüglich ihrer Lungenembolie-Rezidivgeschichte. Dies kann die niedrigere Rezidivrate erklären. Viel ausschlaggebender erscheint hier aber die hohe durchgehende Antikoagulationsrate, die auch nach zwei Jahren noch bei 73% lag.

2,1% der Patienten berichteten ein größeres Blutungsereignis, wie es in der EINSTEIN-Studie definiert wurde [76]. 80% dieser Blutungsereignisse traten unter Vitamin-K-Antagonisten auf, was dem Blutungsrisiko hierunter laut Literatur entspricht [76]. Nach aktuellen Studien ist anzunehmen, dass das Blutungsrisiko unter Rivaroxaban-Therapie signifikant niedriger ist [90]. Da nun anteilig mehr Patienten mit neuen oralen Antikoagulantien therapiert werden, ist anzunehmen, dass in zukünftigen Auswertungen weniger Blutungsereignisse zu verzeichnen sind.

4.1.6 **Besondere weitere Befunde**

Im Laufe der wissenschaftlichen Arbeit ergaben sich nebenbefundlich einige Ergebnisse, die vor allem als Differentialdiagnosen einer CTEPH bedacht werden sollten.

So wurde bei einer Patientin ein pulmonales Angiosarkom diagnostiziert, das zunächst von den Befunden einer CTEPH nicht zu unterscheiden war. Erst mittels Histologiegewinnung in der PEA konnte die Diagnose gesichert und die Patientin der geeigneten Therapie zugeführt werden. Als weitere Gründe für eine persistierende Dyspnoe zeigte sich bei einer Patientin eine chronische Eisenmangelanämie, bei einer eine *Tracheopathia chondroplastica* und bei einem Patienten eine zerebrale HIV-Infektion. Ebenso kann auch eine post-traumatische Belastungsstörung nach einer Lungenembolie weiterhin subjektive Belastungsdyspnoe, wohl a.e. im Sinne einer Hyperventilation [79] verursachen, was sich bei zwei Patientinnen herausstellte. Diese zeigten in der Spiroergometrie klassischerweise eine normale

Sauerstoffaufnahme mit allerdings einer durch die Hyperventilation bedingten erhöhten Atemfrequenz, ventilatorischen Alkalose und dadurch erhöhter VE/VCO₂. Es wird vermutet, dass nicht wenige Patienten nach einer akuten Lungenembolie weiterhin über die physischen Probleme hinaus auch an psychischer Beeinträchtigung leiden und eine frühzeitige Intervention eine mögliche Chronifizierung verhindern kann [93].

Bei Kontrolluntersuchungen verbesserte sich der PH-Befund in der Rechtsherzkatheter-Untersuchung unter adäquater Therapie bei einer Patientin mit CTEPH in Ruhe, bei einer mit CTED mit belastungsassoziierter PH und bei einer Patientin mit PH der Gruppe II unter Belastung teilweise auf ein normwertiges Niveau.

4.2 Limitationen der Arbeit

Die Daten der Rechtsherzkatheter-Untersuchungen und Bildgebung bestätigten eine belastbare CTEPH-Inzidenz von 5,4% und lassen annehmen, dass dieses Programm einen praktikablen Algorithmus für die Diagnose einer CTEPH nach Lungenembolie darstellt.

Dennoch hat diese Registerstudie einige Einschränkungen. So wurden nur Daten aus einem Lungenembolie-Zentrum gesammelt und ausgewertet, wodurch ein *selection bias* nicht sicher auszuschließen ist. Dieses wissenschaftliche Projekt entwickelte sich im Verlauf weiter und so wurden einige Aspekte wie beispielsweise die Daten zur oralen Antikoagulation oder Lungenembolie-Rezidiven erst im Verlauf bzw. retrospektiv erhoben. Eine erneute Auswertung der Patientendaten, die von Anfang an erhoben wurden, könnte hierzu noch belastbarere Ergebnisse liefern.

Außerdem basiert die Selektion der symptomatischen Patienten auf einem neu konzipierten Fragebogen, der für die CTEPH-Detektion nochmals validiert werden sollte. Wie schon *Archibald et al.* [94] zeigten, sind die Einschätzung der Patienten anhand ihrer Angaben und die darauf aufbauende Einteilung in die WHO-Klassen subjektiv und nicht eindeutig objektivierbar. So lassen sich auch persönliche Verdrängungsmechanismen der Patienten, jahreszeitliche Stimmungsschwankungen und damit einher gehende stärkere oder schwächere Befindlichkeiten nicht ausschließen.

Aufgrund von Demenz oder starker Schwerhörigkeit ist die Anamnese bei einem Telefonmonitoring limitiert. Aufgrund der Fragen nach subjektiven Beschwerden könnte die ergänzende Fremdanamnese nicht immer zweifelsfrei verlässlich beurteilbar sein und eine Fehleinschätzung wäre somit nicht sicher auszuschließen.

Nicht von allen Patienten liegen die vollständigen Untersuchungen vor. So wurde vor allem bei Baseline nur bei einem kleinen Teil des Kollektivs neben einer Echokardiografie auch eine Spiroergometrie durchgeführt. Da sich allerdings Parameter aus beiden Untersuchungen als signifikante Prädiktoren einer CTEPH zeigen ließen, sollte in Zukunft bei möglichst allen Patienten zeitnah nach der Lungenembolie eine Spiroergometrie und die Auswertung von spiroergometrischen Prädiktoren an einer größeren Stichprobe erneut durchgeführt werden.

Eine Limitation des Studienalgorithmus stellt die Implementierung in die laufende Ambulanz eines Krankenhauses dar. Dies ist zwar die sinnvollste Möglichkeit einer Anbindung der Patienten, allerdings war nicht immer eine zeitnahe Terminvergabe möglich. So führten personelle Engpässe zum Teil zu mehrwöchigen Latenzen bis zum nächsten Termin. Dies führte zu Überschneidungen von Telefonvisite V2 mit den Ambulanzterminen, die nach V1 empfohlen wurden.

4.3 Ausblick der Arbeit

Dieses Nachsorgeprogramm wird mit sukzessiv neu eingeschlossenen Patienten weiter geführt und voraussichtlich um ein drei Jahres Follow-Up ergänzt, um Patienten mit einer sich langsam entwickelnden CTEPH zu detektieren. In der nächsten Auswertung kann die nun größer werdende Gruppe an Patienten, die mit den neuen oralen Antikoagulantien behandelt werden, noch besser mit den herkömmlichen Präparaten verglichen werden und somit unter Alltagsbedingungen das Blutungs- und Rezidivrisiko der Antikoagulantien-Therapie erneut evaluiert werden.

An dem größeren Kollektiv sollten nun noch weitere Analysen erfolgen und die Messung spiroergometrischer Parameter schon zum Einschlusszeitpunkt noch umfassender durchgeführt werden, da sich diese Werte als mögliche Prädiktoren zeigten.

Eine relevante Anzahl an Patienten zeigte nach einer Lungenembolie noch Belastungsdyspnoe. Um diese besser einschätzen sowie differentialdiagnostische Ursachen weiter abklären zu können und somit die Behandlung und langfristig die Lebensqualität der Patienten zu verbessern, sind weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet notwendig und die Etablierung solcher Nachsorgeprogramm trotz des erheblichen Aufwandes gerechtfertigt.

Somit scheint es durchaus, anders als *Klok et al.* [83] vermuteten, sinnvoll und notwendig Patienten nach einer Lungenembolie nicht nur im Hinblick auf eine mögliche CTEPH-Diagnose weiter nach zu untersuchen, sondern auch im Sinne einer guten Patientenversorgung die Differentialdiagnosen einer funktionellen Beeinträchtigung abzuklären. Sich auf die noch symptomatischen Patienten zu fokussieren und nicht alle Patienten mittels Echokardiografie nach zu sorgen [10], scheint hier ein praktikabler Kompromiss.

Aus solchen generierten Daten sollten weitere Langzeitergebnisse hinsichtlich des funktionellen Outcomes und der Lebensqualitätsverbesserung der Patienten ausgewertet werden, wie auch *Kahn et al.* [15] forderten. Außerdem sollten, wie auch schon *Klok et al.* [95] postulierten, behandelnde Ärzte dadurch ein besseres Verständnis der Faktoren, die das Langzeit-Outcome von Patienten nach Lungenembolie beeinflussen, entwickeln, um Patienten mit hohem Risiko für ein schlechtes Outcome zu identifizieren. Hierfür sind noch weiterführende Studien notwendig, um darüber hinaus langfristig auch eine Intervention zur Verbesserung des Langzeit-Outcomes zu untersuchen.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen eines symptom-orientierten Interviews fand sich eine große Anzahl an noch subjektiv belastungsintoleranten Patienten nach einer akuten Lungenembolie. Ein Hauptaugenmerk der Arbeit lag auf der weiteren Differenzierung des funktionellen Outcomes dieser Patienten anhand der objektivierbaren Leistungseinschränkung in der Spiroergometrie und den differentialdiagnostischen Ursachen dieser anhaltenden Beschwerden. So gaben im Follow-Up nach akuter Lungenembolie nach drei Monaten 40% der Patienten, nach sechs, zwölf und 24 Monaten jeweils über 20% der Patienten subjektive Belastungsintoleranz an. Neben einer chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie und einer chronisch-thromboembolischen Erkrankung leiden diese Patienten bedingt durch entsprechende Komorbiditäten auch an anderen präkapillären und postkapillären Non-CTEPH-PH-Entitäten sowie kardialer und ventilatorischer Limitierung, was Ausdruck anderer kardiopulmonaler Begleiterkrankungen sein kann. Danach sollte ebenso im Rahmen einer Lungenembolienachsorge gefahndet werden, um nach Diagnosestellung schnellstmöglich eine adäquate, zielgerichtete Therapie einzuleiten.

Ein symptom-basiertes Follow-Up Programm basierend auf einem Telefonmonitoring mit Fragebogen gefolgt von weiterführender klinischer Diagnostik kann helfen Patienten mit einer chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie zu detektieren. Diese Studie hat die Spiroergometrie als wichtige komplementäre diagnostische Methode für eine frühzeitige CTEPH-Diagnose weiter etabliert. Sowohl das Telefonmonitoring als auch die Spiroergometrie zeigten sich effektiv und führten so zu einer CTEPH-Inzidenz von 5,4%. Ein solches Follow-Up Programm nach einer Lungenembolie sollte umgesetzt werden, um eine CTEPH frühzeitig zu diagnostizieren.

Neben der oben genannten Auswertung des funktionellen Outcomes der noch symptomatischen Patienten liegen weitere Schwerpunkte dieser Arbeit auf der Analyse des zwölf- und 24 Monats-Follow-Up, auf der Risikostratifizierung anhand der Baseline-Parameter aus Echokardiografie und Spiroergometrie sowie dem Mortalitäts-Outcome. So konnten Prädiktoren für eine CTEPH aus den Baseline-Untersuchungen zum Zeitpunkt der akuten Lungenembolie ermittelt werden und die Erhebung der Komorbiditäten bei Einschluss

die Risikostratifizierung von CTEPH-Patienten verdeutlichen. Eine Auswertung der oralen Antikoagulationstherapie konnte Hinweise auf das Blutungs- bzw. Rezidivrisiko geben sowie einen Vergleich der herkömmlichen Vitamin-K-Antagonisten mit den neuen oralen Antikoagulantien leisten.

Über eine inkomplette Thrombusresolution nach akuter Lungenembolie ohne Symptome zu verursachen wurde berichtet [96, 97]. Natürlich wäre es interessant anhand von quantitativen und qualitativen Daten zu sehen wie viele solch asymptomatischer Patienten mit pathologischem Lungenperfusionsscan eine CTEPH entwickeln. Jedoch ist solch eine umfassende Follow-Up Untersuchung inklusive aller technischer Modalitäten wie Echokardiografie, CT und Ventilations-/Perfusionsscans von allen Patienten mit akuter Lungenembolie zu kostenintensiv und aus strahlenhygienischer Sicht nicht vertretbar. Daher stellt ein auf symptomatische Patienten fokussiertes strukturiertes Nachsorgeprogramm eine ethisch vertretbare und effektive Herangehensweise dar und ein wirksames Konzept um relevante CTEPH-Erkrankungen zu detektieren.

6 Anhang

6.1 Literaturverweise

1. Klok, F.A. and M.V. Huisman, *Epidemiology and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Neth J Med, 2010. **68**(9): p. 347-51.
2. Konstantinides, S.V., et al., *2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism*. Eur Heart J, 2014. **35**(43): p. 3033-69, 3069a-3069k.
3. Arya, R., et al., *More on thromboprophylaxis: quantifying risk for venous thromboembolism*. Thromb Haemost, 2009. **101**(4): p. 791-4.
4. Carson, J.L., et al., *The clinical course of pulmonary embolism*. N Engl J Med, 1992. **326**(19): p. 1240-5.
5. Nijkeuter, M., et al., *The natural course of hemodynamically stable pulmonary embolism: Clinical outcome and risk factors in a large prospective cohort study*. Chest, 2007. **131**(2): p. 517-23.
6. Kearon, C., et al., *Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest, 2012. **141**(2 Suppl): p. e419S-94S.
7. Buller, H.R., et al., *Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism*. N Engl J Med, 2003. **349**(18): p. 1695-702.
8. Prandoni, P., *Anticoagulant treatment of pulmonary embolism: impact and implications of the EINSTEIN PE study*. Eur J Haematol, 2012. **89**(4): p. 281-7.
9. Stevinson, B.G., et al., *Echocardiographic and functional cardiopulmonary problems 6 months after first-time pulmonary embolism in previously healthy patients*. Eur Heart J, 2007. **28**(20): p. 2517-24.
10. Klok, F.A., et al., *Prevalence and potential determinants of exertional dyspnea after acute pulmonary embolism*. Respir Med, 2010. **104**(11): p. 1744-9.
11. Ageno, W., et al., *Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis*. Circulation, 2008. **117**(1): p. 93-102.

12. Sorensen, H.T., et al., *Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis*. *Circulation*, 2011. **124**(13): p. 1435-41.
13. Chew, H.K., et al., *Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers*. *Arch Intern Med*, 2006. **166**(4): p. 458-64.
14. Goldhaber, S.Z., L. Visani, and M. De Rosa, *Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER)*. *Lancet*, 1999. **353**(9162): p. 1386-9.
15. Kahn, S.R., et al., *Long-term outcomes after pulmonary embolism: current knowledge and future research*. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2014. **25**(5): p. 407-15.
16. Hoeper, M.M., et al., *Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(25 Suppl): p. D42-50.
17. Leuchte, H.H., et al., [*Riociguat: stimulator of soluble guanylate-cyclase. New mode of action for the treatment of pulmonary arterial and non operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension*]. *Pneumologie*, 2015. **69**(3): p. 135-43.
18. Olschewski, H., et al., [*Diagnosis and therapy of chronic pulmonary hypertension*]. *Pneumologie*, 2006. **60**(12): p. 749-71.
19. Pengo, V. and P. Prandoni, *From acute pulmonary embolism to chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. *Ital Heart J*, 2005. **6**(10): p. 830-3.
20. Fedullo, P.F., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. *N Engl J Med*, 2001. **345**(20): p. 1465-72.
21. Brown, L.M., et al., *Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry*. *Chest*, 2011. **140**(1): p. 19-26.
22. Simonneau, G., et al., *Updated clinical classification of pulmonary hypertension*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **62**(25 Suppl): p. D34-41.
23. Alhadad, A., et al., *The value of tomographic ventilation/perfusion scintigraphy (V/PSPECT) for follow-up and prediction of recurrence in pulmonary embolism*. *Thromb Res*, 2012. **130**(6): p. 877-81.

24. Fedullo, P.F., et al., *The natural history of acute and chronic thromboembolic disease: the search for the missing link*. Eur Respir J, 2000. **15**(3): p. 435-7.
25. Condliffe, R., et al., *Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(10): p. 1122-7.
26. Hoeper, M.M., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Circulation, 2006. **113**(16): p. 2011-20.
27. Hoeper, M.M. and L.J. Rubin, *Update in pulmonary hypertension 2005*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**(5): p. 499-505.
28. Wagenvoort, C.A., *Pathology of pulmonary thromboembolism*. Chest, 1995. **107**(1 Suppl): p. 10s-17s.
29. Kim, N.H., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(25 Suppl): p. D92-9.
30. Lang, I.M., *Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension — Not So Rare after All*. New England Journal of Medicine, 2004. **350**(22): p. 2236-2238.
31. Pengo, V., et al., *Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism*. N Engl J Med, 2004. **350**(22): p. 2257-64.
32. Becattini, C., et al., *Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism*. Chest, 2006. **130**(1): p. 172-5.
33. Dentali, F., et al., *Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism*. Thromb Res, 2009. **124**(3): p. 256-8.
34. Korkmaz, A., et al., *Long-term outcomes in acute pulmonary thromboembolism: the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors*. Clin Appl Thromb Hemost, 2012. **18**(3): p. 281-8.
35. Oger, E., *Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France*. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. Thromb Haemost, 2000. **83**(5): p. 657-60.

36. Tsai, A.W., et al., *Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology*. Arch Intern Med, 2002. **162**(10): p. 1182-9.
37. DeMonaco, N.A., et al., *Pulmonary embolism incidence is increasing with use of spiral computed tomography*. Am J Med, 2008. **121**(7): p. 611-7.
38. Held, M., et al., *A symptom-related monitoring program following pulmonary embolism for the early detection of CTEPH: a prospective observational registry study*. BMC Pulm Med, 2014. **14**(1): p. 141.
39. Held, M., et al., [*Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Time delay from onset of symptoms to diagnosis and clinical condition at diagnosis*]. Dtsch Med Wochenschr, 2014. **139**(33): p. 1647-52.
40. Tscholl, D., et al., *Pulmonary thromboendarterectomy--risk factors for early survival and hemodynamic improvement*. Eur J Cardiothorac Surg, 2001. **19**(6): p. 771-6.
41. Mayer, E., et al., *Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **141**(3): p. 702-10.
42. Riedel, M., et al., *Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data*. Chest, 1982. **81**(2): p. 151-8.
43. Lewczuk, J., et al., *Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism*. Chest, 2001. **119**(3): p. 818-23.
44. Delcroix, M., et al., *Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry*. Circulation, 2016. **133**(9): p. 859-71.
45. Wilkens, H., et al., *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011*. Int J Cardiol, 2011. **154 Suppl 1**: p. S54-60.
46. Lau, E.M., et al., *Early detection of pulmonary vascular disease in pulmonary arterial hypertension: time to move forward*. Eur Heart J, 2011. **32**(20): p. 2489-98.

47. Nijkeuter, M., et al., *Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review*. Chest, 2006. **129**(1): p. 192-7.
48. Taboada, D., et al., *Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease*. Eur Respir J, 2014. **44**(6): p. 1635-45.
49. McCabe, C., et al., *Inefficient exercise gas exchange identifies pulmonary hypertension in chronic thromboembolic obstruction following pulmonary embolism*. Thromb Res, 2013. **132**(6): p. 659-65.
50. Held, M., et al., *Functional Characterization of Patients with Chronic Thromboembolic Disease*. Respiration, 2016. **91**(6): p. 503-9.
51. Held, M., et al., *Cardiopulmonary exercise testing to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography*. Respiration, 2014. **87**(5): p. 379-87.
52. D'Alonzo, G.E., et al., *Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry*. Ann Intern Med, 1991. **115**(5): p. 343-9.
53. Vachiéry, J.L., et al., *Pulmonary hypertension due to left heart diseases*. 2015.
54. Chaouat, A., et al., *Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **172**(2): p. 189-94.
55. Galie, N. and G. Simonneau, *The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(25 Suppl): p. D1-3.
56. Hinderliter, A.L., et al., *Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group*. Circulation, 1997. **95**(6): p. 1479-86.
57. Fisher, M.R., et al., *Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema*. Eur Respir J, 2007. **30**(5): p. 914-21.
58. Fisher, M.R., et al., *Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension*. Am J Respir Crit Care Med, 2009. **179**(7): p. 615-21.

59. Grunig, E., et al., *Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension: ESC/ERS Guidelines with Updated Commentary of the Cologne Consensus Conference 2011*. Int J Cardiol, 2011. **154 Suppl 1**: p. S3-12.
60. Coghlan, J.G., et al., *Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study*. Ann Rheum Dis, 2013.
61. Wilkens, H., et al., [*Chronic thromboembolic pulmonary hypertension--a position paper*]. Dtsch Med Wochenschr, 2014. **139 Suppl 4**: p. S155-65.
62. Scheidl, S.J., et al., *Diagnosis of CTEPH versus IPAH using capillary to end-tidal carbon dioxide gradients*. Eur Respir J, 2012. **39**(1): p. 119-24.
63. Tunariu, N., et al., *Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension*. J Nucl Med, 2007. **48**(5): p. 680-4.
64. Galie, N., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 2009. **34**(6): p. 1219-63.
65. Bajc, M., et al., *EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy : Part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **36**(8): p. 1356-70.
66. Bonderman, D., et al., *Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Circulation, 2007. **115**(16): p. 2153-8.
67. Bonderman, D., et al., *Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 2009. **33**(2): p. 325-31.
68. Guerin, L., et al., *Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism*. Thromb Haemost, 2014. **112**(3): p. 598-605.
69. Park, J.S., et al., *The predictive value of echocardiography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism in Korea*. Korean J Intern Med, 2016.
70. Klok, F.A., et al., *Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism*. J Thromb Haemost, 2016. **14**(1): p. 121-8.

71. Olsson, K.M., et al., *Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMP ERA)*. *Circulation*, 2014. **129**(1): p. 57-65.
72. Hoeper, M.M., et al., *Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. **54**(1 Suppl): p. S85-96.
73. Agnelli, G., et al., *Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism*. *N Engl J Med*, 2013. **368**(8): p. 699-708.
74. Schulman, S., et al., *Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism*. *N Engl J Med*, 2013. **368**(8): p. 709-18.
75. Bauersachs, R., et al., *Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(26): p. 2499-510.
76. Buller, H.R., et al., *Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(14): p. 1287-97.
77. Cohen, A.T., et al., *Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis*. *PLoS One*, 2015. **10**(12): p. e0144856.
78. Rudski, L.G., et al., *Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010. **23**(7): p. 685-713; quiz 786-8.
79. AmericanThoracicSociety, *ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. **167**(2): p. 211-77.
80. Meyer, F.J., et al., *[Exercise testing in respiratory medicine]*. *Pneumologie*, 2013. **67**(1): p. 16-34.
81. Rosenkranz, S., et al., *[Right heart catheterization in pulmonary hypertension]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 2011. **136**(50): p. 2601-16; quiz 2617-20.

82. Herve, P., et al., *Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension*. Eur Respir J, 2015. **46**(3): p. 728-37.
83. Klok, F.A., et al., *Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism*. Haematologica, 2010. **95**(6): p. 970-5.
84. Ewert, R., et al., *[Dyspnoea in Patients with Pulmonary Hypertension (PH) - a Survey in Specialized German PH Centres]*. Pneumologie, 2015. **69**(6): p. 361-5.
85. Kline, J.A., et al., *Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism: frequency of persistent or subsequent elevation in estimated pulmonary artery pressure*. Chest, 2009. **136**(5): p. 1202-10.
86. Ribeiro, A., et al., *Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis*. Circulation, 1999. **99**(10): p. 1325-30.
87. Held, M., M. Linke, and B. Jany, *[Echocardiography and right heart catheterization in pulmonal hypertension]*. Dtsch Med Wochenschr, 2014. **139**(30): p. 1511-7.
88. Urushibara, T., et al., *Effects of Surgical and Medical Treatment on Quality of Life for Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension*. Circ J, 2015. **79**(12): p. 2696-702.
89. Reissig, A. and C. Kroegel, *[Therapeutic approaches to acute pulmonary embolism]*. Internist (Berl), 2004. **45**(5): p. 540-8.
90. Toth, P.P., *Considerations for long-term anticoagulant therapy in patients with venous thromboembolism in the novel oral anticoagulant era*. Vasc Health Risk Manag, 2016. **12**: p. 23-34.
91. Agnelli, G., et al., *Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism*. Ann Intern Med, 2003. **139**(1): p. 19-25.
92. Poli, D. and M. Miniati, *The incidence of recurrent venous thromboembolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension following a first episode of pulmonary embolism*. Curr Opin Pulm Med, 2011. **17**(5): p. 392-7.

93. Noble, S., et al., *Long-term psychological consequences of symptomatic pulmonary embolism: a qualitative study*. *BMJ Open*, 2014. **4**(4): p. e004561.
94. Archibald, C.J., et al., *Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. **160**(2): p. 523-8.
95. Klok, F.A., et al., *Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism*. *Chest*, 2010. **138**(6): p. 1432-40.
96. Ryan, K.L., et al., *Perfusion scan findings understate the severity of angiographic and hemodynamic compromise in chronic thromboembolic pulmonary hypertension*. *Chest*, 1988. **93**(6): p. 1180-5.
97. Azarian, R., et al., *Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism*. *J Nucl Med*, 1997. **38**(6): p. 980-3.

6.2 Abkürzungsverzeichnis

AaDO ₂	Alveolo-arterielle Sauerstoff-Partialdruckdifferenz
AT	engl. <i>anaerobic threshold</i> = anaerobe Schwelle
ATS / ACCP	<i>American Thoracic Society / American College of Chest Physicians</i>
BMI	<i>Body-mass-Index</i>
CI	<i>Cardiac-Index</i>
COPD	engl. <i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
CTEPH	Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie
CTED	engl. <i>chronic thromboembolic disease</i>
EQO ₂	Atemäquivalent für O ₂
EQCO ₂	Atemäquivalent für CO ₂
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
HZV	Herzzeitvolumen
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEI	Linksventrikulärer Exzentrizitätsindex
NOAK	Neue/Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulantien

OAK	Orale Antikoagulation
PaETCO ₂	Differenz zwischen arteriellem und endexpiratorischem CO ₂ -Partialdruck
PAH	Pulmonal-arterielle Hypertonie
s/m/d PAP	systolischer / mittlerer / diastolischer Pulmonal-arterieller Druck
PAWP	Pulmonal-arterieller Wedge-Druck = Verschlussdruck
PE	engl. <i>pulmonary embolism</i>
PEA	Pulmonale Endarteriektomie
PETCO ₂	Endexpiratorischer CO ₂ -Partialdruck
PH	Pulmonale Hypertonie
PHNLE	Pulmonale Hypertonie nach Lungenembolie (Register)
PVR	Pulmonalvaskulärer Widerstand
RA	Rechtes Atrium/Rechter Vorhof
RHK	Rechtsherzkatheter
RIMP	Rechtsventrikulärer Index der myokardialen Performance
RVIT	engl. <i>right ventricular inflow tract</i>
SD	engl. <i>standard deviation</i> = Standardabweichung
TAPSE	engl. <i>tricuspid anular plane systolic excursion</i>
VE/VCO ₂ slope	Verhältnis von Atemminutenvolumen zu Kohlendioxidabgabe
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
ZVD	Zentraler Venendruck

6.3 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1</i> Studiendesign als Flow-Chart.....	23
<i>Abbildung 2</i> Flow-Chart zur Auswertung des funktionellen Outcomes	27
<i>Abbildung 3</i> Flow-Chart Visite 1	39
<i>Abbildung 4</i> Flow-Chart Visite 2	43
<i>Abbildung 5</i> Flow-Chart Visite 3	46

<i>Abbildung 6</i> Flow-Chart Visite 4	48
<i>Abbildung 7</i> Anzahl an Diagnosen je Visite	53
<i>Abbildung 8</i> PH-Diagnosen getriggert durch pathologische Echokardiografie oder nur durch pathologische Spiroergometrie	54
<i>Abbildung 9</i> Häufigkeiten der signifikant unterschiedlichen Komorbiditäten bei Baseline	61
<i>Abbildung 10</i> Boxplots der signifikant unterschiedlichen sPAP-Werte aus der Echokardiografie der CTEPH-Patienten und dem gepoolten Kollektiv mit CTEPH/CTED mit belastungsassoziiertes PH im Vergleich zum Non-PH-Kollektiv	63
<i>Abbildung 11</i> Boxplots zum Vergleich der Größe des rechten Vorhofs der CTEPH-Patienten und dem gepoolten Kollektiv mit CTEPH/CTED mit belastungsassoziiertes PH im Vergleich zum Non-PH-Kollektiv.....	64
<i>Abbildung 12</i> Boxplots zum Vergleich der maximalen spiroergometrischen Leistung der CTEPH-Patienten und dem gepoolten Kollektiv mit CTEPH/CTED mit belastungsassoziiertes PH im Vergleich zum Non-PH-Kollektiv	64
<i>Abbildung 13</i> Boxplots zum Vergleich der PaETCO ₂ -Werte der CTEPH-Patienten und dem gepoolten Kollektiv mit CTEPH/CTED mit belastungsassoziiertes PH im Vergleich zum Non-PH-Kollektiv.....	65
<i>Abbildung 14</i> Häufigkeit der Todesursachen des Gesamtkollektivs im Beobachtungszeitraum	66
<i>Abbildung 15</i> Todeszeitpunkt nach Primärdiagnose der Lungenembolie	67
<i>Abbildung 16</i> Häufigkeit der verwendeten Antikoagulantien in Prozent je Visite	70

6.4 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1</i> Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (nach Nizza).....	11
<i>Tabelle 2</i> Anthropometrische Daten des Gesamtkollektivs bei Einschluss	33
<i>Tabelle 3</i> Häufigkeiten der Komorbiditäten des Gesamtkollektivs bei Einschluss	34
<i>Tabelle 4</i> Komorbiditäten der bei V1 noch symptomatischen Patienten im Vergleich zu Nicht-symptomatischen Patienten	35

<i>Tabelle 5</i> Funktionelles Outcome der symptomatischen Patienten anhand der Spiroergometrie	38
<i>Tabelle 6</i> WHO-Klasse beim dreimonatigen Follow-Up.....	41
<i>Tabelle 7</i> Ergebnisse der Telefonvisiten 1, 2, 3 und 4, Echokardiografie, Spiroergometrie und stationärer Diagnostik.....	51
<i>Tabelle 8</i> Anzahl der positiv beantworteten Fragen im Telefoninterview bei V1-V4.....	52
<i>Tabelle 9</i> Gründe für nicht erfolgte stationäre Diagnostik bei V1-V4.....	52
<i>Tabelle 10</i> Hämodynamische Daten aus den Rechtsherzkatheter-Untersuchungen für das CTEPH-Kollektiv vs. Non-PH-Kollektiv.....	56
<i>Tabelle 11</i> Hämodynamische Daten aus den Rechtsherzkatheter-Untersuchungen für das Non-CTEPH-PH-Kollektiv	57
<i>Tabelle 12</i> Häufigkeiten der PH-Diagnosen am Gesamtkollektiv	59
<i>Tabelle 13</i> Anthropometrie der CTEPH-Patienten im Vergleich zum Non-PH-Kollektiv	60
<i>Tabelle 14</i> WHO-Klassen bei CTEPH- vs. Non-PH-Patienten bei V1, $p < 0,001$	60
<i>Tabelle 15</i> Prädiktoren für CTEPH und CTED mit belastungsassoziierter PH: Echokardiografische und spiroergometrische Parameter zum Zeitpunkt der Diagnose der Lungenarterienembolie.....	62
<i>Tabelle 16</i> Daten zur oralen Antikoagulation (OAK)	69

6.5 Fragebogen

PHNLE- Pulmonale Hypertonie nach Lungenembolie

Studienzentrum Missionsärztliche Klinik
Innere Medizin
Chefarzt Professor Dr. B. Jany
Prüfer Dr. med Matthias Held
Salvatorstraße 7
97076 Würzburg

Patientendaten	Datum der Befragung _____
Name, Vorname	Baseline
Geburtsdatum	<input type="radio"/> V1 (3 Mon.)
	<input type="radio"/> V2 (6 Mon.)
Einschlussdatum	<input type="radio"/> V3 (12 Mon.)
Identifikationsnummer	<input type="radio"/> V4 (24 Mon.)

Fragebogen zur Erfassung der Symptome

1. Besteht Luftnot unter Ruhebedingungen?

Ja Nein

2. Besteht Luftnot unter Belastungsbedingungen?

Ja Nein

3. Besteht ein Druckgefühl im Brustkorb?

Ja Nein

4. Besteht ein Schwindel?

Ja Nein

Wenn ja

- „Schwarzwerden vor den Augen“?
- Drehschwindel?
- Schwankschwindel?

5. Hatten Sie seit der letzten Befragung einen Zustand der Bewusstlosigkeit?

Ja Nein

Einbestellung nötig? (mindesten eine Frage mit „Ja“ beantwortet)

Ja Nein

Termin am: _____

abgelehnt? Gründe: _____

Ergänzende Fragen:

6. War dies Ihre erste Lungenembolie?

Ja Nein Falls nein, wann früher? _____

7. Nehmen Sie noch Ihre Medikation zur Blutverdünnung?

Ja Nein

Welches Präparat nehmen Sie ein? _____

Falls nein, wann wurde sie abgesetzt? _____

Wurde sie abgesetzt und wieder angesetzt?

Ja Nein Falls ja, wann? _____

8. Kam es in der Zwischenzeit zum erneuten Auftreten einer Lungenembolie?

Ja Nein Falls ja, wann? _____

Kam es in der Zwischenzeit zum erneuten Auftreten einer Thrombose?

Ja Nein Falls ja, wann? _____

9. Kam es nach der Lungenembolie zum Auftreten einer unerwünschten Blutung?

Ja Nein

Falls ja: Welche Art von Blutung lag vor
-Blutung im Magen-Darmtrakt

-Blutung im Gehirn?

-Sonstiges?

10. Wurden Sie wegen einer solchen Blutung stationär im Krankenhaus aufgenommen?

Ja Nein

Haben Sie aufgrund einer Blutung eine Bluttransfusion erhalten?

Ja Nein

Danksagung

An dieser Stelle danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Berthold Jany für die Überlassung des Themas sowie für seine Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Besonders möchte ich mich bei Dr. med. Matthias Held bedanken für die Organisation und Rekrutierung der Patienten und seine konstruktive Kritik im Rahmen der Arbeit. Ich freue mich auf die weiteren gemeinsamen wissenschaftlichen Projekte.

Dank auch an alle Patienten für ihre Zeit, Geduld und Teilnahme. Ohne Sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Abschließend möchte ich mich bei meinem Mann, meiner Familie und meinen Freunden für ihre Unterstützung bedanken, die vielen aufbauenden und motivierenden Worte und ihre Rücksichtnahme.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name Franziska Küsters, geb. Gött

Persönlicher Werdegang

06/2010 Allgemeine Hochschulreife, Gymnasium Dorfen

10/2010 - 10/2015 Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilian-Universität Würzburg

10/2015 - 10/2016 Praktisches Jahr am Klinikum Harlaching, Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München, Wahlfach Neurologie

12/2016 Approbation als Ärztin