

Langzeitergebnisse der pulmonalen Ballonangioplastie bei Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Humanmedizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Kristin Steinhaus

aus Lohne

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Abteilung für Thoraxchirurgie der

Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim

Gutachter: Prof. Dr. Hossein Ardeschir Ghofrani

Gutachter: Prof. Dr. Dursun Gündüz

Tag der Disputation: 29.01.2024

Für meine Eltern

Inhalt

1	Einleitung	1
1.1	Pulmonale Hypertonie	1
1.2	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie	2
1.2.1	Pathophysiologie	3
1.2.2	Diagnostik	4
1.2.3	Therapie	8
1.3	Chronisch thomboembolische Lungenerkrankung ohne pulmonale Hypertonie	13
1.4	Lebensqualität	14
1.4.1	Konzept	14
1.4.2	Lebensqualität bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie	14
2	Fragestellung	16
3	Material und Methoden	17
3.1	Patienten	17
3.1.1	Einschlusskriterien	17
3.1.2	Ausschlusskriterien	17
3.1.3	Einverständniserklärung.....	17
3.1.4	Ethikvotum.....	18
3.2	Durchführung der BPA	19
3.3	Messparameter.....	20
3.3.1	Baseline	20
3.3.2	Sechs-Monats-Follow-up (6-MFU)	22
3.3.3	Telefonische, postalische Abfragen	22

3.4 Erhebung der einzelnen Parameter	22
3.4.1 Sechs-Minuten-Gehtest (6-MGT)	22
3.4.2 Echokardiographie	23
3.4.3 Bodyplethysmographie	23
3.4.4 Spiroergometrie	23
3.4.5 Rechtsherzkatheter	24
3.4.6 CAMPHOR-Fragebogen	24
3.5 Vergleich mit historischer Vergleichsgruppe	25
3.6 Statistische Auswertung	26
4 Ergebnisse	28
4.1 Ablauf der Studie	28
4.2 Epidemiologische und klinische Daten	29
4.3 Patienten mit CTEPH: Vergleich Baseline – Sechs-Monats-Follow-up	33
4.3.1 WHO-FC, 6-MWD	33
4.3.2 Funktionsdiagnostik	34
4.3.3 Pulmonale Hämodynamik	35
4.3.4 Laborparameter	37
4.4 Langzeitüberleben der CTEPH-Patienten	38
4.4.1 Vergleich mit historischer Kontrollgruppe	38
4.4.2 Prädiktoren für das Überleben	40
4.5 Auswertung der Abfragen	43
4.5.1 WHO-FC	43
4.5.2 Medikation, Sauerstoffbedarf	43
4.5.3 CAMPHOR – Symptome, Aktivität, Lebensqualität	44

4.6 Einflussparameter auf die Lebensqualität	46
4.7 CTEPD ohne PH-Patienten	50
4.7.1 Vergleich Baseline - Sechs-Monats-Follow-up	50
4.7.2 Auswertung der Abfragen	52
5 Diskussion	53
5.1 Vergleich Baseline – Sechs-Monats-Follow-up	55
5.1.1 Hämodynamik	55
5.1.2 Funktionsparameter	57
5.1.3 Bodyplethysmographie und BGA	57
5.1.4 Laborparameter	58
5.2 Langzeitüberleben der CTEPH-Patienten	59
5.2.1 Vergleich mit historischer Kontrollgruppe	59
5.2.2 Prädiktoren für das Überleben	61
5.3 Lebensqualität nach BPA	63
5.3.1 WHO-FC	63
5.3.2 Camphor – Symptome, Aktivität, Lebensqualität	63
5.3.3 Medikation, Sauerstoffbedarf	65
5.4 CTEPD ohne PH-Patienten	66
5.5 Limitationen	67
5.6 Schlussfolgerung	68
6 Zusammenfassung	69
7 Summary	70
8 Abkürzungsverzeichnis	71

9 Literaturverzeichnis	72
Abbildungsverzeichnis	84
Tabellenverzeichnis.....	85
Anhang I: Votum der Ethik-Kommission	86
Anhang II: CAMPHOR-Fragebogen	88
Anhang III: Einwilligungserklärung Patienten	95
Publikationsverzeichnis.....	98
Erklärung.....	99
Danksagung.....	100

1 Einleitung

1.1 Pulmonale Hypertonie

Die Pulmonale Hypertonie (PH) ist eine Erkrankung des Lungenkreislaufs und geht mit einer Erhöhung des Blutdrucks in der Lungenstrombahn einher. Bei dem 6. Welt-Symposium der PH von 2019 wurde vorgeschlagen, den Grenzwert des pulmonalarteriellen Mitteldrucks (mPAP) von 25 mmHg auf 20 mmHg zu senken und den pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) in die Definition miteinzubeziehen.¹ In der ESC-Leitlinie von 2022 wurde nun der Grenzwert des pulmonalarteriellen Mitteldrucks (mPAP) auf 20 mmHg festgelegt.²

Anhand pathophysiologischer Aspekte wird die PH in fünf Gruppen eingeteilt (Abbildung 1.1). Am häufigsten entsteht sie im Rahmen von Linksherzerkrankungen und primären Lungenerkrankungen. Daneben können auch hämatologische oder metabolische Erkrankungen sowie eine genetische Prädisposition ursächlich sein. Durch Lungenarterienembolien kann es zu einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) kommen.^{3,4}

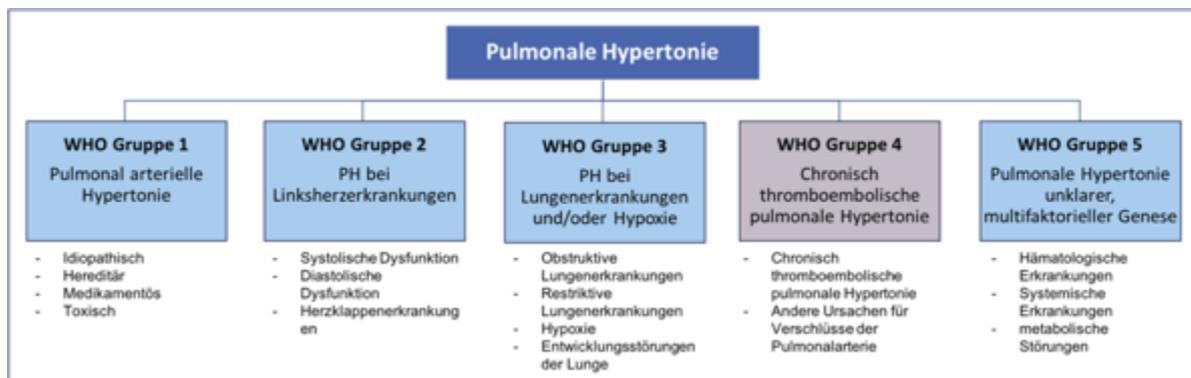


Abbildung 1.1 Einteilung der pulmonalen Hypertonie⁵

Aufgrund unspezifischer klinischer Symptome wie Belastungsdyspnoe, allgemeiner Schwäche, thorakalem Druckgefühl, Benommenheit und Husten ist die Diagnosestellung oft verzögert. Im weiteren Krankheitsverlauf treten Beinödeme, Synkopen sowie Ruhedyspnoe hinzu.⁶

Diagnostische Hinweise auf eine PH gibt vor allem die Echokardiografie mit Zeichen der Rechtsherzbelastung. Gesichert wird die PH durch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung.⁷

Therapeutisch steht bei PH der Gruppe 2 vor allem die Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung im Vordergrund. Insbesondere in Gruppe 1 kommen PH-gezielte Medikamente neben Sauerstofftherapie und als Ultima Ratio eine Lungentransplantation zum Einsatz.⁸

1.2 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

Die CTEPH ist Hauptvertreter der WHO Gruppe 4 der PH.⁹ Charakterisiert ist sie durch Einengungen oder Verschlüsse von Pulmonal- oder Segmentarterien durch fibrotisches Material sowie gelegentlich aufgelagertem thrombotischen Material. Daneben kommt eine unterschiedlich ausgeprägte Mikrovaskulopathie erschwerend hinzu.¹⁰

In Deutschland beträgt die Inzidenz ca. fünf pro Million Erwachsener, die Angaben variieren jedoch.^{11,12} Allerdings wird die Inzidenz nach akuter Lungenembolie mit ca. 4% angegeben, weshalb eine hohe Dunkelziffer angenommen wird.^{13,14}

Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren, wobei beide Geschlechter gleich häufig betroffen sind. Frühe Symptome sind unspezifisch und entsprechen denen der anderen Formen der PH. Dadurch wird im Durchschnitt erst ca. 14 Monate nach Symptombeginn die richtige Diagnose gestellt. Im weiteren Verlauf stehen eine progrediente Belastungsdyspnoe, thorakale Schmerzen sowie Zeichen der Rechtsherzbelastung wie Ödeme und Aszites im Vordergrund.¹⁵

Der Diagnosestellung liegt eine Kombination folgender Kriterien zugrunde:

- Nachweis einer präkapillären pulmonalen Hypertonie
- Mismatch im Ventilations/Perfusions-Szintigramm und/oder Nachweis von pulmonal-vaskulären Läsionen mittels CT oder MRT bzw. Pulmonalarterien-Angiographie
- Erhebung dieser Befunde nach mindestens dreimonatiger effektiver Antikoagulation¹⁶

1.2.1 Pathophysiologie

Meist entsteht die CTEPH durch eine Obstruktion von großen bis mittelgroßen Pulmonalarterien durch thrombotisches Material infolge einer oder mehrerer Lungenembolien. Bei CTEPH Patienten kommt es nun zu einer unzureichenden Thrombusauflösung und letztlich zu einem fibrotischen Umbau des thrombotischen Materials. Dies führt zu chronischer Lumeneinengung mit einer Steigerung des pulmonalen Gefäßwiderstands (PVR).¹⁰

Darüber hinaus spielt auch ein Remodeling der kleinen Lungengefäße eine wichtige Rolle. Eine Umverteilung des pulmonalen Blutflusses in nicht-okkludierte Pulmonalarterien führt zu einem höheren Druck und stärkeren Scherkräften in diesen Gefäßen. Vermutlich trägt auch ein gesteigerter Blutfluss über Kollateralen zu der Mikrovaskulopathie bei. Der Grad der bereits eingetretenen Mikrovaskulopathie beeinflusst maßgeblich die Schwere der pulmonalen Hypertonie. Daher ist eine frühzeitige Diagnosestellung und ein rascher Therapiebeginn prognosebestimmend.¹⁰

Ursachen für eine unzureichende Thrombusauflösung können besonders große oder rezidivierende pulmonale Embolien oder eine insuffiziente Antikoagulation sein. Als weitere Risikofaktoren konnten autoimmune und hämatologische Grundkrankheiten, infizierte Schrittmacherkabel, Zustand nach Splenektomie¹⁷, die Blutgruppen A, B oder AB, Anwesenheit des Lupus-Antikoagulanz, Antiphospholipid-Antikörper, Schilddrüsenhormonersatztherapie sowie maligne Vorerkrankungen identifiziert werden. Dennoch kann bei einigen Patienten keine eindeutige Ursache festgestellt werden, hier handelt es sich eher um ein individuelles Zusammenspiel verschiedener Faktoren.^{18,19}

Die Erhöhung des PVR bewirkt eine Steigerung der rechtsventrikulären Nachlast. Dies führt zur Rechtsherzbelastung und langfristig zu einer rechtskardialen Fehlanpassung bestehend aus exzentrischer Hypertrophie, rechtsventrikulärer Dilatation, reduzierter Kontraktionskraft und muskulärer Fibrose. Gesteigerter Sauerstoffbedarf bei verminderter Perfusion verstärkt die Rechtsherzinsuffizienz. Schließlich führt die progrediente Dysfunktion des rechten Ventrikels zu einem Rechtsherzversagen. Dies ist die häufigste Todesursache der CTEPH.^{20,10}

1.2.2 Diagnostik

Entsprechend der aktuellen Leitlinie zur Behandlung der akuten Lungenembolie sollten alle Patienten nach drei Monaten effektiver Antikoagulation auf eine CTEPH hin untersucht werden.^{21,15} Es gibt jedoch CTEPH Patienten, die keine Lungenembolie in ihrer medizinischen Vorgeschichte aufweisen. Hier deutet vor allem die Klinik mit dem Leitsymptom einer im Verlauf zunehmenden Belastungsdyspnoe, für die in der Basisdiagnostik keine Ursache gefunden werden kann, auf eine CTEPH hin.²²

Die Diagnostik lässt sich in frühe zentrumunabhängige Diagnostik und weiterführende Diagnostik am entsprechenden Expertenzentrum unterteilen. Ein diagnostischer Algorithmus ist in Abbildung 1.2 dargestellt.

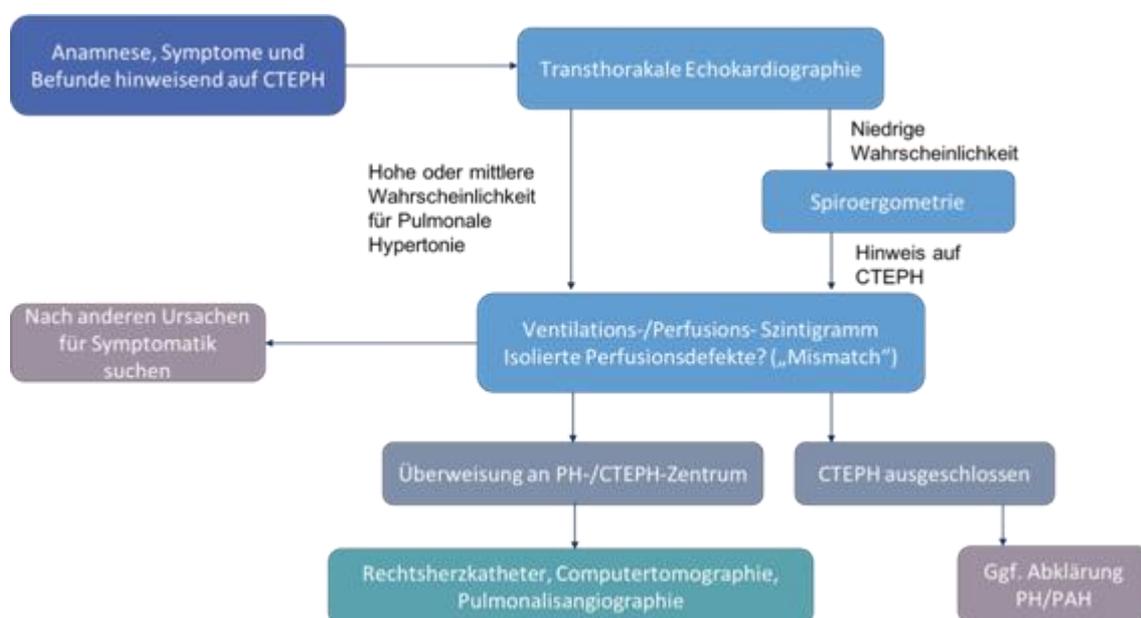


Abbildung 1.2 Diagnostischer Algorithmus der CTEPH, modifiziert nach^{7,23}

Zur Basisdiagnostik gehören die körperliche Untersuchung, Elektrokardiogramm, Röntgen-Thorax und die Lungenfunktion⁸. Als unspezifische Biomarker stehen das BNP (brain natriuretic peptide) und das NT-proBNP zur Verfügung und korrelieren mit dem Schweregrad der PH^{24,25}

Echokardiographie

Als wichtigste Screeninguntersuchung bei Verdacht auf PH hat sich die Echokardiographie etabliert.⁶ Dabei sind Zeichen der Rechtsherzbelastung ein vergrößerter rechter Ventrikel und rechter Vorhof sowie eine verminderte Atemmodulation der Vena cava inferior. Der Druck im Lungenkreislauf lässt sich anhand der Rückflussgeschwindigkeit über die (insuffiziente) Trikuspidalklappe abschätzen.²⁶ Weiterhin ist auch die Größe der Pulmonalarterie, systolische Flussgeschwindigkeiten und der früh diastolische Rückfluss zur Beurteilung der Hämodynamik relevant. Insgesamt kann anhand der Kombination dieser Parameter die Wahrscheinlichkeit für eine PH abgeschätzt werden.^{8,27} Bei niedriger Wahrscheinlichkeit erfolgt als nächster Schritt die Spiroergometrie, bei mittlerer bis hoher Wahrscheinlichkeit kann direkt eine Ventilations-Perfusions-Szintigraphie durchgeführt werden (siehe Abbildung 1.2).

Spiroergometrie

Die Spiroergometrie ermöglicht eine Objektivierung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und trägt zur Bestimmung der Ursache bei unerklärter Luftnot bei.²⁸ Insbesondere bei Patienten mit unauffälliger Echokardiographie, ist sie ein wichtiges diagnostisches Instrument, um eine CTEPH zu erkennen.²⁹

Bei CTEPH Patienten besteht eine Hyperventilation, die aber aufgrund des vergrößerten Totraumes letztlich ineffektiv ist.²² Als Maß für die Atemeffizienz dienen vor allem die sogenannten ventilatorischen Äquivalente für O₂ und CO₂. Das Atemäquivalent für CO₂ entspricht dem Quotienten aus Atemminutenvolumen und der dabei erreichten CO₂-Abgabe. Wird trotz hohem Atemminutenvolumen wenig CO₂ abgegeben, ist der Gasaustausch ungünstig. Je höher also der Quotient ist, desto ineffektiver ist die Atmung des Patienten.²⁸

Neben dem Beitrag zur Diagnosefindung soll die Spiroergometrie auch bei Patienten mit bereits diagnostizierter CTEPH durchgeführt werden. Dadurch kann die Schwere der kardiopulmonalen Einschränkungen und damit die Prognose abgeschätzt und später der Therapieerfolg beurteilt werden.²²

Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie

Mittels Ventilations-Perfusions-Szintigraphie wird der Zusammenhang zwischen Belüftung und Durchblutung der Lunge dargestellt. Im Idealfall korrelieren diese

Parameter, wodurch eine gute Atemeffizienz gewährleistet ist. Ist dies nicht der Fall, sind beispielsweise gut belüftete Bereiche nicht perfundiert, kommt es zu einem Mismatch.³⁰

Bei unauffälligem Befund in der Szintigraphie lässt sich eine CTEPH mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen. Ein positiver Mismatch-Befund zwischen Ventilation und Perfusion (V/Q) kann allerdings auch aufgrund von anderen Erkrankungen wie Pulmonalarteriensarkomen oder Vaskulitis zustande kommen.²² In diesem Fall sollte die Überweisung des Patienten an ein entsprechendes Expertenzentrum erfolgen.

Ein neueres Verfahren ist die Einzelphotonenemissionstomographie (SPECT), die in der Diagnostik der akuten Lungenembolie bereits etabliert ist. Der große Vorteil dieser Untersuchungsmethode besteht darin, dass sie im Gegensatz zur herkömmlichen Szintigraphie dreidimensionale Rekonstruktionen erlaubt. Somit können auch vorher überlagerte Areale eindeutig dargestellt werden.³¹

Rechtsherzkatheter

Im PH-/CTEPH-Zentrum ist zur Bestätigung des Lungenhochdrucks die Rechtsherzkatheteruntersuchung obligatorisch, da nur hierdurch der Druck in der Pulmonalarterie (PAP) direkt gemessen werden kann. Die Bestimmung des pulmonalarteriellen Verschlussdrucks (Wedge-Druck, PAWP) ist notwendig, um eine postkapilläre Komponente der PH (z. B. im Rahmen einer Linksherzerkrankung) auszuschließen.²²

Darüber hinaus wird in den Leitlinien empfohlen, eine komplette hämodynamische Untersuchung mit Bestimmung des Herzzeitvolumens durchzuführen, um den PVR als wichtigen Risikofaktor und Prognosemarker zu berechnen.⁷

CT-Angiographie

Ist die Diagnose Lungenhochdruck gesichert, schließt sich als bildgebendes Verfahren meist die CT-Angiographie an. Thromboembolische Veränderungen insbesondere auf Lappen- und Segmentebene können durch die CT-Angiographie gut erkannt werden, wohingegen Veränderungen der kleineren Gefäße schwieriger darzustellen sind.³² Als Screeninguntersuchung ist sie der Szintigraphie unterlegen, weil ein negativer Befund eine CTEPH nicht ausschließt. Daher dient sie vor allem der prätherapeutischen Evaluation.²²

Allgemeine pathologische Befunde in der CTA sind Erweiterungen der zentralen Pulmonalarterien mit vermindertem Durchmesser von peripheren Gefäßen. Typische Veränderungen bei CTEPH sind komplette Gefäßverschlüsse und exzentrische zum Teil kalzifizierte Thromben mit Haftung an der Gefäßwand.²² Weiterhin bestehen verdickte kleine Arterien mit zentraler Kontrastmittelaufnahme als Zeichen der Rekanalisation sowie sogenannte „Strickleiterthromben“. Hierbei handelt es sich um fibröses Gewebe, das das kontrastmittelgefüllte Lumen wie ein Steg durchzieht. Sekundäre Zeichen beinhalten ein Mosaik-Perfusionsmuster, das Vorhandensein kräftiger kollateraler Bronchialarterien und eine exzentrische Wandverdickung mit Kalzifizierung.³³

Ein neueres Verfahren ist die Dual-energy CT (DECT), bei der über die Standarddarstellungen hinaus auch die regionale Lungenperfusion dargestellt werden kann. Damit verbindet sie die Vorteile von CT und Szintigraphie ohne zusätzliche Strahlen- und Kontrastmittelbelastung. Folglich ist die DECT eine vielversprechende nichtinvasive Technik, die jedoch noch weiterer Evaluation bedarf.²²

Digitale Subtraktionsangiographie

Trotz großer Fortschritte in der nichtinvasiven Bildgebung, bleibt die digitale Subtraktionsangiographie der Goldstandard in der Diagnosestellung der CTEPH. Bei dieser Untersuchung wird ein Katheter bis in die Pulmonalarterie vorgeschoben, Kontrastmittel appliziert und zeitgleich werden Röntgenaufnahmen angefertigt. Dies ermöglicht eine sehr genaue Lokalisierung und Charakterisierung der Gefäßverengungen. Besonders im Bereich der kleinen Arterien auf Subsegmentebene ist sie der CTA überlegen.²²

1.2.3 Therapie

Supportive und medikamentöse Therapie

Jeder Patient mit der Diagnose CTEPH sollte (auch nach PEA) eine lebenslange Antikoagulation erhalten.⁷ Als Medikamente haben sich Vitamin K Antagonisten bewährt, jedoch werden die Patienten zunehmend mit neuen oralen Antikoagulanzen (NOAKs) behandelt.³⁴ Bunclark et al. zeigten eine höhere Rezidivrate thrombembolischer Geschehen bei der Verwendung von NOAKs im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten nach PEA.³⁵

Als grundlegende medikamentöse Therapieoptionen stehen Diuretika bei Herzinsuffizienz, eine Sauerstofftherapie bei Hypoxie und moderates kardiovaskuläres Training³⁶ zur Verfügung.⁷

Medikamente, die primär für die Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie entwickelt wurden, finden zunehmend Einzug in die Behandlung der nichtoperablen CTEPH. In Deutschland sind bislang Riociguat, ein Stimulator der löslichen Guanylatzyklase, und Treprostinil s.c., ein synthetisches Prostacyclinanalogon, in dieser Indikation zugelassen.^{37,2} Für Macitentan, einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, konnten ebenfalls positive Effekte auf das klinische Outcome nachgewiesen werden.³⁸ Rationale der gezielten medikamentösen Therapie ist die Beeinflussung der sekundären Mikrovaskulopathie.³⁹

Spezifische Therapie

Nach der Diagnosestellung im Expertenzentrum sollte die Operabilität in einem interdisziplinären Team evaluiert werden. Bei gegebener Operabilität sollte dem Patienten die pulmonale Endarteriektomie (PEA) empfohlen werden. Nicht operable Patienten werden gezielt medikamentös behandelt. Darüber hinaus sollte die Möglichkeit einer pulmonalen Ballonangioplastie (BPA) geprüft werden.²³ Auch eine residuelle bzw. rekurrente PH nach erfolgter operativer Therapie ist eine Indikation zur medikamentösen Therapie. Der therapeutische Algorithmus ist in Abbildung 1.3 dargestellt.

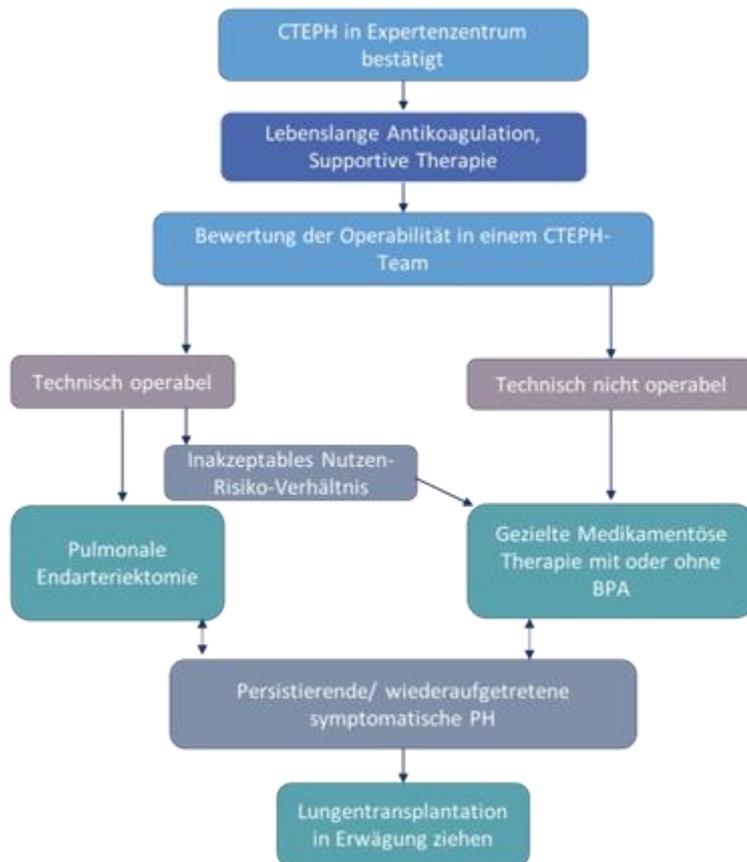


Abbildung 1.3 Therapeutischer Algorithmus der CTEPH, modifiziert nach^{21,14}

Pulmonale Endarteriektomie (PEA)

Die PEA ist die Therapie der Wahl für Patienten mit CTEPH.⁷

Trotz herausfordernder Operationstechnik und intraoperativen Phasen von hypothermem Kreislaufstillstand ist die Rate von schwerwiegenden Komplikationen sowie die Mortalität in erfahrenen Zentren gering. Über eine mediane Längssternotomie wird die Herz-Lungenmaschine angeschlossen und der Patient auf 18°C abgekühlt, um die Endarteriektomie in mehreren Phasen von Kreislaufstillstand zu ermöglichen.⁴⁰

Die Evaluation der Operabilität erfolgt in einem spezialisierten Team bestehend aus PEA-Chirurgen, Pneumologen, Radiologen, Kardiologen und Anästhesisten. Klar definierte Kontraindikationen für die Operation gibt es nicht.⁴¹ Vielmehr ist es eine Abwägung der radiologischen Befunde insbesondere der Lokalisation der Gefäßläsionen und der hämodynamischen Parameter.⁴² Dies muss in Beziehung gesetzt werden zu dem individuellen perioperativen Risiko des Patienten.²³ Entsprechend internationaler CTEPH-Register sind etwa zwei Drittel aller CTEPH Patienten operabel.⁴³

Pulmonale Ballonangioplastie (BPA)

Entsprechend der ESC-ERS-Leitlinie von 2015 kann bei inoperabler CTEPH eine pulmonale Ballonangioplastie neben der gezielten medikamentösen Therapie überlegt werden. Ziel der Intervention ist die Behandlung weit peripher (subsegmental) gelegener Gefäßveränderungen.⁴⁴ Dabei kann auch eine residuelle bzw. rezidivierende PH nach erfolgter PEA eine Indikation zur BPA sein.⁴⁵

Die BPA erfolgt über einen venösen Gefäßzugang (meist die V. femoralis, seltener V. jugularis). Dabei wird ein Führungskatheter bis in die Ziel-Segmentarterie vorgeschoben. Hierüber wird ein Führungsdraht eingeführt, um die Läsion zu überwinden. Anschließend wird über den einliegenden Draht ein Ballon vorgebracht und das Gefäß dilatiert.⁴⁶ Da Restenosen nur selten auftreten, scheint ein Stenting der Gefäße nicht notwendig zu sein.²³ Um Komplikationen zu reduzieren, wird die Anzahl der Zielsegmente pro Sitzung mit dem Schweregrad der PH abgestimmt.⁴⁷

Zur Identifikation von Zielläsionen sowie zur Planung der Interventionen eignen sich die oben beschriebene Pulmonalisangiographie in Zusammenschau mit der CT-Angiographie.²³ Die Größe des Gefäßes und somit des zu verwendenden Ballons kann zusätzlich mit intravaskulärem Ultraschall (IVUS) oder optischer Kohärenztomographie⁴⁸ abgeschätzt werden.⁴⁹

Nach einer ersten Fallbeschreibung von 1988⁵⁰ stellten Feinstein et al. die ersten 18 interventionell behandelten Patienten vor. Trotz erfolgreicher Senkung des Pulmonalarteriendrucks und einer nachhaltigen klinischen Verbesserung mit Reduktion der NYHA-Klasse, entwickelten viele Patienten Komplikationen, insbesondere Reperfusionsoedeme.⁵¹ Darauf folgend wurden vor allem in Japan einige Studien durchgeführt, die eine deutlich geringere Komplikationsrate zeigten. Ursächlich dafür scheint die verfeinerte Technik bestehend aus kleineren Ballons, Ballondilatationen in weniger Segmenten pro Intervention und die Verwendung von intravaskulärer Bildgebung zu sein.^{49,52,53}

In Deutschland wurde die BPA in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim und der Medizinischen Hochschule Hannover im Jahr 2013 bzw. 2014 eingeführt. Beide Kliniken verfügten bereits über etablierte PEA-Programme sowie Erfahrung in der medikamentösen PH-Therapie. Die Ergebnisse von 2017 (mit 56 eingeschlossenen Patienten) bestätigten die Ergebnisse aus Japan und zeigten ebenfalls eine deutliche

Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik, der rechtsventrikulären Funktion sowie der körperlichen Leistungsfähigkeit.⁴⁷ Inzwischen wurde die BPA in vielen weiteren Ländern erfolgreich etabliert.^{54–60}

Die Verbesserungen insbesondere der Hämodynamik sind allerdings in den japanischen Studien deutlicher. Eine Erklärung hierfür ist, dass die PEA in Japan nicht sehr verbreitet ist. Das führt dazu, dass Patienten, die in Japan eine BPA erhalten, in anderen Ländern häufiger als operabel eingestuft werden würden. In europäischen und amerikanischen Zentren wird die BPA nur inoperablen Patienten angeboten. Die Vergleichbarkeit dieser BPA-Zentren mit Japan, welche die BPA in einer größeren Patientengruppe durchführen, ist daher fraglich. Darüber hinaus bestanden verschieden lange Intervalle zwischen Diagnosestellung und erster Intervention. Eine längere Zeitspanne, in der die Patienten mit CTEPH nicht adäquat behandelt werden, kann zu stärkerer Ausbildung einer peripheren Vaskulopathie führen, welche durch die später durchgeführte BPA nicht direkt behandelt werden kann.⁴⁷

Eine große Metaanalyse von Kalra et al. bewertete das Outcome von 1604 Patienten, die entweder medikamentös oder mittels BPA therapiert wurden. Die hämodynamischen und funktionellen Parameter verbesserten sich in beiden Gruppen, jedoch war die BPA eindeutig überlegen, birgt allerdings auch größere Risiken.⁶¹

Am effektivsten scheint die Kombination von medikamentöser Therapie und BPA, wie sie auch in den Leitlinien empfohlen wird, zu sein.^{62,63} Hierdurch können sowohl Mikro- als auch Makrovaskulopathie gezielt behandelt werden. Bislang wird dieses Konzept jedoch nicht stringent in allen Zentren umgesetzt.⁶⁴

Durch die BPA konnte eine Verbesserung folgender Parameter gezeigt werden: Symptome (WHO-Funktionsklasse), Hämodynamik (PAP, PVR), Leistungsfähigkeit (Sechs-Minuten-Gehstreck, VO_2max), rechtsventrikuläre Funktion, myokardiales Remodeling, respiratorische Funktion und Sauerstoffsättigung.⁶⁴ Beachtenswerterweise zeigten sich bei Patienten nach BPA ohne PH in Ruhe weiterhin Zeichen einer pathologischen belastungsinduzierten Steigerung des PAP.⁶⁵

Zur Evaluation des mittelfristigen Outcomes haben sich zusätzlich zu den oben genannten Parametern Fragebögen zur Lebensqualität etabliert. Weiterhin stehen vielversprechende Biomarker wie das Nt-proBNP⁶⁶, hochsensitives kardiales Troponin T⁶⁷, der Wachstums- und Differenzierungsfaktor 15 (GDF15), die lösliche Form des „suppression of

Tumorigenicity 2“ (sST2) Gens ⁶⁸ und das schwangerschaftsassoziertes Plasma Protein A⁶⁹ zur Verfügung. Ein kardiales MRT kann ebenfalls als nichtinvasiver Marker genutzt werden.⁷⁰

Während der BPA ist die häufigste und klinisch relevanteste Komplikation die Parenchymeinblutung. Diese wird in den meisten Fällen durch eine Gefäßperforation durch den Draht verursacht. Zur Vorbeugung werden daher möglichst „weiche“ Drähte (also mit geringer tip-load) verwendet. Eine Gefäßverletzung kann auch durch Verwendung eines überdimensionierten Ballons oder Kontrastmittelinjektion mit zu hohem Druck verursacht werden.¹⁶

Nach der BPA steht vor allem ein Reperfusionsschaden als bedeutende Komplikation im Vordergrund. Dieser lässt sich durch das Auftreten von Verschattungen im Röntgen Thorax diagnostizieren und kann mit produktivem Husten und Hypoxie einhergehen.¹⁶ An der Stelle des Gefäßzugangs können sich Probleme wie Nachblutungen, Wundheilungsstörungen und persistierenden Schmerzen entwickeln.¹⁶ Durch den Kontrastmittelgebrauch kann es zu einer Niereninsuffizienz kommen bzw. kann sich eine bereits bestehende Niereninsuffizienz verschlechtern. Langfristig jedoch zeigte sich eine Verbesserung der Nierenfunktion nach der BPA.⁷¹

Zusammenfassend ist die BPA eine vielversprechende neue Methode für inoperable CTEPH-Patienten mit erfolgsversprechenden Ergebnissen. Dabei sollte die Komplexität der Intervention mit ihren teils schwerwiegenden Komplikationen nicht unterschätzt werden. Zudem muss die Möglichkeit einer PEA vorher eindeutig ausgeschlossen sein.¹⁶ Es wird daher empfohlen, BPAs nur in spezialisierten Zentren mit bestehendem PEA-Programm durchzuführen.⁷

1.3 Chronisch thromboembolische Lungenerkrankung ohne pulmonale Hypertonie

Neben der Gruppe der Patienten mit CTEPH gibt es auch Patienten, welche sowohl ähnliche Symptome als auch vergleichbare Läsionen in den Pulmonalarterien aufweisen, bei denen aber in Ruhe keine pulmonale Hypertonie festgestellt werden kann. Im neuen ERS-Statement von 2021 wird für diese Erkrankung der neue Terminus CTEPD (chronic thromboembolic pulmonary disease) ohne PH eingeführt.⁷² Früher wurde diese Erkrankung als CTED (chronic thromboembolic disease) bezeichnet. Die Pathophysiologie ist bislang noch nicht ausreichend verstanden. Betroffene Patienten scheinen von denselben Therapien einschließlich lebenslanger Antikoagulation, PEA und BPA wie die CTEPH-Patienten zu profitieren. Aufgrund der überschaubaren Evidenz gibt es jedoch derzeit keine klaren Behandlungsempfehlungen. Es wird diskutiert, ob es sich um eine Vorstufe zur CTEPH handelt.^{46,72,73}

1.4 Lebensqualität

1.4.1 Konzept

Die WHO definiert Gesundheit als „Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens.“ Um dieses Wohlbefinden zu erfassen hat sich das Konzept der Lebensqualität (QoL) etabliert. Eine einheitliche Definition besteht bislang nicht. Meist beinhaltet sie sowohl Aspekte der vermeintlich objektiven Lebensbedingungen, die Wahrnehmung und Bewertungen dieser Lebensbedingungen durch die Individuen als auch das subjektive Wohlbefinden.⁷⁴

Zur Quantifizierung haben sich Fragebögen etabliert, die die Lebensqualität der Patienten messen sollen. Neben objektivierbaren klinischen Parametern scheinen sie eine sinnvolle Ergänzung zu sein.⁷⁵

Besonderes Interesse besteht darin, Aspekte, die durch Krankheit und ihre Behandlung beeinflusst werden können, zu erfassen. Dies hat zur Folge, dass für viele unterschiedliche Krankheiten jeweils eigene Fragebögen zur Erfassung der spezifischen Lebensqualität betroffener Patienten entwickelt wurden.⁷⁶

1.4.2 Lebensqualität bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie

Verglichen mit der Normalbevölkerung sind CTEPH-Patienten in ihrer Lebensqualität deutlich eingeschränkt.⁷⁷ Sowohl der Symptomkomplex als auch die Seltenheit der pulmonalen Hypertonie und daher mangelnde Kenntnis in der Bevölkerung führen zu psychischen sowie physischen Belastungen für die Patienten. Dies kann Einfluss auf die Beziehungen zu Familie und Freunden, die Arbeitsfähigkeit und die finanzielle Sicherheit haben.⁷⁸ Auch psychische Komorbiditäten wie Depressionen und Angsterkrankungen treten gehäuft auf.⁷⁹ Daher ist neben einer Verbesserung nicht direkt wahrnehmbarer Parameter (wie z.B. hämodynamischer Messwerte) eine Steigerung der Lebensqualität für die Patienten ein wichtiges Therapieziel.⁷⁷

Darüber hinaus korrelieren Messungen der Lebensqualität mit den typischerweise gemessenen Parametern wie der Hämodynamik, der WHO-Funktionsklasse und dem Überleben.^{80,81} Dies bietet den Vorteil, das Outcome der Patienten z.B. nach einer BPA weiterzuverfolgen, ohne dass sich die Patienten invasiven Untersuchungen unterziehen oder nochmals in die Klinik kommen müssen.

Verwendet wurden in vergangenen Studien generelle Messinstrumente für die Lebensqualität wie der EuroQoL-5D oder der SF-36. Problematisch ist hierbei jedoch, dass die einzelnen Items nicht spezifisch genug für PH-Patienten sind. Dies führt zu einer geringeren Sensitivität und kann Veränderungen im zeitlichen Verlauf der Erkrankung nicht genau erfassen.⁸² Im Jahr 2006 wurde zu diesem Zweck der CAMPHOR (Cambridge Pulmonary Hypertention Outcome Review) -Fragebogen erstellt und validiert. Dieser bezieht sich konkret auf Beschwerden und Belastungen, die für Patienten mit pulmonaler Hypertonie relevant sind. Als Nutzen zeigten McCabe et al. unter anderem, dass das Ergebnis des CAMPHOR-Fragebogen zum Diagnosezeitpunkt eine spätere klinische Verschlechterung der Patienten vorhersagen kann.⁸⁰

Insgesamt bietet der CAMPHOR-Fragebogen daher eine hervorragende Möglichkeit, Langzeitdaten von BPA Patienten zu erheben, die einfach zu messen, nicht invasiv, aber objektivierbar und klinisch relevant sind.

2 Fragestellung

In den Jahren 2014 bis 2019 wurden in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim 1119 BPAs bei 210 Patienten durchgeführt. Diese Arbeit verfolgt das Ziel, das Langzeit-Outcome dieser Patienten zu erfassen.

Konkret sollte die Frage beantwortet werden, ob die positiven Veränderungen, die im Sechs-Monats-Follow-up beobachtet werden konnten, auch über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren erhalten bleiben. Hierbei steht insbesondere die Erfassung der Lebensqualität im Vordergrund. Darüber hinaus sollten Einflussfaktoren untersucht werden, die auf ein besonders gutes oder schlechtes Behandlungsergebnis hindeuten bzw. dieses beeinflussen.

Zudem sollen diese Langzeitergebnisse mit denen des ersten internationalen CTEPH-Registers⁸³ verglichen werden.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

In die Studie wurden alle Patienten mit CTEPH und CTEPD ohne PH eingeschlossen, bei denen im Zeitraum März 2014 bis August 2019 mindestens eine BPA in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim durchgeführt wurde. Alle Patienten wurden vor der Behandlung in einer interdisziplinären CTEPH-Konferenz vorgestellt. Die Diagnosestellung erfolgte entsprechend den seinerzeit gültigen Leitlinien bzw. Empfehlungen^{7,15,16} anhand der Rechtsherzkatheteruntersuchung und der Bildgebung (Angio-CT sowie Pulmonalis-Angiographie) nach einer mindestens dreimonatigen Phase effektiver Antikoagulation. Die Indikation zur BPA wurde nach Feststellung von Inoperabilität und Nachweis von entsprechenden Zielgebieten (subsegmental gelegene pulmonalarterielle Läsionen) gestellt. Bei Patienten mit PH erfolgte eine mindestens dreimonatige gezielte medikamentöse Vorbehandlung.

Direkt vor der ersten Intervention sowie sechs Monate nach der letzten BPA erfolgte eine Evaluation mittels Anamnese, körperlicher Untersuchung, Erfassung der Lebensqualität mittels CAMPHOR-Fragebogen, Laboranalytik, Echokardiographie, Bodyplethysmographie/BGA, Sechs-Minuten-Gehtest, Spiroergometrie und Rechtsherzkatheter. Darüber hinaus wurden alle Patienten im Verlauf mehrfach telefonisch sowie schriftlich kontaktiert. Hierbei wurden die Lebensqualität mittels CAMPHOR-Fragebogen sowie die aktuelle PH-spezifische Medikation, der Sauerstoffbedarf und die WHO-Funktionsklasse abgefragt. Alle Daten wurden prospektiv erhoben und in einer passwortgeschützten Datenbank in pseudonymisierter Form erfasst.

3.1.1 Einschlusskriterien

Bei Einverständnis wurden alle Patienten, die aufgrund einer CTEPH bzw. CTEPD ohne PH mittels BPA behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit PH anderer Genese (wie z. B. bei angeborenen Pulmonalarterienstenosen) wurden nicht in die Datenauswertung einbezogen.

3.1.3 Einverständniserklärung

Die Patienten wurden vor Beginn der Studie ausführlich über den Ablauf und die Ziele aufgeklärt. (s. Anhang III)

3.1.4 Ethikvotum

Das Ethikvotum der Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen mit dem AZ 43/14 vom 31. Juli 2014 (s. Anhang I) genehmigt die vorliegende Arbeit. Ein ergänzender Antrag ist nach Rücksprache mit der Ethikkommission nicht notwendig.

3.2 Durchführung der BPA

Nach multidisziplinärer Indikationsstellung und ausführlicher Aufklärung erfolgte die BPA als „staged procedure“. Die Schwere der PH wie auch die Nierenfunktion waren dabei maßgeblich für die Anzahl der in der jeweiligen Intervention behandelten Lungensegmente. Die Prozedur erfolgte am wachen Patienten bei milder Sedierung. Nach Applikation von Lokalanästhetika wurde ein venöser Zugang (meist Vena femoralis, seltener Vena jugularis) etabliert, über den eine 6-French Schleuse eingebracht wurde. Hierüber erfolgte die drahtgeführte Passage der rechtsseitigen Herzhöhlen mit einem 5-French Pigtail-Katheter bis in die zentrale Lungenarterie der zu behandelnden Seite. Über einen langen arteriellen Draht wurde dann ein entsprechend der Zielläsion ausgewählter Führungskatheter eingebracht, um damit die Zielsegmentarterie zu sondieren. Die eigentliche Läsion wurde anschließend mit einem Führungsdraht passiert und hierüber ein Ballon (zumeist 2-4 mm Durchmesser) vorgebracht, um die Stenose zu dilatieren. Das Ergebnis wurde mittels selektiver Angiographie, selten auch mittels optischer Kohärenztomographie dokumentiert.⁶⁴ Dargestellt wird die Prozedur in den Abbildungen 3.1 und 3.2.⁶⁴ Bei komplikationslosem Verlauf wurden die Patienten anschließend für zwei Tage auf der Normalstation nachbeobachtet.

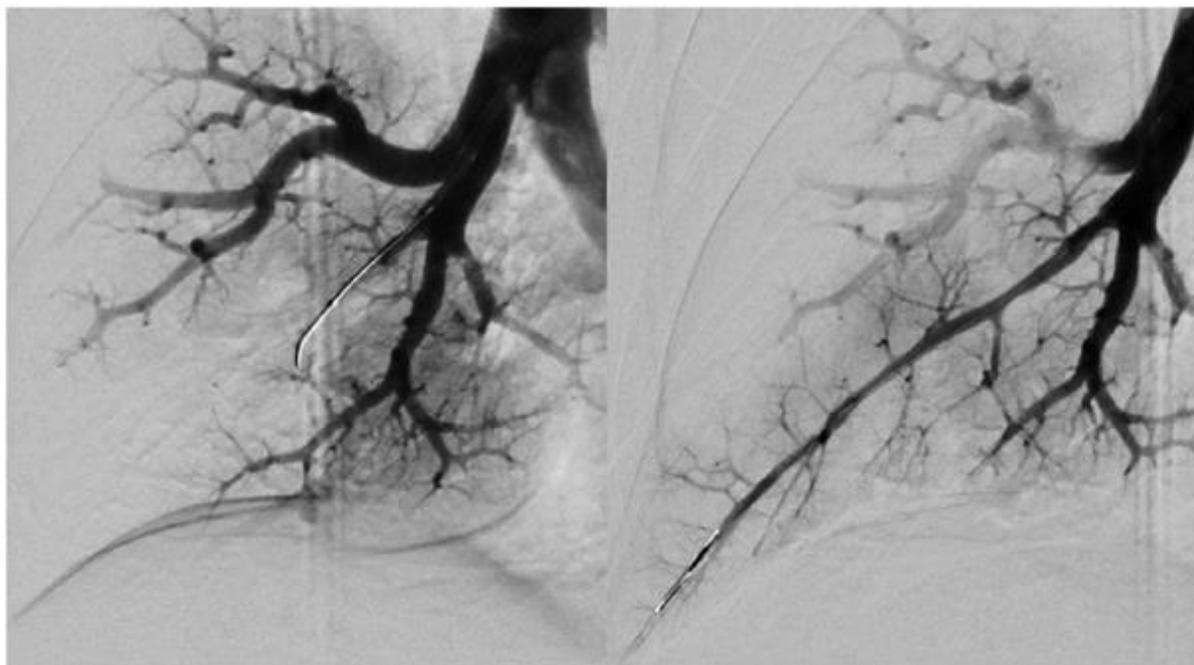


Abbildung 3.1 BPA Segment 8 rechts

links: Selektive Angiographie mit Darstellung eines Verschlusses der Hauptsubsegmentarterie

rechts: Darstellung nach BPA mit antegradem Fluss und wiederhergestellter Parenchymperfusion (Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim)

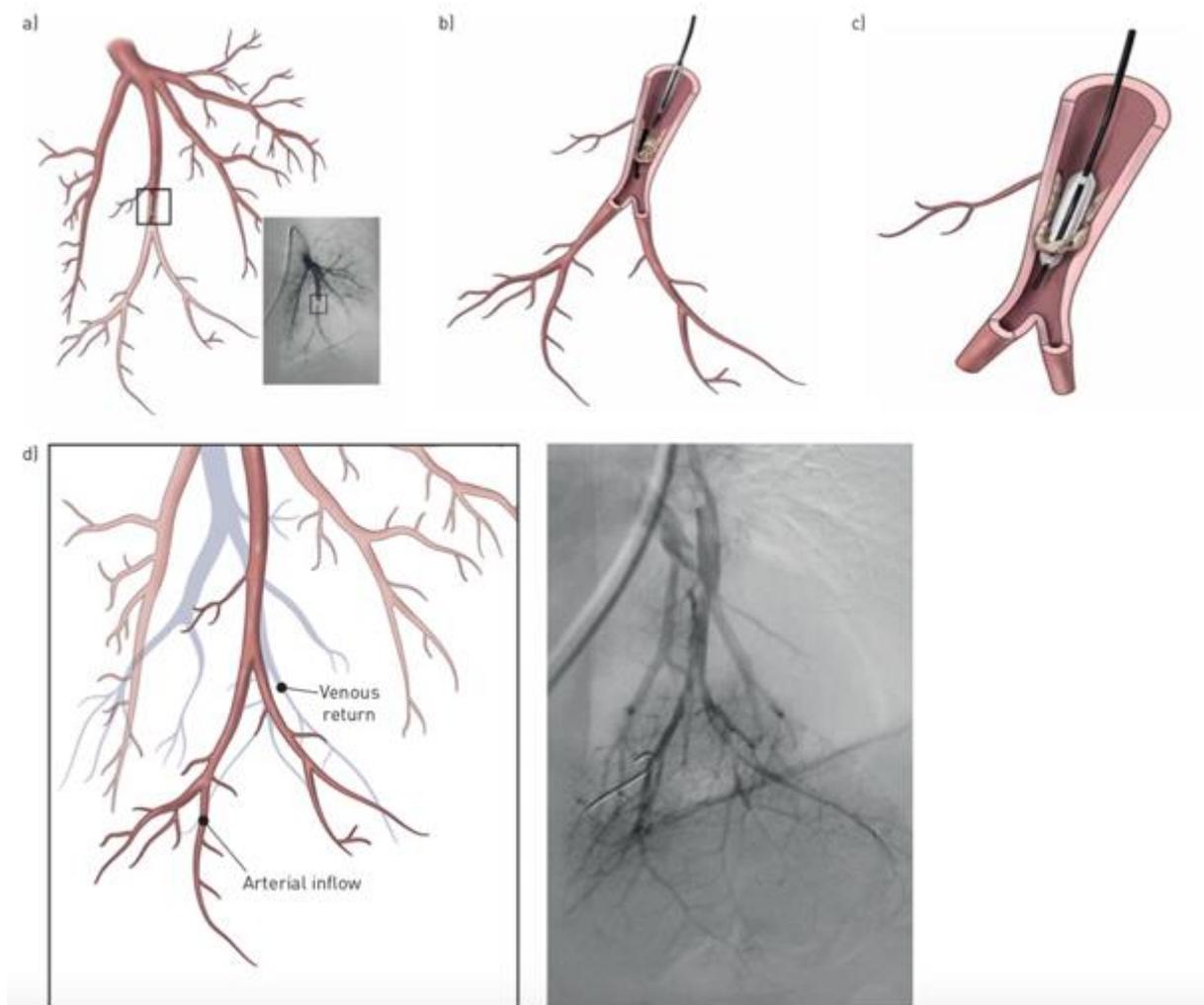


Abbildung 3.2 Schematische Darstellung der BPA⁶⁴

a) Stenose in einer Subsegmentarterie Segment 10 links, b) Einführung des Führungsdrahtes, c) Vorschieben des Drahts durch die Stenose und Entfaltung des Ballons, d) anschließende Angiographie mit Darstellung der verbesserten Perfusion und eines raschen venösen Rückflusses

3.3 Messparameter

3.3.1 Baseline

Folgende Daten wurden zum Zeitpunkt der ersten Intervention erfasst und werden in dieser Studie berücksichtigt:

- Epidemiologische Parameter
 - Alter (Jahre)
 - Geschlecht
 - Größe
 - Gewicht
- Medikation

- Antikoagulation
- PH-spezifische Medikation: Riociguat, PDE-5-Inhibitor, Endothelin-Rezeptor-Antagonist, inhalatives Iloprost, Selexipag
- Sauerstofftherapie
- WHO-Funktionsklasse
- Laborparameter
 - BGA: pO₂, pCO₂, SaO₂
 - GFR, Kreatinin, Harnstoff
 - NT-proBNP
- Vorerkrankungen
 - venöse Thromboembolie
 - chronische Nierenerkrankung
 - Diabetes mellitus
 - Koronare Herzerkrankung
 - Vorhofflimmern
 - arterielle Hypertonie
 - Malignom
 - intravaskuläre Devices
 - Z.n. Splenektomie
- Sechs-Minuten-Gehstrecke (6MWD), Sechs-Minuten-Gehstrecke Borg Maximum
- Echokardiographie
 - linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)
 - rechtsventrikuläre Funktion: TAPSE
- Bodyplethysmographie
 - Diffusionskapazität (DLCO SB)
 - relative Diffusionskapazität (DLCO SB %)
- Spiroergometrie
 - maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max/kgKG)
 - maximale Leistung in Watt (W_{max})
- Rechtsherzkatheter
 - rechtsatrialer Druck (RAP)
 - systolischer Pulmonalarteriendruck (sPAP)
 - diastolischer Pulmonalarteriendruck (dPAP)
 - mittlerer Pulmonalarteriendruck (mPAP)

- pulmonalerterieller Wedge-Druck (PAWP)
- Cardiac Output (CO)
- Cardiac Index (CI)
- Lungengefäßwiderstand (PVR)
- CAMPHOR-Fragebogen: Symptome, Aktivität, Lebensqualität, Funktionsklasse

3.3.2 Sechs-Monats-Follow-up (6-MFU)

Sechs Monate nach der letzten BPA wurden wiederum alle beschriebenen Parameter erfasst, außer Vorerkrankungen sowie die epidemiologischen Parameter.

3.3.3 Telefonische, postalische Abfragen

Bei den weiteren Abfragen wurden jeweils folgende Parameter erhoben:

- Überleben
- WHO-Funktionsklasse
- Medikation
 - Antikoagulation
 - PH-spezifische Medikation: Riociguat, PDE-5-Inhibitor, Endothelin-Rezeptor-Antagonist, inhalatives Iloprost, Selexipag
 - Sauerstofftherapie
- CAMPHOR-Fragebogen: Symptome, Aktivität, Lebensqualität und Funktionsklasse

3.4 Erhebung der einzelnen Parameter

3.4.1 Sechs-Minuten-Gehtest (6-MGT)

Bei diesem Test sollten die Patienten innerhalb von 6 Minuten eine möglichst weite Strecke gehend zurücklegen. Die Patienten konnten dabei ihr persönliches Tempo frei wählen und durften während des Tests Pausen einlegen. Gehhilfen und tragbare Sauerstoffgeräte konnten verwendet werden. Die zurückgelegte Strecke wurde gemessen und die Patienten nach der Schwere der empfundenen Atemnot anhand der Borg-Dyspnoe-Skala befragt. Während des Gehtests wurde der Puls sowie die Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymeter bestimmt. Abbruchkriterien waren Erschöpfung, Angina pectoris, schwere Dyspnoe, Schwindel und Kaltschweißigkeit. Bei Abbruch wurde die Gehstrecke bis zu diesem Zeitpunkt in der Auswertung verwendet.⁸⁴

3.4.2 Echokardiographie

Für die Echokardiographie wurde das Gerät EPIQ CVx von Phillips verwendet.

Das Akronym TAPSE steht für Tricuspidal Anular Plane Systolic Excursion und gibt die systolische Bewegung des Trikuspidalklappenrings in Richtung der Herzspitze an.²⁶ Sie ist ein Maß für die Funktion des rechten Ventrikels und wird im apikalen Vierkammerblick mittels M-Mode bestimmt. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde durch die 2-D-Planimetrie mit der Scheibchensummationsmethode nach Simpson gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit PH die TAPSE mit dem PVR korreliert.²⁷

3.4.3 Bodyplethysmographie

Der bei der Bodyplethysmographie bestimmte Transferfaktor (DLCO) gibt an, wie viel Kohlenmonoxid vom Alveolarraum durch die alveolo-kapilläre Membran in das Blut diffundiert. Dieser Wert ist bei CTEPH-Patienten aufgrund des Perfusions-Ventilations-Missverhältnisses und des entsprechend vergrößerten Totraums typischerweise vermindert.

Die DLCO wurde mittels Single-breath-Methode bestimmt. Dazu atmete der Patient ein Gasgemisch ein, das zu 0,3% aus Kohlenmonoxid (CO) und zu 10% aus Helium bestand. Danach hielt er für 10 Sekunden die Luft an. Die Ausatemluft wurde (nach Verwerfung der ersten 750ml) hinsichtlich der CO- und Heliumkonzentration analysiert und daraus wurde der Transferfaktor DLCO SB errechnet. Die relative Diffusionskapazität (DLCO SB %) bezieht sich auf den prozentualen Anteil des DLCO SB vom altersspezifischen Normwert.

3.4.4 Spiroergometrie

Neben der diagnostischen Bedeutung zur Detektion einer CTEPH nimmt die Spiroergometrie auch in Bezug auf die Prognose und zur Beurteilung des Therapieerfolgs eine entscheidende Rolle ein. Dazu wurden sowohl zum Baseline-Zeitpunkt als auch im 6-Monats-Follow-Up unter anderem die maximale Leistung (W_{\max}) und die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_{2\max}/\text{kgKG}$) gemessen. Diese repräsentiert am zuverlässigsten die individuelle maximale Leistungsfähigkeit und ist bei CTEPH-Patienten oft deutlich reduziert.²⁸

Es soll untersucht werden, ob die Messwerte für W_{\max} und für die $VO_{2\max}/\text{kgKG}$ mit dem Aktivitätsindex des CAMPHOR-Bogens korrelieren und inwiefern diese die Lebensqualität der Patienten beeinflussen.

3.4.5 Rechtsherzkatheter

Nach örtlicher Betäubung wurde über einen zentralen (V. jugularis) oder peripheren Venenzugang (V. femoralis) ein Swan-Ganz-Katheter eingeführt. Dieser wurde über das rechte Atrium und den rechten Ventrikel in die Pulmonalarterien eingeschwenkt. Dabei wurden die jeweiligen Druckwerte (rechtsatrialer Druck (RAP), systolischer Pulmonalarteriendruck (sPAP), diastolischer Pulmonalarteriendruck (dPAP)) gemessen. Zudem wurde der Katheter in die Wedge-Position vorgeschoben und es wurde der pulmonalarterielle Okklusionsdruck (PAWP) gemessen.

Das Herzminutenvolumen (Cardiac Output, CO) wurde mithilfe der Thermodilutionsmethode bestimmt.

Der Lungengefäßwiderstand (PVR) wurde anhand des mPAP, des CO und des PAWP berechnet:

$$PVR = \frac{mPAP - PAWP}{CO} \times 80$$

3.4.6 CAMPHOR-Fragebogen

Im Jahr 2006 wurde der CAMPHOR-Fragebogen in Großbritannien erstellt und validiert. Dazu wurde eine mehrstufige Studie bezüglich geeigneter Items durchgeführt und konkret auf Beschwerden und Belastungen, die für Patienten mit PH relevant sind, angepasst.⁸² Im Jahr 2012 wurde der Fragebogen auf Deutsch übersetzt, für deutschsprachige Länder validiert und für die klinische Anwendung für Patienten mit präkapillärer PH empfohlen.⁸⁵

Der Fragebogen besteht aus einem Teil zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einem Teil zur generellen Lebensqualität. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist weiter unterteilt in die Abschnitte Symptome (Verlust oder Beeinträchtigung der psychologischen, physiologischen oder anatomischen Strukturen oder Funktionen) und Aktivität (Fehlen oder Einschränkungen von Aktivitäten, die für einen gesunden Menschen normal wären). Diese zwei Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welche Konsequenzen der Erkrankung sind, sind Haupteinflussfaktoren auf die generelle Lebensqualität.⁸⁶

Der CAMPHOR-Fragebogen beinhaltet:

- 25 Items bezüglich der PH-spezifischen Symptome mit den Ausprägungen "trifft zu" / "trifft nicht zu". Es kann ein maximaler Score von 25 erreicht werden. Je höher der Score, desto symptomatischer ist der Patient. Diese Items sind in drei Unterkategorien eingeteilt:

- 10 Items zur Energie
- 8 Items zur Atemnot
- 7 Items zur Stimmung
- 15 Items bezüglich der Aktivität mit den Ausprägungen "selbständig ohne Probleme durchführbar", "selbständig mit Problemen durchführbar" und "nicht selbständig durchführbar". Es können insgesamt 30 Punkte erreicht werden. Je mehr Punkte erreicht werden, desto stärker ist die Beeinträchtigung der Aktivität.⁸⁷
- 25 Items zur Erfassung der Lebensqualität mit den Ausprägungen "trifft zu"/ trifft nicht zu". Es können maximal 25 Punkte erreicht werden, ein hoher Score bedeutet eine schlechte Lebensqualität.

Als minimale klinisch relevante Differenz (MCID) der Punkte bei den einzelnen Camphor-Domänen wurden bei den Symptomen -4 Punkte, bei der Aktivität -4 Punkte und bei der Lebensqualität -3 Punkte identifiziert.⁸⁷

Zusätzlich zu diesen CAMPHOR-Elementen wurden bei den postalischen Abfragen die WHO-Funktionsklasse ("Leiden Sie unter Luftnot?" Mit den Antwortmöglichkeiten "in Ruhe" (entsprechend WHO IV), "bei schwerer Belastung" (entsprechend WHO III), "bei leichter Belastung" (entsprechend WHO II) und "nein" (WHO I)) sowie eine CAMPHOR-spezifische Funktionsklasse erhoben.

3.5 Vergleich mit historischer Vergleichsgruppe

Für den Vergleich unserer mittels BPA behandelten CTEPH-Patienten wurde eine historische Vergleichsgruppe herangezogen, welche keine Intervention erhalten hatte.

Die Daten dieser Vergleichsgruppe stammen aus einem internationalen prospektiv erhobenen Register von CTEPH-Patienten.⁸³ Eingeschlossen wurden 679 Patienten aus 27 europäischen und kanadischen Zentren, bei denen zwischen Februar 2007 und Januar 2009 eine CTEPH neu diagnostiziert wurde. Diese Patienten wurden für ca. drei Jahre bis maximal fünf Jahre nachbeobachtet. Etwa zwei Drittel dieser Patienten wurden pulmonalisendarterektomiert. Bei insgesamt 275 Patienten wurde keine PEA durchgeführt. Davon lehnten 38 Patienten die Operation ab und 237 Patienten (historische Vergleichsgruppe) wurden als inoperabel eingestuft. Keiner dieser Patienten wurde in der Beobachtungszeit interventionell behandelt.

3.6 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung und die graphische Darstellung wurden Excel und die Statistiksoftware R verwendet.

Als Lage- und Streuparameter wurde bei metrischen normalverteilten Variablen der Mittelwert \pm Standardabweichung (SD), bei nichtnormalverteilten Daten der Median und Interquartilsabstand (IQR) berechnet. Für nominal- und ordinalskalierte Merkmale ist die absolute und relative Häufigkeit angegeben.

Zum Vergleich zwischen unterschiedlichen Gruppen (CTEPH vs. CTEPD ohne PH und BPA-Patienten vs. historische Kontrollgruppe) wurden die p-Werte intervallskalierter Daten mittels Wilcoxon-Test für ungepaarte Stichproben (Mann-Whitney-U-Test) und ordinal- bzw. nominal skalierte Merkmale mittels Chi-Quadrat- bzw. wenn erforderlich Fischer-Test berechnet.

Für den Vergleich der CTEPH-Patienten zwischen Baseline-Zeitpunkt und 6-Monats-Follow-up wurden die p-Werte für intervallskalierte Variablen mittels Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben berechnet, für nominal- und ordinalskalierte Merkmale wurde der Chi-Quadrat bzw. wenn erforderlich der Fischer-Test verwendet. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von $< 0,05$ angesehen. Die Analyse galt als explorativ und daher wurde hier keine Korrigierung der p-Werte für multiples Testen vorgenommen.

Zur Überlebenszeitanalyse wurde eine Kaplan-Meier-Schätzfunktion erstellt und die Überlebenszeiten unserer Interventionsgruppe und der historischen Vergleichsgruppe ohne BPA mittels Logrank-Test verglichen. Zwecks Analyse von Prädiktoren für das Überleben nach BPA wurden Hazard Ratios unserer CTEPH-Patienten mithilfe des Proportional-Hazard-Modell von Cox (Hedderich, S. 924)⁸⁸ berechnet.

Der Vergleich der WHO-Funktionsklassen sowie der einzelnen CAMPHOR-Parameter Symptome, Aktivität und Lebensqualität zu den einzelnen Beobachtungszeitpunkten der Abfragen erfolgte jeweils mittels Fischer bzw. Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben für jede Zeitpunktkombination. Die p-Werte wurden entsprechend der Methode nach Holm adjustiert.

Für die bivariate Analyse des Zusammenhangs der CAMPHOR-Scores mit klinischen, Funktions- und Laborparametern wurde die Spearman-Rang-Korrelation berechnet (zwischen quantitativen Variablen) bzw. eine punktbiseriale Korrelation (zwischen quantitativen und binär nominalen Variablen). Zur Identifikation möglicher Prädiktoren für die CAMPHOR-Scores wurde eine multiple lineare Regression mit den signifikant korrelierenden Variablen aus der bivariablen Analyse durchgeführt (Hedderich, S. 824)⁸⁸. Zur weiteren Eingrenzung der

Variablenauswahl wurde eine Rückwärts-Elimination nach Hedderich, S. 837 durchgeführt. Für nominalskalierte Einflussgrößen erfolgte eine Dummy-Codierung der Variablen (Hedderich, S. 839).⁸⁸

4 Ergebnisse

4.1 Ablauf der Studie

Von März 2014 bis August 2019 wurde bei insgesamt 210 Patienten mindestens eine BPA in der Kerckhoff-Klinik durchgeführt. Davon bestand bei 197 Patienten eine CTEPH und bei 13 Patienten eine CTEPD ohne PH.

Die Daten zu den durchgeführten BPAs sind in Tabelle 4.1 zusammengefasst. Dabei wurden im Mittel 5,3 BPAs mit insgesamt 11 ($\pm 3,3$) behandelten Segmenten pro Patient durchgeführt.

Tabelle 4.1 Angaben zu den BPAs aller behandelten CTEPD-Patienten

	Anzahl
BPAs gesamt	1119
behandelte Segmente gesamt	2305
	Mittelwert (\pm SD)
BPAs pro Patient	5,3 (\pm 1,4)
behandelte Segmente pro Patient	11 (\pm 3,3)
	Median (IQR)
Zeitraum Erstdiagnose bis erste BPA [Wochen]	28,6 (16 - 73)
Zeitraum BPA 1 bis letzte BPA [Wochen]	37,4 (29 - 50)

Von 163 Patienten lag eine Verlaufskontrolle mit invasiver Hämodynamikmessung ca. sechs Monate (Median 6,4 Monate) nach der letzten Intervention vor. 4 Patienten verstarben vor diesem Zeitpunkt.

Im weiteren Verlauf wurden die Patienten an bis zu drei Follow-up Zeitpunkten, im Median nach 22 Monaten, 41 Monaten und 58 Monaten nach der letzten BPA kontaktiert. Insgesamt wurde die erste Abfrage von 126 Patienten, die erste und zweite Abfrage von 92 Patienten und alle drei Abfragen von 38 Patienten beantwortet. Der zeitliche Ablauf ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt. Zudem lagen von 130 Patienten Überlebensdaten ein Jahr, von 115 Patienten zwei Jahre, von 83 Patienten drei Jahre, von 54 Patienten vier Jahre und von 18 Patienten fünf Jahre nach der letzten BPA vor.

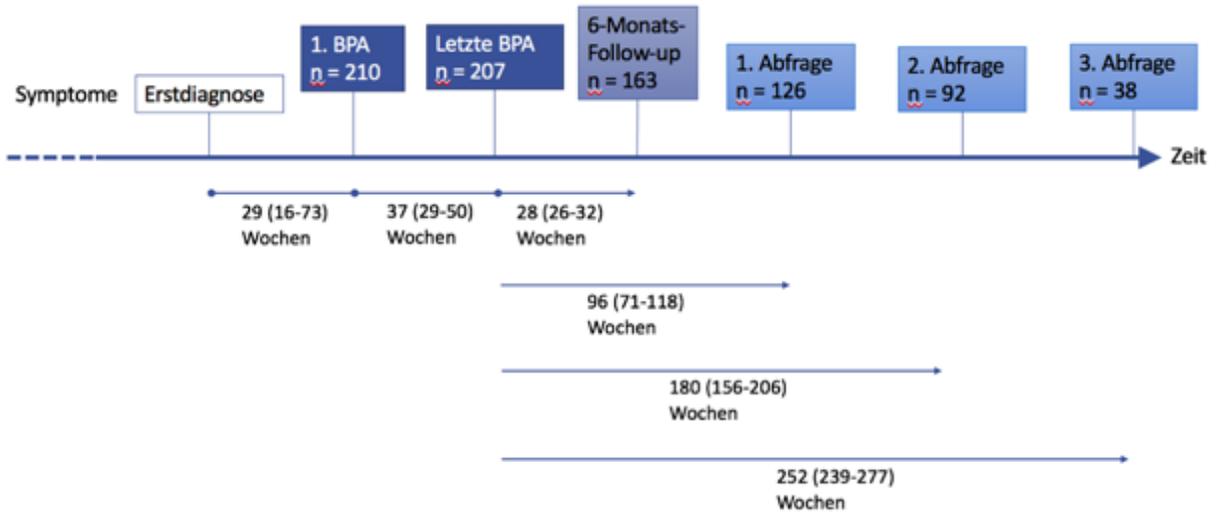


Abbildung 4.1 Ablauf der Studie (schematisch), Angabe des Zeitraums in Wochen als Median (IQR)

4.2 Epidemiologische und klinische Daten

Zunächst werden die epidemiologischen und klinischen Daten der eingeschlossenen Patienten dargestellt (siehe Tabelle 4.2 und 4.3). Das durchschnittliche Alter der CTEPH-Patienten betrug zum Baseline-Zeitpunkt 63 Jahre mit einem IQR von 52 bis 72 Jahren. Der jüngste Patient war 15, der älteste 82 Jahre alt. Die CTEPD ohne PH-Patienten waren etwas jünger (55 [48 – 67] Jahre; $p = 0,23$). Insgesamt ist die Altersverteilung der CTEPH-Patienten deutlich linksschief (siehe Abbildung 4.2).

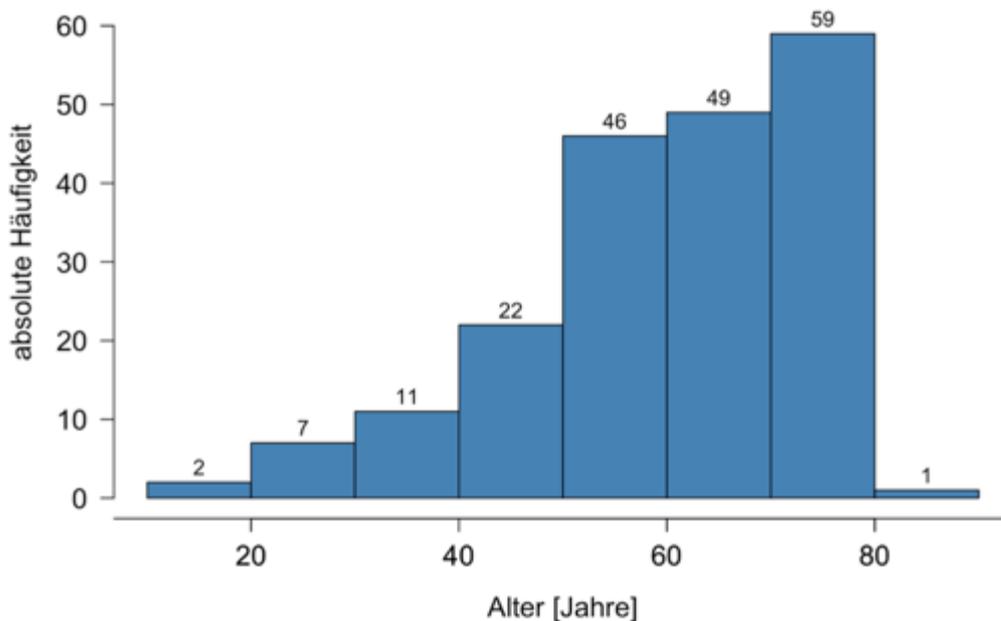


Abbildung 4.2 Altersverteilung der CTEPH-Patienten zum Baseline-Zeitpunkt

In der CTEPH-Gruppe gab es ein ausgeglichenes Geschlechterverhältnis von 52 % weiblichen und 48 % männlichen Patienten. Bei CTEPD ohne PH-Patienten überwog das weibliche Geschlecht (85 %). Die Patienten in beiden Gruppen waren im Durchschnitt mit einem BMI von 26 leicht präadipös.

17 der mittels BPA behandelten CTEPH-Patienten hatten zur Therapie der PH bereits eine PEA erhalten. Keiner der CTEPD ohne PH-Patienten wurde vor der BPA pulmonalis-endarterektomiert.

Anhand der klinischen Beschwerden wurde die WHO-Funktionsklasse erhoben. Die meisten Patienten litten bereits in Ruhe (WHO-FC IV) oder bei geringer Anstrengung (WHO-FC III) unter Luftnot. Patienten mit PH waren dabei insgesamt in einer höheren Funktionsklasse (Tabelle 4.3).

Tabelle 4.2 Patientencharakteristika zum Baseline-Zeitpunkt, Angabe der Werte in Anzahl (relative Häufigkeit) oder Median (IQR)

	CTEPH	CTEPD ohne PH	p-Wert
n	197 (94 %)	13 (6 %)	
Alter [Jahre]	63 (52 - 72)	55 (48 - 67)	0,228
weiblich	103 (52 %)	11 (85 %)	0,040
männlich	94 (48 %)	2 (15 %)	0,040
BMI [kg/m ²]	26 (23 - 28)	26 (24 - 29)	0,485
Z. n. PEA	17 (9 %)	0 (0 %)	0,606
Langzeitsauerstoffbedarf	45 (26 %)	0 (0 %)	0,022
WHO FC			0,034
I	0 (0 %)	0 (0)	
II	9 (5 %)	2 (15 %)	
III	142 (72 %)	11 (85 %)	
IV	46 (23 %)	0 (0 %)	

Bei 139 CTEPH- und 9 CTEPD ohne PH-Patienten konnte in der Vorgeschichte eine tiefe Venenthrombose nachgewiesen werden. Dies entspricht einer Häufigkeit von ca. 70 %. Weitere Vorerkrankungen der eingeschlossenen Patienten mit Angabe der Häufigkeiten sind in Tabelle 4.4 aufgeführt. Anhand der GFR wurden die Patienten in die fünf Stadien der chronischen Niereninsuffizienz eingeteilt, wobei Stadium 1 und 2 nur bei bestehendem Nierenschaden einen

Krankheitswert besitzen. Die meisten Patienten waren zum Baseline-Zeitpunkt diesen niedrigen Stadien zuzuordnen.

Alle Patienten erhielten eine Antikoagulation mit einem Vitamin K-Antagonisten (Phenprocoumon oder Warfarin) oder einem NOAK (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban oder Dabigatran) sowie in einem Fall mit dem niedermolekularen Heparin Tinzaparin.

Tabelle 4.3 Vorerkrankungen der CTEPD-Patienten getrennt nach CTEPH und CTEPD ohne PH, Angabe der Werte in Anzahl (relative Häufigkeit)

	CTEPH		CTEPD ohne PH	
	n	Anzahl (rel. Häufigkeit)	n	Anzahl (rel. Häufigkeit)
Z. n. tiefer Venenthrombose	197	139 (71 %)	13	9 (69 %)
Diabetes	188	15 (8 %)	13	0 (0 %)
KHK	190	35 (18 %)	13	1 (8 %)
Vorhofflimmern	188	12 (6 %)	13	0 (0 %)
arterielle Hypertonie	188	91 (48 %)	13	2 (15 %)
Malignom	179	25 (14 %)	11	2 (18 %)
Z. n. Splenektomie	177	18 (10 %)	10	0 (0 %)
intravaskuläre Devices	181	20 (11 %)	10	1 (10 %)

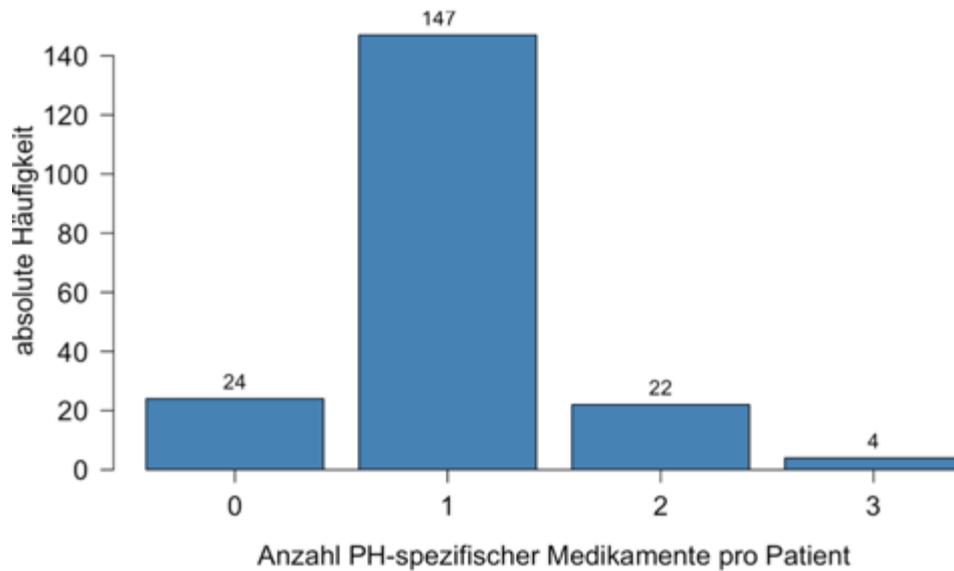
chronische Nierenerkrankung

Stadium	GFR [ml/min/1,73m ²]	n = 195	rel. Häufigkeit	n = 13	rel. Häufigkeit
1	≥ 90	73	37,4 %	8	61,5 %
2	60 – 89	85	43,6 %	4	30,8 %
3a	45 – 59	31	15,9 %	1	7,7 %
3b	30 – 44	5	2,6 %	0	0 %
4	15 – 29	1	0,5 %	0	0 %

Als PH-gezielte medikamentöse Therapie erhielten 78 % der CTEPH-Patienten den sGC-Stimulator Riociguat, 9 % einen PDE-5-Inhibitor (Sildenafil oder Tadalafil) und 13 % einen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Bosentan oder Ambrisentan) (Tabelle 4.5). 26 Patienten erhielten eine Kombinationstherapie mit mindestens zwei Präparaten (Abbildung 4.3). Von den CTEPD ohne PH Patienten wurde kein Patient medikamentös behandelt.

Tabelle 4.4 PH-spezifische medikamentöse Therapie und Antikoagulation der CTEPH-Patienten

Medikation	Anzahl n = 197	relative Häufigkeit
Antikoagulation	197	100 %
sGC-Stimulator	153	78 %
PDE-5-Inhibitor	18	9 %
Endothelin-Rez. Antagonist	26	13 %
IP-Rezeptor-Agonist	2	1 %
inhal. Prostazyklin-Analogen	3	1,5 %
orales Prostazyklin-Analogen	1	0,5 %

**Abbildung 4.3 Anzahl PH-spezifischer Medikamente der CTEPH-Patienten**

4.3 Patienten mit CTEPH: Vergleich Baseline – Sechs-Monats-Follow-up

4.3.1 WHO-FC, 6-MWD

Als wichtigste klinische Parameter wurden die WHO-FC und die 6-MWD mit anschließender Bestimmung der empfundenen Atemnot anhand der Borg-Dyspnoe-Skala bestimmt.

Durch die BPA war die WHO-FC im Sechs-Monats-Follow-up (6-MFU) im Mittel und Median um mindestens eine Stufe besser als zum Baseline-Zeitpunkt ($p < 0,0001$) (siehe Abbildung 4.4).

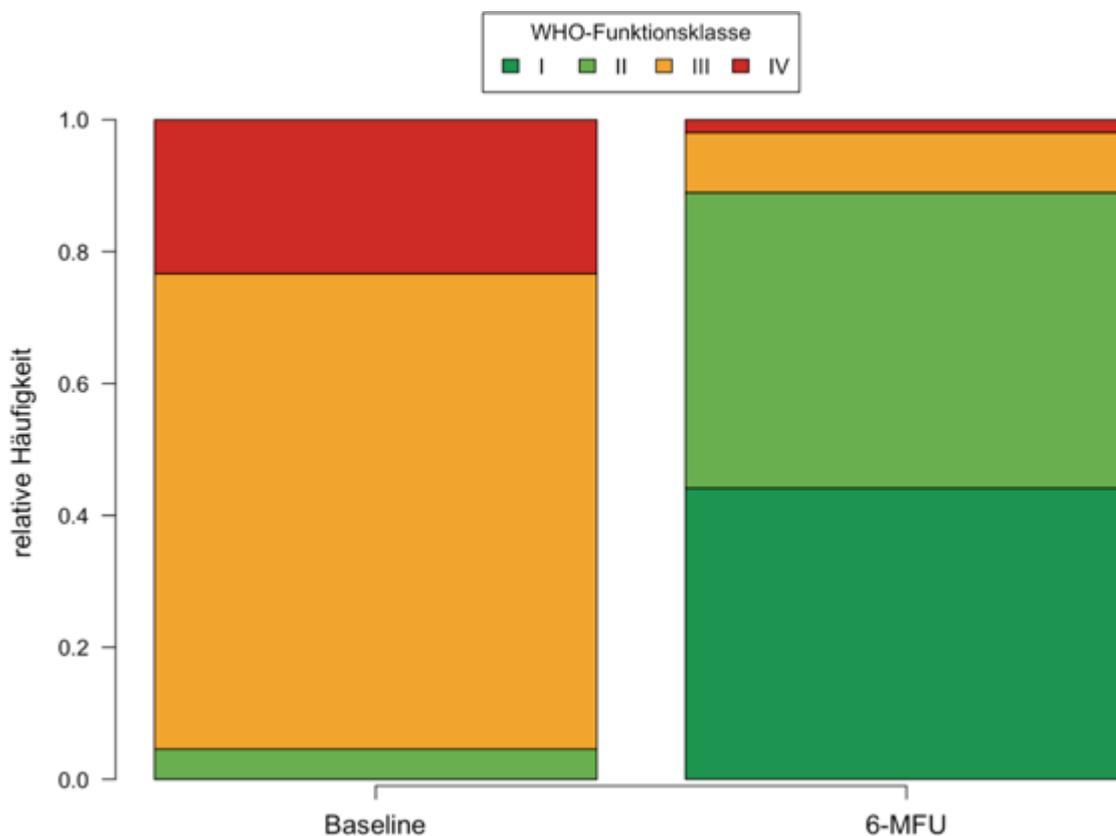


Abbildung 4.4 WHO-FCs der CTEPH-Patienten bei Baseline und 6-MFU

Die 6-MWD betrug zum Baseline-Zeitpunkt im Mittel 394 m ($n = 148$) und zum Follow-up-Zeitpunkt 440 m ($n = 105$). Der paarweise Vergleich zwischen Baseline und Follow-up ($n = 99$) zeigte einen Anstieg um 36 m (Konfidenzintervall [24 m – 49 m]) ($p < 0,0001$). Die subjektive Atemnot, welche anhand der Borg-Dyspnoe-Skala erfasst wurde, reduzierte sich ebenfalls hoch signifikant ($p < 0,0001$, $n = 88$) (siehe Abbildung 4.5).

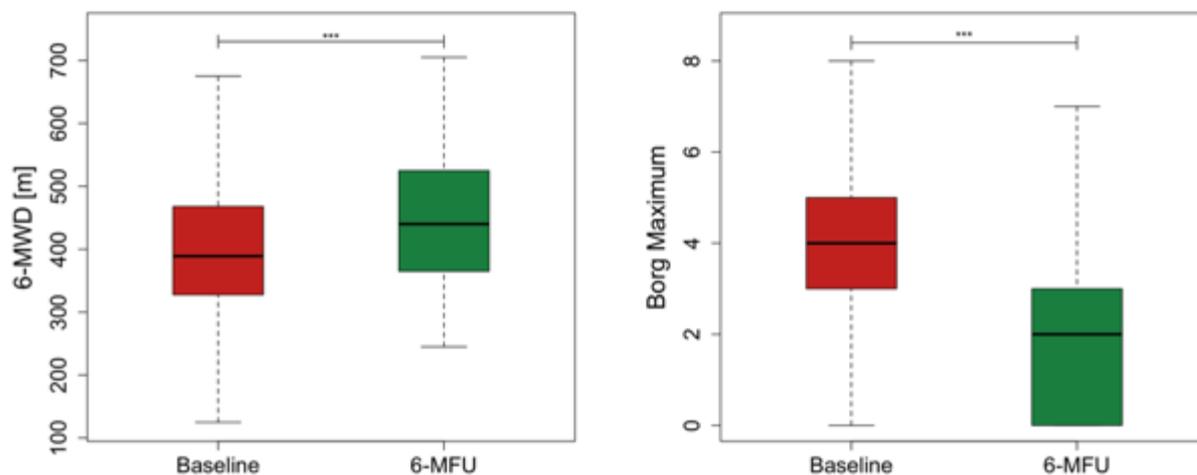


Abbildung 4.5 Veränderung der 6-MWD und des Borg-Dyspnoe-Index bei Baseline und 6-MFU
*** $p < 0,001$

4.3.2 Funktionsdiagnostik

In Tabelle 4.6 sind weitere Parameter zur Herz-Kreislauf- und Lungenfunktion zusammengefasst. Baseline- und Follow-up-Werte sind einander gegenübergestellt.

Die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit gemessen an den spiroergometrischen Parametern maximale Sauerstoffaufnahme und maximal erreichte Leistung verbesserte sich hoch signifikant.

Tabelle 4.5 Parameter der Funktionsdiagnostik der CTEPH-Patienten, Angabe der Werte als Median (IQR)

	n	Baseline	n	6-MFU	p-Wert
Bodyplethysmographie					
DLCO SB absolut [mmol/min/kPa]	167	4,9 (3,9 - 6,2)	143	4,8 (4 - 6,2)	0,305
DLCO SB relativ [%]	167	56 (49,5 - 68,5)	144	58 (49,8 - 69)	0,606
Spiroergometrie					
VO ₂ max in [mL/min/kg]	124	11,8 (9,6 - 14,4)	109	14,5 (11,5 - 16,8)	0,001
W _{max} [Watt]	122	60 (50 - 80)	108	80 (60 - 110)	< 0,0001
Echokardiographie					
TAPSE [mm]	172	19 (15 - 22)	112	21 (18 - 24)	0,001

4.3.3 Pulmonale Hämodynamik

Der Vergleich der einzelnen Parameter ist in Tabelle 4.7 zusammengefasst und in Abbildung 4.6 grafisch dargestellt. Der pulmonalarterielle Mitteldruck reduzierte sich von 40,4 ($\pm 10,2$) mmHg auf 31 ($\pm 10,5$) mmHg ($p < 0,0001$). Dabei verringerte sich der systolische Druck (von $69,2 \pm 19$ mmHg auf $50,2 \pm 19$ mmHg) im Mittel stärker als der diastolische Druck (von 22 ± 7 mmHg auf $15,4 \pm 7$ mmHg).

Besonders der pulmonal vaskuläre Widerstand (PVR) konnte durch die BPA um ca. 40% gesenkt werden.

Die Veränderung des Herzzeitvolumens (CO), beziehungsweise des auf die Körperoberfläche normierten Werts (CI), war im 6-MFU mäßig aber statistisch signifikant verbessert.

Tabelle 4.6 Hämodynamische Parameter der CTEPH-Patienten, Angabe der Werte in Mittelwert (M) \pm Standardabweichung (SD)

	n	Baseline	n	6-MFU	p-Wert
RAP [mmHg]	182	7,3 \pm 3,9	146	5,4 \pm 2,6	< 0,0001
sPAP [mmHg]	186	69,5 \pm 19,1	146	52,5 \pm 19	< 0,0001
dPAP [mmHg]	185	22,2 \pm 7,1	143	16,1 \pm 6,9	< 0,0001
mPAP [mmHg]	189	40,4 \pm 10,2	152	31 \pm 10,5	< 0,0001
PAWP [mmHg]	183	9,8 \pm 3,2	152	9,3 \pm 2,6	0,389
CO [L/min]	183	4,9 \pm 1,3	145	5,3 \pm 1,3	0,001
CI [L/min/m ²]	186	2,6 \pm 0,6	152	2,8 \pm 0,6	0,003
PVR [dyn*s*cm ⁻⁵]	182	541,8 \pm 238,3	152	348,8 \pm 171,7	< 0,0001

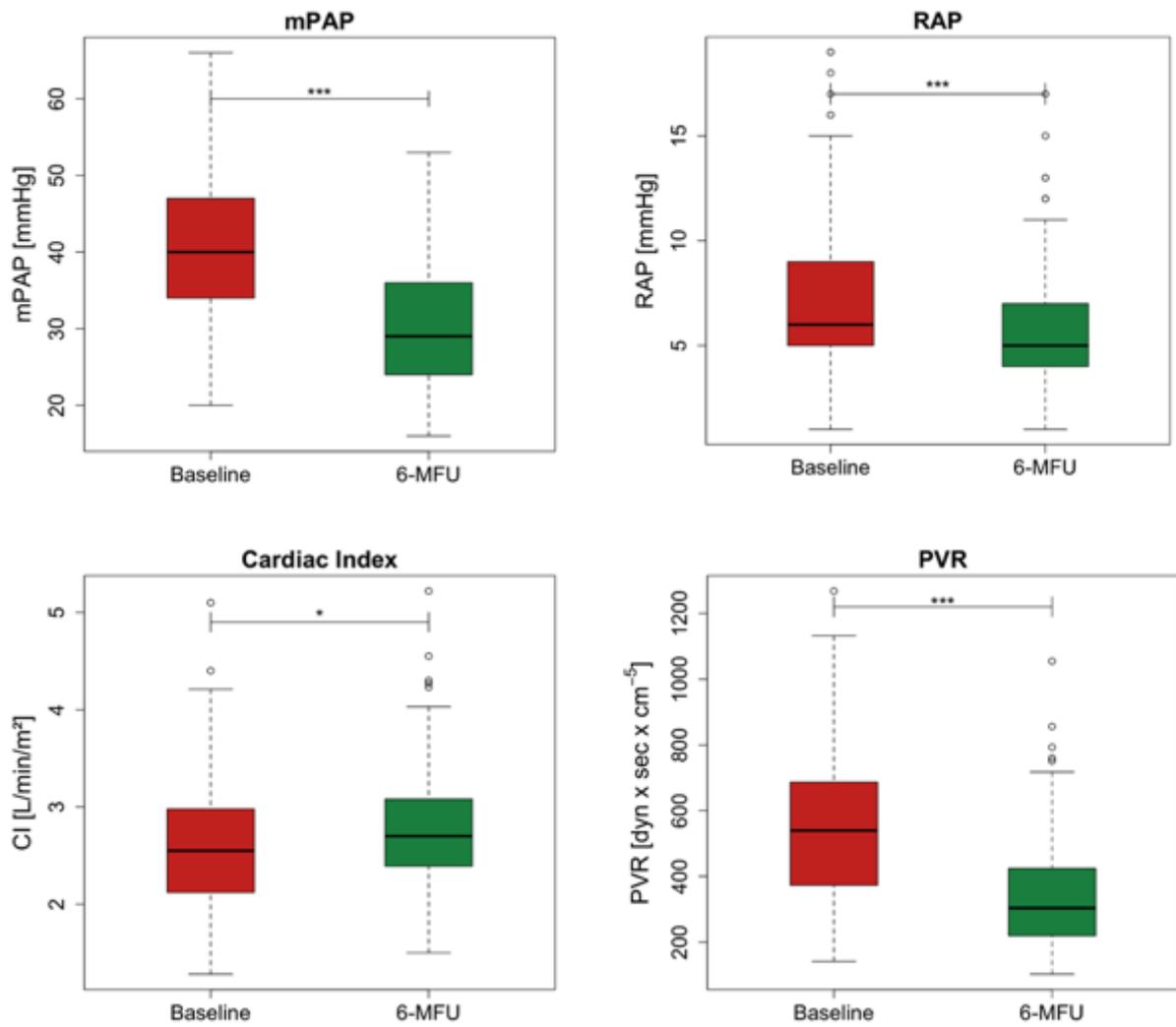


Abbildung 4.6 – Vergleich der hämodynamischen Parameter der CTEPH-Patienten zwischen Bl und 6-MFU, *** p < 0,001, * p < 0,05

4.3.4 Laborparameter

Parameter der kapillären Blutgasanalyse, der Nierenfunktion und die NT-proBNP-Werte sind in Tabelle 4.8 aufgeführt. Eine signifikante Veränderung konnte sowohl für pO_2 , pCO_2 als auch für die Sauerstoffsättigung beobachtet werden. Die Veränderung des kapillären pO_2 ist in Abbildung 4.7 dargestellt.

Tabelle 4.7 – Laborparameter der CTEPH-Patienten, normalverteilte Werte sind als M (\pm SD) und nicht normalverteilte Werte als Median (IQR) dargestellt

	n	Baseline	n	6-MFU	p-Wert
pO_2 [mmHg]	146	64,1 (\pm 9,8)	126	70,1 (\pm 9,7)	< 0,0001
pCO_2 [mmHg]	144	31,6 (\pm 4,6)	125	33 (\pm 4)	0,001
SaO ₂ [%]	133	93,7 (90,6 - 95,2)	110	95 (93,2 - 96,5)	0,001
Kreatinin [μ mol/L]	193	0,93 (\pm 0,3)	151	0,87 (\pm 0,3)	< 0,0001
Harnstoff [mmol/L]	191	37,6 (\pm 14,4)	151	35,7 (\pm 12,2)	0,201
eGFR [mL/min]	194	83,5 (\pm 26,3)	151	91,4 (\pm 37,5)	< 0,0001
NT-proBNP [pg/mL]	196	729 (171 - 1698)	148	131 (70 - 333)	< 0,0001

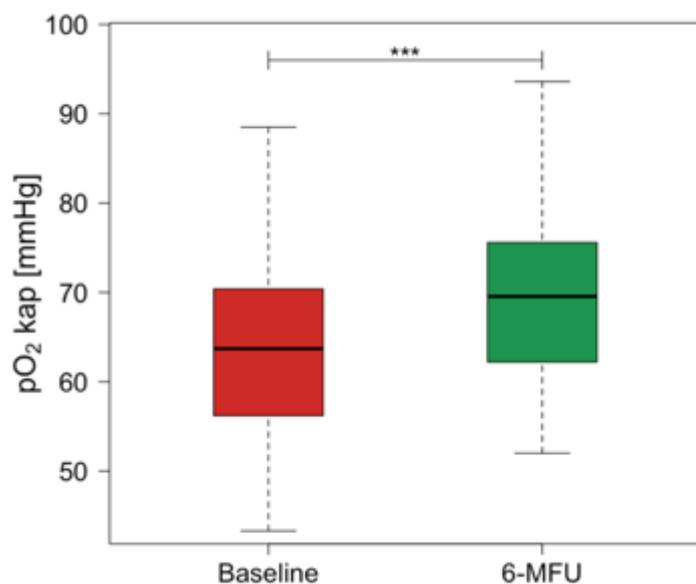


Abbildung 4.7 Veränderung des kapillären Sauerstoffpartialdrucks (pO_2 kap) der CTEPH-Patienten zwischen Baseline und 6-MFU, *** $p < 0,001$

4.4 Langzeitüberleben der CTEPH-Patienten

Während der Beobachtungsperiode von 823 (183 - 1461) Tagen (Median, IQR) verstarben insgesamt elf Patienten in der CTEPH-Gruppe. Zwei Patienten verstarben jeweils fünf und elf Tage nach der fünften bzw. zweiten BPA an einer Hypoxie bzw. durch eine intrapleurale Blutung. Bei den anderen Patienten bestand kein Zusammenhang zur stattgehabten Intervention. Die Todesursachen waren akute Lungenembolie, Endokarditis, Lungenkarzinom (jeweils ein Patient), PH-assoziiert (2 Patienten) und in vier Fällen war die Ursache unbekannt. In der CTEPD ohne PH-Gruppe waren bis zum Ende der Studie keine Patienten verstorben.

4.4.1 Vergleich mit historischer Kontrollgruppe

Der Vergleich der Baseline-Charakteristika der 237 Patienten aus dem ersten internationalen CTEPH-Register⁸³ mit unserer Interventionsgruppe ist in Tabelle 4.9 dargestellt. Im Median waren unsere CTEPH-Patienten etwas jünger (63 vs. 67 Jahre, $p = 0,003$) und in höheren WHO-Funktionsklassen ($p < 0,0001$). Die 6-MWD war durchschnittlich um 91 m länger ($p < 0,0001$). Auch hinsichtlich der Hämodynamik gab es Unterschiede, wobei die Parameter der historischen Vergleichsgruppe eine insgesamt etwas größere Einschränkung zeigten. Im Vergleich erbrachte der Einsatz von gezielt-medikamentöser Therapie keinen Überlebensvorteil, wobei zum damaligen Zeitpunkt kein Riociguat eingesetzt wurde.

Das Langzeitüberleben der historischen Patienten ohne Intervention wurde mit unseren mittels BPA-behandelten Patienten verglichen. Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 8 dargestellt. Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen der Überlebenszeit der Patientengruppen festgestellt werden ($p < 0,0001$, Logrank-Test).

Tabelle 4.8 Vergleich der Baseline-Charakteristika unserer CTEPH-Patienten mit historischer Vergleichsgruppe, nominale und kategoriale Variablen sind als absolute (relative) Häufigkeit angegeben, normalverteilte Werte sind als $M (\pm SD)$ und nicht normalverteilte Werte sind als Median (IQR) dargestellt

	n	CTEPH-Patienten mit BPA	n	Historische Kontrollgruppe	p-Wert
Alter [Jahre]	197	63 (52 - 72)	237	67 (58 - 74)	0,003
weiblich	197	103 (52 %)	237	100 (42 %)	0,292
männlich	197	94 (48 %)	237	137 (58 %)	0,292
BMI [kg/m ²]	197	26 (23 - 28)	237	26 (23 - 30)	0,113
WHO-FC					< 0,0001
I-II	197	9 (5 %)	237	39 (16 %)	
III	197	142 (72 %)	237	167 (70 %)	

IV	197	46 (23 %)	237	31 (13 %)	
6-MWD [m]	148	394 (± 107)	237	303 (± 131)	< 0,0001
Hämodynamik					
RAP [mmHg]	182	7 (5 - 9)	224	8 (5 - 13)	< 0,0001
mPAP [mmHg]	189	40 (34 - 47)	189	46 (38 - 55)	< 0,0001
CI [L/min/m ²]	186	2,6 (2 - 3)	186	2,55 (2,1 - 2,7)	< 0,0001
PAWP [mmHg]	183	9 (8 - 12)	214	10 (6 - 14)	0,560
PVR [dyn*s*cm ⁻⁵]	182	526 (361 - 681)	211	709 (434 - 1030)	< 0,0001
Vorerkrankungen					
Z. n. tiefer Venenthrombose	197	139 (71 %)	235	189 (80 %)	0,023
KHK	190	35 (18 %)	182	36 (20 %)	0,840
Malignom	179	25 (14 %)	184	38 (21 %)	0,123
PH-gezielte Medikation (ja)					
Riociguat	193	153 (78%)	237	0 (0 %)	< 0,0001

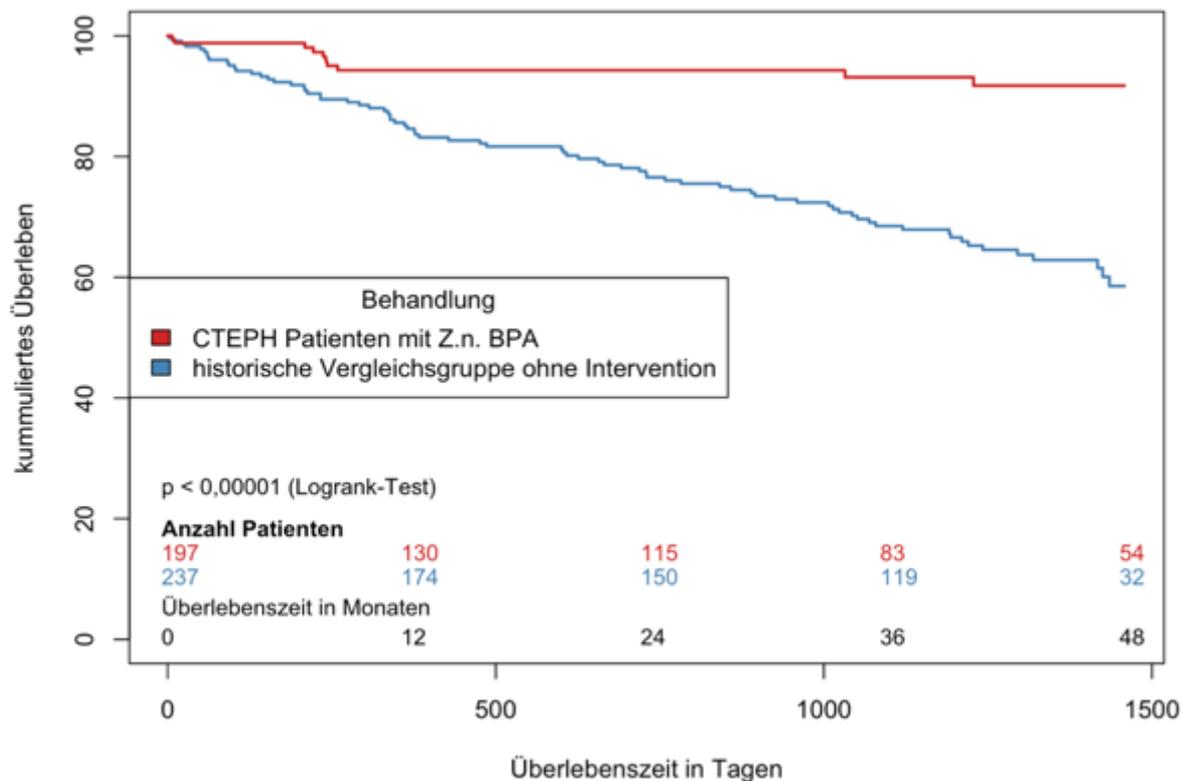


Abbildung 4.8 Kaplan-Meier-Schätzer für kumuliertes Überleben seit letzter BPA (Interventionsgruppe) und Diagnosezeitpunkt (Vergleichsgruppe)

4.4.2 Prädiktoren für das Überleben

In Tabelle 10.4 sind die Baseline-Charakteristika der überlebenden gegenüber den bereits verstorbenen CTEPH-Patienten dargestellt.

Tabelle 4.9 Baseline-Charakteristika unserer CTEPH-Patienten stratifiziert nach Überlebende vs. Nichtüberlebenden, nominale und kategoriale Variablen sind als absolute (relative) Häufigkeit angegeben, nichtnormalverteilte Werte sind als Median (IQR) dargestellt

	n	Überlebende	n	Nichtüberlebende	p-Wert
Alter, Jahre	186	63 (51 - 71)	11	65 (58 - 71)	0,605
weiblich	186	100 (54 %)	11	3 (27 %)	0,121
männlich	186	86 (46 %)	11	8 (73 %)	0,121
BMI [kg/m ²]	186	26 (23 - 28)	11	26 (24 - 27)	0,851
WHO-FC					0,012
I-II	186	9 (5 %)	11	0 (0 %)	
III	186	137 (74 %)	11	5 (45 %)	
IV	186	40 (22 %)	11	6 (55 %)	
6-MWD [m]	139	401 (331 - 473)	9	318 (210 - 411)	0,003
Hämodynamik					
RAP [mmHg]	173	6 (5 - 9)	9	8 (6 - 12)	0,206
mPAP [mmHg]	178	40 (34 - 47)	11	41 (38 - 48)	0,351
CI [L/min/m ²]	175	2,6 (2,2 - 2,9)	11	2,4 (2,1 - 2,9)	0,554
PAWP [mmHg]	174	9 (8 - 11)	9	12 (8 - 14)	0,299
PVR [dyn*s*cm ⁻⁵]	173	528 (348 - 683)	9	487 (404 - 645)	0,953
Vorerkrankungen					
Z. n. tiefer Venenthrombose	186	133 (72 %)	11	6 (55 %)	0,306
KHK	180	32 (18 %)	10	3 (30 %)	0,396
Malignom	172	24 (14 %)	7	1 (14 %)	1
Laborparameter					
pO ₂ [mmHg]	137	64 (57 - 70)	9	56 (55 - 65)	0,2
pCO ₂ [mmHg]	137	32 (29 - 34)	7	32 (31 - 45)	0,086
SaO ₂ [%]	126	94 (91 - 95)	7	94 (90 - 94)	0,5
Kreatinin [μmol/L]	183	0,88 (0,73 - 1,05)	10	1,05 (0,96 - 1,43)	0,014
Harnstoff [mmol/L]	182	35 (28 - 45)	9	42 (41 - 50)	0,018
eGFR [mL/min]	184	81 (65 - 99)	10	70 (53 - 78)	0,018
NT-proBNP [pg/mL]	185	669 (159 - 1658)	11	1975 (344 - 2426)	0,042
PH-gezielte Medikation (ja)	186	163 (88 %)	11	10 (91 %)	1

Prädiktoren für das Überleben wurden mithilfe der univariaten Cox-Regression berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.11 dargestellt. Eine multivariable Regression wurde ebenfalls durchgeführt, jedoch konnte dabei kein signifikanter, unabhängiger Prädiktor für das Überleben gefunden werden.

Trotzdem scheint eine höhere WHO-FC mit einer kürzeren Überlebenszeit assoziiert zu sein. In Abbildung 4.9 sind die Kaplan-Meier-Kurven für das Überleben der CTEPH-Patienten anhand ihrer Baseline WHO-FCs dargestellt.

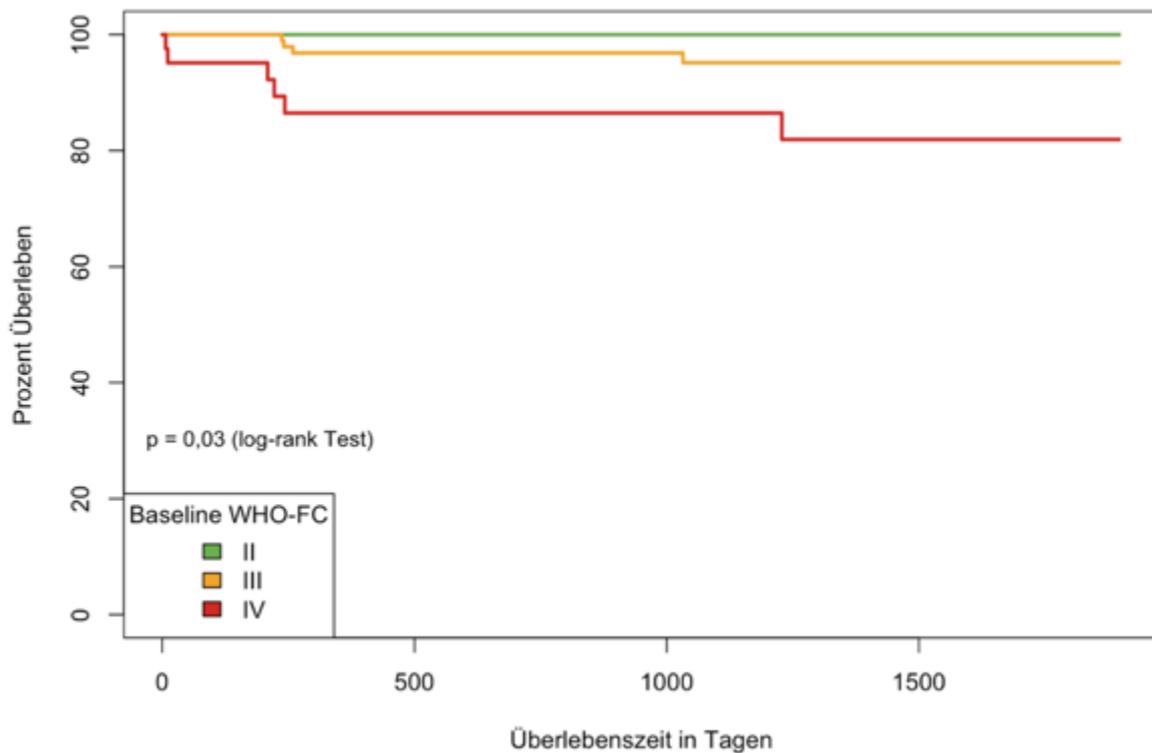


Abbildung 4.9 Kaplan-Meier-Schätzer abhängig von der WHO-FC zum Baseline-Zeitpunkt

Tabelle 4.10 univariable Cox-Analyse: prädiktive Faktoren für das Überleben

Covariablen	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Alter	1,02	0,97 - 1,07	0,467
Geschlecht: männlich	3,14	0,83 - 11,86	0,071
BMI	1,03	0,90 - 1,17	0,711
WHO III vs. I/II	0,34	0,10 - 1,14	0,083
WHO IV vs. I/II	4,48	1,26 - 15,9	0,020
6-MWD (pro 30m)	0,68	0,54 - 0,86	< 0,001
Z.n. TVT	0,46	0,13 - 1,58	0,222
KHK	1,55	0,39 - 6,22	0,548
Malignom	1,28	0,15 - 10,96	0,827
RA	1,13	0,97 - 1,32	0,124
mPAP	1,03	0,97 - 1,09	0,314
CI	0,66	0,22 - 1,99	0,450
PAWP	1,06	0,86 - 1,3	0,598
PVR	1,00	1,00 - 1,00	0,463
pO ₂	0,98	0,9 - 1,06	0,572
pCO₂	1,17	1,08 - 1,26	0,002
SaO ₂	0,99	0,77 - 1,28	0,952
Kreatinin (pro 0,2 µmol/L)	1,55	1,04 - 2,08	0,009
Harnstoff	1,03	0,99 - 1,06	0,183
eGFR (pro 10 mL/min)	0,68	0,50 - 0,94	0,016
NT-proBNP	1,00	1,00 - 1,00	0,121
Medikation	1,59	0,2 - 12,62	0,643

4.5 Auswertung der Abfragen

4.5.1 WHO-FC

Die Erhebung der WHO-FC erfolgte im Verlauf zu fünf Zeitpunkten (Baseline, 6-MFU, 1. Abfrage, 2. Abfrage und 3. Abfrage). Der Verlauf der Patientenzahl in den jeweiligen Funktionsklassen ist in Abbildung 4.10 grafisch dargestellt. Die Veränderung vom Baseline-Zeitpunkt zu den späteren Beobachtungszeitpunkten war jeweils signifikant ($p < 0,0001$). Zwischen den anderen Zeitpunkten wurde weder eine weitere Verbesserung noch Verschlechterung festgestellt.

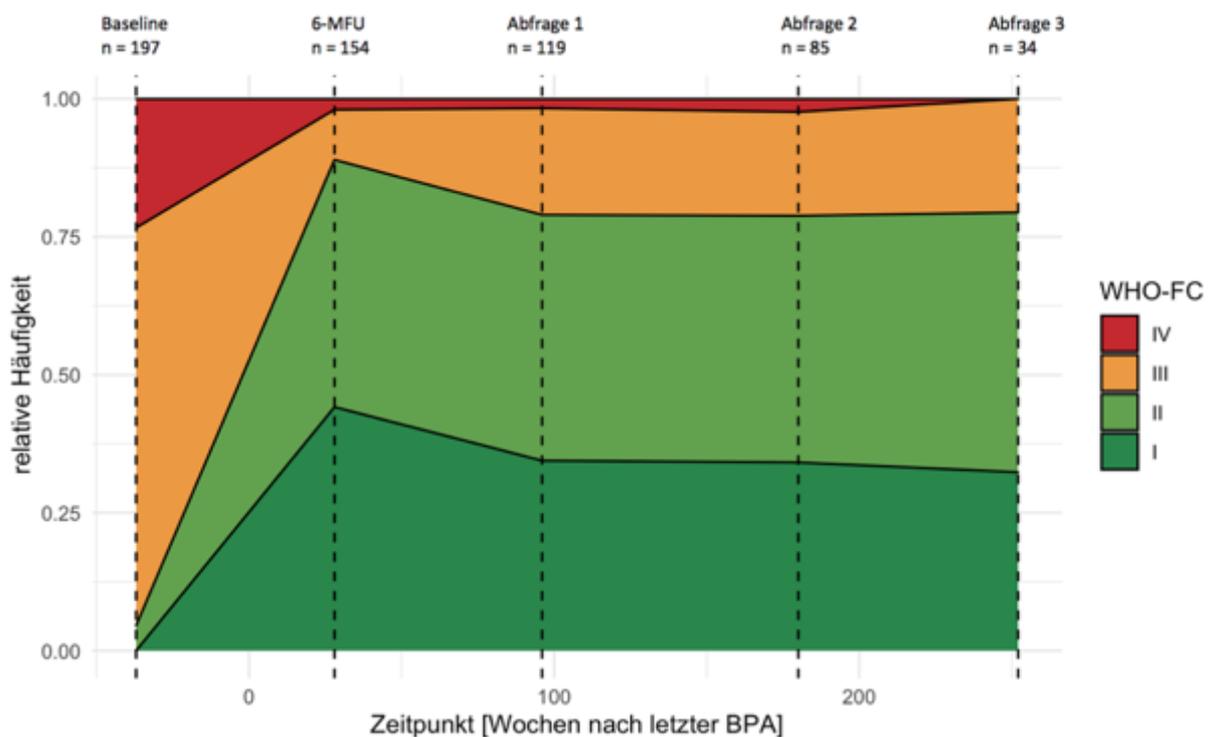


Abbildung 4.10 WHO-FCs der CTEPH-Patienten im Langzeitverlauf

4.5.2 Medikation, Sauerstoffbedarf

In der Anzahl der PH-spezifischen Medikamente und der Notwendigkeit einer Langzeitsauerstofftherapie gab es zu den verschiedenen Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede.

4.5.3 CAMPHOR – Symptome, Aktivität, Lebensqualität

Die Auswertung der CAMPHOR-Fragebögen ist in Abbildung 4.11 bis 4.13 dargestellt. Sowohl für die Kategorien Symptome und Aktivität als auch für die Lebensqualität konnte eine Veränderung festgestellt werden. Die zum Baseline-Zeitpunkt angegebenen Scores waren jeweils signifikant höher als die Scores zu den folgenden Zeitpunkten. Zwischen den anderen Zeitpunkten konnte keine Veränderung festgestellt werden.

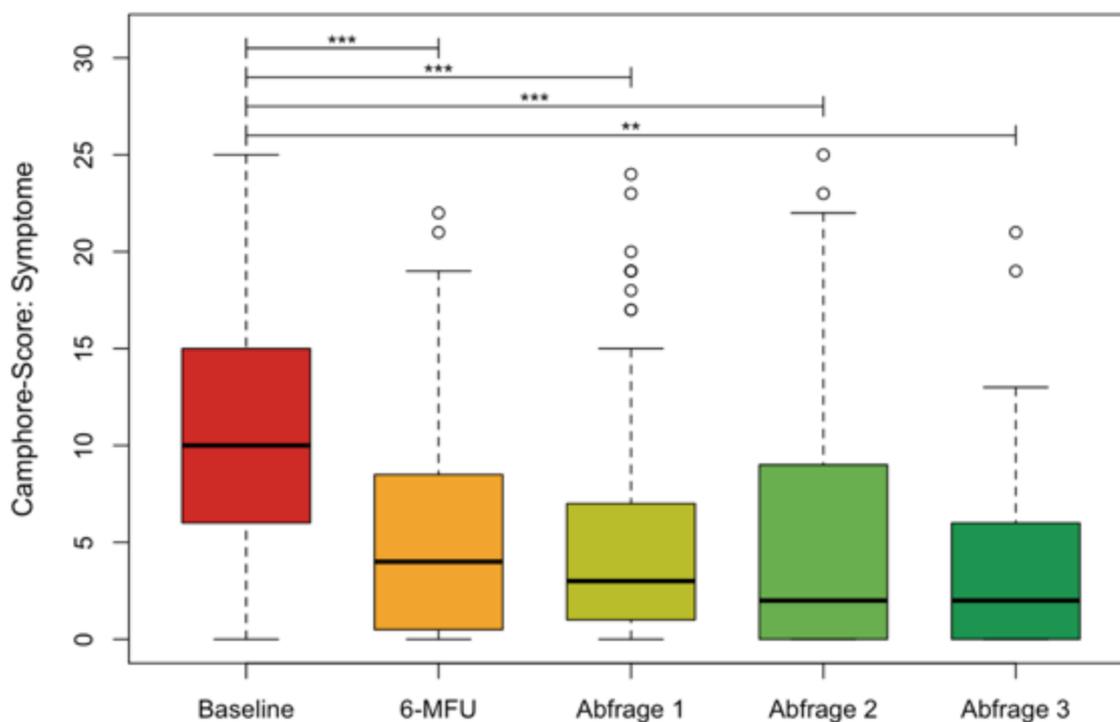


Abbildung 4.11 Vergleich der Camphor-Scores für die Kategorie Symptome von Baseline zu den unterschiedlichen Follow-up-Zeitpunkten, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

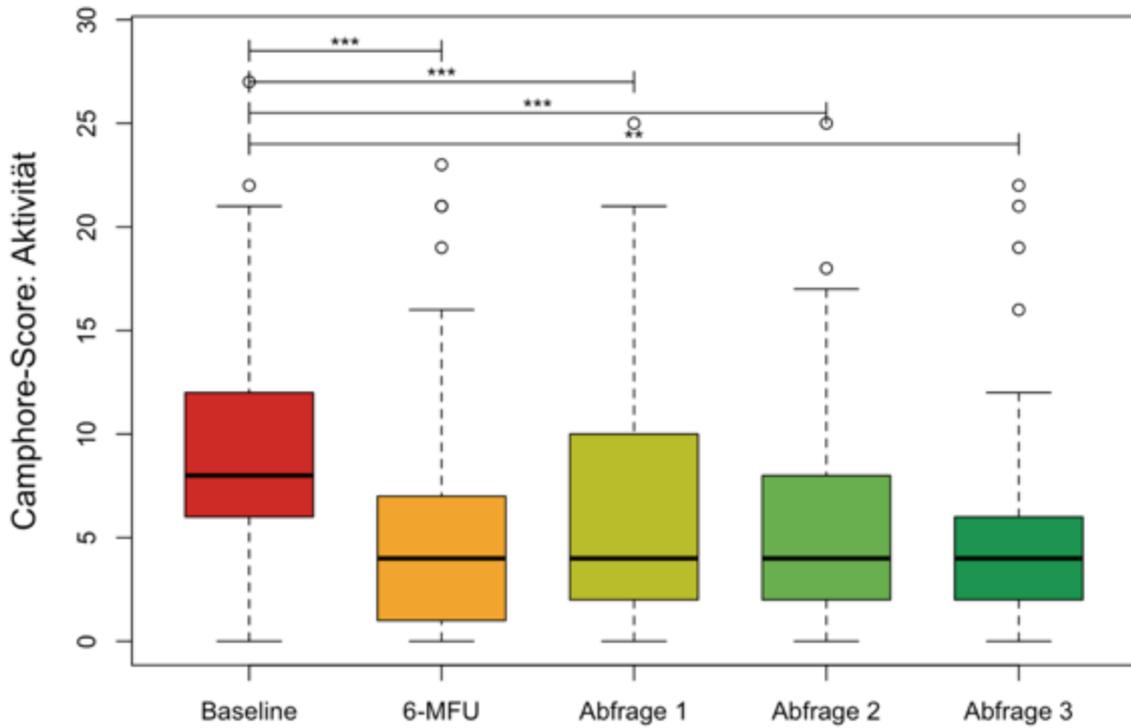


Abbildung 4.12 Vergleich der Camphore-Scores für die Kategorie Aktivität von Baseline zu den unterschiedlichen Follow-up-Zeitpunkten, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

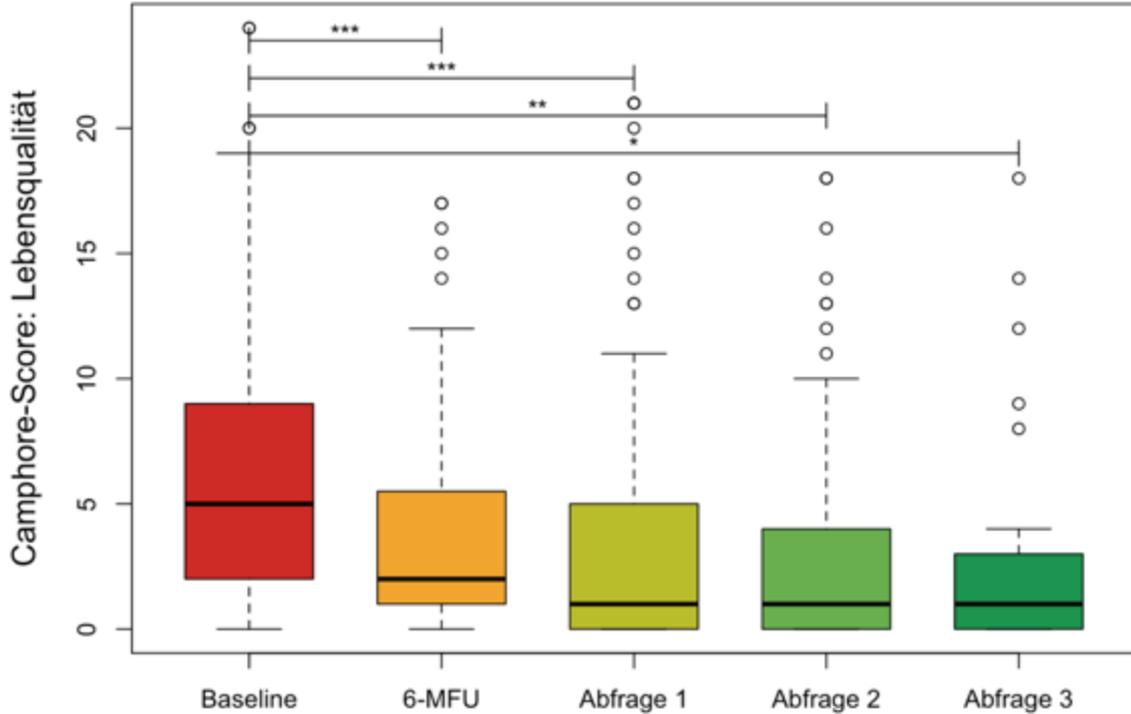


Abbildung 4.13 Vergleich der Camphore-Scores für die Kategorie Lebensqualität von Baseline zu den unterschiedlichen Follow-up-Zeitpunkten, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

4.6 Einflussparameter auf die Lebensqualität

In Tabelle 4.12 wurde die Beziehung zwischen Charakteristika der CTEPH-Patienten und den Camphor-Parametern Symptome, Aktivität und Lebensqualität untersucht.

Eine mittelstarke Korrelation ($0,4 < r < 0,6$ bzw. $-0,6 < r < -0,4$ mit $p < 0,001$) mit der Kategorie Symptome konnte für folgende Parameter nachgewiesen werden: maximale Leistung bei der Spiroergometrie, maximale Sauerstoffaufnahme, 6-MWD und Borg-Index jeweils Baseline und 6-MFU. Ein schwacher Zusammenhang ($0,2 < r < 0,4$ bzw. $-0,4 < r < -0,2$ mit $p < 0,05$) konnte mit Geschlecht, Alter, Diabetes, CO-Diffusionskapazität (Bl und 6-MFU), GFR (Bl) und Differenz des pulmonal vaskulären Widerstands (Δ PVR) (6-MFU - Bl) hergestellt werden. In der multiplen linearen Regression wurden Diabetes, die CO-Diffusionskapazität, die 6-MWD (Bl) und Δ PVR als signifikante Einflussfaktoren identifiziert.

Die Camphor-Scores für die Aktivität korrelierten ebenfalls mittelstark mit maximaler Leistung, maximaler Sauerstoffaufnahme, 6-MWD und Borg-Index jeweils Bl und 6-MFU sowie zusätzlich mit der WHO-FC beim 6-MFU. Ein schwacher Zusammenhang ist in Tabelle 4.12 hellblau gekennzeichnet. In der multiplen linearen Regression waren vor allem Diabetes, 6-MWD (Bl), Borg (Bl), WHO-FC (6-MFU) und Δ CI mit der Aktivität assoziiert.

Die Lebensqualität korrelierte mittelstark mit der maximalen Leistung (Bl, 6-MFU), der WHO-FC (6-MFU) und dem Borg-Index (6-MFU). In der multiplen linearen Regression zeigten nur noch die maximale Leistung (Bl) und die WHO-FC (6-MFU) eine signifikante Korrelation mit der Lebensqualität.

Tabelle 4.11 Korrelation nach Spearman (r) und multivariable lineare Regression (lin reg) für den Zusammenhang zwischen Patientencharakteristika und den Camphor-Scores, dunkelblau: mittelstarke Korrelation ($0,4 < r < 0,6$ bzw. $-0,6 < r < -0,4$ mit $p < 0,001$), hellblau: schwache Korrelation ($0,2 < r < 0,4$ bzw. $-0,4 < r < -0,2$ mit $p < 0,05$), * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,001$**

	Symptome			Aktivität			Lebensqualität		
	r	p	lin reg	r	p	lin reg	r	p	lin reg
Anzahl BPAs	-0,18	0,0472		-0,23	0,0128		-0,14	0,1147	-0,08*
Geschlecht	-0,22	0,0152		-0,35	0,0001		-0,17	0,0594	
BMI	0,19	0,0388		0,25	0,0067		0,12	0,1786	
Alter	0,28	0,0021		0,37	0,0000		0,19	0,0345	
Baseline									
WHO-FC	0,12	0,1791		0,11	0,2487		0,14	0,1191	
Diabetes	0,29	0,0012	5,92***	0,26	0,0040	5,78***	0,19	0,0339	
KHK	0,11	0,2285		0,12	0,1884		0,09	0,3276	
Vorhofflimmern	0,08	0,3659		0,03	0,7099		0,10	0,2927	
Malignom	0,00	0,9683		-0,08	0,3777		0,08	0,3985	
O ₂	0,08	0,4210		0,21	0,0347		0,10	0,3450	
DLCO SB relativ	-0,33	0,0007	-0,09***	-0,28	0,0034		-0,31	0,0015	
W _{max}	-0,50	0,0000		-0,65	0,0000		-0,45	0,0001	-0,04**
VO ₂ max/kgKG	-0,44	0,0001		-0,61	0,0000		-0,35	0,0027	
Tapse	0,02	0,8613		0,13	0,1824		0,02	0,8131	
6-MWD	-0,50	0,0000	-0,027***	-0,61	0,0000	-0,02***	-0,37	0,0001	
6-MWD Borg	0,43	0,0000		0,48	0,0000	0,65**	0,33	0,0010	
pO ₂	-0,10	0,3492		-0,20	0,0667		-0,13	0,2535	
pCO ₂	0,04	0,7063		0,05	0,6643		0,10	0,3963	
SaO ₂	-0,12	0,3131		-0,23	0,0456		-0,12	0,3169	
Kreatinin	0,13	0,1529		0,08	0,3752		0,13	0,1615	

Ergebnisse

Harnstoff	0,09	0,3433	0,11	0,2291		0,06	0,5470	
eGFR	-0,28	0,0022	-0,33	0,0003		-0,22	0,0137	
NT-proBNP	0,04	0,6918	0,06	0,5112		0,08	0,3892	
6-MFU								
WHO-FC	0,01	0,0059	0,55	0,0000	2,02**	0,44	0,0000	2,52***
O ₂	0,21	0,0261	0,27	0,0048		0,17	0,0825	
DLCO SB relativ	-0,35	0,0002	-0,36	0,0001		-0,36	0,0001	
W _{max}	-0,51	0,0000	-0,65	0,0000		-0,43	0,0000	
VO ₂ max/kgKG	-0,44	0,0000	-0,50	0,0000		-0,38	0,0001	
Tapse	0,00	0,9965	0,03	0,7812		-0,12	0,2781	
6-MWD	-0,47	0,0000	-0,62	0,0000		-0,37	0,0003	
6-MWD Borg	0,46	0,0000	0,47	0,0000		0,43	0,0000	
pO ₂	-0,18	0,0767	-0,30	0,0031		-0,07	0,4830	
pCO ₂	0,05	0,6314	0,13	0,2335		0,17	0,1011	
SaO ₂	-0,17	0,1271	-0,30	0,0057		-0,08	0,4818	
Kreatinin	0,03	0,7459	0,00	0,9709		0,08	0,4086	
Harnstoff	0,10	0,2739	0,14	0,1317		0,11	0,2276	
eGFR	-0,18	0,0538	-0,23	0,0157		-0,19	0,0472	
NT-proBNP	0,11	0,2484	0,16	0,0894		0,12	0,2227	
Rechtsherzkatheter								
BI CI	0,15	0,0941	0,12	0,1949		0,07	0,4399	
BI RAP	0,01	0,9387	0,02	0,8287		0,02	0,8093	
BI mPAP	-0,02	0,8588	0,07	0,4365		0,01	0,9118	
BI PVR	-0,03	0,7704	0,04	0,7011		0,03	0,7095	
6-MFU CI	-0,08	0,4116	-0,12	0,2177		-0,06	0,5117	
6-MFU RAP	0,04	0,7128	0,06	0,5004		0,12	0,2033	

Ergebnisse

6-MFU mPAP	0,17	0,0776		0,19	0,0479		0,20	0,0312
6-MFU PVR	0,20	0,0379		0,25	0,0074		0,24	0,0115
Δ CI	-0,20	0,0319		-0,23	0,0166	-2,57***	-0,11	0,2703
Δ RAP	0,05	0,6149		0,05	0,6149		0,09	0,3537
Δ mPAP	0,20	0,0307		0,15	0,1113		0,19	0,0439
Δ PVR	0,22	0,0250	0,012***	0,19	0,0547		0,12	0,1986
Δ 6MWD	-0,05	0,6450		-0,18	0,0905		-0,07	0,5034
ΔW_{\max}	-0,04	0,7736		-0,17	0,2115		-0,16	0,2190
$\Delta VO_2\max/kgKG$	-0,02	0,8940		0,03	0,8161		-0,14	0,2636
$\Delta DLCO SB \%$	-0,15	0,1597		-0,25	0,0145		-0,18	0,0745

4.7 CTEPD ohne PH-Patienten

4.7.1 Vergleich Baseline - Sechs-Monats-Follow-up

Der Vergleich einiger Funktions-, Labor-, und Hämodynamikparameter zwischen Baseline und 6-MFU der CTEPD ohne PH-Patienten ist in Tabelle 4.13 aufgeführt. Als einzig relevant veränderter Parameter konnte die Veränderung der WHO-FC identifiziert werden (siehe Abbildung 4.14).

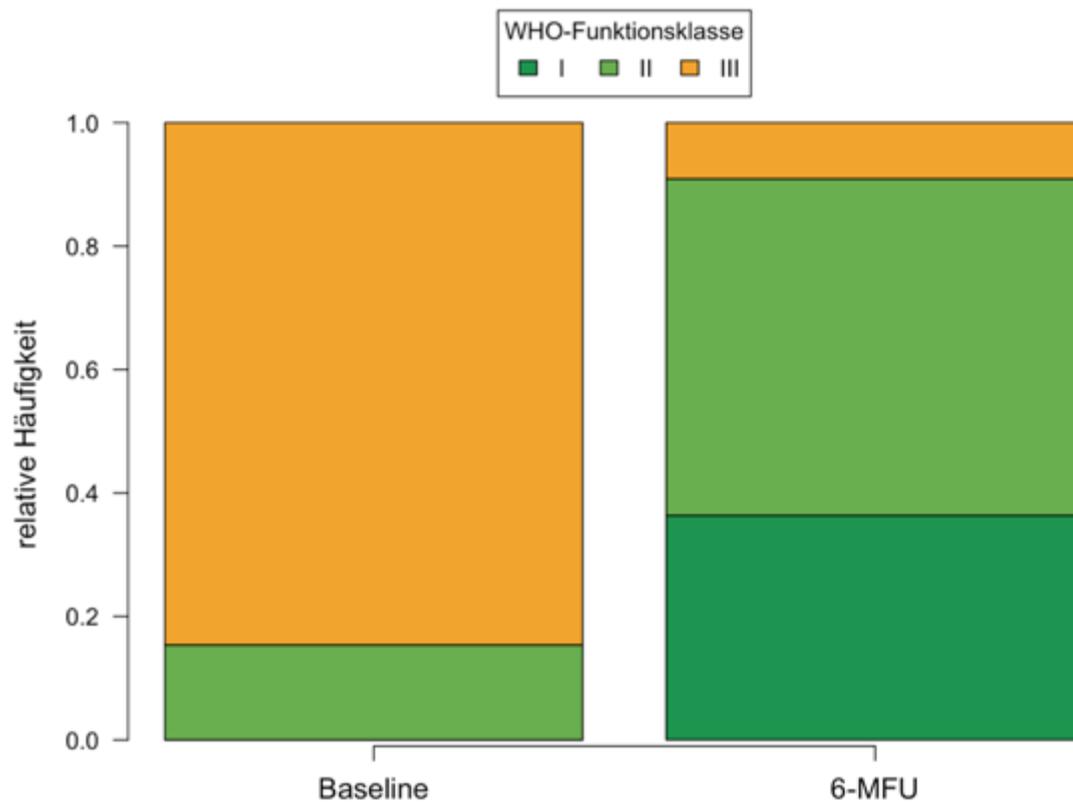


Abbildung 4.14 WHO-FCs der CTEPH ohne PH-Patienten bei Baseline- und 6-MFU

Tabelle 4.12 Vergleich Baseline mit 6-MFU, Angabe in absoluter (relativer) Häufigkeit, Mittelwert \pm SD, Median (IQR)

	n	Baseline	n	Follow-up	p-Wert
WHO-FC					< 0,001
I	13	0 (0 %)	11	4 (36 %)	
II	13	2 (15 %)	11	6 (55 %)	
III	13	11 (85 %)	11	1 (9 %)	
6-MWD [m]	11	425 \pm 119	8	467 \pm 105	0,156
6-MWD Borg	10	3,9 \pm 1,7	8	2 \pm 1,4	0,031
Funktionsparameter					
DLCO SB absolut [mmol/min/kPa]	11	4,4 (3,9 - 5,0)	10	3,7 (3,4 - 5,4)	0,640
DLCO SB relativ [%]	11	59 (51 - 64)	10	51 (47 - 64)	0,742
VO ₂ max [ml/min/kg]	12	16 (12 - 20)	8	15 (13 - 17)	0,675
W _{max} [Watt]	12	70 (58 - 98)	8	80 (65 - 115)	1
TAPSE [mm]	9	20 (19 - 25)	5	17 (17 - 18)	0,500
Hämodynamik					
RAP [mmHg]	12	4,1 \pm 2	11	5,7 \pm 3,4	0,016
sPAP [mmHg]	12	35,2 \pm 6,6	11	32,5 \pm 5,8	0,505
dPAP [mmHg]	12	9,8 \pm 3,1	11	9,9 \pm 3,1	1
mPAP [mmHg]	13	20,3 \pm 3,9	11	19 \pm 4	0,681
PAWP [mmHg]	13	8,5 \pm 3	11	8,6 \pm 3	1
CO [L/min]	12	4,2 \pm 0,6	11	4,2 \pm 0,7	0,444
CI [L/min/m ²]	13	2,4 \pm 0,3	11	2,4 \pm 0,3	0,965
PVR [dyn*s*cm ⁻⁵]	13	223,4 \pm 85,4	11	200,4 \pm 39,5	0,413
Labor					
pO ₂ [mmHg]	11	73,4 \pm 7,8	8	76,6 \pm 7,5	0,688
pCO ₂ [mmHg]	11	33,7 \pm 2,4	8	34,8 \pm 3,9	0,418
SaO ₂ [%]	9	95,5 \pm 1,3	5	95 \pm 1,1	0,250
Kreatinin [μ mol/L]	13	0,8 \pm 0,2	11	0,8 \pm 0,2	0,019
Harnstoff [mmol/L]	13	30,9 \pm 6,8	11	36,8 \pm 16,4	0,230
eGFR [mL/min]	13	96 \pm 24	11	90 \pm 26,2	0,019
NT-proBNP [pg/mL]	13	100 (60 - 178)	11	103 (70 - 122)	0,577

4.7.2 Auswertung der Abfragen

Bei der Auswertung der Abfragen konnten (aufgrund einer zu geringen Patientenzahl) keine signifikanten Veränderungen der WHO-FC, der Medikation, des Sauerstoffbedarfs und der Camphor-Scores festgestellt werden. Tabelle 4.14 zeigt die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Funktionsklassen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten.

Tabelle 4.13 Anzahl der Patienten in den jeweiligen WHO-FCs zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten

	Baseline n = 13	6-MFU n = 11	Abfrage 1 n = 7	Abfrage 2 n = 6	Abfrage 3 n = 4
WHO-FC					
I	0 (0 %)	4 (36 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
II	2 (15 %)	6 (55 %)	3 (43 %)	2 (33 %)	1 (25 %)
III	11 (85 %)	1 (9 %)	4 (57 %)	4 (67 %)	3 (75 %)
IV	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

5 Diskussion

Lange Zeit gab es für die CTEPH als kurative Therapie nur die Möglichkeit einer Operation: die pulmonale Endarteriektomie. Allerdings steht diese Möglichkeit ca. einem Drittel der Patienten meist aufgrund zu peripher gelegener Läsionen nicht zur Verfügung.⁸³ Seit der Zulassung von Riociguat, einem Stimulator der löslichen Guanylatzyklase im Jahr 2014 können nicht operable CTEPH-Patienten gezielt medikamentös therapiert werden.³⁷ Die Rationale dieser Behandlung ist in der Beeinflussung der sekundären Mikrovaskulopathie zu sehen.

Daneben wurde für inoperable CTEPH-Patienten in den letzten 20 Jahren die BPA etabliert. Erste Erwähnung fand dieses Verfahren bereits 1988⁵⁰ und in 2001 wurde eine erste Serie von 18 Patienten aus den USA⁵¹ vorgestellt. Kurze Zeit später wurde die BPA auch in Deutschland angewendet.⁸⁹ Aufgrund hoher Komplikationsraten und einer hohen Mortalität wurden diese ersten Ansätze jedoch nicht weiter verfolgt. Erst etwa zehn Jahre später wurde die BPA vor allem in Japan wieder eingeführt und es wurden einige Anpassungen zur Reduktion der Komplikationen und zur Verbesserung des Outcomes vorgenommen: Verwendung von kleineren Ballons, Ballondilatationen in weniger Segmenten pro Intervention und die Anwendung von optimierter, intravaskulärer Bildgebung. Seitdem wurde in mehreren japanischen Fallserien eine deutliche Senkung des PVR (bis hin zu 60%) und der pulmonalen Druckwerte beschrieben.^{49,53,90}

Erste Ergebnisse aus Deutschland von 2017 (mit 56 eingeschlossenen Patienten) bestätigten die Ergebnisse aus Japan und zeigten ebenfalls eine deutliche Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik, der rechtsventrikulären Funktion sowie der körperlichen Leistungsfähigkeit.⁴⁷ Inzwischen ist die BPA auch in vielen weiteren Ländern erfolgreich etabliert.⁵⁴⁻⁶⁰

Insgesamt muss die derzeitige Datenlage aufgrund des Überwiegens kleinerer Fallserien und fast ausschließlich monozentrischer Studien kritisch hinterfragt werden. Bisher gibt es nur zwei randomisierte kontrollierte Studien (RACE-Studie (NCT02634203) und MR BPA-Studie (UMIN000019549)), die Patienten in medikamentöse Therapie mit Riociguat und BPA randomisieren.^{91,92} Zudem fehlen zuverlässige Langzeitdaten, da die BPA in Europa und Amerika erst seit wenigen Jahren und in relativ kleinen Patientengruppen durchgeführt wird. Die japanischen Daten sind aufgrund eines unterschiedlichen Patientenkollektivs nur eingeschränkt mit europäischen Daten vergleichbar. Dabei beträgt die maximale Follow-up Zeit etwa vier Jahre mit allerdings niedriger Follow-up Quote.⁹³

Aufgrund dieser noch überschaubaren Evidenz und insbesondere wegen unzureichender Langzeitdaten wurde in den ERS/ESC-Leitlinien von 2015 und auch noch von 2022 die BPA mit einem Evidenzgrad IIb/C bewertet.^{7,2}

Anhand der vorliegenden Daten dieser Arbeit kann sowohl eine Verbesserung der klinischen und hämodynamischen Parameter sechs Monate nach der BPA als auch der Lebensqualität und dem Überleben nach bis zu 5 Jahren nachgewiesen werden.

5.1 Vergleich Baseline – Sechs-Monats-Follow-up

5.1.1 Hämodynamik

Ziel der BPA ist eine Senkung der rechtsventrikulären Nachlast durch Rekrutierung von Lungenstrombahn und eine Besserung der Oxygenierungsleistung durch Zugewinn von perfundiertem Lungenparenchym. Im Hinblick auf die pulmonale Hämodynamik konnte dies durch die Intervention erreicht werden: der PVR reduzierte sich im Mittel um $193 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ [95% KI 128 - 264]. Der mPAP unserer Patienten vor BPA lag mit 40,4 mmHg ($\pm 10,2$) deutlich im pathologischen Bereich. Sechs Monate nach der Intervention konnte der mPAP um 9,4 mmHg [95 % KI 7 - 11,8] gesenkt werden. Die Verringerung des systolischen Drucks war dabei im Mittel stärker als die des diastolischen Drucks (17 mmHg [95% KI 11,8 - 20,8] vs. 6,1 mmHg [95 % KI 4,1 - 7,5]).

Durch die Nachlastsenkung des rechten Ventrikels konnte konsekutiv auch der Druck im rechten Vorhof um 1,7 mmHg [95 % KI 0,9 - 2,5] gesenkt werden. Auch das Herzzeitvolumen steigerte sich signifikant von $2,6 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$ auf $2,8 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$.

Japanische Studien zeigen im Vergleich ausgeprägtere Verbesserungen der Hämodynamik.^{49,53,94,95} Aufgrund unterschiedlicher Indikationsstellungen und Patientenkollektive erscheint eine Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse eingeschränkt. Bereits das Geschlechterverhältnis der japanischen Studien mit einem überwiegenden Anteil weiblicher Patienten ist kaum mit westlichen Studien vergleichbar.⁹⁶ Darüber hinaus bestanden verschieden lange Intervalle zwischen Diagnosestellung und erster Intervention. Eine längere Zeitspanne, in der die Patienten mit CTEPH nicht adäquat behandelt werden, kann zu stärkerer Ausbildung einer sekundären Mikrovaskulopathie führen, welche durch die später durchgeführte BPA nicht direkt behandelt werden kann.⁴⁷

In einer Meta-Analyse von Khan *et. al.* konnte ebenfalls eine Verbesserung der hämodynamischen Parameter mPAP, PVR, RAP und CO in einem Zeitraum von bis zu 66 Monaten nach der letzten BPA nachgewiesen werden. Die mittlere Veränderung des mPAP ist in Abbildung 15 für die analysierten Studien dargestellt. Insgesamt ist die Reduktion des mPAP mit 14,2 mmHg und des PVR ($-303,5 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$) stärker ausgeprägt als in unserem Kollektiv. Grund dafür ist vermutlich der überwiegende Anteil japanischer Studien in dem Review. Zudem ist der Zeitpunkt der Kontroll-Messung sehr variabel und nicht mit unseren 6-MFU-Werten vergleichbar.

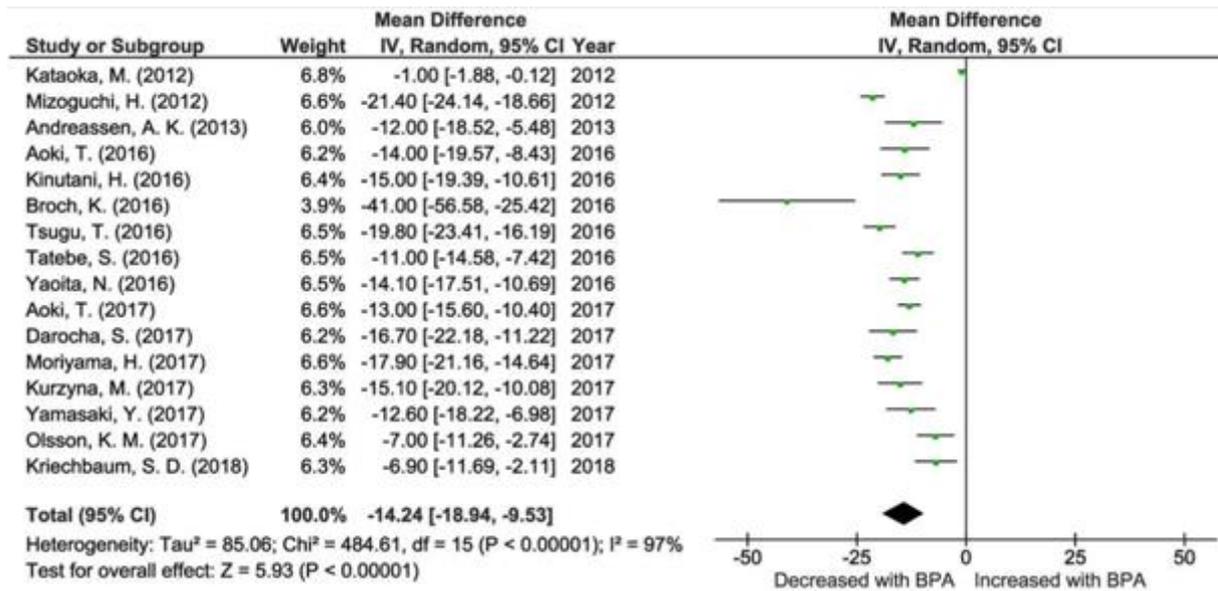


Abbildung 5.1 - Forest Plot: Veränderung des mPAP nach BPA⁹⁷

Von Inami *et al.* und Aoki *et al.* konnte gezeigt werden, dass die Veränderungen der hämodynamischen Parameter über vier bzw. drei Jahre hinaus konstant bleiben, wobei einschränkend auf eine recht geringe Follow-up-Quote hingewiesen werden muss.⁹³ Unsere Patienten wurden im Verlauf nach der Sechs-Monats-Kontrolle nicht noch einmal invasiv nachuntersucht.

Vor Kurzem wurden zudem zwei randomisierte klinische Studien veröffentlicht, die inoperable CTEPH-Patienten in BPA vs. Riociguat randomisierten. Als primäre Endpunkte wurden hämodynamische Parameter (PVR bzw. mPAP) gewählt. In der MR BPA Studie wurden insgesamt 61 Patienten in vier japanischen Zentren randomisiert. Es bestand ein signifikanter Unterschied in der Reduktion des mPAP nach 12 Monaten zwischen den Patienten, die eine BPA erhalten hatten (- 16,3 mmHg), und der Riociguat-Gruppe (- 7,0 mmHg).⁹²

Die RACE Studie randomisierte 105 Patienten aus 23 französischen Zentren in BPA vs. Riociguat, wobei eine Folgestudie mit anschließendem Therapiewechsel nach ca. 6 Monaten ergänzt wurde. Hier zeigte sich eine signifikant größere Reduktion des PVR bei den mittels BPA behandelten Patienten gegenüber der alleinigen medikamentösen Therapie unabhängig davon, ob zuerst eine Riociguat-Einnahme oder BPA erfolgt war. Es wurden jedoch weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der BPA-Gruppe, die vorher Riociguat erhalten hatte, detektiert.⁹¹

Insgesamt scheint daher zur Verbesserung der hämodynamischen Parameter ein multimodaler Therapieansatz bestehend aus medikamentöser Therapie und BPA sinnvoll. Es fehlen jedoch

noch weitere randomisierte klinische Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit, die eine eindeutige Empfehlungen zum genauen Therapieregime geben.

5.1.2 Funktionsparameter

Durch die oben beschriebenen Verbesserungen der Hämodynamik und auch des pulmonalen Gasaustausches konnte konsekutiv eine Steigerung der klinischen Belastbarkeit erzielt werden. Diese wird durch die WHO-FC und die 6-MWD objektiviert.

Während der Großteil der Patienten vor der BPA einer Funktionsklasse von III und IV (72 % bzw. 23 %) zuzuordnen war, reduzierte sich diese bei den meisten Patienten nach der BPA um mindestens eine Stufe. So waren zum 6-MFU-Zeitpunkt 90 % der Patienten den WHO-FCs I und II zuzuordnen.

Die 6-MWD steigerte sich um 36 m von B1 zum Follow-up-Zeitpunkt. Die minimal relevante klinische Differenz der 6-MWD bei PAH-Patienten wurde annähernd mit 33 m bestimmt.⁹⁸ Somit konnte die Gehstrecke unserer Patienten sowohl signifikant als auch klinisch relevant verbessert werden.

Die Reduktion des Borg-Index um ca. 1,5 Einheiten deutet auf eine Verbesserung des subjektiven Befindens während körperlicher Belastung hin. Auch hier liegt die ermittelte minimal klinisch relevante Differenz mit 0,9 unter unserem Wert und es kann somit von einer klinisch relevanten Verbesserung ausgegangen werden.⁹⁹

Diese Ergebnisse konnten auch in der Spiroergometrie bestätigt werden. Die maximale Leistung sowie auch die maximale Sauerstoffaufnahme ($VO_{2max}/kgKG$) steigerten sich hochsignifikant. Dies repräsentiert zuverlässig, dass wir mittels BPA die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit unserer Patienten verbessern konnten. In einer kleineren Patientengruppe wurde dieser Effekt auch von Jin *et al.* nachgewiesen.¹⁰⁰ Chen *et al.* zeigten, dass es einen Zusammenhang der spiroergometrischen Parameter mit hämodynamischen Werten insbesondere dem PVR gibt.¹⁰¹

5.1.3 Bodyplethysmographie und BGA

Mit der Verbesserung der Parenchymperfusion und damit des Perfusion-Ventilations-Verhältnisses durch die BPAs ging auch eine Verbesserung der Diffusionskapazität (DLCO) der Lunge einher.

Entsprechend näherten sich der pO_2 , der pCO_2 und die Sauerstoffsättigung wieder an die physiologischen Normwerte an. Insgesamt belegen diese Veränderungen einen verbesserten Gasaustausch der Lunge durch die BPAs.

Aoki *et al.* konnten zeigen, dass die BPA die Oxygenierung u.a. auch durch eine Reduktion des intrapulmonalen Shunts verbessert.¹⁰²

5.1.4 Laborparameter

Als wichtiger Marker für eine Belastung des Herzens zeigte sich das NT-proBNP nach der BPA signifikant reduziert. In einer kleinen Gruppe der hier eingeschlossenen Patienten konnte bereits gezeigt werden, dass die NT-proBNP-Level nach BPA sanken. Zudem wurde festgestellt, dass die NT-proBNP-Messung einer Identifizierung von BPA-Non-Responder dienen und somit eine wertvolle Ergänzung bei der Therapieüberwachung sein kann.⁶⁶

Weitere Laborparameter insbesondere Nierenfunktionswerte wie die GFR und Kreatinin waren sechs Monate nach der BPA signifikant reduziert. Dies weist auf eine Verbesserung der Nierenfunktion durch die BPA vermutlich aufgrund einer verbesserten Perfusion hin. Dies wurde ebenfalls bereits von unserer Gruppe publiziert (Kriechbaum *et al.*).⁷¹

Ähnliche Ergebnisse sowie auch eine Verbesserung weiterer systemischer Dysfunktionen (u.a. Glukosetoleranz, HbA1c, Purinmetabolismus, BMI) finden sich auch in einer Studie von Tatebe *et al.*¹⁰³ Als mögliche Erklärung könnten die hämodynamischen Veränderungen zu einer generell verbesserten Endorganperfusion geführt haben. Aber auch eine höhere körperliche Aktivität aufgrund geringerer Symptome kann zu einem gesünderen Lebensstil und einer Reduktion des metabolischen Syndroms beigetragen haben.

5.2 Langzeitüberleben der CTEPH-Patienten

Mit einer Anzahl von 210 Patienten handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine der größten monozentrischen Studienkohorten von mittels BPA behandelten CTEPH-Patienten mit Langzeitdaten.

Von 197 CTEPH-Patienten verstarben während der gesamten Follow-up-Periode insgesamt elf Patienten. Davon waren zwei Todesfälle direkt mit der BPA assoziiert. An den direkten Folgen der CTEPH (Rechtsherzinsuffizienz) waren im Verlauf nur zwei weitere Patienten verstorben. Zur genaueren Überlebenszeitanalyse verglichen wir unsere Patienten mit der oben beschriebenen historischen Kontrollgruppe und identifizierten Risikofaktoren für eine schlechtere Prognose.

5.2.1 Vergleich mit historischer Kontrollgruppe

Das erste internationale CTEPH-Register schloss von Februar 2007 bis Januar 2009 alle neu diagnostizierten CTEPH-Patienten ein und verfolgte diese Patientengruppe über einen Zeitraum von mindestens drei bis maximal fünf Jahre. Diese Patienten wurden je nach Therapie in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe mit insgesamt 404 (60%) Patienten erhielten eine PEA. Die restlichen 275 Patienten wurden nicht operiert und erhielten eine konservative Therapie. Als Gründe gegen die Operation wurden angegeben: chirurgisch nicht erreichbare Läsionen, Ungleichgewicht zwischen PVR-Erhöhung und operativ erreichbaren Läsionen, $PVR > 1500 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$, Alter, Komorbiditäten und Ablehnung der Operation.^{43,83} Zum Vergleich mit unseren Patienten schlossen wir die 38 Patienten, die die Operation abgelehnt hatten, aus. Die restlichen 237 Patienten bilden die historische Vergleichsgruppe.

Verglichen mit unseren Patienten waren die damaligen Patienten im Mittel älter (67 vs. 63 Jahre) und in niedrigeren WHO-Funktionsklassen. Die 6-MWD hingegen war bei unseren Patienten deutlich länger (394 m vs. 303 m, $p < 0,0001$). Die Rechtsherzkatheterwerte vor der Intervention waren bei unseren Patienten insgesamt etwas weniger pathologisch, beispielsweise lag der mPAP im Median vor der ersten BPA bei 40 mmHg, in der historischen Kontrollgruppe hingegen bei 46 mmHg. Hauptgrund hierfür ist, dass der größte Teil unserer Patienten vorher bereits medikamentös mit Riociguat therapiert wurde.⁶³

In der nichtoperierten Gruppe des CTEPH-Registers erhielten 50 % der Patienten eine PAH-gezielte medikamentöse Therapie bei Diagnosestellung und weitere 10 % im Verlauf. Angewendet wurden Phosphodiesterasehemmer, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und Prostacyclin-Analoga, während Riociguat noch nicht verfügbar war und es damit keine

zugelassene Medikation für CTEPH-Patienten gab. Insgesamt war die medikamentös therapierte Gruppe klinisch (WHO-FC, 6-MWD) schwerer betroffen und hatte pathologischere Hämodynamikwerte. Grund dafür ist vermutlich, dass bei schwerer betroffenen Patienten eine medikamentöse Off-Label-Therapie eher in Kauf genommen wurde. In den Überlebenszeiten der medikamentös und nicht-medikamentös behandelten Patienten gab es keine signifikanten Unterschiede.

Unsere Patienten erhielten demgegenüber deutlich häufiger (88 % der Patienten) PH-gezielte Medikamente insbesondere den sGC-Stimulator Riociguat (78 %).

In Abbildung 8 ist der Vergleich der Überlebenszeiten unserer Patienten mit der historischen Kontrollgruppe dargestellt. Die Überlebenszeiten (1 Jahr: 94 % vs. 85 %, 2 Jahre: 93 % vs. 78 %, 3 Jahre: 93 % vs. 69 %, 4 Jahre: 92 % vs. 59 %) unterschieden sich eindeutig und hochsignifikant, sodass nun auch im langfristigen Verlauf der herausragende Wert der multimodalen Therapie mittels BPA und Medikation deutlich wird.

Ähnliche Ergebnisse zeigten auch Taniguchi *et al.* in ihrer Publikation von 2019.¹⁰⁴ In dieser Studie wurden 343 nicht-operierte CTEPH-Patienten von Januar 2006 bis Dezember 2016 eingeschlossen. Da die BPA erst ab dem Jahr 2013 eingeführt wurde, erhielten insgesamt nur 100 Patienten eine BPA. Davon erfolgte bei 80 Patienten (späte Gruppe, Diagnosestellung ab 2013) die BPA 3 Monate nach Diagnosestellung, bei der früheren Gruppe (20 Patienten, Diagnosestellung vor 2013) im Median erst mit einer Latenzzeit von 76 Monaten.¹⁰⁴ Demgegenüber betrachteten wir eine größere Gruppe an BPA-Patienten mit einem homogenen Abstand zwischen Diagnosestellung und BPA. Insgesamt konnten Taniguchi *et al.* zeigen, dass sich das Überleben von CTEPH-Patienten in der letzten Zeit (2013 bis 2016) gegenüber 2006 bis 2013 deutlich gebessert hat. Als Ursache dafür werden die Einführung der BPA und die Möglichkeit der medikamentösen Therapie mit Riociguat genannt. Der Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven der mittels BPA vs. nicht mittels BPA behandelten Patienten seit 2013 zeigt ein signifikant längeres Überleben der BPA-Gruppe. Die 1- und 3-Jahres Überlebenszeiten entsprachen mit 98,8% und 92,9% etwa denen unserer Patienten.¹⁰⁴

Auch Inami *et al.* demonstrierten Langzeitdaten ihrer CTEPH-Patienten mit einem hervorragenden 1-, 3- und 5-Jahres Überleben von 98,7 %, 98 % und 95,5 %, wobei aber nicht klar ist, wie viele Patienten über diesen Zeitraum beobachtet wurden. Zumindest die invasive Follow-up-Untersuchung nach ca. 4 Jahren wurde nur bei 30 Patienten durchgeführt.⁹³

Eine weitere Studie aus Japan von Aoki *et al.* demonstrierte in einer kleineren Patientengruppe von 77 Patienten zum Baseline-Zeitpunkt ein 5-Jahres-Überleben von 98,4 % nach BPA, da nur ein Patient im Verlauf verstorben war. Aber auch hier ist nicht angegeben, ob nach fünf Jahren von allen 77 Patienten Überlebensdaten vorlagen.

Trotz der eingeschränkten Vergleichbarkeit der japanischen Studien mit unseren Daten konnten wir den positiven Effekt der BPA im Langzeitverlauf auch für westliche Populationen nachweisen.

Interessanterweise konnten die Überlebenszeiten unserer Patienten durch die BPA sogar an die der endarteriektomierten Patienten des internationalen CTEPH-Registers angeglichen werden, in dem 1- und 3-Jahres-Überlebensraten von 93 % und 89 % beschrieben wurden.⁸³ Die Prognose der CTEPH scheint damit zunehmend unabhängig von der Operabilität der Läsionen zu werden, da mit der BPA eine hervorragende Alternative für diese inoperablen Patienten zur Verfügung steht.

5.2.2 Prädiktoren für das Überleben

Beim Betrachten der Baseline-Charakteristika stratifiziert nach Überlebenden und Toten fanden wir Unterschiede in der WHO-FC, der 6-MWD zum Baseline-Zeitpunkt und den Laborparametern Kreatinin, Harnstoff, eGFR und NT-proBNP. Auch die univariate COX-Regression weist auf einen Zusammenhang des Überlebens zwischen diesen Parametern und der Überlebenszeit hin. Insbesondere hatten Patienten in WHO-FC IV ein 4,18 [95 % KI 1,26 - 15,9] höheres Risiko zu versterben als Patienten in niedrigeren WHO-FCs. War die 6-MWD zum Baseline-Zeitpunkt um 30 m länger, war das Sterberisiko bei diesen Patienten 32 % [95 % KI 14 % - 46 %] niedriger verglichen mit denjenigen mit kürzeren 6-MWDs.

Weiterhin scheint die Nierenfunktion relevante Auswirkungen auf das Überleben zu haben. So stellten wir fest, dass Patienten mit einer höheren GFR und einem niedrigen Kreatinin zum Baseline-Zeitpunkt höhere Überlebenswahrscheinlichkeiten hatten. Dieser Zusammenhang ist nicht spezifisch für CTEPH und findet sich auch bei vielen anderen Erkrankungen.¹⁰⁵

In der historischen Vergleichsgruppe konnten als Prädiktoren für das Überleben die WHO-FC, der RAP, das Vorhandensein von Komorbiditäten wie Krebs, KHK, Linksherzinsuffizienz und COPD identifiziert werden.⁸³

Taniguchi *et al.* ermittelten in ihrer Studie für die gesamte nicht operierte CTEPH-Kohorte als Prädiktoren für das Überleben die WHO-FC, RAP, 6-MWD zum Baseline-Zeitpunkt und den Zeitraum der Diagnosestellung.¹⁰⁴

Die WHO-FC und die 6-MWD spiegeln also nicht nur die klinische Einschränkung der Patienten gut wider, sondern liefern darüber hinaus noch Hinweise auf die Prognose der CTEPH-Patienten.

Keine signifikante Auswirkung auf das Überleben hatte die medikamentöse Therapie unserer Patienten, obwohl zumindest für Riociguat positive Effekte auf klinische und hämodynamische Parameter beschrieben wurden.^{37,63} Dies ist allerdings kritisch zu sehen, da unsere Patienten nicht in PH-gezielte medikamentöse vs. keine medikamentöse Therapie randomisiert wurden, sondern in der Vergangenheit schwerer betroffene Patienten auch tendenziell häufiger PH-Medikamente bekamen. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von Taniguchi *et al.* beschrieben, die ebenfalls feststellten, dass die medikamentöse Therapie keine signifikanten Auswirkungen auf das Überleben in ihrer Studienpopulation hatte.¹⁰⁴

5.3 Lebensqualität nach BPA

Da das Überleben unserer CTEPH-Patienten sehr gut war und nur wenige Patienten an den Folgen der CTEPH verstorben sind, interessierte uns, ob sich der Erfolg der BPA auch in den Symptomen, der Aktivität und der Lebensqualität unserer Patienten widerspiegelte. Dazu wurden die für PH-Patienten entwickelten Camphor-Fragebögen verwendet.

5.3.1 WHO-FC

In Abbildung 4.10 konnte gezeigt werden, dass die positiven Veränderungen, die wir im 6-MFU feststellten, auch über einen langen Zeitraum von bis zu fünf Jahren konstant blieben.

5.3.2 Camphor – Symptome, Aktivität, Lebensqualität

Bislang sind wir das erste CTEPH-Zentrum, das Daten zur langfristigen Veränderung der Lebensqualität nach BPA präsentiert hat.

In anderen Studien wurde bereits der Einfluss von PEA, BPA und verschiedenen medikamentösen Therapien auf die Lebensqualität von CTEPH-Patienten untersucht. Angewendet wurden dabei vor allem der SF-36 Fragebogen, der NPH (Nottingham Health Profile), der EuroQol-5D und der Camphor-Fragebogen. Wir entschieden uns für den Camphor-Fragebogen, weil dieser speziell für Patienten mit PH entwickelt worden ist und die spezifischen Probleme dieser Patientengruppe berücksichtigt.⁸²

Eine Verbesserung der Camphor-Scores Symptome, Aktivität und Lebensqualität konnte für alle Follow-up-Zeitpunkte verglichen mit den Werten vor der BPA nachgewiesen werden. Zwischen den einzelnen Follow-up-Zeitpunkten zeigte sich keine weitere Verbesserung oder Verschlechterung. Dies deutet darauf hin, dass unsere Patienten nicht nur länger leben, sondern in dieser gewonnenen Zeit auch weniger gesundheitliche Beschwerden haben, aktiver am Leben teilnehmen können und insgesamt zufriedener sind.

Darocha *et al.* untersuchten ebenfalls die Lebensqualität bei 25 CTEPH-Patienten vor und nach BPA. Hierfür nutzten sie den SF-36 Fragebogen und konnten eine Verbesserung in allen Domänen außer dem körperlichen Schmerz nachweisen. Als einzige signifikante Korrelation fanden sie die Verbesserung der 6-MWD als Einflussfaktor auf die Kategorie mentale Funktionalität.¹⁰⁶

Eine weitere Studie zur Lebensqualität von PH-Patienten führten Reis *et al.* durch. Es wurden Patienten mit PAH und anderen Formen der präkapillären PH (darunter auch 12 CTEPH-Patienten) eingeschlossen. Verwendet wurden der Camphor-Fragebogen und der NHP. Es

konnte gezeigt werden, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität dieser Patientengruppe signifikant niedriger war als in der Allgemeinbevölkerung insbesondere bei Patienten in den WHO-FCs III und IV. Weitere Korrelationen konnten festgestellt werden mit der 6-MWD und dem Borg-Index.¹⁰⁷

Wir untersuchten für unsere Patienten ebenfalls mittels Spearman-Korrelation und multivariabler linearer Regression relevante Parameter, die mit den verschiedenen Domänen des Camphor-Fragebogens korrelierten. Für die Kategorie Symptome stellten wir insbesondere für Diabetes, die CO-Diffusionskapazität, 6-MWD zum Baseline-Zeitpunkt und die Differenz des PVR zwischen Baseline und 6-MFU her.

Die Camphor-Scores für die Aktivität korrelierten ebenfalls vor allem mit Diabetes und der 6-MWD. Außerdem gab es einen Zusammenhang mit der WHO-FC beim 6-MFU und der Differenz des CI zwischen Baseline und 6-MFU.

Die Lebensqualität korrelierte in der multiplen linearen Regression nur noch mit der maximalen Leistung W_{\max} (B1) und der WHO-FC (6-MFU).

Newnham et al. analysierten in einer großen Gruppe von über 1000 Patienten die Lebensqualität von CTEPH-Patienten vor und ein Jahr nach PEA. Sie zeigten für alle Camphor-Domänen signifikante Verbesserungen (Median \pm IQR): Symptome -7 ± 8 , Aktivität -5 ± 7 , Lebensqualität -4 ± 8 , jeweils $p < 0,0001$. Dabei stellten sie fest, dass die Verbesserungen des Camphor-Scores bei Patienten ohne klinisch signifikanten Rest-PH größer und anhaltender waren.¹⁰⁸

Die Veränderungen der Camphor-Punkte unserer Patienten vom Baselinezeitpunkt bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt lag für den Bereich Symptome mit einer Differenz von $-5,5$ ($-8,25$; -1) Punkten über der MCID von 4 Punkten, für die Aktivität mit -3 Punkten (-6 ; 0) (MCID: -4 Punkte) und die Lebensqualität mit -2 ($-5,5$; 0) (MICD: -3 Punkte) jeweils knapp darunter.⁸⁷

Im Vergleich dazu waren die Veränderungen der PEA-Patienten zwar stärker, dabei hatten diese aber eingeschränktere Baseline-Scores. In den Follow-ups hatten unsere Patienten nach der Intervention absolut bessere Camphor-Scores als die PEA-Patienten (Gegenüberstellung siehe Tabelle 5.1). Dementsprechend konnten wir zeigen, dass sich nicht nur die Überlebenskurven der PEA und BPA-Patienten angleichen, sondern auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch beide Eingriffe in ähnlicher Form gesteigert werden kann.

Camphor-Scores	n	Baseline	n	Follow-up	n	Differenz	p-Wert
PEA-Patienten¹⁰⁸							
Symptome	784	13 (\pm 10)	784	4 (\pm 7)	784	-7 (\pm 8)	< 0,0001
Aktivität	784	11 (\pm 9)	784	6 (\pm 9)	784	-5 (\pm 7)	< 0,0001
Lebensqualität	784	11 (\pm 11)	784	3 (\pm 10)	784	-4 (\pm 8)	< 0,0001
BPA-Patienten							
Symptome	110	10 (6 ;15)	121	3 (1;9)	88	-5,5 (-8;-1)	< 0,0001
Aktivität	109	8 (6;12)	121	4 (2;8)	87	-3 (-6;0)	< 0,0001
Lebensqualität	109	5 (2;9)	121	1 (0;5)	87	-2 (-5,5;0)	< 0,0001

Tabelle 5.1 - Vergleich Camphor-Scores unserer BPA-Patienten mit PEA-Vergleichsgruppe¹⁰⁸

Angabe der Werte in Median (IQR)

5.3.3 Medikation, Sauerstoffbedarf

Im Gegensatz zu anderen Studien^{48,93} gab es bei unseren Patienten keinen Unterschied in der Anzahl der Patienten, die zu den verschiedenen Follow-up-Zeitpunkten eine gezielte medikamentöse Therapie erhielten. Auch konnte keine signifikante Veränderung in dem Sauerstoffbedarf unserer Patienten festgestellt werden.

5.4 CTEPD ohne PH-Patienten

Eine besondere Gruppe der CTEPD-Patienten stellen Patienten ohne PH in Ruhe ($mPAP < 25$ mmHg) aber mit nachweisbaren CTEPD-typischen Läsionen in der Bildgebung dar. Bei operablen Patienten konnten bereits positive Effekte durch die PEA nachgewiesen werden.⁷³

Für inoperable Patienten gibt es bislang nur sehr wenige Daten. Aus Deutschland gibt es eine multizentrische Analyse von insgesamt zehn Patienten mit CTEPD ohne PH (früher CTED). Dabei konnten Verbesserungen der körperlichen Belastbarkeit sowie des PVR ohne schwerwiegende Komplikationen erreicht werden.⁴⁶

Inami *et al.* führten in ihrer Studie eine BPA bei 15 ausgewählten CTEPD ohne PH-Patienten durch. Beim sechs-Monats-Follow-up nach der letzten BPA waren die Hämodynamik und die 6-MWD signifikant verbessert. Darüber hinaus zeigten kardiopulmonale Belastungstests während der Rechtsherzkatheteruntersuchung, dass die BPA eine abnormale pulmonale Gefäßreaktion auf Belastung positiv verändern kann.¹⁰⁹

Die einzige signifikante Änderung unserer ballonangioplastierten CTEPD ohne PH-Patienten war die WHO-FC beim 6-MFU. Der Vergleich mit den weiteren Follow-up Zeitpunkten zeigte keine signifikante Veränderung zu den Baseline- oder Follow-up- Werten bei einer insgesamt sehr geringen Patientenanzahl in den Follow-ups (1. Abfrage: 7 Patienten, 2. Abfrage: 6 Patienten, 3. Abfrage: 4 Patienten). Tendenziell wurden die WHO-FC allerdings wieder schlechter.

Auch wenn einzelne Studien positive Effekte der BPA für ausgewählte CTEPD ohne PH-Patienten berichten, reichen die erhobenen Daten bislang nicht aus, um eine Empfehlung zur BPA in dieser Patientengruppe zu untermauern. Das allgemeine Verständnis der zugrundeliegenden Pathophysiologie und der hämodynamischen Verhältnisse sind noch begrenzt und daher sollte eine operative oder interventionelle Behandlung nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.¹¹⁰

5.5 Limitationen

Einige Limitationen unserer Studie müssen berücksichtigt werden. Zunächst handelt es sich um eine monozentrische Untersuchung mit explorativem Charakter. Aufgrund der hochspezifischen Gruppe an CTEPD-Patienten gab es keine direkte Kontrollgruppe und wir führten keine Randomisierung in zwei verschiedene Therapiearme durch.

Insgesamt war die Anzahl der Patienten mit einer Beobachtungszeit von fünf Jahren relativ gering. Vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung und auch der erst vor wenigen Jahren stattgefundenen Einführung der BPA in Deutschland, stellt die vorgestellte Kohorte eine der größten bislang publizierten dar.

Das 6-MFU wurde insgesamt nur von ca. 75% der Patienten wahrgenommen. Dies könnte unsere Ergebnisse dahingehend verfälscht haben, dass möglicherweise diejenigen Patienten, denen es besonders gut ging, keine Notwendigkeit in einer weiteren invasiven Untersuchung sahen.

Die Vergleichbarkeit unserer Patienten mit der historischen Kontrollgruppe ist aufgrund der unterschiedlichen Verfügbarkeit der PH-spezifischen Medikation eingeschränkt, da nicht ganz klar ist, ob die Verbesserung der Überlebenszeit unserer Patienten nur durch die BPA begründet werden kann oder auch durch die Verwendung von Riociguat. Ob allen Patienten der historischen Gruppe eine BPA hätte angeboten werden können, lässt sich heute nicht mehr sagen. Die operablen Patienten, die eine PEA abgelehnt hatten, wurden für den Vergleich ausgeschlossen. Für die inoperablen Patienten kommt entsprechend unserer klinischen Erfahrung in deutlich über 90 % eine BPA in Frage.

In der univariablen Cox-Analyse wurden Parameter identifiziert, die auf eine verlängerte Lebenszeit hindeuten, aber diese können aufgrund eines multiplen Testproblems nicht als signifikant angesehen werden. Aufgrund vieler Korrelationen der verschiedenen Einflussfaktoren untereinander konnte in der multivariablen Cox-Regression kein signifikanter Parameter als unabhängiger Prädiktor für das Überleben bestimmt werden.

Bei unseren CTEPD ohne PH-Patienten handelt es sich um eine sehr kleine Patientenzahl, weshalb es zu keiner statistisch sinnvollen Auswertung im Langzeitverlauf reicht. Zudem gab es hier keine Kontrollgruppe.

5.6 Schlussfolgerung

Wir konnten eindrücklich die mittelfristigen Verbesserungen zahlreicher Funktionsparameter, Laborwerte und der Hämodynamik unserer Patienten im 6-MFU nachweisen.

Verglichen mit einer historischen Kontrollgruppe zeigten unsere Patienten ein signifikant besseres Langzeitüberleben.

Darüber hinaus liegen mit dieser Studie erstmals Langzeitdaten von inoperablen CTEPH-Patienten zur Lebensqualität nach BPA vor. Durch eine Linderung der Symptome und eine Steigerung der Aktivität besserte sich nachhaltig die Lebensqualität der Patienten.

Als Prädiktoren sowohl für das Überleben als auch für die Lebensqualität identifizierten wir vor allem die WHO-FC und die 6-MWD. Dies unterstreicht die Relevanz dieser einfach zu erhebenden klinischen Parameter.

Zusammenfassend konnten wir somit nicht nur nachweisen, dass sich durch die Intervention die Lebenszeit verlängert, sondern dass die Patienten in dieser gewonnenen Zeit auch zufriedener sind.

Für die CTEPD ohne PH kann auf der Grundlage unserer Daten keine klare Empfehlung ausgesprochen werden.

6 Zusammenfassung

Die CTEPH ist eine seltene, jedoch schwerwiegende und progredient verlaufende Lungenerkrankung, die häufig mit einer vorangegangenen Lungenarterienembolie assoziiert ist. Die Zeitspanne von Symptombeginn zur Stellung der richtigen Diagnose ist prognosebestimmend und bisher mit durchschnittlich 14 Monaten noch relativ lang.

Pathophysiologisch steht eine Makrovaskulopathie der präkapillären Lungenstrombahn mit konsekutiver fortschreitender Mikrovaskulopathie im Vordergrund. Dies führt langfristig zu einer rechtskardialen Fehlanpassung mit progredienter Dyspnoe und letztlich irreversiblen Rechtsherzversagen.

Diagnostisch wegweisend ist neben der klinischen Symptomatik zunächst die transthorakale Echokardiographie mit Hinweisen auf eine pulmonale Hypertonie und ggf. eine Spiroergometrie.

Weiter bestätigt werden kann die PH durch eine Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie, wodurch Diskrepanzen der Perfusion und Ventilation der Lunge aufgedeckt werden können. Nach Überweisung an ein PH-/CTEPH-Zentrum erfolgt die weitere spezifische Diagnostik bestehend aus Rechtsherzkatheter, CT-Angiographie sowie Pulmonalisangiographie.

Neben einer supportiven Sauerstofftherapie bei Bedarf und kardiovaskulärem Training ist eine lebenslange Antikoagulation fester Bestandteil der Therapie. Zudem hat sich die medikamentöse Therapie mit Riociguat dem Stimulator der löslichen Guanylatzyklase als Bestandteil der medikamentösen Therapie etabliert.

Als mechanische Therapieoptionen stehen die pulmonale Endarteriektomie sowie die pulmonale Ballonangioplastie zur Verfügung. Die pulmonale Endarteriektomie kann aufgrund der Lokalisation der Makroangiopathie nur etwa zwei Drittel der Patienten angeboten werden. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die BPA sowohl die hämodynamischen Parameter als auch die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit und die Symptomatik der Patienten verbessert. Zudem zeigte sich ein deutlicher Überlebensvorteil gegenüber Patienten ohne Intervention im historischen Vergleich, wenngleich der Stellenwert der medikamentösen Therapie mit Riociguat nicht eindeutig herausgearbeitet werden konnte.

Dabei bleiben die mittelfristigen Vorteile der BPA, insbesondere die Verbesserung der Lebensqualität, über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren erhalten.

7 Summary

CTEPH is a rare but severe and progressive pulmonary disease often associated with previous pulmonary artery embolism. The time span from symptom onset to diagnosis is prognosis-determining and still relatively long with an average of 14 months.

Pathophysiologically, a macrovasculopathy of the precapillary pulmonary circulation with consecutive progressive microvasculopathy is prominent. This results in right heart remodeling with progressive dyspnea and, ultimately, irreversible right heart failure.

Besides anamnesis, echocardiography and, if necessary, cardiopulmonary exercise testing, are the most important screening tools. Further VQ scan is mandatory to reveal discrepancies in perfusion and ventilation of the lungs. Specific diagnostics like right heart catheterization, CT angiography, and pulmonary angiography should be performed in expert centers.

Lifelong anticoagulation is an integral part of the therapy. Furthermore, drug therapy with riociguat, the stimulator of soluble guanylate cyclase, has become an established treatment of inoperable CTEPH patients.

Mechanical treatment options include pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty. Due to the localization of the macroangiopathy, pulmonary endarterectomy can only be offered to about two thirds of the patients. In this study, it was shown that BPA improves hemodynamic parameters as well as cardiopulmonary performance and clinical outcome of patients. There was a clear survival benefit compared to historical patients without intervention, even though the influence of drug therapy with Riociguat could not distinctively be examined.

The long-term data suggest that BPA is indeed a promising therapy, as its medium-term benefits, particularly the improvement in quality of life, remain stable over a period of up to five years.

8 Abkürzungsverzeichnis

6-MFU	Sechs Monats-Follow up
6-MGT	Sechs-Minuten-Gehtest
6MWD	Sechs-Minuten-Gehstrecke
BGA	Blutgasanalyse
BNP	Brain natriuretic peptide
BPA	pulmonale Ballonangioplastie
CAMPHOR	Cambridge Pulmonary Hypertention Outcome Review
CI	Cardiac Index
CO	Cardiac Output, Kohlenmonoxid
CT	Computertomographie
CTA	CT-Angiographie
CTED	chronisch thromboembolische Erkrankung
CTEPD	chronisch thromboembolische pulmonale Erkrankung
CTEPH	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
DECT	Dual-energy CT
DLCO SB	Diffusionskapazität nach der Single-breath-Methode
DLCO SB %	relative Diffusionskapazität nach der Single-breath-Methode
dPAP	diastolischer Pulmonalarteriendruck
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
IQR	Interquartilsabstand
IVUS	intravaskulärem Ultraschall
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
M	Mittelwert
MCID	minimale klinisch relevante Differenz
mPAP	pulmonalarterieller Mitteldruck, mittlerer Pulmonalarteriendruck
MRT	Magnetresonanztomographie
NOAKs	neue orale Antikoagulanzen, neue orale Antikoagulanzen
NT-proBNP	N terminales pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
PAP	pulmonalarterieller Druck
PAWP	pulmonalarteriellen Verschlussdrucks
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PDE	Phosphodiesterase
PEA	pulmonale Endarteriektomie
PH	Pulmonale Hypertonie
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PVR	pulmonaler Gefäßwiderstand
QoL	Lebensqualität
RAP	rechtsatrialer Druck
SaO ₂	Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
sPAP	systolischer Pulmonalarteriendruck
SPECT	Einzelphotonenemissionstomographie
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
V.	Vena
VO ₂ max	maximale Sauerstoffaufnahme
VO ₂ max/kgKG	maximale Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm Körpergewicht
W _{max}	maximale Leistung in Watt

9 Literaturverzeichnis

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801913. doi:10.1183/13993003.01913-2018
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 2022;43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
3. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801899. doi:10.1183/13993003.01899-2018
4. Vonk Noordegraaf A, Groeneveldt JA, Bogaard HJ. Pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2016;25(139):4-11. doi:10.1183/16000617.0096-2015
5. Hoeper MM, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H. Pulmonary Hypertension. *Deutsches Ärzteblatt*. Published online 2017:73-84. doi:10.3238/arztebl.2017.0073
6. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801904. doi:10.1183/13993003.01904-2018
7. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317
8. Humbert M, Gibbs S, Lang I, et al. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Published online December 9, 2015:58.
9. Galiè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1802148. doi:10.1183/13993003.02148-2018
10. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160112.

doi:10.1183/16000617.0112-2016

11. Kramm T, Wilkens H, Fuge J, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(7):548-553. doi:10.1007/s00392-018-1215-5
12. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J.* 2017;49(2):1601792. doi:10.1183/13993003.01792-2016
13. Gall H, Hoepfer MM, Richter MJ, Cacheris W, Hinzmann B, Mayer E. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143):160121. doi:10.1183/16000617.0121-2016
14. Pengo V, Marchiori A, Albanese P, Iliceto S. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism. *The New England Journal of Medicine.* Published online 2004:8.
15. Wilkens H, Konstantinides S, Lang I, et al. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016. *Dtsch med Wochenschr.* 2016;141(S 01):S62-S69. doi:10.1055/s-0042-114529
16. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801915. doi:10.1183/13993003.01915-2018
17. Frey MK, Alias S, Winter MP, et al. Splenectomy Is Modifying the Vascular Remodeling of Thrombosis. *JAHA.* 2014;3(1). doi:10.1161/JAHA.113.000772
18. Yan L, Li X, Liu Z, et al. Research progress on the pathogenesis of CTEPH. *Heart Fail Rev.* 2019;24(6):1031-1040. doi:10.1007/s10741-019-09802-4
19. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JXJ. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J.* 2013;41(2):462-468. doi:10.1183/09031936.00049312
20. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801900. doi:10.1183/13993003.01900-2018
21. Held M, Hesse A, Gött F, 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):141. doi:10.1186/1471-2466-14-141
22. Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143):160108. doi:10.1183/16000617.0108-2016
23. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *International Journal of Cardiology.* 2018;272:69-78. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.079
24. Reesink HJ, Tulevski II, Marcus JT, et al. Brain Natriuretic Peptide as Noninvasive Marker of the Severity of Right Ventricular Dysfunction in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *The Annals of Thoracic Surgery.* 2007;84(2):537-543. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.04.006
25. Surie S, Reesink HJ, van der Plas MN, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biomarker for haemodynamic outcome and mortality following pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* 2012;15(6):973-978. doi:10.1093/icvts/ivs415
26. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2010;23(7):685-713. doi:10.1016/j.echo.2010.05.010
27. Held M, Linke M, Jany B. Echokardiographie und Rechtsherzkatheterisierung bei pulmonaler Hypertonie. *Dtsch med Wochenschr.* 2014;139(30):1511-1517. doi:10.1055/s-0034-1370161
28. Haber P. *Lungenfunktion und Spiroergometrie.* Springer; 2012.
29. Held M, Grün M, Holl R, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing to Detect Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Patients with Normal Echocardiography. *Respiration.* 2014;87(5):379-387. doi:10.1159/000358565
30. Moradi F, Morris TA, Hoh CK. Perfusion Scintigraphy in Diagnosis and Management of Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *RadioGraphics.* 2019;39(1):169-185. doi:10.1148/rg.2019180074
31. Bajc M, Schümichen C, Grüning T, et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism

and beyond. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(12):2429-2451. doi:10.1007/s00259-019-04450-0

32. He J, Fang W, Lv B, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nuclear Medicine Communications*. 2012;33(5):459-463. doi:10.1097/MNM.0b013e32835085d9

33. McCann C, Gopalan D, Sheares K, Screatton N. Imaging in pulmonary hypertension, part 2: large vessel diseases. *Postgrad Med J*. 2012;88(1040):317-325. doi:10.1136/postgradmedj-2011-130274

34. Bertolotti L, Mismetti V, Giannakoulas G. Use of Anticoagulants in Patients with Pulmonary Hypertension. *Hamostaseologie*. 2020;40(03):348-355. doi:10.1055/a-1171-3995

35. Bunclark K, Newnham M, Chiu Y, et al. A multicenter study of anticoagulation in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost*. 2020;18(1):114-122. doi:10.1111/jth.14649

36. Grünig E, Lichtblau M, Ehlken N, et al. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2012;40(1):84-92. doi:10.1183/09031936.00123711

37. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):319-329. doi:10.1056/NEJMoa1209657

38. van Thor MCJ, ten Klooster L, Snijder RJ, Kelder JC, Mager JJ, Post MC. Bosentan or Macitentan Therapy in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension? *Lung*. 2019;197(6):753-760. doi:10.1007/s00408-019-00274-9

39. Pepke-Zaba J, Ghofrani HA, Hoeper MM. Medical management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160107. doi:10.1183/16000617.0107-2016

40. Madani MM, Jamieson SW. Technical Advances of Pulmonary Endarterectomy for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;18(3):243-249. doi:10.1053/j.semtcvs.2006.09.003

41. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*.

2017;26(143):160111. doi:10.1183/16000617.0111-2016

42. Jenkins DP, Biederman A, D'Armini AM, et al. Operability assessment in CTEPH: Lessons from the CHEST-1 study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016;152(3):669-674.e3. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.02.062
43. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): Results From an International Prospective Registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973-1981. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008
44. Yamada N. Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty for Distal-Type Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J*. 2012;76(2):307-308. doi:10.1253/circj.CJ-11-1525
45. Wiedenroth CB, Liebetrau C, Breithecker A, et al. Combined pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2016;35(5):591-596. doi:10.1016/j.healun.2015.10.030
46. Wiedenroth CB, Olsson KM, Guth S, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic disease. *Pulm Circ*. 2018;8(1):204589321775312. doi:10.1177/2045893217753122
47. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *Eur Respir J*. 2017;49(6):1602409. doi:10.1183/13993003.02409-2016
48. Aoki T, Sugimura K, Tatebe S, et al. Comprehensive evaluation of the effectiveness and safety of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: long-term effects and procedure-related complications. *European Heart Journal*. 2017;38(42):3152-3159. doi:10.1093/eurheartj/ehx530
49. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined Balloon Pulmonary Angioplasty for Inoperable Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(6):748-755. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971077
50. Voorburg JAI, Cats VM, Buis B, Brusckhe AVG. Balloon Angioplasty in the Treatment of Pulmonary Hypertension Caused by Pulmonary Embolism. *Chest*. 1988;94(6):1249-1253. doi:10.1378/chest.94.6.1249

51. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landzberg MJ. Balloon Pulmonary Angioplasty for Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2001;103(1):10-13. doi:10.1161/01.CIR.103.1.10
52. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(6):756-762. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971390
53. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, et al. Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty Markedly Improves Pulmonary Hemodynamics and Long-Term Prognosis in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J*. 2012;76(2):485-488. doi:10.1253/circj.CJ-11-1217
54. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O, Andersen R. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*. 2013;99(19):1415-1420. doi:10.1136/heartjnl-2012-303549
55. Bouvaist H, Thony F, Jondot M, Camara B, Jais X, Pison C. Balloon pulmonary angioplasty in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*. 2014;23(133):393-395. doi:10.1183/09059180.00000514
56. Hoole SP, Coghlan JG, Cannon JE, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the UK experience. *Open Heart*. 2020;7(1):e001144. doi:10.1136/openhrt-2019-001144
57. Karyofyllis P, Demerouti E, Papadopoulou V, Voudris V, Matsubara H. Balloon Pulmonary Angioplasty as a Treatment in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Past, Present, and Future. *Curr Treat Options Cardio Med*. 2020;22(3):7. doi:10.1007/s11936-020-0807-3
58. Sepúlveda P, Hameau R, Backhouse C, et al. Mid-term follow-up of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: An experience in Latin America. *Catheter Cardiovasc Interv*. Published online October 15, 2020:ccd.29322. doi:10.1002/ccd.29322
59. Chen ZW, Wu CK, Kuo PH, et al. Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Journal of the Formosan Medical Association*. Published online October 2020:S0929664620304575. doi:10.1016/j.jfma.2020.09.016
60. Jansa P, Heller S, Svoboda M, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients with

- Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Impact on Clinical and Hemodynamic Parameters, Quality of Life and Risk Profile. *JCM*. 2020;9(11):3608. doi:10.3390/jcm9113608
61. Kalra R, Duval S, Thenappan T, et al. Comparison of Balloon Pulmonary Angioplasty and Pulmonary Vasodilators for Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):8870. doi:10.1038/s41598-020-65697-4
62. Aoki T, Sugimura K, Terui Y, et al. Beneficial effects of riociguat on hemodynamic responses to exercise in CTEPH patients after balloon pulmonary angioplasty – A randomized controlled study. *IJC Heart & Vasculature*. 2020;29:100579. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100579
63. Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Adameit MSD, et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2018;8(3):204589401878399. doi:10.1177/2045894018783996
64. Lang I, Meyer BC, Ogo T, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160119. doi:10.1183/16000617.0119-2016
65. Wiedenroth, MD CB, Rieth, MD AJ, Kriechbaum, MD S, et al. Exercise right heart catheterization before and after balloon pulmonary angioplasty in inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2020;10(3):204589402091788. doi:10.1177/2045894020917884
66. Kriechbaum SD, Wiedenroth CB, Wolter JS, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for monitoring after balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2018;37(5):639-646. doi:10.1016/j.healun.2017.12.006
67. Kriechbaum SD, Wiedenroth CB, Keller T, et al. Dynamics of high-sensitivity cardiac troponin T during therapy with balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Merx MW, ed. *PLoS ONE*. 2018;13(9):e0204683. doi:10.1371/journal.pone.0204683
68. Kriechbaum SD, Wiedenroth CB, Peters K, et al. Galectin-3, GDF-15, and sST2 for the assessment of disease severity and therapy response in patients suffering from inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Biomarkers*. 2020;25(7):578-586. doi:10.1080/1354750X.2020.1821776

69. Kriechbaum SD, Rudolph F, Wiedenroth CB, et al. Pregnancy-associated plasma protein A – a new indicator of pulmonary vascular remodeling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension? *Respir Res.* 2020;21(1):204. doi:10.1186/s12931-020-01472-3
70. Roller FC, Kriechbaum S, Breithecker A, et al. Correlation of native T1 mapping with right ventricular function and pulmonary haemodynamics in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Radiol.* 2019;29(3):1565-1573. doi:10.1007/s00330-018-5702-x
71. Kriechbaum SD, Wiedenroth CB, Hesse ML, et al. Development of renal function during staged balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.* 2019;79(4):268-275. doi:10.1080/00365513.2019.1601765
72. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2021;57(6):2002828. doi:10.1183/13993003.02828-2020
73. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1635-1645. doi:10.1183/09031936.00050114
74. Lebensqualität. In: *Brockhaus Enzyklopädie Online.* NE GmbH | Brockhaus; 2021. <https://brockhaus.de/ecs/permalink/67F461EC93C08714128556FF52A9FEE8.pdf>
75. Otto C, Ravens-Sieberer U. Gesundheitsbezogene Lebensqualität. :1.
76. Fayers PM, Machin D. *Quality of Life: The Assessment, Analysis and Reporting of Patient-Reported Outcomes.* 3rd ed. Chichester, West Sussex, UK [u.a.] : John Wiley & Sons Inc.; 2016.
77. Mathai SC, Ghofrani HA, Mayer E, Pepke-Zaba J, Nikkho S, Simonneau G. Quality of life in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2016;48(2):526-537. doi:10.1183/13993003.01626-2015
78. Kingman M, Hinzmann B, Sweet O, Vachiéry JL. Living with pulmonary hypertension: unique insights from an international ethnographic study. *BMJ Open.* 2014;4(5):e004735. doi:10.1136/bmjopen-2013-004735
79. Harzheim D, Klose H, Pinado FP, et al. Anxiety and depression disorders in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

Published online 2013:10.

80. McCabe C, Bennett M, Doughty N, MacKenzie Ross R, Sharples L, Pepke-Zaba J. Patient-Reported Outcomes Assessed by the CAMPHOR Questionnaire Predict Clinical Deterioration in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2013;144(2):522-530. doi:10.1378/chest.12-2443
81. Roman A, Barbera JA, Castillo MJ. Health-Related Quality of Life in a National Cohort of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension or Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Arch Bronconeumol*.:8.
82. McKenna SP, Doughty N, Meads DM, Doward LC, Pepke-Zaba J. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): A Measure of Health-Related Quality of Life and Quality of Life for Patients with Pulmonary Hypertension. *Qual Life Res*. 2006;15(1):103-115. doi:10.1007/s11136-005-3513-4
83. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation*. 2016;133(9):859-871. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522
84. Pader P. Der prädiktive Wert der Spiroergometrie für das Langzeitüberleben von Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie. :91.
85. Cima K, Twiss J, Speich R, et al. The German adaptation of the Cambridge pulmonary hypertension outcome review (CAMPHOR). *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10(1):110. doi:10.1186/1477-7525-10-110
86. World Health Organization, ed. *International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF*. World Health Organization; 2001.
87. Bunclark K, Doughty N, Michael A, et al. A minimal clinically important difference measured by the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review for patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pulm circ*. 2021;11(2):1-9. doi:10.1177/2045894021995055
88. Hedderich J, Sachs L. *Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R*. Springer Berlin Heidelberg; 2020. doi:10.1007/978-3-662-62294-0
89. Pitton MB, Herber S, Mayer E, Thelen M. Pulmonary Balloon Angioplasty of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) in Surgically Inaccessible Cases. *Rofu Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr*. 2003;175(5):631-634. doi:10.1055/s-2003-

39206

90. Taniguchi Y, Miyagawa K, Nakayama K, et al. Balloon pulmonary angioplasty: an additional treatment option to improve the prognosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *EuroIntervention*. Published online August 10, 2014. doi:10.4244/EIJV10I4A89
91. Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022;10(10):961-971. doi:10.1016/S2213-2600(22)00214-4
92. Kawakami T, Matsubara H, Shinke T, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MR BPA): an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022;10(10):949-960. doi:10.1016/S2213-2600(22)00171-0
93. Inami T, Kataoka M, Yanagisawa R, et al. Long-Term Outcomes After Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2016;134(24):2030-2032. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024201
94. Sato H, Ota H, Sugimura K, et al. Balloon Pulmonary Angioplasty Improves Biventricular Functions and Pulmonary Flow in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation Journal*. Published online 2016:8.
95. Kimura M, Kohno T, Kawakami T, et al. Midterm Effect of Balloon Pulmonary Angioplasty on Hemodynamics and Subclinical Myocardial Damage in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(4):463-470. doi:10.1016/j.cjca.2016.12.003
96. Guth S, D'Armini AM, Delcroix M, et al. Current strategies for managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the worldwide prospective CTEPH Registry. *ERJ Open Res*. 2021;7(3):00850-02020. doi:10.1183/23120541.00850-2020
97. Khan MS, Amin E, Memon MM, et al. Meta-analysis of use of balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *International Journal of Cardiology*. 2019;291:134-139. doi:10.1016/j.ijcard.2019.02.051
98. Mathai SC, Puhan MA, Lam D, Wise RA. The Minimal Important Difference in the 6-Minute Walk Test for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(5):428-433. doi:10.1164/rccm.201203-0480OC

99. Khair RM, Nwaneri C, Damico RL, Kolb T, Hassoun PM, Mathai SC. The Minimal Important Difference in Borg Dyspnea Score in Pulmonary Arterial Hypertension. *Annals ATS*. 2016;13(6):842-849. doi:10.1513/AnnalsATS.201512-824OC
100. Jin Q, Luo Q, Yang T, et al. Improved hemodynamics and cardiopulmonary function in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension after balloon pulmonary angioplasty. *Respir Res*. 2019;20(1):250. doi:10.1186/s12931-019-1211-y
101. Chen TX, Pudasaini B, Guo J, et al. Sex-specific cardiopulmonary exercise testing indices to estimate the severity of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *COPD*. 2018;Volume 13:385-397. doi:10.2147/COPD.S152971
102. Aoki T, Sugimura K, Nochioka K, et al. Effects of Balloon Pulmonary Angioplasty on Oxygenation in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension – Importance of Intrapulmonary Shunt –. *Circ J*. 2016;80(10):2227-2234. doi:10.1253/circj.CJ-16-0254
103. Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, et al. Multiple Beneficial Effects of Balloon Pulmonary Angioplasty in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J*. 2016;80(4):980-988. doi:10.1253/circj.CJ-15-1212
104. Taniguchi Y, Jaïs X, Jevnikar M, et al. Predictors of survival in patients with not-operated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2019;38(8):833-842. doi:10.1016/j.healun.2019.04.006
105. Go AS, McCulloch CE. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *The New England Journal of Medicine*. Published online 2004:10.
106. Darocha S, Pietura R, Pietrasik A, et al. Improvement in Quality of Life and Hemodynamics in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Treated With Balloon Pulmonary Angioplasty. *Circulation Journal*. Published online 2017:6.
107. Reis A, Santos M, Vicente M, et al. Health-Related Quality of Life in Pulmonary Hypertension and Its Clinical Correlates: A Cross-Sectional Study. *BioMed Research International*. 2018;2018:1-10. doi:10.1155/2018/3924517
108. Newnham M, Bunclark K, Abraham N, et al. CAMPHOR score: patient-reported outcomes are improved by pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2020;56(4):1902096. doi:10.1183/13993003.02096-2019
109. Inami T, Kataoka M, Kikuchi H, Goda A, Satoh T. Balloon pulmonary angioplasty for symptomatic chronic thromboembolic disease without pulmonary hypertension at rest. *Int J*

Cardiol. Published online August 15, 2019:116-118. doi:10.1016/j.ijcard.2019.04.080

110. Coghlan JG. Balloon pulmonary angioplasty: does it have a role in CTED? *Pulm Circ.* 2018;8(1):204589321875488. doi:10.1177/2045893218754887

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Einteilung der pulmonalen Hypertonie ⁴	1
Abbildung 1.2 Diagnostischer Algorithmus der CTEPH, modifiziert nach ^{6,22}	4
Abbildung 1.3 Therapeutischer Algorithmus der CTEPH, modifiziert nach ^{21,14}	9
Abbildung 3.1 selektive Angiographie links: Darstellung eines Verschlusses der rechten Hauptsubsegmentarterie 8 rechts: Darstellung nach BPA mit antegradem Fluss und wiederhergestellter Parenchym- perfusion (Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim)	19
Abbildung 3.2 Schematische Darstellung der BPA a) Stenose in einer Subsegmentarterie Segment 10 links, b) Einführung des Führungsdrahtes, c) Verschieben des Drahts durch die Stenose und Entfaltung des Ballons, d) anschließende Angiographie mit Darstellung der verbesserten Perfusion und des schnelleren venösen Rückflusses	20
Abbildung 4.1 Ablauf der Studie (schematisch), Angabe des Zeitraums in Wochen als Median (IQR)	29
Abbildung 4.2 Altersverteilung der CTEPH-Patienten zum Baseline-Zeitpunkt	29
Abbildung 4.3 Anzahl PH-spezifischer Medikamente der CTEPH-Patienten	32
Abbildung 4.4 WHO-FCs der CTEPH-Patienten bei Baseline und 6-MFU	33
Abbildung 4.5 Veränderung der 6-MWD und des Borg-Dyspnoe-Index bei Baseline und 6-MFU *** p < 0,001	34
Abbildung 4.6 – Vergleich der hämodynamischen Parameter der CTEPH-Patienten zwischen B1 und 6-MFU, *** p < 0,001, * p < 0,05	36
Abbildung 4.7 Veränderung des kapillären Sauerstoffpartialdrucks (pO ₂ kap) der CTEPH-Patienten zwischen Baseline und 6-MFU, *** p < 0,001	37
Abbildung 4.8 Kaplan-Meier-Schätzer für kumuliertes Überleben seit letzter BPA (Interventionsgruppe) und Diagnosezeitpunkt (Vergleichsgruppe)	39
Abbildung 4.9 Kaplan-Meier-Schätzer abhängig von der WHO-FC zum Baseline-Zeitpunkt	41
Abbildung 4.10 WHO-FCs der CTEPH-Patienten im Langzeitverlauf	43
Abbildung 4.11 Vergleich der Camphor-Scores für die Kategorie Symptome von Baseline zu den unterschiedlichen Follow-up-Zeitpunkten, ** p < 0,01, *** p < 0,001	44
Abbildung 4.12 Vergleich der Camphor-Scores für die Kategorie Aktivität von Baseline zu den unterschiedlichen Follow-up-Zeitpunkten, ** p < 0,01, *** p < 0,001	45
Abbildung 4.13 Vergleich der Camphor-Scores für die Kategorie Lebensqualität von Baseline zu den unterschiedlichen Follow-up-Zeitpunkten, * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001	45
Abbildung 4.14 WHO-FCs der CTEPH ohne PH-Patienten bei Baseline- und 6-MFU	50
Abbildung 5.1 - Forest Plot: Veränderung des mPAP nach BPA ⁹²	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 4.1 Angaben zu den BPAs aller behandelten CTEPD-Patienten _____	28
Tabelle 4.2 Patientencharakteristika zum Baseline-Zeitpunkt, Angabe der Werte in Anzahl (relative Häufigkeit) oder Median (IQR) _____	30
Tabelle 4.3 Vorerkrankungen der CTEPD-Patienten getrennt nach CTEPH und CTEPD ohne PH, Angabe der Werte in Anzahl (relative Häufigkeit) _____	31
Tabelle 4.4 PH-spezifische medikamentöse Therapie und Antikoagulation der CTEPH-Patienten ____	32
Tabelle 4.5 Parameter der Funktionsdiagnostik der CTEPH-Patienten, Angabe der Werte als Median (IQR) _____	34
Tabelle 4.6 Hämodynamische Parameter der CTEPH-Patienten, Angabe der Werte in Mittelwert (M) ± Standardabweichung (SD) _____	35
Tabelle 4.7 – Laborparameter der CTEPH-Patienten, normalverteilte Werte sind als M (± SD) und nicht normalverteilte Werte als Median (IQR) dargestellt _____	37
Tabelle 4.8 Vergleich der Baseline-Charakteristika unserer CTEPH-Patienten mit historischer Vergleichsgruppe, nominale und kategoriale Variablen sind als absolute (relative) Häufigkeit angegeben, normalverteilte Werte sind als M (± SD) und nicht normalverteilte Werte sind als Median (IQR) dargestellt _____	38
Tabelle 4.9 Baseline-Charakteristika unserer CTEPH-Patienten stratifiziert nach Überlebende vs. Nichtüberlebenden, nominale und kategoriale Variablen sind als absolute (relative) Häufigkeit angegeben, nichtnormalverteilte Werte sind als Median (IQR) dargestellt _____	40
Tabelle 4.10 univariable Cox-Analyse: prädiktive Faktoren für das Überleben _____	42
Tabelle 4.11 Korrelation nach Spearman (r) und multivariable lineare Regression (lin reg) für den Zusammenhang zwischen Patientencharakteristika und den Camphor-Scores, dunkelblau: mittelstarke Korrelation ($0,4 < r < 0,6$ bzw. $-0,6 < r < -0,4$ mit $p < 0,001$), hellblau: schwache Korrelation ($0,2 < r < 0,4$ bzw. $-0,4 < r < -0,2$ mit $p < 0,05$), * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ _____	47
Tabelle 4.12 Vergleich Baseline mit 6-MFU, Angabe in absoluter (relativer) Häufigkeit, Mittelwert ± SD, Median (IQR) _____	51
Tabelle 4.13 Anzahl der Patienten in den jeweiligen WHO-FCs zu den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten _____	52
Tabelle 5.1 - Vergleich Camphor-Scores unserer BPA-Patienten mit PEA-Vergleichsgruppe ¹⁰⁶ Angabe der Werte in Median (IQR) _____	65

Anhang I: Votum der Ethik-Kommission

JUSTUS-LIEBIG



UNIVERSITÄT
GIESSEN

FACHBEREICH 11



MEDIZIN

Ethik-Kommission, Klinikstr. 32 (Alte Frauenklinik), D-35385 Gießen

Herrn
Dr. Christoph Liebetrau
Kerckhoff-Klinik
Abt. Kardiologie
Benekestr. 2-8
61231 Bad Nauheim

nachrichtlich:
Prof. Dr. Holger Nef
Med. Klinik I
Kardiologie/Angiologie
Klinikstr. 33
35385 Gießen

**ETHIK-KOMMISSION
des Fachbereichs Medizin**

Vorsitz: Prof. Dr. H. Tillmanns

Klinikstr. 32 (Alte Frauenklinik)
D-35385 Gießen

Tel.: (0641)99 42470 (AB) /47660

Fax: (0641)99 42479

ethik.kommission@pharma.med.uni-giessen.de

Gießen, 31. Juli 2014
Dr. Krä./Erb

Email vom 04. Juni 2014

Sehr geehrter Herr Dr. Liebetrau,
sehr geehrter Herr Prof. Nef,

die unten aufgeführten Studienunterlagen wurden gemeinsam mit einem weiteren Mitglied der Kommission, Herrn Apotheker Brumhard am 29.07.2014 besprochen. Sämtliche aufgeführten Register wurden der Ethik-Kommission vorgelegt und positiv bewertet. Sie können sowohl am Gießener wie auch am Bad Nauheimer Standort durchgeführt werden, da die Ethik-Kommission Gießen für beide Standorte zuständig ist. Es sollte nur jeweils der aktuelle Standort in der Patienteninformation angegeben werden. Inhaltlich handelt es sich um die Umstellung der jeweiligen Patienteninformation auf die neue Version des Arbeitskreises Medizinischer Ethik-Kommissionen in Deutschland für Bio-/Datenbanken. Die Ethik-Kommission hat keine Einwände, unterstützt im Gegenteil nachdrücklich die Verwendung der neuen, unter Giessener Anregung und Mitwirkung entstandenen Texte.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. H. Tillmanns
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Folgende Bio-/Datenbanken sind betroffen:

144/11 Oliver Dörr, Med. Klinik I, Kardiologie: BioFAILURE: Prospektive Evaluierung neuer biochemischer Marker als Prädiktoren der Progression sowie zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.

145/11 Oliver Dörr, Med. Klinik I, Kardiologie: BioACS: Prospektive Evaluierung neuer biochemischer und zellulärer Marker bei akuten Koronarsyndromen in der frühen Phase der Diagnostik und bei sequentieller Testung.

146/11 Oliver Dörr, Med. Klinik I, Kardiologie: BioTASH: Evaluation of biomarkers after induction of myocardial ischemia by transcatheter ablation of septal hypertrophy.

147/11 Oliver Dörr, Med. Klinik I, Kardiologie: BioPROSPECTIVE: Prospektive Evaluierung neuer biochemischer Marker als Prädiktoren zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit.

230/11 PD Dr. Holger Nef, Med. Klinik I, Abt. Kardiologie: BioREDENERV: Prospektive Evaluierung biochemischer Marker für den prozeduralen Erfolg sowie der postprozeduralen Nierenfunktion nach renaler sympathischer Denervation.

99/13 Frau Dr. L. Gaede, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, Kardiologie: BioVALVE: Prospektive Evaluierung neuer biochemischer Marker als Prädiktoren periprozeduraler Morbidität und Mortalität sowie zukünftige kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten nach transapikalem, transfemoralem Aortenklappenersatz oder Mitra-Clip.

39/14 Prof. Dr. H. Möllmann, Kerckhoff-Klinik, Herz-, Thorax- und Rheumazentrum: BioPVI: Evaluierung des diagnostischen und prognostischen Potential von microRNAs für den prozeduralen Erfolg der Pulmonalvenenisolation.

40/14 Prof. Dr. H. Möllmann, Kerckhoff-Klinik, Herz-, Thorax- und Rheumazentrum: BioICD: Evaluierung des diagnostischen und prognostischen Potentials von microRNAs bei primärprophylaktischer ICD-Implantation.

41/14 Prof. Dr. H. Möllmann, Kerckhoff-Klinik, Herz-, Thorax- und Rheumazentrum: BioAF: Evaluierung des diagnostischen und prognostischen Potential von microRNAs bei Vorhofflimmern.

43/14 Prof. Dr. Ch. Hamm, Kerckhoff-Klinik, Herz-, Thorax- und Rheumazentrum: Optimierung von Diagnostik, Therapiemanagement sowie peri- und postinterventioneller Risikostratifizierung von Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) die sich einer pulmonalarteriellen Ballonangioplastie unterziehen.

44/14 Prof. Dr. Ch. Hamm, Kerckhoff-Klinik, Herz-, Thorax- und Rheumazentrum: Reverse Remodeling des rechten Ventrikels: Bio-Datenbank für Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH).

Anhang II: CAMPHOR-Fragebogen

Datum:

CAMPHOR

Cambridge Fragebogen zur
Lebensqualität bei Lungenhochdruck

Bitte sorgfältig durchlesen

Die folgenden Seiten enthalten Äusserungen von Patientinnen und Patienten mit Lungenhochdruck.

Bitte lesen Sie jede Äusserung sorgfältig durch:

Bitte kreuzen Sie 'Ja' an mit ,
wenn die Äusserung auf Sie zutrifft,
oder ‚Nein‘ mit , wenn die Äusserung nicht auf Sie zutrifft.

Bitte wählen Sie die Antwort, die
zur Zeit

am besten auf Sie zutrifft.

© Galen Research & Papworth Hospital, 2004

Symptome

Bitte lesen Sie die folgenden Äusserungen sorgfältig durch, und entscheiden Sie, ob die jeweilige Äusserung zur Zeit auf Sie zutrifft.

- | | |
|-------------------|-------------------------------|
| 1. Ich habe ... | Ja <input type="checkbox"/> |
| | Nein <input type="checkbox"/> |
| 2. Ich muss ... | Ja <input type="checkbox"/> |
| | Nein <input type="checkbox"/> |
| 3. Ich fühle ... | Ja <input type="checkbox"/> |
| | Nein <input type="checkbox"/> |
| 4. Ich werde ... | Ja <input type="checkbox"/> |
| | Nein <input type="checkbox"/> |
| 5. Ich bin ... | Ja <input type="checkbox"/> |
| | Nein <input type="checkbox"/> |
| 6. Ich fühle ... | Ja <input type="checkbox"/> |
| | Nein <input type="checkbox"/> |
| 7. Ich fühle ... | Ja <input type="checkbox"/> |
| | Nein <input type="checkbox"/> |
| 8. Ich möchte ... | Ja <input type="checkbox"/> |
| | Nein <input type="checkbox"/> |
| 9. Mir geht ... | Ja <input type="checkbox"/> |
| | Nein <input type="checkbox"/> |

10. Alles ist ... Ja
Nein

11. Wenn ich aufstehe, ... Ja
Nein

12. Wenn ich spreche, ... Ja
Nein

Bitte lesen Sie die folgenden Äusserungen sorgfältig durch, und entscheiden Sie, ob die jeweilige Äusserung zur Zeit auf Sie zutrifft.

13. Wenn ich gehe, ... Ja
Nein

14. Wenn ich mich bücke, ... Ja
Nein

15. Schon wenn ich nur ... Ja
Nein

16. Beim Begehen ... Ja
Nein

17. Sogar wenn ich ... Ja
Nein

18. Beim Treppensteigen ... Ja
Nein

19. Ich habe ... Ja
Nein

Aktivitäten

Bitte kreuzen Sie das Kästchen unter der jeweiligen Aussage mit ☒ an, die Ihre Fähigkeiten ***zur Zeit*** am besten beschreibt. Bitte beantworten Sie alle 15 Aussagen.

Bitte beschreiben Sie Ihre Fähigkeiten, die Sie ohne Gebrauch von Hilfsmitteln und ohne Unterstützung durch andere Personen verrichten können, abgesehen von der Verwendung von Sauerstoff, falls Sie diesen benötigen.

Bitte nur ein Kästchen ankreuzen

Kann ich selbstständig ohne Mühe machen	Kann ich selbstständig mit Mühe machen	Kann ich nicht selbstständig machen
---	--	--

- | | | | |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Fussnägel ... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Mich ganz ... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Mich ... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Mich in der ... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Kurze, ... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Längere, ... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Eine leichte ... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Ein Stockwerk ... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Mich bücken, ... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Für kurze ... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Für längere ... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Schwere ... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Schwere ... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. Leichte ... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15. Schwere ... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Lebensqualität

Bitte lesen Sie die folgenden Äusserungen sorgfältig durch, und kreuzen sie die Antwort mit ☒ an, die zur Zeit am besten auf Sie zutrifft.

- | | | |
|------------------------------|---------|--------------------------|
| 1. Ich muss ... | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| | Falsch | <input type="checkbox"/> |
| 2. Ich kann nicht ... | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| | Falsch | <input type="checkbox"/> |
| 3. Ich habe ... | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| | Falsch | <input type="checkbox"/> |
| 4. Ich habe keine ... | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| | Falsch | <input type="checkbox"/> |
| 5. Spazieren gehen ... | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| | Falsch | <input type="checkbox"/> |
| 6. Mein Zustand ... | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| | Falsch | <input type="checkbox"/> |
| 7. Ich fühle ... | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| | Falsch | <input type="checkbox"/> |
| 8. Ich kann ... | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| | Falsch | <input type="checkbox"/> |
| 9. Wenn ich alleine bin, ... | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| | Falsch | <input type="checkbox"/> |

- | | | |
|------------------------------|---------|--------------------------|
| 10. Ich habe das Gefühl, ... | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| | Falsch | <input type="checkbox"/> |
| 11. Ich habe das Gefühl, ... | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| | Falsch | <input type="checkbox"/> |
| 12. Ich fühle mich ... | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| | Falsch | <input type="checkbox"/> |

Bitte denken Sie daran, jeweils **nur eine** Antwort anzukreuzen

- | | | |
|------------------------------|---------|--------------------------|
| 13. Manchmal ist ... | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| | Falsch | <input type="checkbox"/> |
| 14. Ich habe das Gefühl, ... | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| | Falsch | <input type="checkbox"/> |
| 15. Reisen ist ... | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| | Falsch | <input type="checkbox"/> |
| 16. Ich möchte nicht, ... | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| | Falsch | <input type="checkbox"/> |
| 17. Ich habe das Gefühl, ... | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| | Falsch | <input type="checkbox"/> |
| 18. Ich befürchte, ... | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| | Falsch | <input type="checkbox"/> |

Bitte lesen Sie die folgenden Äusserungen sorgfältig durch und entscheiden Sie, welche Antwort **zur Zeit** am besten auf Sie zutrifft.

- | | | |
|------------------------|---------|--------------------------|
| 19. Ich fühle mich ... | Richtig | <input type="checkbox"/> |
| | Falsch | <input type="checkbox"/> |

Anhang III: Einwilligungserklärung Patienten



KERCKHOFF
KLINIK



Einwilligungserklärung

Patient/Proband (Name, Vorname):
Geburtsdatum: / /

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass

- das Kerckhoff Herzforschungsinstitut mit der Justus-Liebig-Universität Gießen gGmbH wie in der Information beschrieben, personenbezogene Daten von mir erhebt und speichert, weitere Angaben über meine Gesundheit aus meinen Krankenunterlagen entnimmt,
- die Daten gemeinsam mit meinen Biomaterialien pseudonymisiert dem Kerckhoff Herzforschungsinstitut mit der Justus-Liebig-Universität Gießen gGmbH für medizinische Forschungsvorhaben zur Verfügung gestellt werden,
- meine Biomaterialien und Daten unbefristet (mindestens jedoch für 20 Jahre) für medizinische Forschungsvorhaben verwendet werden,
- Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung gegenüber dem Kerckhoff Herzforschungsinstitut mit der Justus-Liebig-Universität Gießen gGmbH ohne Angabe von Gründen mit Wirkung für die Zukunft jederzeit widerrufen kann. Beim Widerruf werden auf mein Verlangen die verbliebenen Biomaterialien und die erhobenen Daten vernichtet bzw. gelöscht oder anonymisiert. Daten aus bereits durchgeführten Analysen bzw. Forschungsvorhaben können nicht mehr gelöscht werden.
- Ich habe die Informationsschrift gelesen und hatte ausreichend Gelegenheit, Fragen zu stellen.

Einwilligungserklärung Seite 1 von 3

Ich bin mit den folgenden Untersuchungen / Entnahmen im Rahmen von BioReg einverstanden:

1a. Blutentnahmen / Blutuntersuchungen	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
1b. Genetische Analysen	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
1c. Urinuntersuchungen	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
1d. Überlassung von Gewebe (Restmaterial)	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein

Ich bin damit einverstanden, dass ich evtl. zu einem späteren Zeitpunkt erneut telefonisch oder postalisch kontaktiert werde (falls nicht gewünscht, bitte „Nein“ ankreuzen):

2a. zum Zweck der Gewinnung weiterer Informationen / Biomaterialien	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
2b. zum Zweck der Einwilligung in den Abgleich mit anderen medizinischen Registern / Datenbanken	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
2c. zum Zweck der Rückmeldung für mich gesundheitsrelevanter Ergebnisse	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein

2d. Informationen über meine erneuten Krankenhausaufenthalte, klinische Symptome und meinen Tod kann gegebenenfalls auch erfolgen über folgenden Arzt: Name und Anschrift des Arztes:	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
---	-----------------------------	-------------------------------

3a. Ich bin damit einverstanden, dass meine Biomaterialien doppelt pseudonymisiert an Universitäten, Forschungsinstitute und forschende Unternehmen, ggf. auch im Ausland mit möglicherweise niedrigerem Datenschutzniveau (z.B. westliche Industriestaaten, Europäische Union o.ä.), zu Zwecken medizinischer Forschung weitergegeben werden dürfen.	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein
---	-----------------------------	-------------------------------

Einwilligungserklärung Seite 2 von 3

Publikationsverzeichnis

Wiedenroth C, Rolf A, Steinhaus K et al. Riociguat an balloon pulmonary angioplasty improve prognosis in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary Hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2022;42(1):134-139. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.08.011>

Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Wiedenroth für die ausgezeichnete Betreuung und die enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. Für viele ausführliche Korrekturen, immer wieder motivierenden Worte in persönlichen Gesprächen und hilfreiche und inspirierende Antworten auf meine Fragen möchte ich mich herzlich bedanken.

Außerdem danke ich meinem Doktorvater Herrn Professor Ghofrani für die Bereitstellung des Themas und die hervorragende Betreuung.

Dem gesamten Team der Thoraxchirurgie insbesondere den Sekretärinnen bin ich sehr dankbar für die Unterstützung bei der Organisation und bei der Durchführung der Abfragen. Zudem möchte ich mich herzlich bei Henrieke Deißner für unsere gemeinsamen immer lustigen Stunden im Doktorandenbüro bedanken, durch die ich nie den Spaß an der Doktorarbeit verloren habe.

Weiterhin möchte ich mich bei Jonas Tschammer für seine Unterstützung und vor allem für seine Hilfe zur Selbsthilfe mit Beantwortung meiner statistischen Fragen bedanken.

Auch möchte ich Romina Euler, Melinda Betz, Laura Heinrich, Luisa Schulz und Nicole Richter meinen Dank aussprechen, die mich auf meinem gesamten Weg mit Rat, Anregungen und lieben Worten begleitet haben.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Mitbewohnern Jonas Baalman, Kai Wallerang und Oskar Kurz Danke sagen, die mich durch ihre Korrekturen, Geduld und viele inspirierende Gespräche beeinflusst haben.

Meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, meinem Bruder Gerald, meinen Cousinen Katharina, Anna, Jana und Johanna danke ich für ihre Ermutigungen und ihren Zuspruch während des gesamten Studiums, der Arbeit an dieser Dissertation und darüber hinaus

