

**Komplikationen der pulmonalen
Ballonangioplastie bei Patienten mit inoperabler
chronisch thromboembolischer pulmonaler
Hypertonie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Henrike Deißner
aus Bad Homburg vor der Höhe

Gießen, 2023

Aus dem Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen
und ihres Fachbereiches Medizin

Lungenzentrum:
Abteilung für Allgemeine Pneumologie
Abteilung für Thoraxchirurgie

Gutachter: Prof. Dr. med. H.-A. Ghofrani

Gutachter: Prof. Dr. med. T. Bauer

Tag der Disputation: 20.07.2023

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Pulmonale Hypertonie	1
1.1.1	Epidemiologie und Klassifikation.....	1
1.1.2	Definition	2
1.1.3	Klinik und Diagnostik.....	3
1.2	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)	4
1.2.1	Epidemiologie	4
1.2.2	Definition	4
1.2.3	Sonderform: chronisch thromboembolische pulmonale Erkrankung (CTEPD)	5
1.2.4	Screening.....	5
1.2.5	Pathophysiologie.....	6
1.2.6	Klinik	7
1.2.7	Diagnostik.....	7
1.3	Therapie der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie	9
1.3.1	Operative Therapie: Pulmonale Endarteriektomie.....	10
1.3.2	Gezielte medikamentöse Therapie	11
1.3.3	Pulmonale Ballonangioplastie.....	12
1.3.3.1	Indikationen.....	13
1.3.3.2	Komplikationen	15
1.3.3.3	Outcome und Langzeitverläufe	16
2	Fragestellung	17
3	Material und Methoden	18
3.1	Material	18
3.1.1	Patientenkollektiv	18
3.1.2	Durchführung der pulmonalen Ballonangioplastie	19
3.1.3	Datenerhebung	21
3.1.3.1	Präinterventionell erhobene Parameter	21
3.1.3.2	Postinterventionell erhobene Parameter (6-MFU)	22
3.1.3.3	Komplikationen der BPA	23

3.1.3.4	Klinik und Zeitpunkt	24
3.1.3.5	Diagnostik	24
3.1.3.6	Komplikationsmanagement.....	24
3.1.3.7	Prophylaktische Maßnahmen	25
3.1.3.8	Liegedauer der Patienten	25
3.1.3.9	Lernkurve	25
3.2	Methoden.....	26
3.2.1	Studiendesign	26
3.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien	26
3.2.3	Ethikvotum.....	26
3.2.4	Einverständniserklärung	26
3.2.5	Statistische Methoden	27
4	Ergebnisse	28
4.1	Gruppe A (Patienten mit 6-MFU).....	28
4.1.1	Patientenkollektiv	28
4.1.1.1	Allgemeine klinische Charakteristika	28
4.1.1.2	Klinische Charakteristika in Bezug auf CTEPH	28
4.1.1.3	Befunde im Rahmen der CTEPH-Diagnostik	32
4.1.2	Komplikationen der BPA.....	34
4.1.2.1	Komplikationen	34
4.1.2.2	Komplikationsmanagement.....	35
4.1.2.3	Liegedauer	37
4.1.2.4	Risikostratifizierung	37
4.2	Gruppe B (alle Patienten bis Ende 2019).....	44
4.2.1	Patientenkollektiv	44
4.2.1.1	Allgemeine klinische Charakteristika	44
4.2.1.2	Klinische Charakteristika in Bezug auf CTEPH	44
4.2.1.3	Befunde im Rahmen der CTEPH-Diagnostik	46
4.2.1.4	Lernkurve der Untersucher.....	47
5	Diskussion	50
5.1	Limitationen.....	61

5.2	Zusammenfassung und Ausblick	62
6	Zusammenfassung.....	63
7	Summary	64
8	Abkürzungsverzeichnis.....	65
9	Abbildungsverzeichnis	69
10	Tabellenverzeichnis.....	70
11	Literaturverzeichnis.....	71
Anhang	82
	Publikationsverzeichnis.....	82
	Ehrenwörtliche Erklärung.....	83
	Danksagung.....	84

1 Einleitung

Bei der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) handelt es sich um eine seltene Form der pulmonalen Hypertonie (PH) (Galiè et al. 2016; Wirth et al. 2014; Humbert et al. 2022). Dabei kann sie in vielen Fällen als einzige Form von PH durch eine Operation, die pulmonale Endarteriektomie (PEA), kurativ behandelt werden (Jamieson et al. 2003; Wilkens et al. 2017). Jedoch kann etwa ein Drittel aller CTEPH-Patienten keiner operativen Therapie zugeführt werden, was zumeist durch eine zu periphere Lokalisation der pulmonalarteriellen Läsionen bedingt ist (Mayer et al. 2011; Pepke-Zaba et al. 2011; Guth et al. 2021). Für inoperable CTEPH-Patienten steht neben der gezielten medikamentösen Therapie bei Vorhandensein von entsprechenden Zielläsionen mit der pulmonalen Ballonangioplastie (BPA) ein interventioneller Therapieansatz zur Verfügung (Feinstein et al. 2001; Kim et al. 2019; Mizoguchi et al. 2012). Mittlerweile wird das Verfahren der BPA in mehreren Zentren angewendet, entsprechend ist auch eine Zunahme der klinischen Erfahrung und der Evidenz zu verzeichnen. Allerdings liegen nur wenige multizentrische Studien vor (Olsson et al. 2017; Wiedenroth et al. 2018b; Darocha et al. 2022; Kawakami et al. 2020; Kawakami et al. 2022; Jaïs et al. 2022), während die Publikation der Ergebnisse kontrollierter Studien derzeit noch aussteht (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02634203). Auch veröffentlichte Langzeitergebnisse existieren bisher nur über einen Beobachtungszeitraum von etwa 4 Jahren (Aoki et al. 2017; Inami et al. 2016; Kramm et al. 2016). Problematisch ist darüber hinaus, dass bislang keine Einigkeit bezüglich der Nomenklatur und Einordnung der bei der BPA auftretenden Komplikationen besteht. Es bleibt aber festzustellen, dass die BPA ein hohes Komplikationsrisiko aufweist (Andreassen et al. 2013; Fukui et al. 2014; Inami et al. 2015; Ogo 2015).

1.1 Pulmonale Hypertonie

1.1.1 Epidemiologie und Klassifikation

Der PH liegt eine multimodale Genese zugrunde, was sich auch in der Klassifikation der Erkrankung niederschlägt. Die einst gültige Dana Point Klassifikation aus dem Jahre 2008 wurde im Zuge des 5. Weltsymposiums von 2013 durch die Nizza-Klassifikation abgelöst (Simonneau et al. 2013). Entsprechend des letzten World Symposium on

Pulmonary Hypertension wird die PH in 5 Gruppen eingeteilt (Galiè et al. 2016; Opitz et al. 2016; Humbert et al. 2022):

- Gruppe 1: PH mit arterieller bzw. veno-okklusiver Genese
z. B. pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)
- Gruppe 2: PH als Folge einer Linksherzerkrankung
- Gruppe 3: PH als Folge einer Lungenerkrankung/Hypoxie
- Gruppe 4: PH bei obstruktiven Erkrankungen der Lungengefäße wie CTEPH oder auch Pulmonalarteriensarkome
- Gruppe 5: PH als Folge unklarer bzw. multifaktorieller Mechanismen.

Die Inzidenz der PH beläuft sich auf ca. 1 % der Weltbevölkerung (Hoepfer et al. 2016; Hoepfer et al. 2017), wobei den größten Anteil die oben aufgeführte Gruppe 2 im Sinne einer PH bei zugrunde liegender Erkrankung des linken Herzens ausmacht (Galiè et al. 2016; Opitz et al. 2016; Humbert et al. 2022).

1.1.2 Definition

PH wurde definiert durch eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Mitteldrucks (mPAP) auf mindestens 25 mmHg gemessen mittels Rechtsherzkatheter in Ruhe (Hoepfer et al. 2013; Simonneau et al. 2019). Diese Grenze wurde lange Zeit hinterfragt: Ein Augenmerk sollte auch auf Patienten mit einem einst als „Borderline-PH“ bezeichneten erhöhten mPAP von 21-24 mmHg liegen (Hoepfer et al. 2013; Rosenkranz et al. 2019), insbesondere bei vorliegender familiärer Disposition (Galiè et al. 2016). Ein grenzwertig erhöhter mPAP erwies sich als prognostisch bedeutsam und ging nach Betrachtung kumulativer Datensätze bereits mit einer erhöhten Sterblichkeit einher (Rosenkranz et al. 2019). Im Rahmen des „6th World Symposium on Pulmonary Hypertension“ wurde daher eine Korrektur der hämodynamischen Parameter diskutiert und vorgeschlagen, künftig einen mPAP von > 20 mmHg als Schwellenwert zu erwägen, falls ein pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR) ≥ 3 Wood Units (WU) besteht (Simonneau et al. 2019). Da dieser Vorschlag zum Zeitpunkt von Datenerfassung und –auswertung noch keinen Einfluss auf bestehende Leitlinien hatte, wurde in der vorliegenden Arbeit die zuvor beschriebene Definition für PH verwendet.

Letzlich wurde die Leitlinie 2022 gemeinsam durch die „European Respiratory Society (ERS)“ und „European Society of Cardiology (ESC)“ im Hinblick auf die

hämodynamische Definition angepasst und die Grenzwerte des mPAP auf > 20 mmHg, und des PVR auf > 2 WU herabgesetzt (Humbert et al. 2022).

Eine Unterteilung bzw. diagnostische Einordnung der Erkrankung erlaubt ferner der Wedge-Druck (PAWP). Dieser wird mittels „Einschwemmkatheter“ (Swan-Ganz-Katheter) bestimmt: ein Ballon an der Spitze des Katheters verschließt einen Gefäßast der Arteria pulmonalis wodurch der Druck an der Katheterspitze indirekt den Druck im linken Vorhof widerspiegelt. Der PAWP wird (bei intakter Mitralklappe) mit dem linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) gleichgesetzt (Herold 2019; Rosenkranz et al. 2011). Der PAWP ermöglicht somit Rückschlüsse auf die zugrundeliegende Erkrankung bei PH: Ein PAWP > 15 mmHg deutet auf eine postkapilläre, ein PAWP ≤ 15 mmHg hingegen eine präkapilläre Genese der PH hin (Galiè et al. 2016; Simonneau et al. 2019; Humbert et al. 2022).

1.1.3 Klinik und Diagnostik

Das klinische Bild der PH präsentiert sich meist unspezifisch, weshalb die Erkrankung oft spät diagnostiziert wird. Belastungsdyspnoe, Abgeschlagenheit, verminderte Leistungsfähigkeit sowie Brustschmerz, Schwindel und Synkopen sind typische Symptome. Dabei deutet eine Symptomatik bereits in Ruhe auf einen fortgeschrittenen Krankheitsprozess hin. Ferner kann es zu trockenem Husten als auch zu Hämoptysen kommen. Im dekompensierten Stadium der Herzinsuffizienz treten Knöchelödeme und Aszites auf (Galiè et al. 2016; Humbert et al. 2022).

Besteht der klinische Verdacht auf das Vorliegen einer PH, so erfolgt eine transthorakale Echokardiographie zur Beurteilung der Rechtsherzfunktion und zur Abschätzung des rechtsventrikulär systolischen Drucks bevor ein Rechtsherzkatheter mit ggf. Vasoreagibilitätstestung durchgeführt wird. Außerdem kommen neben grundlegenden diagnostischen Verfahren wie Elektrokardiogramm (EKG), Röntgen-Thorax, Lungenfunktionstestung mit Blutgas-Analyse, Sonographie des Abdomens und Laboruntersuchungen (inkl. Immunologie) auch weiterführende, v. a. bildgebende diagnostische Mittel zum Einsatz wie die Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie, hochauflösende Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel, kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) und die selektive Pulmonalis-Angiographie (Galiè et al. 2016; Humbert et al. 2022).

1.2 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

1.2.1 Epidemiologie

Entsprechend den Daten des ersten internationalen Registers, geht einer CTEPH zumeist ein akutes thromboembolisches Ereignis voraus (Pepke-Zaba et al. 2011). Die Inzidenz der CTEPH nach einer überlebten akuten Lungenembolie beträgt 3,8 % innerhalb der ersten 2 Jahre nach dem stattgehabten akuten pulmonalen thromboembolischen Ereignis (Pengo Vittorio et al. 2004). Die Inzidenz einer akuten Lungenembolie liegt währenddessen bei durchschnittlich 98,6 Fällen unter 100.000 Einwohnern in Deutschland (Keller et al. 2020).

Betroffen sind Männer und Frauen gleichermaßen; das mediane Alter liegt bei 63 Jahren (Pepke-Zaba et al. 2011). Neben einer schweren körperlichen Beeinträchtigung, unter der die betroffenen Patienten leiden (Wilkens et al. 2017), kann die CTEPH unbehandelt innerhalb weniger Jahre zum Tode führen (Galiè et al. 2016; Riedel et al. 1982; Archibald et al. 1999; Nishimura et al. 2013).

1.2.2 Definition

Grundsätzlich handelt es sich bei der CTEPH um eine fortbestehende Obstruktion der Pulmonalarterien, die zu einer Erhöhung des Gefäßwiderstandes im pulmonalen Kreislauf führt (Wilkens et al. 2014). Um die Diagnose stellen zu können, werden hämodynamische und bildgebende Veränderungen unter Berücksichtigung eines zeitlichen Aspekts und bereits erfolgter Therapie gefordert (Wilkens et al. 2016):

- Hämodynamisch zeigt sich in der Rechtsherzkatheteruntersuchung in Ruhe eine präkapilläre PH, d.h. $mPAP \geq 20$ mmHg (ehemals $mPAP \geq 25$ mmHg), $PAWP \leq 15$ mmHg (Galiè et al. 2016; Hoeper et al. 2013; Wilkens et al. 2014; Wilkens et al. 2016; Wilkens et al. 2018; Humbert et al. 2022).
- Bildgebend stellt sich ein Missverhältnis des Ventilations-/Perfusions-Verhältnisses mit mindestens einem größeren Perfusionsdefekt in einem Segment oder zwei Subsegmenten mithilfe einer Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie dar (Wilkens et al. 2014; Wilkens et al. 2016; Wilkens et al. 2018). Zudem ist auch der Nachweis pulmonalarterieller Läsionen mithilfe von weiteren bildgebenden Verfahren wie CT, MRT oder Pulmonalis-Angiographie möglich (Wilkens et al. 2016; Wilkens et al. 2018).

- Dabei ist zu beachten, dass die oben genannten Befunde erst nach einer mindestens dreimonatigen Phase effektiver Antikoagulation erhoben werden (Wilkins et al. 2014; Wilkins et al. 2016; Wilkins et al. 2018).

1.2.3 Sonderform: chronisch thromboembolische pulmonale Erkrankung (CTEPD)

Neben CTEPH wird auch eine weitere Sonderform der okkludierenden Lungengefäßerkrankungen beschrieben: diese trägt seit dem ERS-Statement von 2020 den Namen „CTEPD without PH“ (Delcroix et al. 2020), welcher seit 2022 auch Gegenstand der akutellen PH-Leitlinien ist (Humbert et al. 2022).

Die zuvor als „chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED)“ bekannte Form liegt vor, sofern die für die CTEPH definierten Kriterien hinsichtlich okkludierender Läsionen erfüllt sind, jedoch keine PH in Ruhe vorliegt (Wilkins et al. 2016), d.h. der Rechtsherzkatheter ein mPAP < 20 mmHg (ehemals < 25 mmHg) in Ruhe aufweist (Hoepfer et al. 2013; Taboada et al. 2014; Delcroix et al. 2020; Humbert et al. 2022).

Patienten mit CTED bzw. CTEPD without PH stellen sich mit einem medianen Alter von 49 Jahren vor. Eine stattgehabte akute Lungenarterienembolie (LAE) ist zudem in 90 % der Fälle vorbekannt. (Taboada et al. 2014). Da Hämodynamik und Okklusionsgrad der Gefäße sowie klinischer Ausprägungsgrad nicht zwangsläufig miteinander korrelieren (Wilkins et al. 2016), kann auch eine CTED bzw. CTEPD without PH, sinngemäß als „Vorstufe“ der CTEPH, zu klinischen Symptomen und Funktionseinschränkungen führen und im Einzelfall therapeutische Maßnahmen erfordern (Donahoe et al. 2017; Guth et al. 2018b; Wilkins et al. 2017; Delcroix et al. 2020; Humbert et al. 2022).

1.2.4 Screening

Ein generelles Screening im Anschluss an ein akutes thromboembolisches Ereignis mit asymptomatischem Verlauf wird nach der aktuellen europäischen Leitlinie „2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism“ nicht empfohlen, jedoch sollten alle Lungenembolie Patienten 3-6 Monate nach dem Ereignis nachbeobachtet werden (Konstantinides et al. 2019). Aus kumulativen Datensätzen hervorgehend, beläuft sich die Inzidenz der CTEPH innerhalb der ersten 2 Jahre nach

akuter LAE auf einen Anteil von 0.1-9,1 % (Lang et al. 2013). Zu erwähnen ist hierbei jedoch auch, dass die Anamnese hinsichtlich eines stattgehabten thromboembolischen Ereignisses bei bis zu 25 % der Patienten trotz vorliegender CTEPH blande sein kann (Pepke-Zaba et al. 2011; Wilkens et al. 2016).

1.2.5 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der CTEPH ist derzeit nicht abschließend geklärt. Es wird aber angenommen, dass es infolge einer oder mehrerer stattgehabter Lungenembolien zu einer Nicht-Auflösung des Thrombus mit fortbestehender Verlegung der Lungenstrombahn kommt. Das thrombotische Material unterzieht sich einem Umbauprozess in fibrotisches, in der Gefäßwand eingelagertes Gewebe (Bochenek et al. 2017; Wilkens et al. 2016). Als wichtige Differentialdiagnose muss eine *in situ* Thrombose bei bereits bestehender PH anderer Genese bedacht werden (Egermayer und Peacock 2000; Lang et al. 2013).

Bei einem Okklusionsgrad von 40-60 % der Lungenstrombahn entsteht aufgrund des erhöhten Lungengefäßwiderstandes eine Rechtsherzbelastung. Hieraus kann bei unbehandelter Erkrankung eine fortschreitende Rechtsherzinsuffizienz, in Form von Rechtsherzhypertrophie und –dilatation, resultieren (Fedullo et al. 2011; Jamieson et al. 2003; Pengo Vittorio et al. 2004; Ribeiro et al. 1999; Wilkens et al. 2016).

Die Erhöhung des PVR resultiert zum einen, wie oben beschrieben, aus der Verlegung der betroffenen Lungengefäße. Zum anderen werden initial gesunde Gefäße hyperperfundiert und durch den erhöhten Blutdruck belastet. Folglich entwickeln diese eine Mikroangiopathie mit sekundärem, vaskulärem Remodelling. Dies aggraviert die PH weiter, und stellt dabei die Rationale für eine gezielte medikamentöse Therapie dar (Delcroix et al. 2016; Leuchte et al. 2015; Wagenvoort 1995; Wilkens et al. 2016).

Während die Pathogenese der CTEPH nicht abschließend erklärt und Gegenstand derzeitiger Forschung ist (Bochenek et al. 2017; Bonderman et al. 2005), scheinen für die inadäquate Thrombusauflösung neben einer unzureichenden Thrombus-Angiogenese unter „vascular endothelial growth factor“ (VEGF)-Einfluss (Alias et al. 2014), eine endotheliale Dysfunktion sowie Veränderungen der Calciumhämostasie verantwortlich zu sein (Zabini et al. 2012).

Neben den genannten finden sich weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer CTEPH:

- Infektionen z. B. im Rahmen intravenöser Katheterinfekte bzw. intravaskulärer Devices (Bonderman et al. 2008)
- Entzündliche Erkrankungen z. B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder Osteomyelitis (Bonderman et al. 2005)
- Zustand nach (Z. n.) Splenektomie (Frey et al. 2014)
- Malignomerkrankungen (Lang et al. 2013)
- Substitution von Schilddrüsenhormonen (Lang et al. 2013)
- risikobehaftete Komponenten plasmatischen Ursprungs (Wilkins et al. 2014; Wilkins et al. 2016):
 - erhöhte Anzahl thrombozytärer Mikropartikel (Frey et al. 2014)
 - Veränderungen der Fibrinogenstruktur (Morris et al. 2009)
 - erhöhte Konzentrationen zirkulierender Phospholipid-Antikörper, von Lupus-Antikoagulanzen und von Faktor VIII (Bonderman et al. 2003).
 - Blutgruppe A, B und AB (Bonderman et al. 2003; Lang et al. 2013).

Eine multifaktorielle Genese auf dem Boden einer Lungenembolie und dem Zusammenspiel der angeführten Risikofaktoren ist denkbar (Wilkins et al. 2016).

1.2.6 Klinik

Klinisch bieten Patienten mit CTEPH anfangs oft unspezifische Symptome (Galiè et al. 2016; Humbert et al. 2022). So finden sich meist eine im Verlauf zunehmende Belastungsdyspnoe und Leistungsminderung. Bedingt durch die resultierende Rechtsherzinsuffizienz kommt es zu peripheren Ödemen, Synkopen oder Hypotonie (Wilkins et al. 2017). Dabei ähnelt die Symptomatik der anderer Formen von PH (Wilkins et al. 2014).

1.2.7 Diagnostik

Die Diagnosestellung bei CTEPH-Patienten birgt, auch aufgrund der oben beschriebenen unspezifischen Symptomatik und der Seltenheit der Erkrankung, einige Hürden. Mittlerweile wird empfohlen, alle Patienten nach stattgehabter Lungenembolie zu

kontrollieren und bei Symptomen eine weiterführende Abklärung einzuleiten, insbesondere aufgrund der schlechten Prognose bei unbehandelter CTEPH (Dt. Gesellschaft für Angiologie-Gesellschaft für Gefäßmedizin 2015; Konstantinides et al. 2019). Der Zeitraum vom Zeitpunkt der klinischen Manifestation bis hin zum Diagnosezeitpunkt beträgt im Median 14 Monate (Pepke-Zaba et al. 2011). Eine derartige Zeitverzögerung geht mit einem schlechteren Outcome, auch hinsichtlich einer potenziell kurativen PEA, einher (Mayer et al. 2011). Daher sollte die weiterführende Diagnostik sowie die Therapie ausgewiesenen Expertenzentren mit interdisziplinären und erfahrenen Behandlern und hohen Fallzahlen vorbehalten sein (Galiè et al. 2016; Kim et al. 2013; Madani et al. 2012; Humbert et al. 2022).

Der diagnostische Algorithmus beginnt zunächst mit der Echokardiographie, um Zeichen der Rechtsherzbelastung nachzuweisen (Galiè et al. 2016; Wilkens et al. 2016). Erscheint dies in der Echokardiographie unwahrscheinlich, wird bei fortbestehenden klinischen Anhaltspunkten eine Spiroergometrie durchgeführt (Wilkens et al. 2016). Sofern die Verdachtsdiagnose einer CTEPH weiterhin fortbesteht, erfolgt eine Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie (Held et al. 2014; Wilkens et al. 2016). Wie eingangs beschrieben, können hiermit Perfusionsdefekte bzw. ein typisches Mißverhältnis (keilförmige Perfusionsdefekte bei normaler Ventilation) detektiert werden. Mit einer Sensitivität von 90-100 % und einer Spezifität von 94-100 % ist dieses Verfahren anderweitigen bildgebenden Optionen vorzuziehen und für die Diagnostik der CTEPH bis heute als alternativlos anzusehen. Liefert die Lungenszintigraphie einen Normalbefund, so ist die CTEPH nahezu ausgeschlossen (Galiè et al. 2016; Humbert et al. 2022). Nach Erhärtung der Verdachtsdiagnose schließt sich eine weiterführende Diagnostik zur Bestätigung und weiteren Planung des Behandlungskonzeptes an (Wilkens et al. 2014): hierbei ist die Rechtsherzkatheteruntersuchung als invasives und prognostisch bedeutsames Verfahren notwendig. Hierdurch lässt sich Hämodynamik objektivieren und die bereits genannten Parameter, die die CTEPH bzw. präkapilläre PH definieren, bestimmen (Galiè et al. 2016; Humbert et al. 2022). Um die pulmonalarteriellen Läsionen exakt zu lokalisieren, schließt sich letztlich eine selektive Angiographie der Pulmonalarterien in 2 Ebenen (anterior-posterior/lateral) an. Diese ermöglicht die Bestimmung der vaskulären Beschaffenheit, Lokalisation und das Muster der Läsionen. Für CTEPH typische bronchialarterielle Kollateralen können mittels CT-Angiografie dargestellt werden (Galiè et al. 2016; Wilkens et al. 2016). Auch spezielle

CT-Verfahren wie die EKG-gesteuerte Flächendetektor-Computertomografie (ADCT) und die Cone-Beam-Computertomografie (CBCT) sowie die Optische Kohärenztomografie (OCT) und der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) erlauben die Diagnostik von Läsionen der peripheren Gefäße (Kessing 2017; Mizoguchi et al. 2012; Ogo et al. 2017; Aoki et al. 2017).

Charakteristische Läsionen sind sog. „Webs“ und „Pouches“, ringförmige Stenosen, Gefäßwandunregelmäßigkeiten sowie Kompletterschlüsse (Galiè et al. 2016; Wilkens et al. 2016; Humbert et al. 2022). Bezüglich der Lokalisation unterscheidet man zentrale von distalen Veränderungen (Galiè et al. 2016; Kim et al. 2013; Humbert et al. 2022). Die Läsionen treten in den allermeisten Fällen bilateral auf: in weniger als 2 % lassen sich lediglich unilaterale Befunde ausmachen (Thistlethwaite et al. 2002).

Lokalisation und Befallsmuster spielen eine entscheidende Rolle hinsichtlich der Entscheidung für das therapeutische Procedere (Galiè et al. 2016; Wilkens et al. 2016; Humbert et al. 2022). Die entsprechenden Therapieoptionen werden nachfolgend näher erläutert.

1.3 Therapie der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie

Für CTEPH Patienten stehen derzeit 3 Therapiemodalitäten zur Verfügung: diese stellen neben der operativen Behandlung mittels PEA, die gezielte medikamentöse Therapie und die BPA dar. In kurativer Absicht sollte stets eine PEA angestrebt werden (Kim et al. 2019). In jedem Fall ist zeitlebens eine gerinnungshemmende Therapie durchzuführen (Galiè et al. 2016; Wilkens et al. 2017; Humbert et al. 2022).

Wie auch bei anderen Formen der PH kommt darüber hinaus supportiven Maßnahmen eine große Bedeutung zu (Galiè et al. 2016; Humbert et al. 2022). Hierzu zählen allgemeine Maßnahmen, beispielsweise die Gabe von Langzeitsauerstoff oder eine Therapie mit diuretisch wirksamen Medikamenten (Galiè et al. 2016; Wilkens et al. 2017).

Als ultima ratio gilt die Lungentransplantation nach Ausschöpfung jeglicher anderweitiger Therapieverfahren. Diese hat jedoch durch die Entwicklung der PEA und anderweitiger Therapieoptionen deutlich an Bedeutung verloren (Jamieson et al. 2003; Perrot et al. 2012; Wilkens et al. 2016).

Die weiterführende Diagnostik wie auch die Behandlung der CTEPH sollte Expertenzentren vorbehalten sein (Galiè et al. 2016; Kim et al. 2013; Madani et al. 2012; Humbert et al. 2022). Dort berät ein multidisziplinäres Team unter Zusammenschau aller Befunde über therapeutische Möglichkeiten und ist in der Lage, das beschlossene Verfahren anschließend durchzuführen (Galiè et al. 2016; Wilkens et al. 2016). Die verschiedenen Therapiemöglichkeiten werden im Folgenden näher erläutert.

1.3.1 Operative Therapie: Pulmonale Endarteriektomie

Die PEA ist aufgrund des kurativen Potentials die Therapie der Wahl bei CTEPH (Jamieson et al. 2003; Mayer 2010; Wilkens et al. 2017). Unter dieser Therapie hat sich neben einer Verbesserung von Hämodynamik, Lebensqualität und Funktionseinschränkung auch eine Verbesserung der Prognose betroffener Patienten gezeigt (Archibald et al. 1999; Cannon et al. 2016; Kramm et al. 2016; Mayer et al. 2011). Dabei ist die Behandlung an einem Expertenzentrum von immenser Bedeutung, da neben der vorhandenen chirurgischen Expertise in Zentren mit hohen Fallzahlen eine deutlich geringere Sterblichkeit beobachtet werden konnte (Madani et al. 2012; Mayer et al. 2011).

Kernpunkt der Operation ist die bilaterale Resektion der fibrotischen Obstruktionen durch Ausschälung der Gefäßintima (Jamieson und Kapelanski 2000; Jamieson et al. 2003; Kramm et al. 2016; Madani et al. 2012). Dies erfordert ein blutleeres Operationsgebiet, das durch einen kurzzeitigen Kreislaufstillstand in profunder Hypothermie ermöglicht wird. Hierfür wird die Herz-Lungen-Maschine eingesetzt (Jamieson et al. 2003; Madani et al. 2012). Die vollständige Desobliteration der Lungenstrombahn führt unmittelbar zur Nachlastsenkung des rechten Ventrikels und damit zur Besserung der Rechtsherzfunktion (D'Armini et al. 2007; Mayer et al. 2011).

Um die Indikation zur operativen Therapie stellen zu können, muss insbesondere die chirurgische Erreichbarkeit der Läsionen evaluiert werden. Zudem werden die pulmonale Hämodynamik und mögliche Komorbiditäten zur Risikoevaluation herangezogen (Jenkins et al. 2016; Wilkens et al. 2016). Gerade in Kombination mit distalen Läsionen, bedeutet ein erhöhter PVR ein erhöhtes Operations- bzw. Komplikationsrisiko (Jenkins et al. 2016; Wilkens et al. 2016). Distale Befunde können an Expertenzentren dennoch oftmals chirurgisch behandelt werden (Jenkins et al. 2017).

Zu den wichtigsten postoperativen Komplikationen zählen Blutung, Perikarderguss, Reperfusionsodem (RPE) sowie Rechtsherzversagen bei residueller PH (Mayer et al. 2011). Unter Umständen kann eine extrakorporale Zirkulation (z. B. eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)) erforderlich sein (Guth et al. 2018a; Mayer et al. 2011; Wilkens et al. 2016).

Nach einer PEA kann es zu einer rezidivierenden bzw. residuellen PH kommen, oft bedingt durch distale Läsionen und sekundäre Vaskulopathie (Cannon et al. 2016; Madani et al. 2017). Hier kann eine Re-PEA, eine gezielte medikamentöse Therapie oder eine ergänzende BPA zur Therapie infrage kommen (Araszkiewicz et al. 2019; Galiè et al. 2016; Madani et al. 2017; Ghofrani et al. 2013; Humbert et al. 2022). Für jeden Patienten wird daher eine Kontrolle hämodynamischer Parameter mittels Rechtsherzkatheter nach 6-12 bzw. 3-6 Monaten empfohlen (Galiè et al. 2016; Humbert et al. 2022).

1.3.2 Gezielte medikamentöse Therapie

Für Patienten mit inoperabler CTEPH bzw. residueller PH nach bereits stattgehabter PEA wird eine gezielte medikamentöse Therapie empfohlen (Kim et al. 2019; Konstantinides et al. 2019; Wilkens et al. 2017). Rationale ist hierbei die Behandlung der Mikrovaskulopathie. Es wurden mehrere PH-spezifische Substanzen getestet (Ghofrani et al. 2017; Jaïs et al. 2008), wobei erstmals Riociguat eine Besserung nicht nur der Hämodynamik, sondern auch der körperlichen Belastbarkeit zeigen konnte (Ghofrani et al. 2013). Aus diesem Grund ist das Medikament seit 2014, derzeit als einzige Substanz, für diese Indikation zugelassen.

Pharmakologischer Angriffspunkt ist die lösliche Guanylatcyclase (sGC); diese wird einerseits Stickstoff-unabhängig aktiviert, andererseits bewirkt Riociguat eine Sensitivierung der sGC für Stickstoffmonoxid (NO). Hierdurch steigt der Spiegel des cyclischen Guanosinmonophosphats (cGMP) an und es kommt zu einer Vasodilatation (Ghofrani et al. 2013; Leuchte et al. 2015; Simonneau et al. 2015).

Darüber hinaus hat Riociguat über die Erhöhung des cGMP-Spiegels einen antiproliferativen Effekt, der dem sekundären Remodelling entgegenwirkt (Leuchte et al. 2015).

Im Rahmen der CHEST-1 und -2 Studien hat sich gezeigt, dass Patienten mit inoperabler CTEPH von einer Behandlung mit Riociguat profitieren (Ghofrani et al. 2013; Simonneau

et al. 2015). Eine Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) um im Mittel 46m und eine Besserung hämodynamischer Parameter (PVR $-246 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$, mPAP -9 mmHg , Cardiac Output (CO) $+0,9 \text{ l/min}$, PAWP $+0,6 \text{ mmHg}$) ging daraus hervor (Ghofrani et al. 2013; Simonneau et al. 2015).

Gegenstand aktueller Untersuchungen ist auch der multimodale bzw. sequentielle Therapieansatz der medikamentösen Therapie mit Riociguat in Kombination mit der nachfolgend beschriebenden BPA bei Patienten mit inoperabler CTEPH: Die vorherige medikamentöse Therapie könnte demnach zu einer Reduktion periinterventioneller Komplikationen führen (Jaïs et al. 2022; Humbert et al. 2022; Wiedenroth et al. 2023). Die multimodale Therapie scheint zudem mit einer sehr guten 5-Jahres-Überlebensrate einherzugehen (Wiedenroth et al. 2023).

1.3.3 Pulmonale Ballonangioplastie

Für Patienten mit inoperabler CTEPH kann bei Vorhandensein geeigneter Zielläsionen eine BPA in Erwägung gezogen werden (siehe Abbildung 3). Nach einem ersten Fallbericht in 1988 (Voorburg et al. 1988) veröffentlichten Feinstein et al. 2001 die erste Fallserie von 18 interventionell behandelten Patienten (Feinstein et al. 2001). Kurz darauf gab es erste Erfahrungen in Deutschland (Pitton et al. 2003). Jedoch war zum damaligen Zeitpunkt die Komplikations- und Mortalitätsrate sehr hoch, sodass das Verfahren zunächst nicht weiter durchgeführt wurde. In den folgenden ca. 10 Jahren wurde das Verfahren in Japan erneut aufgegriffen und modifiziert (Mizoguchi et al. 2012). Hieraus resultierte ein signifikant verbessertes Nutzen-Risiko-Verhältnis (Andreassen et al. 2013; Aoki et al. 2017; Kataoka et al. 2012; Mizoguchi et al. 2012). Dies führte auch zur Wiedereinführung der BPA hierzulande, wo sie mittlerweile eine wichtige Therapiemodalität für Patienten mit inoperabler CTEPH geworden ist. Dabei sollte auch dieses Verfahren Expertenzentren vorbehalten sein (Galiè et al. 2016; Humbert et al. 2022), zumal sich gezeigt hat, dass zunehmende Erfahrung die Komplikationsrate senkt und ein besseres Outcome bedeutet (Brenot et al. 2019). In Deutschland wird die BPA derzeit in größerer Zahl nur in Bad Nauheim und Hannover durchgeführt (Olsson et al. 2017). Die Durchführung der BPA wird im Zuge des Methodik-Kapitels unter 3.1.2 erläutert.



Abbildung 1:

Dargestellt ist Segment 8 rechts vor BPA: Verschluss der Hauptsubsegmentachse bei guter Perfusion des superioren Subsegmentes (Quelle: Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim)



Abbildung 2:

Dargestellt ist das postinterventionelle Ergebnis von Segment 8 rechts nach BPA: Rekanalisation der Hauptsubsegmentachse mit wiederhergestellter Parenchymperfusion (Quelle: Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim)

1.3.3.1 Indikationen

Für die Behandlung mittels BPA kommen CTEPH-Patienten infrage, die hinsichtlich einer PEA als inoperabel eingestuft wurden (Konstantinides et al. 2019; Lang et al. 2017). Dabei ist zu beachten, dass erfahrene Zentren auch weit distale Befallsmuster operativ

versorgen können. Die Indikation zur BPA wird demnach - vor allem abhängig von der chirurgischen Erfahrung- in den jeweiligen Zentren und folglich analog zur Operationsindikation der PEA nach unterschiedlichem Ermessen gestellt (Jenkins et al. 2017). An hochvolumigen Zentren weisen inoperable Befunde daher Läsionen auf, die sich distal der ersten Subsegmentgeneration befinden (Olsson et al. 2017). Abgesehen davon, kann eine BPA auch bei Patienten Anwendung finden, die sich zuvor bereits einer PEA unterzogen haben und nun unter persistierender/residueller PH leiden (Konstantinides et al. 2019; Lang et al. 2017; Shimura et al. 2015).

Neben der Lokalisation der Läsionen ist die Form eben jener für den Behandlungserfolg der BPA von Bedeutung (siehe Abbildung 3). Als besonders geeignet gelten sogenannte „Webs“ und „Slits“, auch vollständige Okklusionen stellen eine Behandlungsindikation dar. Weniger geeignet sind sogenannte „Pouch“-Läsionen. Hier ist ein Behandlungserfolg zwar nicht ausgeschlossen, jedoch sind diese Läsionen wesentlich mehr risikobehaftet für Blutungskomplikationen durch Drahtperforationen (Ogo 2015).

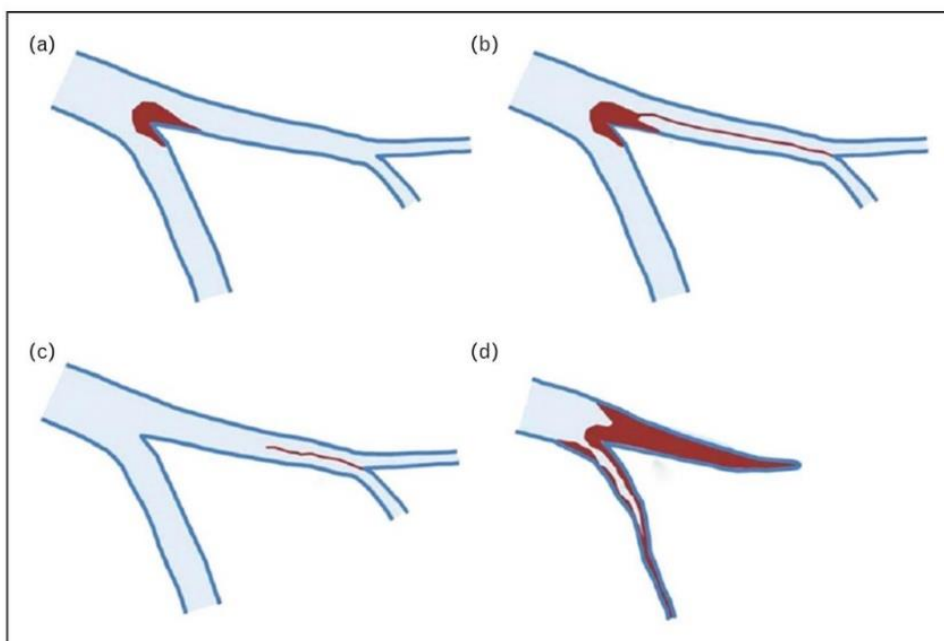


Abbildung 3: Dargestellt sind verschiedene Formen von Läsionen, die beispielsweise mittels Cone-Beam-CT diagnostiziert werden können und von entscheidender Bedeutung für die Indikation bzw. Therapieplanung der Pulmonalen Ballonangioplastie sind. (a) „Webs“, (b) „Webs“ und „Slits“, (c) „Slits“, (d) Vollständige Obstruktion oder Verengung ohne distalen Blutfluss (Ogo, 2015)

Auch bei Patienten mit CTED bzw. „CTEPD without PH“, also noch ohne PH in Ruhe, kann eine BPA bei technisch inoperablem Befund sinnvoll sein. Die Evidenz hierzu ist jedoch noch sehr überschaubar (Guth et al. 2018b; Taboada et al. 2014; Wiedenroth et al. 2018b; Humbert et al. 2022).

Hybrid-Eingriffe, bei denen PEA und BPA kombiniert werden, wurden bereits durchgeführt. Ein solches Konzept kommt exklusiv für Hochrisiko-Patienten infrage, bei denen einerseits ein operabler, auf der Gegenseite aber ein möglicherweise inoperabler Befund vorliegt. Bei Unmöglichkeit der vollständigen Desobliteration kann mittels intraoperativer BPA die Nachlast des rechten Ventrikels weiter gesenkt und damit die pulmonale Hämodynamik günstig beeinflusst werden. Das Verfahren ist hochselektionierten Patienten vorbehalten (Wiedenroth et al. 2016).

1.3.3.2 Komplikationen

Inzwischen haben zahlreiche Fallserien gezeigt, dass die BPA grundsätzlich eine komplikationsträchtige Intervention ist: in der von Feinstein et al. 2001 publizierten Kohorte von 18 Patienten entwickelten 11 ein RPE, 3 Patienten mussten invasiv beatmet werden. Eine Patientin entwickelte ein ubiquitäres Lungenödem und verstarb letztlich an rechtsventrikulärem Versagen (Feinstein et al. 2001). Das RPE wurde initial definiert als radiologische Verschattung im Bereich der dilatierten Gefäße, die mit einer Verminderung der Oxygenierung einhergeht (Feinstein et al. 2001). Dies kann jedoch aus heutiger Sicht auch auf eine Blutungskomplikation hinweisen (Kim et al. 2019). Ein RPE äußert sich oft innerhalb der ersten 48 bis 72 Stunden (Aoki et al. 2017; Lang et al. 2017).

In jüngeren Studien wurden weniger Reperfusionsoedeme, dafür vor allem Blutungskomplikationen aufgrund von Gefäßverletzungen beschrieben. Diese machen sich zumeist während, oder unmittelbar im Anschluss an die BPA bemerkbar. Hämoptysen, sowie Husten und Tachykardie können ein Hinweis hierauf sein. Während der Prozedur deutet ein Kontrastmittel-Extravasat auf eine Gefäßverletzung hin (Kawakami et al. 2016; Kim et al. 2019). Inami et al. unterscheiden Pulmonalarterienverletzungen anhand ihrer Ursachen: neben einer Verletzung aufgrund von Drahtperforation, können High-pressure Injektionen des Kontrastmittelagens sowie Dissektionen und Rupturen der Pulmonalarterien Ursachen sein (Inami et al. 2015; Lang et al. 2017). Komplikationen, die auf Gefäßverletzungen zurückzuführen sind, treten vorwiegend in den ersten 24 h postinterventionell auf (Brenot et al. 2019).

Weitere thorakale und auch extrathorakale Komplikationen können auftreten: u. a. allergische Reaktionen auf das Kontrastmittel, das Lokalanästhetikum oder anderweitige Medikamente. Längerfristig wird auch chronisches Nierenversagen als Komplikation

benannt (Kim et al. 2019). Es liegen jedoch andererseits Daten vor, die darauf hinweisen, dass die Nierenfunktion sogar von der BPA profitiert (Kriechbaum et al. 2019). Brenot et al. haben gezeigt, dass die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen mit einer Abnahme der Komplikations- und Mortalitätsrate sowie einer Besserung des Outcomes korreliert, was die steile Lernkurve der Prozedur unterstreicht (Brenot et al. 2019).

Als weitere Komplikation wären zudem Re-Stenosen denkbar. Hierzu existiert bisher nahezu keine Erhebung, vermutlich da sich diese erst im Langzeitverlauf bemerkbar machen und wie oben beschrieben diesbezüglich noch wenig Erfahrungswerte bzw. entsprechende Daten vorliegen.

1.3.3.3 Outcome und Langzeitverläufe

Da die BPA erst innerhalb der letzten Jahren an Bedeutung gewonnen hat, gibt es gegenwärtig kaum Langzeitergebnisse (Aoki et al. 2017). Mehrere Fallserien von internationalen Zentren haben jedoch gezeigt, dass durch die BPA mittelfristig die pulmonale Hämodynamik verbessert werden kann (Andreassen et al. 2013; Aoki et al. 2017; Inami et al. 2016; Kataoka et al. 2012; Olsson et al. 2017; Sugimura et al. 2012; Kawakami et al. 2022; Jaïs et al. 2022). Inami et al. konnten mittel- bis langfristig positive Effekte, in Form eines herabgesetzten Medikamenten- und Sauerstoffbedarfs der behandelten Patienten, nachweisen (Inami et al. 2016). Weiterhin ließen sich sinkende Spiegel von NT-proBNP (n-terminales brain natriuretic peptide) (Kriechbaum et al. 2018b) und Troponin T (Kriechbaum et al. 2018a) messen.

2 Fragestellung

Die vorliegende Arbeit betrachtet an der Kerckhoff-Klinik durchgeführte BPA-Prozeduren im Hinblick auf aufgetretene Komplikationen.

Folgende Fragestellungen sollen beantwortet werden:

- Wie häufig treten einzelne Komplikationen bei der BPA auf?
- Beeinflusst das Auftreten von Komplikationen das Outcome?
- Finden sich Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen?
- Treten Komplikationen häufiger bei Patienten auf, die in vorherigen Prozeduren bereits Komplikationen geboten haben?
- Lässt sich eine Lernkurve nachweisen?

Darüber hinaus sollen Komplikationen hinsichtlich ihrer Häufigkeit und ihres klinischen Erscheinungsbildes, sowie der entsprechenden therapeutischen Maßnahmen betrachtet werden.

3 Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden im Rahmen dieser Arbeit 235 Patienten betrachtet, die sich nach interdisziplinärer Befunddiskussion und Ausschluss von Operabilität einer BPA an der Kerckhoff-Klinik unterzogen haben. Hinzu kommen Patienten, bei denen nach Durchführung einer chirurgischen Intervention bei zentralen Läsionen im Anschluss eine BPA zur Komplettierung der Therapie bei residueller PH durchgeführt wurde.

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden bereits in „*The Journal of Heart and Lung Transplantation*“ im Mai 2022 unter DOI: 10.1016/j.healun.2022.05.002 veröffentlicht (Wiedenroth et al. 2022). Darüber hinaus wurden Daten eines Teils dieser Patienten bereits im Rahmen anderer Studien verwendet (Kriechbaum et al. 2018b; Olsson et al. 2017; Roller et al. 2019; Wiedenroth et al. 2016; Wiedenroth et al. 2018b; Wiedenroth et al. 2018a; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03245268; Kriechbaum et al. 2019; Kriechbaum et al. 2018a; Kriechbaum et al. 2021; Roller et al. 2021; Wiedenroth et al. 2023).

Die Gesamtheit der Patienten wird im Hinblick auf die Datenerhebung und –auswertung in die folgenden Gruppen unterteilt:

a) Gruppe A („Patienten mit 6-Monats-Follow-up“ (6-MFU)):

Hierfür wurden 142 CTEPH-Patienten betrachtet, die sich im Zeitraum von März 2014 bis Juni 2019 mittels BPA behandeln ließen. Neben der präinterventionellen Befunderhebung, erfolgte ein 6-MFU nach Abschluss der Therapie. Die Follow-up-Untersuchungen erstreckten sich über den Zeitraum von Februar 2015 bis einschließlich Dezember 2019. Zwei der eingeschlossenen Patienten erlitten eine Komplikation mit Todesfolge und konnten sich folglich keiner Follow-up Untersuchung unterziehen.

b) Gruppe B („Alle Patienten bis Ende 2019 (auch ohne Follow-up)“):

Weiterhin wurden zusätzlich 93 CTEPH-Patienten, die sich im Zeitraum von März 2014 bis einschließlich Dezember 2019 einer BPA unterzogen haben, betrachtet. Diese Patienten haben zum Zeitpunkt des Studienabschlusses ihre Behandlung noch nicht abgeschlossen, bzw. kein Follow-up durchlaufen. Aus diesem Grund wurde das entsprechende Patientenkollektiv der Gruppe B lediglich im Hinblick auf einzelne

Eingriffe und eine Komplikationsrate des jeweiligen Untersuchers betrachtet und geprüft, ob sich hieraus eine Lernkurve abzeichnen lässt.

Die PH der eingeschlossenen Patienten wurde anhand der zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und Therapie gültigen Grenzwerte definiert (Galiè et al. 2016). Eine Änderung der hämodynamischen Definition wurde erst nach Abschluss der Datenauswertung im Rahmen der Überarbeitung der PH-Leitlinie –wie eingangs beschrieben- aufgenommen (Humbert et al. 2022).

3.1.2 Durchführung der pulmonalen Ballonangioplastie

Im Vorfeld des Eingriffs wird im interdisziplinären Konsens die Indikation anhand bildgebender (Pulmonalis-Angiographie und Angio-CT), hämodynamischer (Rechtsherzkatheter) und funktioneller wie auch allgemeiner (Nebenerkrankungen, Body-Mass-Index (BMI) etc.) Befunde gestellt und die risikoadäquate Aufklärung und Vorbereitung des Patienten durchgeführt. Nach Prüfung der Identität und bei schriftlich vorliegender Einverständniserklärung erfolgt die Lagerung des Patienten in Rückenlage sowie anschließend das sterile Abdecken und Abwaschen des Zugangsbereichs. Unter kontinuierlicher Überwachung der Vitalparameter erfolgt die milde Sedierung sowie Applikation der Lokalanästhesie. Bei Bedarf wird Sauerstoff über eine Nasensonde appliziert. Als Gefäßzugang wird üblicherweise die rechte Vena femoralis - oder alternativ auch die rechte Vena jugularis interna - gewählt. Eine 6-French-Schleuse wird angelegt, sodass hierüber Drähte und Katheter (Terumo Runthrough NS Floppy, TW-AS418FA) eingebracht und bis in den jeweiligen Pulmonalarterienhauptstamm vorgeschoben werden können. Bereits zuvor beschriebene diagnostische Verfahren wie Pulmonalisangiographie und CT sind auch während der Intervention essentiell für die genaue Lokalisation und das Verteilungsmuster der avisierten Zielläsionen. Die Patienten werden während der Intervention mehrmals dazu aufgefordert, die Luft anzuhalten, um die Navigation bis in weit distale Gefäße zu erleichtern. Bevor die Angioplastie durchgeführt wird, wird mittels Kontrastmittelinjektion nachgewiesen, dass der Ballonkatheter sich in der richtigen Position innerhalb des Gefäßes bzw. innerhalb der Läsion befindet. Anschließend erfolgt die Insufflation des Ballons. Die Läsion wird dabei gegen die Gefäßwand gedrückt. Dargestellt wird dieser Vorgang in Abbildung 4. Von besonderer Bedeutung ist die geeignete Ballongröße, die knapp unterdimensioniert sein sollte, um einer Gefäßverletzung vorzubeugen. Abschließend wird der

postinterventionelle Befund angiographisch festgehalten. Bei stabilen Kreislaufparametern wird der Patient zur postinterventionellen, telemetrischen Überwachung auf die Normalstation verlegt.

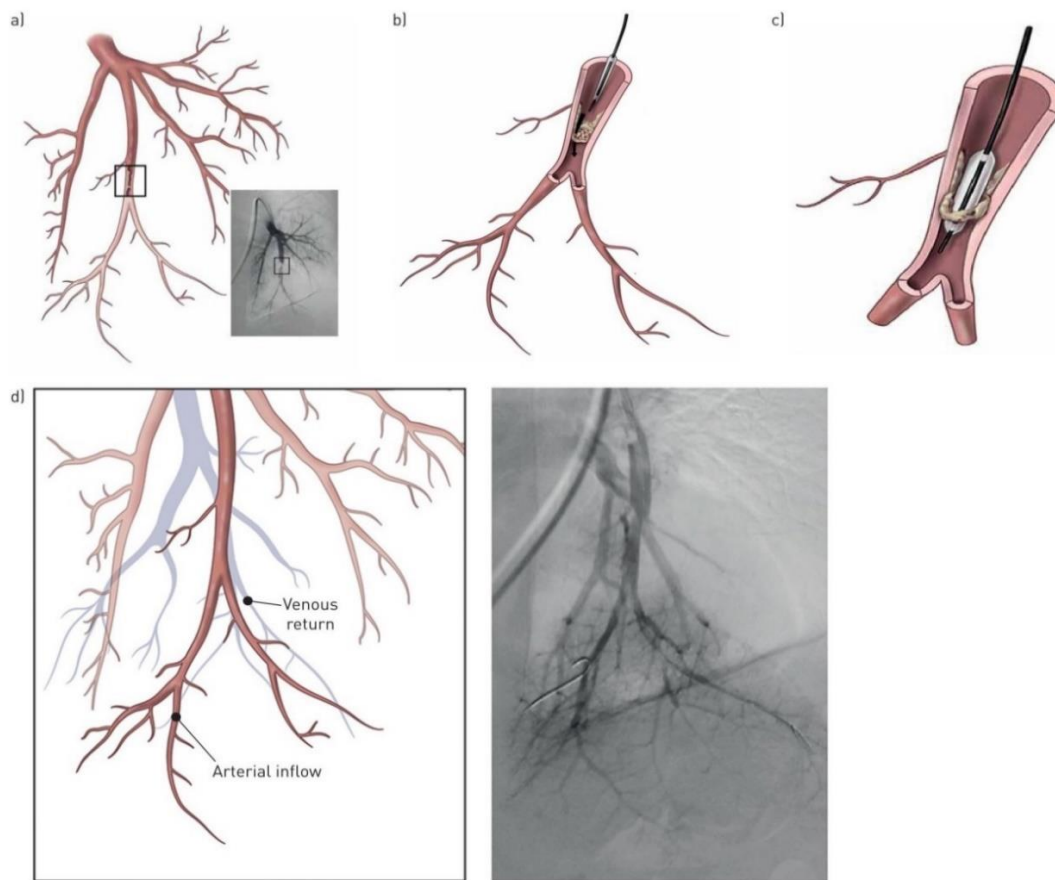


Abbildung 4: Dargestellt ist ein teilweise verschlossenes Gefäß in Form einer „Web“-Stenose, sowie die Positionierung und anschließende Dilatation des Ballonkatheters, die zu einer Ruptur der „Web“-Läsion führt (M.Hötten (aus Lang et al.2017))

Alle Patienten erhalten eine direkte orale Antikoagulation (DOAK) zwischen den Prozeduren, sofern kein Antiphospholipidsyndrom vorliegt. Dabei findet ein kurzzeitiges Bridging mittels niedermolekularen Heparinen (NMH) einen Tag vor der BPA statt. Am Morgen des Interventionstages wird die NMH-Gabe pausiert. Während der BPA wird unfraktioniertes Heparin intravenös appliziert, um eine activated clotting time (ACT) von > 200 sec zu erreichen. Bei komplikationslosem Verlauf wird am Abend nach der Untersuchung wieder NMH in therapeutischer Dosierung verabreicht und noch einen weiteren Tag fortgeführt, bis die Umstellung auf ein orales Antikoagulans erfolgt. Sollte eine zusätzliche Plättchenaggregationshemmung indiziert sein, wird diese für die Intervention nicht pausiert.

Die Durchführung der BPA erfolgt in mehreren Sitzungen mit einem Abstand von etwa 4-8 Wochen, insbesondere um der Entwicklung eines Reperfusionsoödems vorzubeugen.

3.1.3 Datenerhebung

Sämtliche Daten wurden in einer passwortgeschützten Datenbank in pseudonymisierter Form gespeichert. Die Erhebung der Daten erfolgte überwiegend pro-, teils retrospektiv.

3.1.3.1 Präinterventionell erhobene Parameter

Zu den präinterventionell relevanten Daten zählen:

- Allgemeine und klinische Charakteristika:
 - Geschlecht
 - Alter zum Zeitpunkt der 1.BPA
 - BMI zum Zeitpunkt der 1.BPA
 - Größe und Gewicht
 - systemischer Blutdruck (systolisch und diastolisch)
 - Vorerkrankungen/-befunde: Z. n. venöser Thromboembolie (VTE), Z. n. PEA, Kontrastmittel (KM)-Allergie, Diabetes, Koronare Herzerkrankung (KHK), arterielle Hypertonie (aHT), bekanntes Malignom, intravaskuläre Devices, Z. n. Splenektomie
 - Stadium der chronischen Niereninsuffizienz („Chronic Kidney Disease“ (CKD) nach der National Kidney Foundation) anhand der Glomerulären Filtrationsrate (eGFR in ml/min)
 - Laborwerte: Kreatinin, eGFR, NT-proBNP, C-reaktives Protein (CRP)
- CTEPH-spezifische Charakteristika:
 - Antikoagulation
 - CTEPH- bzw. PH-spezifische Medikation
 - Langzeitsauerstoffbedarf (LTOT)
- Präinterventionelle Befunde im Rahmen der CTEPH-Diagnostik:
 - Bodyplethysmographie: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid in Einatemzugmethode (DLCO-SB)
 - Spiroergometrie: maximale Sauerstoffaufnahme ($\text{VO}_2\text{max./kg}$), maximale Belastung in Watt (W)

- Echokardiographie: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), TAPSE („tricuspid annular plane systolic excursion“)
- 6-Minuten-Gehtest (6MWD): Distanz, Borg-Maximum
- Kapilläre Blutgasanalyse (BGA): Sauerstoffpartialdruck (pO_2), Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2), Sauerstoffsättigung (SaO_2)
- „World-Health-Organisation“ (WHO)-Funktionsklasse (FC)
- Rechtsherzkatheter: mPAP, PAWP, Cardiac Index (CI), PVR

3.1.3.2 Postinterventionell erhobene Parameter (6-MFU)

Im Rahmen der Verlaufskontrolle 6 Monate (6-MFU) nach Abschluss der BPA-Therapie werden folgende Parameter (ausschließlich in Gruppe A) erhoben:

- Allgemeine und klinische Charakteristika:
 - Anzahl durchgeführter BPA-Sitzungen
 - Anzahl eröffneter Lungensegmente
 - Größe, Gewicht und BMI
 - systemischer Blutdruck (systolisch und diastolisch)
 - Stadium der chronischen Niereninsuffizienz
 - Laborwerte: Kreatinin, eGFR, NT-proBNP, CRP
- CTEPH-spezifische Charakteristika:
 - Antikoagulation
 - CTEPH- bzw. PH-spezifische Medikation
 - Langzeitsauerstoffbedarf
- Postinterventionelle Befunde im Rahmen der CTEPH-Diagnostik:
 - Bodyplethysmographie: DLCO-SB
 - Spiroergometrie: $VO_2max./kg$, maximale Belastung (W)
 - Echokardiographie: LVEF, TAPSE
 - 6-Minuten-Gehtest: Distanz, Borg-Maximum
 - Kapilläre Blutgasanalyse: pO_2 , pCO_2 , SaO_2
 - WHO-FC
 - Rechtsherzkatheter: mPAP, PAWP, CI, PVR
 - Mortalität

3.1.3.3 Komplikationen der BPA

Die nachfolgende Aufzählung geht aus Überlegungen allgemeiner Komplikationen thorakaler Eingriffe, sowie aus publizierter Literatur bzw. laufenden Studien (insbesondere das erste internationale BPA Register) (Aoki et al. 2017; Brenot et al. 2019; Inami et al. 2015; Kawakami et al. 2016; Kim et al. 2019; Kriechbaum et al. 2019; Lang et al. 2017; Ogo 2015; Olsson et al. 2017; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03245268) hervor und dokumentiert nachfolgend die in der Tabelle erfassten Komplikationen.

- Thorakale Blutungskomplikationen:
 - Hämoptysen
 - Pulmonalarterienverletzungen („pulmonary artery injury“ (PAI)): Perforation, Dissektion, High-Pressure-Injektion (Inami et al. 2015)
 - Parenchymeinblutung
 - Hämatothorax
- Reperfusionsoedem (RPE)
- Weitere Thorakale Komplikationen:
 - Pneumonie
 - Pneumothorax
 - Pulmonararterienthrombose
 - Sonstige
- Extrathorakale Komplikationen:
 - Verletzungen im Bereich des Zugangswegs (Access Site Injury)
 - Kontrastmittel-Allergie im Rahmen der BPA
 - Allergische Reaktion auf das Lokalanästhetikum
 - „Acute Kidney Injury“ (AKI)
 - „Chronic Kidney Disease“ (CKD)
 - Sonstige

Darüber hinaus fallen nach Definition des mittlerweile geschlossenen internationalen BPA Registers unter den Begriff „Lung injuries“ jegliche thorakalen Verletzungen inklusive eines Reperfusionsoedems. Hiervor gesondert betrachtet werden Hämoptysen (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03245268).

3.1.3.4 Klinik und Zeitpunkt

Vermerkt wurden klinische Anzeichen und Symptome, die auf eine Komplikation hindeuten können. Hierzu zählen: Husten, Hämoptysen, Sättigungsabfall oder „Sonstige“. Nach Möglichkeit wurde auch der Zeitpunkt des erstmaligen Einsetzens der Symptomatik erfasst. Angegeben wird der Zeitpunkt in Stunden nach Abschluss der Intervention, wobei der Zeitpunkt „0“ auf eine Komplikation während der Intervention verweist. Klinische Symptome und der Zeitpunkt, zu dem diese aufgetreten sind, erlauben Rückschlüsse auf die entsprechende Diagnose bzw. Differenzialdiagnose.

3.1.3.5 Diagnostik

Ergriffene diagnostische Maßnahmen, vor allem bildgebende Verfahren, wurden erfasst. Hierzu zählt der Einsatz von CT, Angiographie, Röntgen, CACT und Sonographie. Darüber hinaus wurden Vitalparameter (Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung) zum Zeitpunkt der aufgetretenen Komplikation erfasst werden.

3.1.3.6 Komplikationsmanagement

Auch bei Komplikationen ergriffene therapeutische Maßnahmen wurden erfasst. Vor allem steht das Management thorakaler und extrathorakaler Blutungskomplikationen im Vordergrund. Folgende Aufzählungen stellen hierbei entsprechende Therapieoptionen dar:

- Interventionelles Management:
 - Ballonblockade
 - Bronchialarterielle Embolisation
 - Pulmonalarterielle Embolisation
 - Stenting
- Operatives Management
- Medikamentöses Management:
 - Protamin-Gabe
 - Passagere Reduktion der Antikoagulation
 - Gerinnungsprodukte
 - forcierte Diurese

- O₂-Management/Beatmung:
 - O₂-Mehrgabe
 - Nicht-invasive Beatmung („Non-Invasive Ventilation“ (NIV))
 - Invasive Beatmung
 - Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)

3.1.3.7 Prophylaktische Maßnahmen

Neben der akuten Therapie, werden regelhaft auch prophylaktische Maßnahmen ausgeschöpft. Hierzu zählen:

- NIV für 2 Stunden im Aufwachraum nach Blutungskomplikationen (auch bei fehlender Oxygenierungsstörung) zur Vermeidung von Dystelektasen und damit möglicherweise einhergehendem Shunt
- Prä-Medikation mit einem Glukokortikoid intravenös (i. v.) (Urbason® soluble forte 250 mg; enthält Methylprednisolon-21-hydrogensuccinat) und einem H1-Rezeptor-Antagonisten der 1. Generation i. v. (1 Ampulle Tavegil® Injektionslösung; enthält: 2,68 mg Clemastinfumarat) bei bekannter Kontrastmittel-Allergie/Unverträglichkeit
- Alle Patienten erhalten am Abend vor der Intervention 1mg/pro kg Körpergewicht (kgKG) Prednisolon per os (p. o.) zur Vermeidung eines Reperfusionsoödems sowie zur Suppression von inflammatorischen Reaktionen auf die Intervention.

3.1.3.8 Liegedauer der Patienten

Rechnerisch beginnt die Liegedauer der Patienten einen Tag präinterventionell und endet einen Tag vor Entlassdatum. Die Standardliegedauer bei unkomplizierten Verläufen beträgt in der Regel 3 Tage. In der Anfangsphase lag die standardmäßige Liegedauer der Patienten nach BPA-Prozeduren bei 4 Tagen.

3.1.3.9 Lernkurve

Sämtliche Eingriffe wurden durch ein interdisziplinäres Team durchgeführt. Dabei konnte der jeweiligen Intervention anhand des BPA-Protokolls ein Untersucher als 1. Operateur zugeordnet werden. Im o.g. Zeitraum wurden Interventionen von 7

verschiedenen Untersuchern durchgeführt. Im Rahmen dieser Arbeit sollte auch das mögliche Vorliegen einer Lernkurve der einzelnen Untersuchenden untersucht werden. Es erfolgte die Betrachtung aller bis Ende 2019 durchgeführten BPA's der Gruppe B (alle Patienten bis Ende 2019).

3.2 Methoden

3.2.1 Studiendesign

Bei der vorgelegten Arbeit handelt es sich um eine empirische Arbeit mit bereits vorhandenen Daten (Sekundärdatenanalyse) der oben genannten bis einschließlich 2019 in Bad Nauheim interventionell behandelten CTEPH-Patienten.

3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, die mittels BPA bei anfänglicher Arbeitsdiagnose CTEPH behandelt wurden, sich im Verlauf jedoch eine anderweitige Differenzialdiagnose wie z. B. eine *in situ* Thrombosierung bei idiopathischer pulmonalarterieller Hypertonie (IPAH) als zutreffend oder wahrscheinlicher erwiesen hat.

3.2.3 Ethikvotum

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

3.2.4 Einverständniserklärung

Alle Patienten wurden entsprechend des Ethikvotums AZ 43/14 aufgeklärt und erklärten sich mit der Datenerhebung und -auswertung einverstanden.

3.2.5 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics (Version 22.0 bzw. 26.0). Die Auswertung binärer Daten und das Erstellen von Grafiken erfolgte mittels Microsoft Excel (2013).

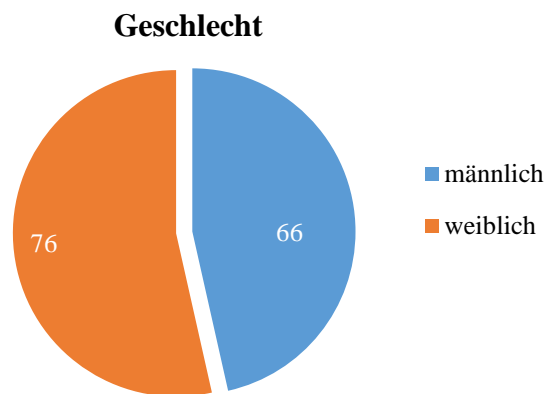
Es erfolgte die Prüfung metrischer Variablen auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test. Sofern eine Normalverteilung vorliegt und nicht anders gekennzeichnet, gibt der Mittelwert [MEAN] \pm Standardabweichung [SD] die Häufigkeit an; anderenfalls erfolgt die Angabe des Median [M] mit Interquartilbereich [IQR]. Die Darstellung kategorischer Variablen erfolgt als absolute Zahl bzw. als Angabe in Prozent (%). Die Prüfung der p-Werte wurde im Falle einer Normalverteilung mittels T-Test vorgenommen. Bei nicht-normalverteilten Variablen wurde die Berechnung des p-Wertes mittels Wilcoxon-Rangsummen- bzw. Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Ein p-Wert von $< 0,05$ wird als statistisch signifikant angenommen. Zur Berechnung der Korrelationen wurden ausschließlich Werte der Gruppe A herangezogen, da Gruppe B zu Teilen noch keine vollständig abgeschlossenen BPA-Zyklen und keine Follow-up Untersuchung enthält. Die Korrelationen von Patientencharakteristiken und erhobenen Befunden mit interventionellen Komplikationen wurden mithilfe des Spearman-Rho-Tests (r_s) ermittelt. Die prognostische Bedeutsamkeit von PVR wurde mittels Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve bestimmt und das Ergebnis als Area under the curve (AUC) mit einem Konfidenzintervall (CI) von 95 % angenommen. Die Definition des Schwellenwertes des PVR mit prognostischer Bedeutung wurde mittels Youden-Index festgelegt und Patienten in entsprechende Kohorten ($> 6,6$ WU=high-PVR; $\leq 6,6$ WU =non-high-PVR) eingeteilt. Patientencharakteristika ober- und unterhalb des definierten Schwellenwertes wurden gegenübergestellt und die Signifikanz wie oben aufgeführt entsprechend mithilfe von T-Tests oder Mann-Whitney-U-Test erhoben. Für kategorische Variablen wurde hier der χ^2 - bzw. Fisher-Yates-Test verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Gruppe A (Patienten mit 6-MFU)

4.1.1 Patientenkollektiv

4.1.1.1 Allgemeine klinische Charakteristika



In Gruppe A zeigt sich eine nahezu ausgeglichene Geschlechterverteilung (54 % weiblich, 46 % männlich).

Abbildung 5: Geschlechterverteilung Gruppe A (Patienten mit 6-MFU)

Gruppe A (n=142) zeigte ein medianes Alter von 62,5 Jahren (IQR: 51,0-71,3) und einen medianen BMI von 26,0 kg/m² (IQR: 23,0-28,9) bei einer mittleren Größe von 1,71 m (SD: ± 0,09) und einem medianen Gewicht von 75,5 kg (IQR: 66,0-84,0). Der Baseline gemessene Blutdruck bei Aufnahme betrug im Median 120 mmHg systolisch (IQR: 106,8-133,3) und 73,5 mmHg diastolisch (IQR: 68,0-80,0).

In der Follow-up-Untersuchung (n=140) zeigte sich ein medianer BMI von 26,0 kg/m² (IQR: 22,9-28,9) bei einem medianen Gewicht von 75 kg (IQR: 67,2-85,0). Der mediane systolische Blutdruck lag bei 120 mmHg (IQR: 110,0-130,0), der mediane diastolische Blutdruck bei 70 mmHg (IQR: 64,3-80,0).

4.1.1.2 Klinische Charakteristika in Bezug auf CTEPH

In Gruppe A (n=142) ließen sich baseline insgesamt 258 Vorerkrankungen bzw. Prädispositionen ausmachen. Hierzu zählen vor allem im Vorfeld stattgehabte venöse thromboembolische Ereignisse (95 Patienten, 66,9 %). 10 Patienten (7,0 %) haben sich im Vorfeld einer PEA unterzogen. Erfasste Anteile anderweitiger Risikofaktoren und Prädispositionen werden in der nachfolgenden Abbildung 6 aufgeführt. Unabhängig davon wiesen 9 Patienten (6,3 %) eine Kontrastmittel-Allergie auf.

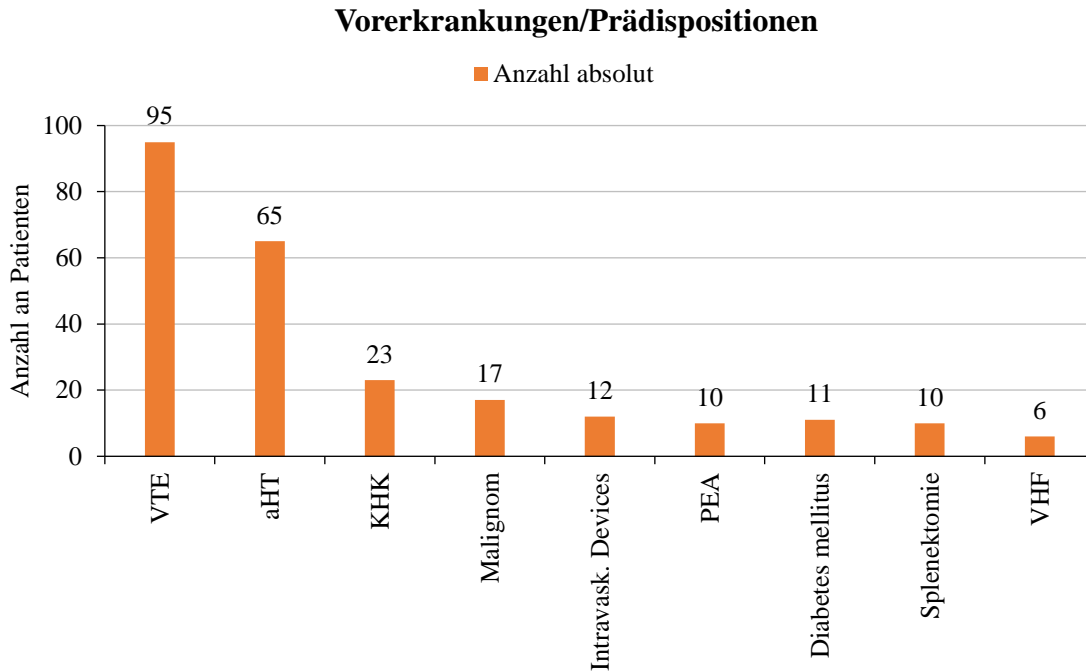


Abbildung 6: Vorerkrankungen/Prädispositionen bei Patienten der Gruppe A (Patienten mit 6-MFU)

a. Stadium der chronischen Nierenerkrankung

Die Baseline-Labordiagnostik der eGFR zeigt ein Stadium I in 55 (38,7 %), ein Stadium II in 59 (41,6 %), ein Stadium III a in 23 (16,2 %) sowie ein Stadium III b in 4 (2,8 %) Fällen. Im Stadium IV der CKD befindet sich zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung ein Patient (0,7 %).

Die Follow-up-Labordiagnostik zeigt ein Stadium I in 59 (42,4 %), ein Stadium II in 66 (47,5 %), ein Stadium III a in 8 (5,8 %) sowie ein Stadium III b in 5 (3,6 %) Fällen. Im Stadium IV der CKD befindet sich zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung ein Patient (0,7 %).

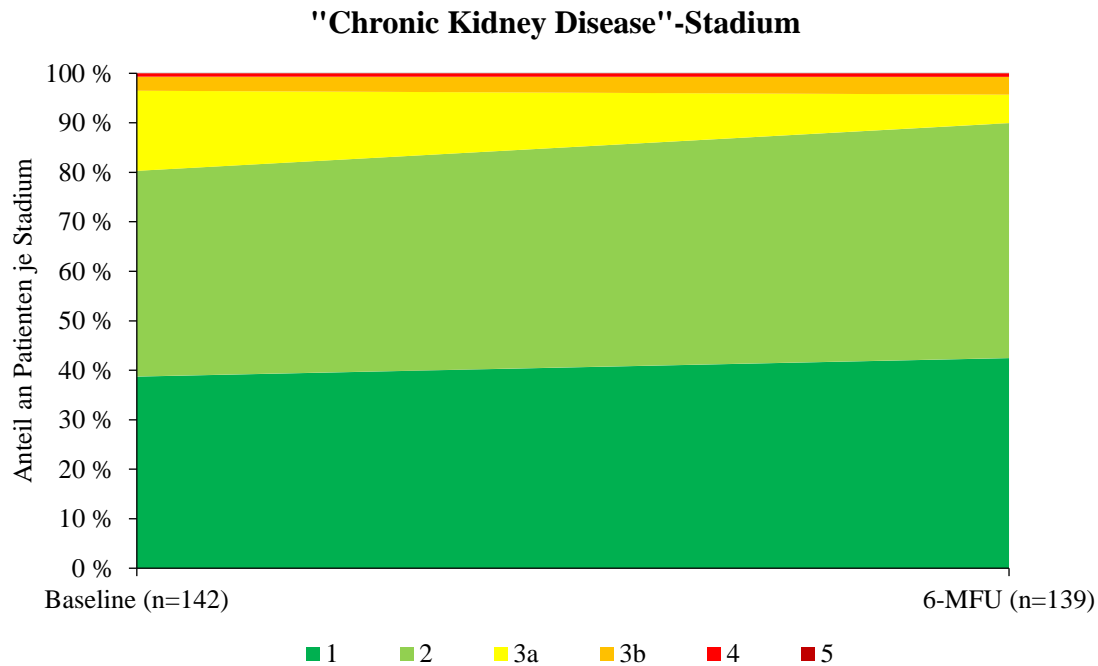


Abbildung 7: Stadien der CKD der Gruppe A (Patienten mit 6-MFU) anhand der Baseline- und 6-MFU-Laborbefunde gegenübergestellt

b. Dauermedikation

Zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung waren alle 142 Patienten (100 %) antikoaguliert. Weiterhin erfolgte die Einnahme von Riociguat in 100 (70,4 %) Fällen. In weitaus weniger Fällen wurde die Einnahme anderweitiger PH-Medikamente erfasst. Eine Langzeitsauerstofftherapie (LTOT) war bei 24 (16,9 %) Patienten notwendig.

Zum Zeitpunkt der 6-MFU-Untersuchung erfolgte die Einnahme von Riociguat in 95 (67,9 %) Fällen. Der ohnehin schon geringe Anteil anderweitig verwendeter Präparate zur PH-Therapie zeigte sich größtenteils unverändert. Eine Langzeitsauerstofftherapie (LTOT) war noch in 13 Fällen (9,3 %) notwendig.

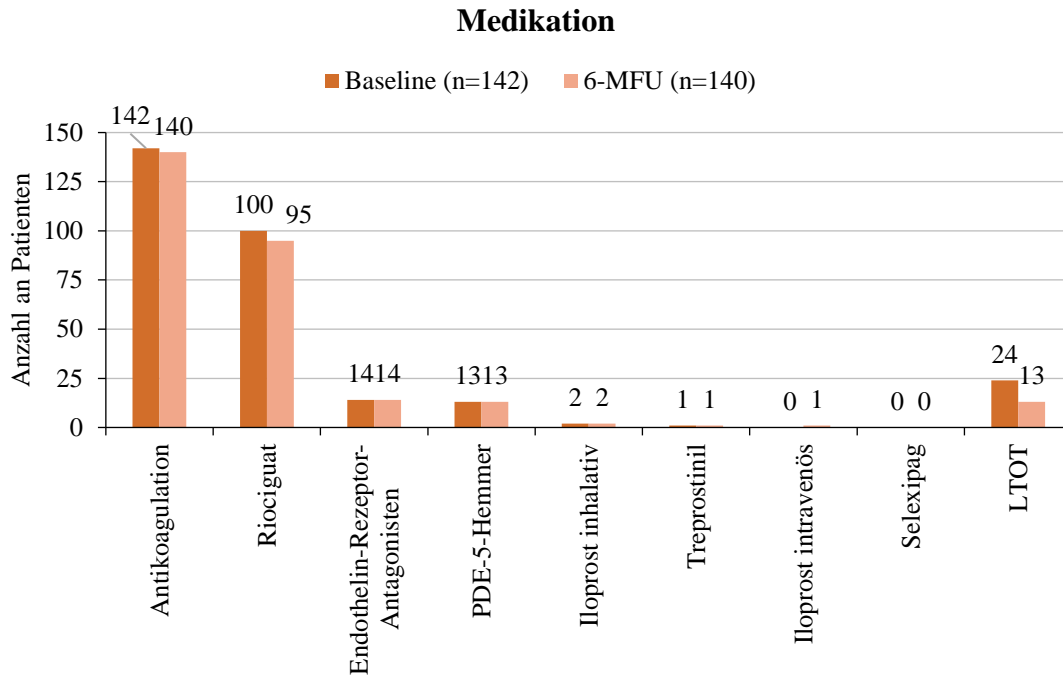


Abbildung 8: Gegenüberstellung der Dauermedikation der Gruppe A (Patienten mit 6-MFU) zum Baseline- und zum Follow-up-Zeitpunkt

c. WHO-FC

Die WHO-FC aller Patienten wurde erfasst. Baseline wurden 4 Patienten (2,8 %) in WHO-FC 2, 106 Patienten (74,7 %) in FC 3 und 32 Patienten (22,5 %) in Klasse 4 eingeordnet.

Im Rahmen der Follow-up-Erhebung wurden 63 Patienten (45,0 %) in Klasse 1, 65 Patienten (46,4 %) in Klasse 2, 9 Patienten in Klasse 3 (6,4 %) sowie 3 Patienten (2,1 %) in WHO-Funktionsklasse 4 eingestuft.

Die in WHO-FC 4 eingestuften 3 Patienten beinhalten 2 Patienten, deren PH letztlich einer multifaktoriellen Genese zugeordnet werden muss und einen Patienten, der neben CTEPH an einer fortgeschrittenen hämatoonkologischen Grunderkrankung litt, an der er wenige Wochen nach der Follow-up-Untersuchung verstorben ist.

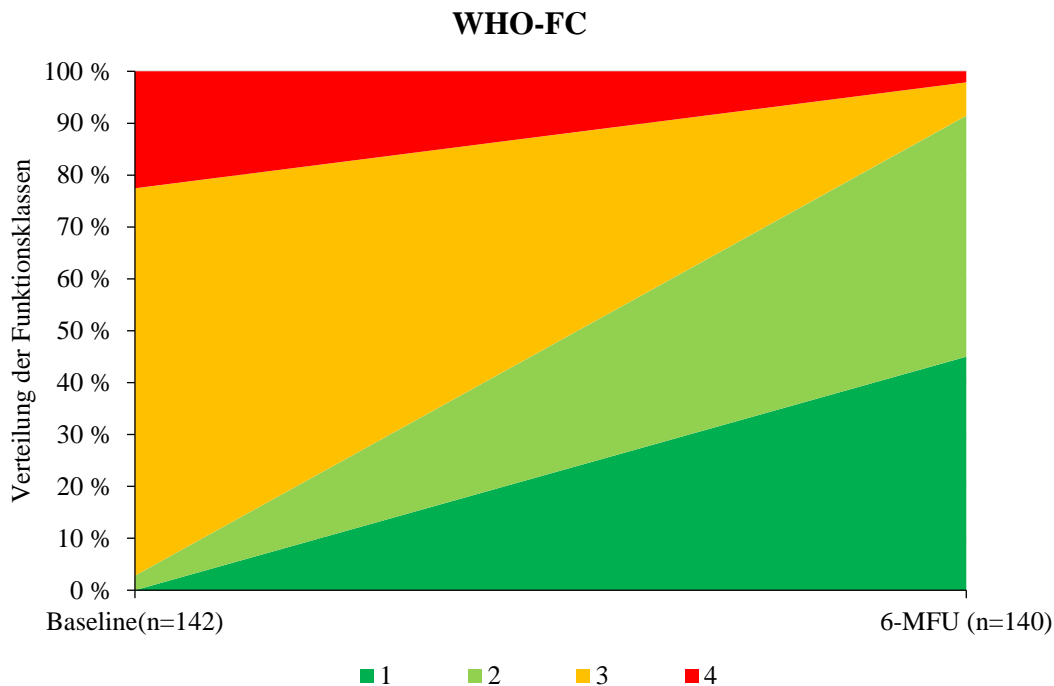


Abbildung 9: Gegenüberstellung der WHO-FC der Gruppe A (Patienten mit 6-MFU) zum Baseline und zum Follow-up-Zeitpunkt

4.1.1.3 Befunde im Rahmen der CTEPH-Diagnostik

Durchschnittlich wurden 5,5 BPA-Sitzungen pro Patient vollzogen (SD: $\pm 1,4$) und 11 Gefäße (SD: ± 3) eröffnet.

Sofern sowohl ein Baseline- als auch ein Follow-up-Wert für PVR, 6MWD und die WHO-FC vorliegt, wurde die unmittelbare Differenz bestimmt ($\Delta = \text{Baseline} - 6\text{-MFU}$). Hierbei zeigte sich bei 134 Patienten ein verminderter medianer PVR von 1,83 WU (Umrechnung: 1 Wood-Einheit (WU=mmHg/l/min) entspricht 80 dyn*sec*cm⁻⁵) (IQR: 0,7-3,8) und eine mittlere Verlängerung der Gehstrecke des 6-Minuten-Gehtests (n=104) von 33,3 m (M: -33,3 SD: $\pm 59,7$). Weiterhin zeigt sich im Follow-up des gesamten Patientenkollektivs eine gebesserte Einstufung der WHO-FC um im Median 2 Funktionsklassen (2,0 IQR: 1,0-2,0).

Nachfolgend werden die detaillierten Ergebnisse der Baseline- und der 6-MFU-Untersuchung aufgeführt und gegenübergestellt.

a. Lungenfunktionsdiagnostik**Tabelle 1:** Gegenüberstellung der Baseline- und Follow-up-Lungenfunktionsdiagnostik bei Gruppe A (Patienten mit 6-MFU)

		I. Baseline		II. 6-MFU		p-Wert
		n	MEAN ± SD bzw. M (IQR)	n	MEAN ± SD bzw. M (IQR)	
Diffusionskapazität	DLCO-SB [mmol/min/kPa]	124	5,3 ± 1,5	132	5,0 (4,0-6,4)	0,594
	DLCO-SB [%]	124	60,7 ± 14,6	132	59,8 ± 15,4	0,619
Spiroergometrie	VO ₂ max [ml/min/kg]	87	12,6 (10,2-14,9)	116	14,4 (11,4-16,8)	0,011
	Max.Watt [W]	85	60,0 (40,0-90,0)	115	60,0 (80,0-110,0)	0,001
6-Minuten-Gehstest	Gehstrecke [m]	128	395,9 ± 109,5	110	440,8 ± 111,9	0,002
	BORG max.	117	3,8 ± 2,0	109	2,0 (0,0-3,0)	< 0,001

b. Echokardiographie

In der zum Baseline-Zeitpunkt durchgeführten Echokardiographie wurde bei 125 Patienten (n=125) eine mittlere TAPSE von 19,5 mm (SD: ± 5,1) gemessen. Weiterhin konnte die LVEF in 122 Fällen (n=122) ermittelt werden. Diese lag bei 111 Patienten (91,0 %) über 55 %, bei 6 Patienten (4,9 %) zwischen 54 und 45 %, bei 4 Patienten (3,3 %) zwischen 44 und 35 % und bei einem Patienten (0,8 %) unter 35% der Auswurfleistung.

In der Follow-up-Echokardiographie wurde bei 100 Patienten (n=100) eine mittlere TAPSE von 20,8 mm (SD: ± 4,3) gemessen (p-Wert 0,080). Weiterhin konnte die LVEF in 105 Fällen ermittelt werden und lag hier jeweils über 55 %.

c. Blutgasanalyse**Tabelle 2:** Gegenüberstellung der Baseline- und Follow-up-Blutgase bei Gruppe A (Patienten mit 6-MFU)

		I. Baseline		II. 6-MFU		p-Wert
		n	MEAN ± SD bzw. M (IQR)	n	MEAN ± SD bzw. M (IQR)	
Blutgasanalyse	pO ₂ [mmHg]	106	64,6 ± 9,7	111	70,6 ± 10,0	< 0,001
	pCO ₂ [mmHg]	106	31,7 ± 4,0	110	33,4 ± 4,1	0,003
	SaO ₂ [%]	93	93,9 (91,2-95,2)	98	95,0 (93,2-96,5)	0,002

d. Laborparameter**Tabelle 3:** Gegenüberstellung der Baseline- und Follow-up-Laborwerte bei Gruppe A (Patienten mit 6-MFU)

		I. Baseline		II. 6-MFU		p-Wert
		n	MEAN ± SD bzw. M (IQR)	n	MEAN ± SD bzw. M (IQR)	
Laborparameter	Kreatinin [mg/dl]	141	0,88 (0,7-1,1)	138	0,83 (0,7-1,0)	0,78
	GFR [ml/min]	142	81,6 (66,2-98,3)	138	86,7 (73,5-102,1)	0,98
	NT-proBNP [ng/L]	141	573 (132-1.664)	137	109 (63,9-316,5)	< 0,001
	CRP [mg/l]	142	0,2 (0,1-0,43)	137	0,2 (0,1-0,40)	0,049

e. Rechtsherzkatheter**Tabelle 4:** Gegenüberstellung der Baseline- und Follow-up-Rechtsherzkatheterdiagnostik bei Gruppe A (Patienten mit 6-MFU)

		I. Baseline		II. 6-MFU		p-Wert
		n	MEAN ± SD bzw. M (IQR)	n	MEAN ± SD bzw. M (IQR)	
Rechtsherzkatheter	mPAP [mmHg]	142	39,7 ± 11,2	139	28,0 (23,0-35,0)	< 0,001
	PAWP [mmHg]	138	9,6 (8-11)	139	9,4 ± 2,63	0,806
	CI [l/min/m ²]	140	2,5 (2,1-2,9)	139	2,7 (2,4-3,0)	0,004
	PVR [WU]	137	6,6 (4,1-8,7)	139	3,6 (2,6-5,0)	< 0,001

4.1.2 Komplikationen der BPA

4.1.2.1 Komplikationen

In Gruppe A (n=142) kam es bei 74 Patienten (52,1 %) zu mindestens einer Komplikation. Insgesamt wurden bei 142 Patienten 780 Eingriffe durchgeführt. Von diesen verliefen 113 komplikativ, was einer Komplikationsrate von 14,5 % der Interventionen entspricht. Größtenteils handelt es sich bei den aufgetretenen Komplikationen um Blutungskomplikationen und Gefäßverletzungen bzw. „Lung injuries“. Extrathorakale Komplikationen waren mit lediglich 5 Eingriffen mit Access site injuries selten. Allergische Reaktionen wurden nicht beobachtet. Thorakal traten weiterhin kein Pneumothorax und keine Pneumonie auf.

Nachfolgend werden die eingetretenen Komplikationen zusammenfassend aufgelistet, wobei einzelne dieser Komplikationen als Mechanismus anderer zu verstehen sind (z. B. Pulmonalarterienperforation als Ursache für eine Lungenparenchymeinblutung, die wiederum zu Hämoptysen führen kann – umgekehrt muss nicht jede Perforation zu einer aktiven Blutung führen):

Tabelle 5: Komplikationen der BPA bei Patienten der Gruppe A (Patienten mit 6-MFU)

Patienten	142
Interventionen	780
Interventionen mit Komplikation (Komplikationsrate in %)	113 (14,5 %)
Lungenparenchymeinblutung (%-Anteil aller Interventionen)	84 (10,8 %)
Hämoptysen (%-Anteil an Parenchymeinblutungen)	39 (46,4 %)
Pulmonalarterienperforation (%-Anteil aller Interventionen)	49 (6,3 %)
Pulmonalarteriendissektion (%-Anteil aller Interventionen)	9 (1,2 %)
„High-pressure Injection“	0
Reperfusionsodem (%-Anteil aller Interventionen)	13 (1,7 %)
Pulmonarterienthrombose (%-Anteil aller Interventionen)	2 (0,3 %)
„Lung injury“ (%-Anteil aller Interventionen)	102 (13,1 %)
„Access site injuries“ (%-Anteil aller Interventionen)	5 (0,6 %)
Akutes Nierenversagen (AKI)	0
Allergische Reaktion	0
Sonstige (Pneumothorax, Hämatothorax, Pneumonie)	0

4.1.2.2 Komplikationsmanagement

Sofern während der Intervention Hämoptysen auftreten oder ein anderweitiger Hinweis auf eine Blutungskomplikation besteht, erfolgt immer die sofortige Darstellung mittels Angiographie. Wie in Kapitel 3.1.2 beschrieben, wird darüber hinaus im Anschluss an die Ballondilatation der abschließende Befund festgehalten und eine postinterventionelle Röntgenkontrolle angefertigt. Zur weiterführenden diagnostischen Einordnung thorakaler Komplikationen wurde darüber hinaus in 105 Fällen die konventionelle Röntgendiagnostik im Verlauf verwendet, die Computertomographie in 41 Fällen. Seltener wurden CACT (5 Fälle) sowie 3-mal die erneute Angiographie zur Diagnostik

bzw Re-Intervention herangezogen. Die Sonographie als diagnostisches Mittel der Wahl zur Detektion von Gefäßverletzungen im Bereich des Zugangswegs wurde in 3 Fällen angewandt.

Als invasive Therapiemaßnahme einer Blutungskomplikation ist vor allem die Durchführung einer Ballonblockade im Rahmen von 64 Interventionen zu nennen. In 8 Interventionen wurde der entsprechende pulmonalarterielle Ast embolisiert (Boston Scientific Pushable 0.0018" Fibered Platinum Coils). Einmalig musste ein operatives Komplikationsmanagement bei „access site injury“ erfolgen (Drainage eines retroperitonealen Hämtoms und chirurgische Versorgung der Arteria femoralis). Ein weiteres invasives Vorgehen war zur operativen Revision einer femoralen arteriovenösen Fistel vonnöten.

Konservative Therapiemaßnahmen bezüglich Blutungskomplikationen wurden wie folgt eingesetzt: als Heparin-Antagonist wurde Protamin in 70 Interventionen appliziert sowie die postinterventionelle blutverdünnende Therapie in Rahmen von 78 Blutungskomplikationen vorübergehend reduziert oder ausgesetzt. Es wurden keine Gerinnungsprodukte verabreicht.

Im Hinblick auf die Gesamtzahl der eingetretenen Komplikationen erfolgte in 43 Fällen eine O₂-Mehrgabe, 67 NIV-Therapien (meist prophylaktisch CPAP („Continuous positive airway pressure“) zur Dystelektasenvermeidung) und zweimalig eine invasive Beatmung.

Komplikationen mit Todesfolge traten in 2 Fällen auf: in einem Fall zeigten sich kurzfristig postinterventionell (ca. 45 Minuten) Hämoptysen, die nach NIV-Therapie sistierten. Jedoch kam es am 1. postinterventionellen Tag zu einem hypoxisch bedingten Kreislaufversagen mit schließlich Todesfolge am 7. Tag nach BPA. Ein weiterer Todesfall ereignete sich 14 Tage nach BPA bei intrapleuraler Blutung a. e. auf dem Boden einer entzündlich bedingten Gefäßarrosion. Im längerfristigen Verlauf verstarben weitere 5 Patienten aus der Kohorte.

Tabelle 6: Übersicht der Todesursachen und Zeitabstände zur letzten BPA

Sterbedatum	letzte BPA (Datum)	Zeitraum (Tag der letzten Intervention bis zum Tod in Tagen)	Todesursache
17.07.2015	06.07.2015	11	Intrapleurale Blutung nach BPA
11.04.2016	04.04.2016	7	Hypoxie bedingtes Kreislaufversagen
01.11.2016	24.03.2016	222	V. a. LAE (Absetzen der Antikoagulation bei gastrointestinaler (GI)-Blutung)
31.01.2018	08.06.2017	237	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (ED 01/18) cT4 cN1 cM1b, Adenokarzinom
21.03.2019	09.11.2015	1.228	Unbekannt
21.03.2019	23.05.2016	1.032	Unbekannt
26.09.2019	28.01.2019	241	a. e. akutes Rechtsherzversagen

4.1.2.3 Liegedauer

Die Liegedauer bei komplikationslosem Verlauf beträgt pro Intervention im Median 3 Tage (IQR: 3-3 n=667), wohin gegen der Klinikaufenthalt im Falle einer eingetretenen Komplikation im Median um einen Tag statistisch signifikant (p-Wert < 0,001) prolongiert war (M: 4 Tage, IQR: 3-5, n=113).

Betrachtet man die Gesamtheit der Eingriffe mit Komplikation (n=113), folgt in 64,6 % eine prolongierte Liegedauer (n=73). Diese beträgt im Median 5 Tage (IQR: 4-6). Im Hinblick auf eine eingetretene thorakale Blutungskomplikation (n=95) zeigt sich in 66,3 % eine prolongierte Aufenthaltsdauer (n=63) mit 5 Tagen im Median (IQR: 4-6).

Weiterhin wurden die Liegedauern auch im Hinblick auf eingetretene Reperfusionssödeme (n=13) betrachtet: Diese zeigt sich in 61,5 % prolongiert (n=8) und beträgt im Median 7 Tage (IQR: 5-8).

4.1.2.4 Risikostratifizierung

Im Hinblick auf die Risikostratifizierung ließ sich eine statistisch signifikante Korrelation von baseline PVR und dem Auftreten von BPA-Komplikationen (r_s : 0,242, p-Wert: 0,005) errechnen. Hinsichtlich baseline PVR und Blutungskomplikationen, (r_s : 0,313, p < 0,001), insbesondere im Hinblick auf Perforationen in Form von pulmonalarteriellen

Gefäßverletzung (r_s : 0,370, p-Wert: < 0,001), lässt sich eine statistisch signifikante -und im weiteren Verlauf auch prognostisch bedeutsame Korrelation ausmachen. Darüber hinaus ließ sich auch eine Korrelation eines erhöhten baseline PVR mit dem Auftreten von RPEs (r_s : 0,253, p-Wert: 0,003), Hämoptysen (r_s : 0,249, p-Wert: 0,004) und Parenchymeinblutungen (r_s : 0,266, p-Wert: 0,002) bei Betrachtung der einzelnen Komplikationen nachweisen. Neben baseline PVR korreliert auch ein zum baseline Zeitpunkt erhöhtes NT-proBNP mit dem Auftreten von Perforationen (r_s : 0,219, p-Wert: 0,009).

Die deutlichste Korrelation der oben aufgeführten statistischen Berechnung zeigt sich zwischen baseline PVR und Perforation (r_s : 0,370, p-Wert: < 0,001), sodass eine ROC-Analyse zur Ermittlung des prognostisch relevanten baseline PVR in Bezug auf das Auftreten von Gefäßperforationen mit einer AUC von 0,749 (CI 0,651-0,847, p-Wert: < 0,001) durchgeführt wurde. Unter Zuhilfenahme des Youden-Index wurde ein „Cut-off-PVR-Wert“ von 6,6 WU als prognostisch bedeutsamer Schwellenwert festgelegt, welcher mit einer Sensitivität von 81,8 % und einer Spezifität von 38,2 % als Prädiktor für das Auftreten einer Gefäßperforation als Komplikation einer BPA fungiert.

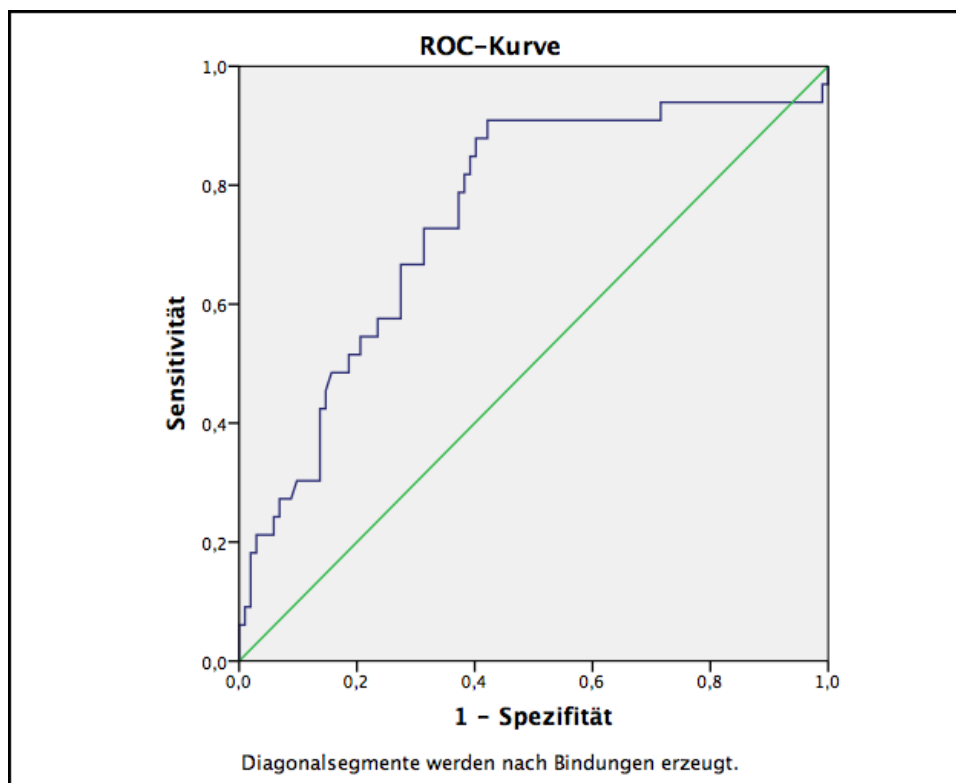


Abbildung 10: ROC-Kurve zur Berechnung des baseline-PVR, der mit einer erhöhten Perforationsrate einher geht

Entsprechend erfolgte, wie nachfolgend in Tabelle 7 aufgeführt, die Einteilung anhand des baseline PVR in eine „High-PVR“- und „Non-High-PVR“-Kohorte und Analyse der Patientencharakteristiken, der erhobenen Untersuchungsbefunde, sowie der Komplikationen- und Komplikationsmanagement und der Follow-up-Daten.

Tabelle 7: Gegenüberstellung der Patientengruppen "High-PVR" und "Non-High-PVR"

		High-PVR (> 6,6 WU)	Non-High-PVR (≤ 6,6 WU)	p-Wert
Patienten- charakteris- tiken	Patientenanzahl	68	69	
	Alter in Jahren	61,5 (53,0-72,0)	64,0 (52,0-71,0)	0,911
	Weiblich	35 (51,5 %)	39 (56,5 %)	0,736
	BMI [kg/m ²]	24,9 (21,6-27,7)	26,8 (24,0-29,6)	0,008
Vorerkrankungen/Prädispositionen (Anzahl)	Diabetes	6 (8,8 %)	5 (7,2 %)	> 0,99
	aHT	33 (48,5 %)	31 (44,9 %)	0,729
	CKD	48 (70,6 %)	37 (53,6 %)	0,004
	KHK	15 (22,1 %)	8 (11,6 %)	0,240
	Vorhofflimmern (VHF)	3 (4,4 %)	3 (4,3 %)	> 0,99
	Malignom	7 (10,3 %)	10 (14,5 %)	0,62
	VTE	41 (60,3 %)	49 (71,0 %)	0,367
	PEA	6 (8,8 %)	3 (4,3 %)	0,535
Medikation (Anzahl)	Orale Antikoagulation (OAK)	68 (100 %)	69 (100 %)	> 0,99
	Phosphodiesterase-5- (PDE5)-Inhibitor	6 (8,8 %)	7 (10,1 %)	> 0,99
	Endothelin-Rezeptor- Antagonist (ERA)	10 (14,7 %)	3 (4,3 %)	0,025
	Riociguat	50 (73,5 %)	45 (65,2 %)	0,365
Funktionsdiagnostik (Baseline)	WHO-Funktionsklasse			0,001
	I	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
	II	0 (0,0 %)	4 (5,8 %)	
	III	47 (69,1 %)	57 (82,6 %)	
	IV	21 (30,9 %)	8 (11,6 %)	
	VO ₂ max [ml/min/kg]	11,4 (9,7-13,4)	13,9 (10,3-16,7)	0,015
	6MWD [m]	361,5 ± 104,4	431,0 (358,8-487,3)	0,001
BORG max	4,0 ± 2,0	3,6 ± 1,9	0,303	
Hämodynamik in Ruhe (Baseline)	mPAP [mmHg]	46,0 (41,0-50,0)	32,0 (25,0-38,0)	< 0,001
	PAWP [mmHg]	9,8 ± 2,9	9,3 ± 2,9	0,650
	CI [l/min/m ²]	2,2 (2,0-2,5)	2,8 (2,5-3,2)	< 0,001
	PVR [WU]	8,7 (7,3-10,4)	4,1 (3,4-5,3)	< 0,001
Laborparameter (Baseline)	NT-proBNP [ng/L]	1.437,0 (831,5-2.418,8)	148,5 (75,5-311,4)	< 0,001
	Kreatinin [mg/dl]	0,97 (0,8-1,18)	0,80 (0,68-0,97)	< 0,001
	eGFR [ml/min]	75,9 (56,9-95,1)	86,9 (76,3-102,6)	< 0,001
	pO ₂ in [mmHg]	61,6 ± 9,5	67,0 ± 9,3	0,002
	pCO ₂ [mmHg]	31,3 ± 4,34	31,8 ± 3,7	0,270
	SaO ₂ [%]	92,2 ± 2,6	94,0 ± 2,5	0,004
	Anzahl der BPAs	5,9 ± 1,3	5,0 ± 1,2	< 0,001
	Anzahl behandelter Gefäße	11,6 ± 3,0	10,7 ± 3,0	0,036

Komplikationen (Anzahl)	Komplikationen	44 (64,7 %)	26 (37,7 %)	0,001
	Anzahl BPAs mit Komplikationen	0: 24 (35,3 %) 1: 21 (30,9 %) 2: 18 (26,5 %) 3: 3 (4,4 %) 4: 2 (2,9 %)	0: 43 (62,3 %) 1: 21 (30,4 %) 2: 5 (7,2 %)	<0,001
	Lung injury	41(60,3 %)	23 (23,3 %)	0,002
	Parenchymeinblutung	37 (54,4 %)	19 (27,5 %)	0,001
	RPE	8 (11,8 %)	1 (1,5 %)	0,004
	Perforation	29 (42,6 %)	7 (10,1 %)	< 0,001
	Dissektion	3 (4,4 %)	6 (8,7 %)	0,493
	Hämoptysen	24 (35,3 %)	7 (10,1 %)	0,002
	Access site injury	3 (4,4 %)	2 (2,9 %)	> 0,99
Funktionsdiagnostik (6-MFU)	WHO- Funktionsklasse			0,278
	I	28 (42,4 %)	32 (46,5 %)	
	II	28 (42,4 %)	35 (46,5 %)	
	III	8 (12,1 %)	1 (1,4 %)	
	IV	2 (3,0 %)	1 (1,4 %)	
	VO₂max [ml/min/kg]	14,3 (11,5-16,9)	14,0 (11,2-16,7)	0,807
	6MWD [m]	438,8 ± 107,6	442,5 ± 118,6	0,913
	BORG max	2,1 ± 2,1	2,0 ± 1,8	0,863
Laborparameter (6-MFU)	NT-proBNP [ng/L]	210,8 (80,6-487,7)	94,1 (45,1-182,6)	< 0,001
	Kreatinin [mg/dl]	0,83 (0,72-1,02)	0,84 (0,68-0,95)	0,454
	eGFR [ml/min]	85,1 (66,4-105,8)	88,2 (75,2-102,1)	0,382
	pO₂ [mmHg]	68,9 ± 8,7	71,9 ± 10,8	0,117
	pCO₂ [mmHg]	33,0 ± 4,5	33,8 ± 3,7	0,347
	SaO₂ [%]	94,3 ± 2,6	94,8 ± 1,9	0,681
Hämodynamik in Ruhe (6-MFU)	mPAP [mmHg]	33,5 (26,8-41,8)	24,0 (21,0-29,0)	< 0,001
	PAWP [mmHg]	9,6 ± 2,8	9,1 ± 2,5	0,215
	CI [l/min/m ²]	2,6 (2,3-2,9)	2,8 (2,5-3,1)	0,028
	PVR [WU]	4,9 (3,6-7,0)	2,9 (2,3-3,6)	< 0,001
Todesursachen (Anzahl)	Verstorben	4 (5,9 %)	3 (4,3 %)	0,679
	Lungarterienembolie	0 (0,0 %)	1 (1,4 %)	
	Malignom	1 (1,4 %)	1 (1,4 %)	
	Unbekannt	1 (1,4 %)	1 (1,4 %)	
	Akutes Rechtsherzversagen	1 (1,4 %)	0 (0,0 %)	
	Blutungskomplikationen i. R. der BPA	2 (2,9 %)	0 (0,0 %)	

Die nachfolgende Tabelle stellt Funktionsdiagnostik, Hämodynamik und Laborparameter zum Baseline- und zum Follow-up-Zeitpunkt der jeweiligen „High-PVR“ und „Non-High-PVR“-Gruppe gegenüber.

Tabelle 8: Patientencharakteristiken und Outcome von Patienten mit „High-PVR“

	High-PVR (> 6,6 WU)	Baseline	Follow-up	p-Wert
Funktionsdiagnostik	WHO-Funktionsklasse [n]			< 0,001
	I	0 (0,0 %)	28 (42,4 %)	
	II	0 (0,0 %)	28 (42,4 %)	
	III	47 (69,1 %)	8 (12,1 %)	
	IV	21 (30,9 %)	2 (3,0 %)	
	VO₂max [ml/min/kg]	11,4 (9,7-13,4)	14,3 (11,5-16,9)	0,005
	6MWD [m]	361,5 ± 104,4	438,8 ± 107,6	< 0,001
	BORG max	4,0 ± 2,0	2,1 ± 2,1	< 0,001
Hämodynamik	mPAP [mmHg]	46,0 (41,0-50,0)	33,5 (26,8-41,8)	< 0,001
	PAWP [mmHg]	9,8 ± 2,9	9,6 ± 2,8	0,714
	CI [L/min/m ²]	2,2 (2,0-2,5)	2,6 (2,3-2,9)	< 0,001
	PVR [WU]	8,7 (7,3-10,4)	4,9 (3,6-7,0)	< 0,001
Laborparameter	NT-proBNP [ng/L]	1.437,0 (831,5-2.418,8)	210,8 (80,6-487,7)	< 0,001
	Kreatinine [mg/dl]	0,97 (0,8-1,18)	0,83 (0,72-1,02)	< 0,001
	eGFR [ml/min]	75,9 (56,9-95,1)	85,1 (66,4-105,8)	< 0,001
	pO₂ [mmHg]	61,6 ± 9,5	68,9 ± 8,7	< 0,001
	pCO₂ [mmHg]	31,3 ± 4,34	33,0 ± 4,5	0,034
	SaO₂ [%]	92,2 ± 2,6	94,3 ± 2,6	0,003

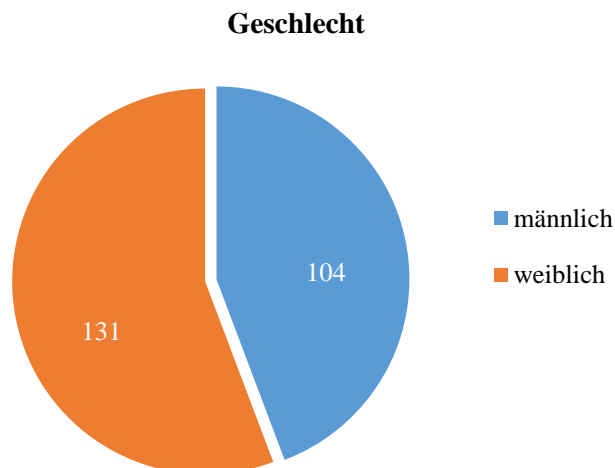
Tabelle 9: Patientencharakteristiken und Outcome von Patienten mit „Non-High-PVR“

	Non-High-PVR ($\leq 6,6$ WU)	Baseline	Follow-up	p-Wert
Funktionsdiagnostik	WHO-Funktionsklasse [n]			< 0,001
	I	0 (0,0 %)	32 (46,5 %)	
	II	4 (5,8 %)	35 (46,5 %)	
	III	57 (82,6 %)	1 (1,4 %)	
	IV	8 (11,6 %)	1 (1,4 %)	
	VO₂max [ml/min/kg]	13,9 (10,3-16,7)	14,0 (11,2-16,7)	0,116
	6MWD [m]	431,0 (358,8-487,3)	442,5 ± 118,6	0,094
	BORG max	3,6 ± 1,9	2,0 ± 1,8	< 0,001
Hämodynamik	mPAP [mmHg]	32,0 (25,0-38,0)	24,0 (21,0-29,0)	< 0,001
	PAWP [mmHg]	9,3 ± 2,9	9,1 ± 2,5	0,521
	CI [L/min/m ²]	2,8 (2,5-3,2)	2,8 (2,5-3,1)	0,231
	PVR [WU]	4,1 (3,4-5,3)	2,9 (2,3-3,6)	< 0,001
Laborparameter	NT-proBNP [ng/L]	210,8 (80,6-487,7)	94,1 (45,1-182,6)	< 0,001
	Kreatinine [mg/dl]	0,83 (0,72-1,02)	0,84 (0,68-0,95)	0,999
	eGFR [ml/min]	85,1 (66,4-105,8)	88,2 (75,2-102,1)	0,556
	pO₂ [mmHg]	68,9 ± 8,7	71,9 ± 10,8	0,011
	pCO₂ [mmHg]	33,0 ± 4,5	33,8 ± 3,7	0,001
	SaO₂ [%]	94,3 ± 2,6	94,8 ± 1,9	0,069

4.2 Gruppe B (alle Patienten bis Ende 2019)

4.2.1 Patientenkollektiv

4.2.1.1 Allgemeine klinische Charakteristika



Wie auch in Gruppe A ist eine leichte Mehrheit weiblicher Patienten (56 %; männlich 44 %) im entsprechenden Kollektiv zu verzeichnen.

Abbildung 11: Geschlechterverteilung Gruppe B (alle Patienten bis Ende 2019)

Die betrachteten Patienten (n=235) zeigten ein medianes Alter von 63 Jahren (IQR: 51,0-72,0) sowie einen medianen BMI von 25,6 kg/m² (IQR: 22,9-28,1) bei einer mittleren Größe von 1,71 m (SD: ± 0,09) und einem medianen Gewicht von 74,0 kg (IQR: 66,0-83,0). Der Baseline gemessene Blutdruck betrug im Median 120 mmHg systolisch (IQR:106,0-130,0) und 70 mmHg diastolisch (IQR: 70,0-80,0).

4.2.1.2 Klinische Charakteristika in Bezug auf CTEPH

In Gruppe B (n=235) fanden sich in 166 Fällen (70,6 % der Patienten) im Vorfeld stattgehabte VTEs. 20 Patienten (8,5 %) haben sich im Vorfeld einer PEA unterzogen. Weitere dokumentierte Risikofaktoren bzw. Prädispositionen sind der nachfolgenden Abbildung 12 zu entnehmen. Eine vorbekannte Kontrastmittel-Allergie ist darüber hinaus bei 15 Patienten (6,4 %) dokumentiert.

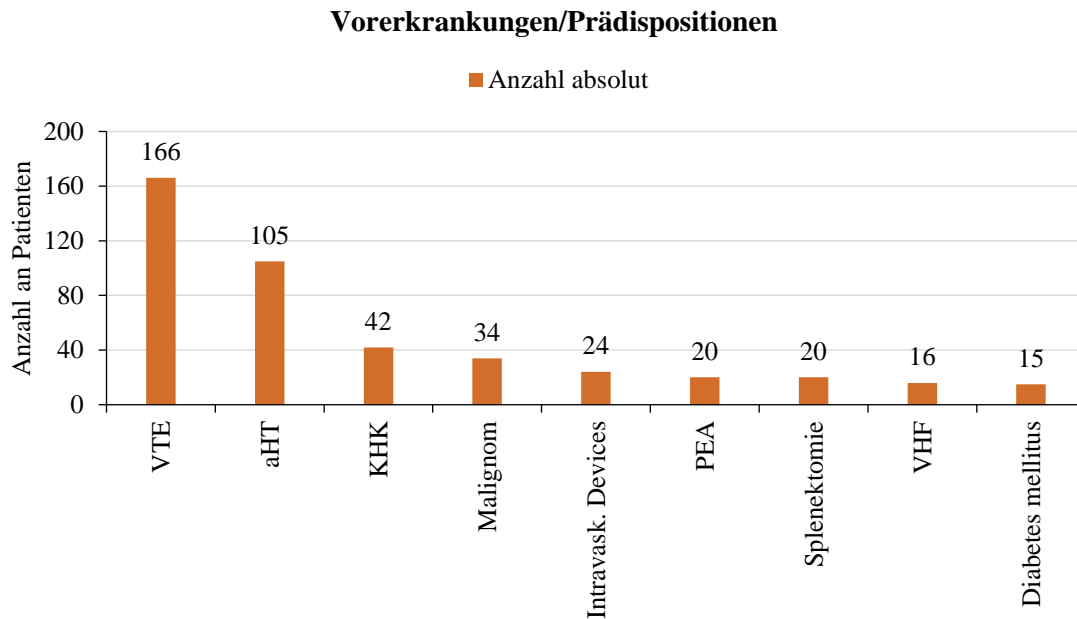


Abbildung 12: Vorerkrankungen/Prädispositionen der Patienten in Gruppe B (alle Patienten bis Ende 2019)

a. Chronische Niereninsuffizienz

Die eGFR (in ml/min) im Rahmen der Baseline-Laborbefunde zeigt ein sich ein CKD-Stadium I in 92 (39,2 %), ein Stadium II in 100 (42,6 %), ein Stadium III a in 36 (15,3 %), ein Stadium III b in 5 (2,1 %) Fällen und ein Stadium IV in 2 (0,85 %) Fällen.

b. Dauermedikation

Zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung waren alle 235 Patienten (100 %) antikoaguliert. Weiterhin erfolgte die Einnahme von PDE-5-Hemmern in 21 (8,9 %), von ERA in 31 (13,2 %) und von Riociguat in 171 (72,8 %) Fällen. 3 Patienten (1,3 %) wurden zudem mit inhalativem Iloprost, ein Patient (0,43 %) mit Treprostinil und 2 Patienten (0,85 %) mit Selexipag therapiert. Eine Langzeitsauerstofftherapie (LTOT) wurde in 48 Fällen (20,4 %) verzeichnet.

c. WHO-FC

Die WHO-FC wurde im Rahmen der Baseline-Erhebung in allen Fällen erfasst. Hierbei wurde kein Patienten in Klasse 1, 12 Patienten (5,1 %) in Klasse 2, 172 Patienten (73,2 %) in Klasse 3 sowie 51 Patienten (21,7 %) in WHO-Funktionsklasse 4 eingestuft.

4.2.1.3 Befunde im Rahmen der CTEPH-Diagnostik

Nachfolgend wird die präinterventionelle Baseline Diagnostik der Gesamtkohorte dargelegt:

a. Lungenfunktionsdiagnostik**Tabelle 10:** Baseline-Lungenfunktionsdiagnostik der Gruppe B (alle Patienten bis Ende 2019)

		n	MEAN ±SD bzw. M (IQR)
Diffusionskapazität	DLCO-SB [mmol/min/kPa]	199	5,1 ± 1,6
	DLCO-SB [%]	199	58,6 ± 15,2
Spiroergometrie	VO₂max [ml/min/kg]	155	12,7 ± 4,1
	Max.Watt [W]	153	60,0 (50,0-85,0)
6-Minuten-Gehtest	Gehstrecke [m]	167	394,6 ± 106,2
	BORG max.	128	3,8 ± 2,0

b. Echokardiographie

In der zum Baseline- Zeitpunkt durchgeführten Echokardiographie wurde bei 205 Patienten eine mittlere TAPSE von 19,2 mm (SD: ± 4,9) gemessen. Weiterhin konnte die LVEF in 201 Fällen (n=201) ermittelt werden. Diese lag bei 180 Patienten (89,6 %) über 55 %, bei 16 Patienten (8,0 %) zwischen 54 und 45 %, bei 4 Patienten (2,0 %) zwischen 44 und 35 % und bei einem Patienten (0,5 %) unter 35 % der Auswurfleistung.

c. Blutgasanalyse**Tabelle 11:** Baseline-Blutgase der Gruppe B (alle Patienten bis Ende 2019)

		n	MEAN ±SD bzw. M (IQR)
Blutgasanalyse	pO₂ [mmHg]	178	64,5 ± 10,0
	pCO₂ [mmHg]	177	31,8 (29,0-34,0)
	SaO₂ [%]	158	94,0 (90,9-95,3)

d. Laborparameter**Tabelle 12:** Baseline-Laborwerte der Gruppe B (alle Patienten bis Ende 2019)

		n	MEAN ±SD bzw. M (IQR)
Laborparameter	Kreatinin [mg/dl]	233	0,88 (0,73-1,05)
	GFR [ml/min]	234	80,8 (64,4-98,9)
	NT-proBNP [ng/L]	231	638,0 (154,6-1.688,0)
	CRP [mg/l]	234	0,20 (0,10-0,40)

e. Rechtsherzkatheter**Tabelle 13:** Baseline-Rechtsherzkatheterdiagnostik der Gruppe B (alle Patienten bis Ende 2019)

		n	MEAN ±SD bzw. M (IQR)
Rechtsherz- katheter	mPAP [mmHg]	223	39,1 ± 11,0
	PAWP [mmHg]	217	9,0 (7,5-11,5)
	CI [l/min/m ²]	219	2,5 (2,1-2,9)
	PVR [WU]	215	6,4 (4,1-8,5)

4.2.1.4 Lernkurve der Untersucher

In den Jahren 2014 bis 2019 wurden insgesamt 1092 BPA-Sitzungen bei 235 Patienten durchgeführt. In der Summe kam es hierbei in 177 Eingriffen zu Komplikationen, was einer Komplikationsrate von 16,2 % (der Interventionen) entspricht. Von 235 Patienten erlitten 116 (49,4 %) mindestens eine Komplikation.

Nach einer anfänglichen Komplikationsrate von 12,8 % im Jahr 2014 (Prozeduren: 47, Komplikationen: 6), stieg zunächst sowohl die Anzahl der durchgeführten BPAs als auch die Anzahl der Komplikationen. So ergibt sich 2015 eine Komplikationsrate von 20,7 % (Prozeduren: 184; Komplikationen: 38) mit stetig sinkender Tendenz auf zuletzt 14,3 % in den Jahren 2018 (Prozeduren: 231; Komplikationen: 33) und 2019 (Prozeduren: 210; Komplikationen: 30). Die jeweiligen Zahlen im Verlauf werden in der folgenden Abbildung 13 grafisch dargestellt.

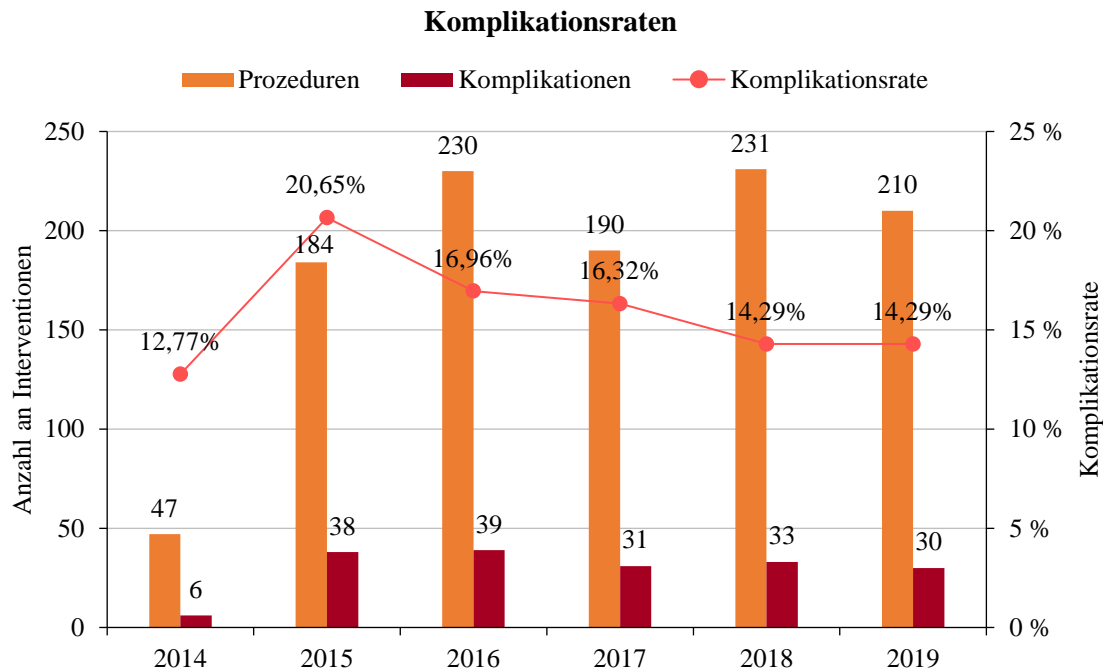


Abbildung 13: Jährlich aufgetretene Komplikationen und Anzahl durchgeführter BPAs aufgetragen mit Komplikationsrate in Prozent auf der Sekundärachse

Insgesamt wurden die Eingriffe von 7 verschiedenen Untersuchern durchgeführt. Aufgrund der Komplexität der Prozedur erfolgen die Eingriffe stets im multidisziplinären Team mit mindestens 2 vertretenen Fachabteilungen (interventionelle Radiologie, interventionelle Kardiologie, Thoraxchirurgie). Dabei nimmt ein Untersucher führend den Eingriff vor, wobei es während der Prozedur zu einem kurzfristigen Wechsel kommen kann und das Vorgehen und die Entscheidungsfindung stets als Teamgeschehen zu verstehen ist. Für die gezeigte Auswertung wurde der Hauptuntersucher, wie im Befundbericht dokumentiert, ausgewertet. Die nachfolgende Abbildung 14 stellt die Anzahl der durchgeführten BPAs, sowie die hierbei aufgetretenen Komplikationen in Abhängigkeit der einzelnen Untersucher gegenüber.

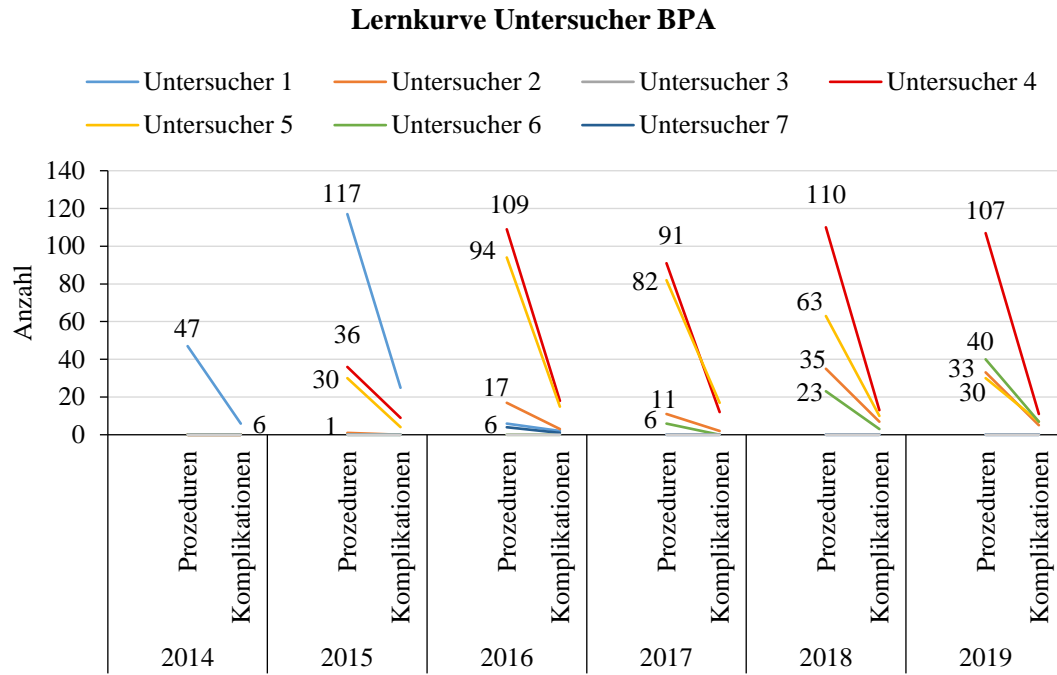


Abbildung 14: Pro Untersucher jährlich durchgeführte BPAs in Gegenüberstellung mit dabei aufgetretenen Komplikationen, sodass sich ein Trend der jeweils aufgeführten Gerade erkennen lässt.

5 Diskussion

Bei derzeit zwar wachsender, jedoch noch geringer Evidenz und entsprechend niedrigem Empfehlungsgrad der BPA zur Behandlung der inoperablen CTEPH in den Europäischen Leitlinien (Galiè et al. 2016; Humbert et al. 2022) bedarf es einer genaueren Betrachtung des Verfahrens und vor allem des Patienten-Outcomes. Dabei lohnt es sich, die Komplikationsrate in der heutigen Zeit zur Bestimmung eines Nutzen-Risiko-Verhältnisses zu untersuchen, nachdem die BPA initial aufgrund zu hoher Komplikationsraten verlassen, und erst etwa eine Dekade später, vorwiegend in Japan, wieder aufgegriffen, verfeinert und letztlich erfolgreich etabliert worden war (Andreassen et al. 2013; Aoki et al. 2017; Feinstein et al. 2001; Kataoka et al. 2012; Mizoguchi et al. 2012; Pitton et al. 2003; Voorburg et al. 1988). Wie oben beschrieben, wurden die an der Kerckhoff-Klinik im jeweils oben genannten Zeitraum durchgeführten Interventionen im Hinblick auf Komplikationen betrachtet und ausgewertet. Im Wesentlichen lassen sich hieraus die folgenden Schlüsse ziehen:

- (1) Trotz aufgetretener Komplikationen profitieren Patienten von einer Fortführung der Therapie.
- (2) Bei den auftretenden Komplikationen handelt es sich vorwiegend um gut beherrschbare Blutungskomplikationen.
- (3) Es finden sich nur wenige Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen (Perforationen): schwere pulmonale Hypertonie bei PVR >6,6 WU. Infolgedessen scheinen Komplikationen auch häufiger bei Patienten aufzutreten, die in vorherigen Prozeduren bereits eine Komplikation geboten haben.
- (4) Es lässt sich eine Lernkurve der Untersucher nachweisen.

Aus der vorherrschenden Literatur ist bereits bekannt, dass eine schwere PH bzw. eine stark eingeschränkte Hämodynamik zum baseline Zeitpunkt mit einer erhöhten Komplikationsrate (insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung eines Reperfusionsoödems) im Zuge der BPA in Verbindung gebracht werden (Kataoka et al. 2012). Im Rahmen der hier durchgeführten Risikostratifizierung konnte ein PVR von >6,6 WU als Prädiktor für das Auftreten von Blutungskomplikationen (Drahtperforationen) herausgearbeitet werden. Weiterhin korreliert auch erwartungsgemäß ein hohes NT-proBNP, als Biomarker der Herzinsuffizienz mit einem erhöhten Auftreten an Komplikationen.

Somit lässt sich vermuten, dass Patienten, die funktionell an einer schwerwiegenderen PH leiden, ein höheres Risikoprofil für Komplikationen aufweisen und daher bei wiederholten Interventionen auch eine Häufung der Komplikationen im entsprechenden Patientengut auftreten (vgl. Tabelle 7, Seite 40). Zudem konnte in der risikobehafteteren Gruppe mit baseline PVR > 6,6 WU ebenfalls eine Reduktion des PVR nach stattgehabter BPA gemessen werden, ohne signifikanten Unterschied zur „Non-High-PVR“-Gruppe. Darüber hinaus wurden keine weiteren Prädispositionen oder Vorerkrankungen als möglicher Risikofaktor für das Auftreten von Komplikationen der BPA detektiert. Daraus geht hervor, dass es sich trotz stattgehabter Komplikationen und bei entsprechendem Risikoprofil lohnt, eine BPA durchzuführen bzw. mit weiteren Sitzungen fortzuführen. Der Schweregrad, sowie die Beherrschbarkeit der auftretenden Komplikation sind von immenser Bedeutung. Hierbei ist es obligat, die entsprechende Komplikation frühzeitig zu detektieren und entsprechende Maßnahmen zur Versorgung oder Prophylaxe einzuleiten. Aktuelle multizentrische Studien konnten ebenfalls einen hämodynamischen Profit trotz aufgetretener Blutungskomplikationen im Rahmen der BPA nachweisen (Kawakami et al. 2022; Jaïs et al. 2022). Bei Patienten, die im Vorfeld der BPA mit Riociguat behandelt wurden, kam es hierbei zu weniger schwerwiegenden Komplikationen (Jaïs et al. 2022). Eine bedeutsame Rolle spielt daher auch die sequentielle Behandlung mit Riociguat in Kombination mit BPA (Wiedenroth et al. 2018a; Jaïs et al. 2022; Humbert et al. 2022).

Eine Schwierigkeit besteht hierbei darin, dass bis dato keine einheitliche Definition der Komplikationen existiert (Kim et al. 2019) und die klinische und radiologische Differenzierung der Komplikationen zeitweise noch heute schwierig sein kann (Olsson et al. 2017). Im Laufe der letzten Jahre hat diesbezüglich jedoch bereits ein Wandel stattgefunden: während initial hauptsächlich Reperfusionsoedeme (oft mit letaler Konsequenz) als hauptsächliche Komplikation der BPA beschrieben wurden (Feinstein et al. 2001; Andreassen et al. 2013; Kataoka et al. 2012; Inami et al. 2013), herrscht in jüngeren Studien Konsens, dass es sich vor allem um Blutungskomplikationen (Kawakami et al. 2016; Kim et al. 2019), beispielsweise bei zugrunde liegender Gefäßverletzung, handelt. Zu dieser Erkenntnis gelangte man zunächst aufgrund der vagen Definition sowie der irrtümlichen Pathogenese-Theorie, dass die Ursache für ein RPE nach einer BPA nicht wie ursprünglich angenommen an der Reperfusion und den damit verbundenen hämodynamischen Änderungen selbst liege, sondern vielmehr auf

interventionsassoziierte Mikrotraumata und Ödeme, sowie vaskuläre Dysfunktionen oder freigesetzte Zytokine zurückzuführen sei (Lang et al. 2017; Kerr et al. 2000). Definiert wurde ein Reperfusionsoedem initial lediglich als radiologische Verdichtung mit gegebenenfalls Verschlechterung der Oxygenierungssituation (Inami et al. 2013; Feinstein et al. 2001), die sich oft innerhalb der ersten 48 (Aoki et al. 2017) bzw. innerhalb von 24-72 h postinterventionell äußere (Lang et al. 2017). Da eine radiologische Verdichtung prinzipiell auch mit einer Einblutung in das Lungenparenchym vereinbar, und das Auftreten einer Blutungskomplikation zudem innerhalb der ersten 24h (meist während oder unmittelbar nach der BPA) zu erwarten, und perakut wesentlich wahrscheinlicher ist (Brenot et al. 2019), werden aktuell häufiger Blutungskomplikationen beschrieben (Brenot et al. 2019; Kim et al. 2019; Kawakami et al. 2016; Olsson et al. 2017).

Auch die Betrachtung der aufgetretenen Komplikationen im vorliegenden Patientenkollektiv ergab eine Komplikationsrate von 14,49 % der Interventionen (bzw. 74 Patienten mit Komplikationen (52,1 %)) mit vorwiegend gut beherrschbaren Blutungskomplikationen: so konnten 84 Lungenparenchymeinblutungen und lediglich 13 RPEs detektiert werden. Die niedrige Rate an Reperfusionsoedemen und das hauptsächliche Auftreten von Blutungskomplikationen sind mit den Ergebnissen der aktuelleren Studien vereinbar.

Neben der radiologischen-, kann auch die klinische Differenzierung von Blutung und RPE schwierig sein: so schließt das Ausbleiben von Hämoptysen eine thorakale Blutung/Gefäßverletzung keinesfalls aus (Olsson et al. 2017). Im Rahmen des 6. Weltsymposiums wurde erstmalig der Begriff einer „Lung injury“ im Rahmen der BPA geprägt. Hierunter werden Komplikationen, die mit einer radiologischen Verschattung einhergehen und diese mit oder ohne Hämoptysen auftreten, zusammengefasst (Kim et al. 2019). Auch im hier untersuchten Patientenkollektiv beläuft sich die Anzahl der stattgehabten Hämoptysen lediglich auf 46 % im Vergleich zu den detektierten Lungenparenchymeinblutungen, passend zu den vorbeschriebenen Erkenntnissen. Im Umkehrschluss ist zu erwähnen, dass Hämoptysen auch nicht zwingend mit einem radiologischen Korrelat der Parenchymeinblutung einhergehen müssen.

Bei unspezifischer Symptomatik wurde auch durch Inami et al. eine Einteilung einer Blutungskomplikation zugrundeliegender Gefäßverletzung vorgenommen. Diese können meist im Rahmen der Intervention oder postinterventionell mittels Angio-CT des Thorax detektiert werden. Neben einer Verletzung aufgrund von Drahtperforation, können High-

pressure Injektionen des Kontrastmittelagens, sowie Dissektionen und Rupturen der Pulmonalarterien sein (Inami et al. 2015; Lang et al. 2017).

In Gruppe A (Patienten mit 6-MFU) konnten anhand oben genannter Klassifikation 49 Perforationen und 9 Dissektionen der Pulmonalarterien verzeichnet werden. Insgesamt wurden 84 Parenchymeinblutungen erfasst. Somit konnte nicht jede Parenchymeinblutung einer der oben genannten diagnostizierten Gefäßverletzungen zugeordnet werden. Umgekehrt geht daraus hervor, dass nicht jede diagnostizierte Gefäßverletzung a. e. bei zeitnaher suffizienter Versorgung mit einer Parenchymeinblutung auftritt.

Auch die verhältnismäßig wenigen extrathorakalen Komplikationen belaufen sich nahezu ausschließlich auf Blutungskomplikationen in Form von Gefäßverletzungen im Bereich des Zugangswegs. In Gruppe A (Patienten mit 6-MFU) wurden in 5 Fällen „Access-site Injuries“ erfasst, was einer 100 %-igen Rate der extrathorakalen Komplikationen in dieser Gruppe entspricht. Anderweitige extrathorakale Komplikationen ließen sich nicht ausmachen.

Die nachfolgende Tabelle 14 stellt die detektierten Komplikationen bisheriger BPA-Publikationen den Komplikationen des hier untersuchten Patientenkollektivs gegenüber und fasst die erläuterte Entwicklung zusammen: Es zeigt sich der beschriebene Rückgang der anfänglich hohen Rate an RPE's bei gleichzeitiger Zunahme von Blutungskomplikationen. Hieraus ergibt sich eine bedeutende Relevanz im Hinblick auf das Komplikationsmanagement und die Beherrschbarkeit der Komplikation, da im Falle einer Gefäßverletzung zumeist ein gezielteres Vorgehen am Ort der Not (Blutungsquelle) erfolgen kann und erforderlich ist.

Der Rückgang der Rate an RPEs ist also zum einen durch die vermutlich fälschlicherweise als solche diagnostizierte und inzwischen zunehmende Einstufung als Blutungskomplikation zu erklären. Zum anderen wurden RPEs durch Fraktionierung bzw. Beschränkung auf wenige Segmentarterien pro Sitzung und mehrwöchigem Abstand zur nächsten Intervention reduziert (Mizoguchi et al. 2012).

Tabelle 14: Gegenüberstellung der Komplikationen der bisherigen BPA-Publikationen und des hier untersuchten Patientenkollektivs

Studie	Anzahl Patienten (n=)	Interventionen	Komplikationsrate % der Interventionen	Hämoptysen % der Interventionen	Blutung thorakal/Gefäßverletzung % der Interventionen	RPE % der Interventionen	Weitere thorakale Komplikationen % der Interventionen	Extrathorakale Komplikationen % der Interventionen	Anderer/Unbekannt
Feinstein et al. 2001	18	47	k. A. 38,3 % #)	k. A.	4 (8,5 %)	11 (23,4 %)	0	3 (6,4 %)	0
Kataoka et al. 2012	29	51	k. A. 54,9 % #)	k. A.	1 (2,0 %)	27 (53,0 %)	0	0	0
Andreassen et al. 2013	20	73	k. A. 12,3 % #)	k. A.	0	7 (9,5 %)	2 (2,7 %)	0	0
Aoki et al. 2017	84	424	k. A. 22,2 % #)	60 (14,0 %)	30 (7,0 %)	4 (0,9 %)	0	0	0
Brenot et al. 2019	184	1.006	11,2 %	71 (7,1 %)	92 Lunginjurien (9,1 %) 28 PA-Perforationen (2,8 %) 19 PA-Dissektionen (1,9 %)			2 **) (0,2 %)	0
Kerckhoff-Klinik 2020	142	780	14,5 %	39 (5,0 %)	*)	13 (1,7 %)	0	5 ***) (0,6 %)	0

*) 59 PAI (7,6 %), 84 Parenchymeinblutungen (10,8 %)

***) Nierenversagen

****) Access site injuries

#) keine primäre Angabe der Komplikationsrate, daher berechnet

Ebenso wenig wie eine einheitliche Definition der Komplikationen, existiert bisher ein Konsens im Hinblick auf das Vorgehen der BPA vor allem bezüglich Diagnostik und periprozeduralem Management. Fehlende Standards mögen bislang auf dürftige Erfahrungswerte und auf bislang fehlende Evidenz zurückzuführen sein (Galiè et al. 2016; Humbert et al. 2022).

Während in japanischen Zentren IVUS im Rahmen der Intervention verwendet wird, um eine mögliche Fehllage des Führungsdrahtes zu detektieren und so z. B. eine Pulmonalarterien(PA)-Perforationen zu verhindern, wird an deutschen Zentren die Angiographie zur radiologischen Kontrolle während der Intervention hinzugezogen. Zudem werden auch OCT oder CACT teilweise standardmäßig im Rahmen der BPA

verwendet. Hierdurch lässt sich die Ballongröße kontrollieren. Diese wird seit geraumer Zeit unterdimensioniert gewählt (Aoki et al. 2017; Inami et al. 2015; Ogo et al. 2017; Mizoguchi et al. 2012). In wenigen Fällen (10) wurde im hier untersuchten Patientenkollektiv ebenfalls ein CACT zur dreidimensionalen Detektion bei Blutungskomplikation, jedoch nicht standardmäßig zur Detektion von Läsionen oder zur Kontrolle der Drahtposition, hinzugezogen.

Große Bedeutung im Hinblick auf Blutungskomplikationen kommt dem periprozeduralen Management der blutverdünnenden Medikation zu, worüber international ebenfalls kein einheitlicher Konsens herrscht. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Verabreichung der lebenslang unerlässlichen blutverdünnenden Therapie aufgrund des prokoagulatorischen Risikoprofils der betroffenen Patienten äußerst sorgfältig abgewogen werden muss. So verstarb im hier untersuchten Kollektiv ein Patient im weiteren Verlauf an einer Lungenarterienembolie als Folge einer pausierten Antikoagulation bei akuter gastrointestinaler Blutung.

Im Rahmen der verzeichneten Blutungskomplikationen wurde hinsichtlich des Komplikationsmanagements zunächst bevorzugt ein konservatives Verfahren in Form von Pausieren der blutverdünnenden Therapie (78 Mal) und der Antagonisierung des interventionell verabreichten Heparins mit Protamin (70 Mal) angewendet.

Darüber hinaus können Blutungskomplikationen in Form von thorakalen Gefäßverletzungen zumeist direkt im Rahmen der BPA interventionell behandelt werden (72 Mal, siehe Abbildung 15). Nur in Ausnahmefällen war eine zusätzliche Embolisation oder ein operatives Vorgehen vonnöten.

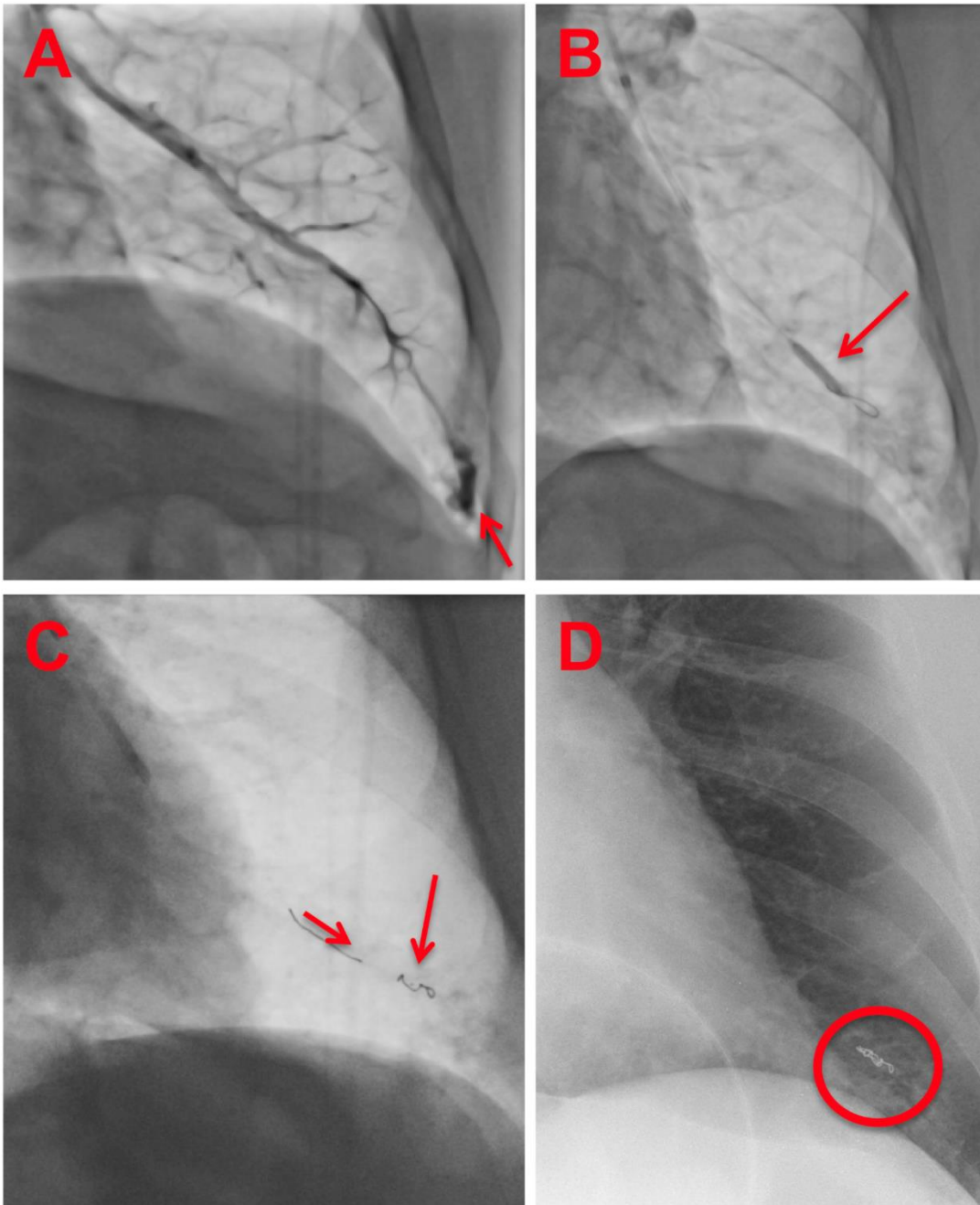


Abbildung 15: Invasives Blutungsmanagement mittels Ballonblockade (A+B) und Embolisation (C+D)
(Quelle: Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim)

Nachdem nach anfänglichen Versuchen der BPA das Verfahren aufgrund von schwerwiegenden und teils tödlich verlaufenden Komplikationen wieder verlassen wurde (Feinstein et al. 2001), konnte die Mortalitätsrate nach Modifikation des Verfahrens deutlich gesenkt werden (Mizoguchi et al. 2012; Andreassen et al. 2013; Kataoka et al. 2012; Aoki et al. 2017).

Weiterhin ist bereits bekannt, dass die CTEPH unbehandelt zur progredienten Rechtsherzbelastung und letztlich auch zum Tode führt (Galiè et al. 2016; Riedel et al. 1982; Archibald et al. 1999; Nishimura et al. 2013). Innerhalb des im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patientenkollektivs erlagen zwei Patienten einer Komplikation der BPA. Im weiteren Verlauf wurden 5 weitere Todesfälle vermerkt, bei denen sich lediglich ein Fall auf eine CTEPH- bzw. PH-assoziierte Todesursache zurückführen lässt.

Elektive medizinische Eingriffe, insbesondere Eingriffe ohne bisherigen klaren Empfehlungsgrad, bedürfen trotz genereller Therapieempfehlung einer sorgfältigen individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung. Mögliche Komplikationen und die jeweilige Schwere, sowie Beherrschbarkeit stellen diesbezüglich wichtige Indikatoren hinsichtlich des zu erwartenden Risikos dar, während der Nutzen zum einen vor allem durch subjektive Bewertung durch den Patienten, zum anderen mittels messbarer invasiver und nicht-invasiver funktioneller Parameter zum Ausdruck gebracht wird.

In der Literatur wurde bereits ein Benefit der BPA bei inoperabler CTEPH anhand verschiedener Parameter statistisch dargelegt: So ist eine verbesserte kardiopulmonale Belastungsfunktion (ermittelt anhand von 6-MWD und Spiroergometrie), sowie eine Verbesserung der Oxygenierungssituation (ermittelt anhand der Blutgase und LTOT-Zufuhr) bereits vorbeschrieben. Laborchemisch konnte eine Verbesserung der Rechtsherzbelastung mittels signifikant vermindertem NT-proBNP nachgewiesen, und letztlich ein invasiv ermittelter Benefit der Druckverhältnisse im pulmonalen Kreislauf mittels Rechtsherzkatheter objektiviert werden (Andreassen et al. 2013; Aoki et al. 2017; Olsson et al. 2017; Inami et al. 2016; Sugimura et al. 2012).

Eine Optimierung invasiv gemessener hämodynamischer Parameter bei konstantem PAWP beschreiben in Ansätzen bereits Andreassen et al. nach einer 3-Monatskontrolle von 18 Patienten (Andreassen et al. 2013) sowie auch die ersten Studien hierzulande im 6-Monats-Follow-up (Olsson et al. 2017). Auch größere Studien im längerfristigen Intervall konnten eine verbesserte Hämodynamik nachweisen (Aoki et al. 2017). Dies zeigte sich auch im multizentrisch durchgeführten randomisiert-kontrollierten Vergleich von Patienten mit inoperabler CTEPH unter medikamentöser Therapie mit Riociguat mit Patienten mit inoperabler CTEPH nach stattgehabter BPA (Kawakami et al. 2022; Jaïs et al. 2022).

Mittels invasiver Rechtsherzkatheterdiagnostik zum Baseline- und zum 6-MFU-Zeitpunkt lässt sich, auch im vorliegenden Patientenkollektiv eine signifikante

Verbesserung des Outcomes, vereinbar mit hämodynamischen Parametern nachweisen: So lässt sich eine statistisch signifikante Senkung von mPAP von $39,6 \pm 11,2$ mmHg auf $28,0$ ($23,0$ - $35,0$) mmHg (p-Wert $< 0,001$) und des PVR von $6,68$ ($4,10$ - $8,72$) WU auf $3,56$ ($2,61$ - $5,03$) WU (p-Wert $< 0,001$) errechnen. Zudem zeigt sich eine signifikante Erhöhung des CI $2,51$ ($2,1$ - $2,9$) l/min/m² auf $2,7$ ($2,4$ - $3,02$) l/min/m² (p-Wert $0,004$).

Eine signifikante Besserung der Blutgase ist durch Andreassen et al. bereits vorbeschrieben (Andreassen et al. 2013). Auch Inami et al. berichten auch im mittel- bis langfristigeren Verlauf diesbezüglich über eine scheinbar verminderten Sauerstoffbedarf- und Medikamentenbedarf (Inami et al. 2016). Im Hinblick auf die kapilläre Blutgasanalyse konnte auch hier eine statistisch signifikante Verbesserung der Oxygenierung, in Form einer Erhöhung des mittleren pO₂ ($64,6 \pm 9,7$ mmHg auf $70,6 \pm 10,0$ mmHg (p-Wert $< 0,001$)) und der medianen SaO₂, ($93,9$ ($91,2$ - $95,2$) % auf $95,0$ ($93,2$ - $96,5$) % (p-Wert $0,002$)), nachgewiesen werden. Ein verminderter Sauerstoff- und Medikamentenbedarf spiegelt sich auch hier im 6-Monatsverlauf in Abbildung 8 wider: LTOT ist hier in der Follow-up Untersuchung in weniger Fällen benötigt, ebenfalls vereinbar mit der gebesserten Oxygenierungssituation.

Eine signifikante Leistungssteigerung mittels kardiopulmonaler Funktionsuntersuchungen und nicht-invasiver Belastungstests, beispielsweise eine Verlängerung der 6-Minuten-Gehstrecke, konnte bereits in vorhergehenden Studien aufgezeigt werden (Sugimura et al. 2012).

Auch die hier ermittelten Werte zum Zeitpunkt der postinterventionellen 6-Monatsverlaufskontrolle gehen mit einer signifikanten Zunahme der 6-MWD einher. Bei im Mittel initial zurückgelegten $396 \pm 109,5$ m wurde im 6-MFU eine mittlere Gehstrecke von $440,8 \pm 111,9$ m evaluiert (p-Wert $0,002$). Unter Berücksichtigung der patientenbezogenen jeweiligen Streckendifferenz ließ sich zudem eine mittlere Verlängerung der Gehstrecke des 6-Minuten-Gehtests von $33,3 \pm 59,7$ m ermitteln. Der im Rahmen der 6-MWD ermittelte subjektive Borg-Dyspnoe Index zeigte ebenfalls eine signifikante Linderung von $3,8 \pm 2,0$ auf $2,0$ ($0,0$ - $3,0$) (p-Wert $< 0,001$).

In einigen Fällen wurde ergänzend zur kardiopulmonalen funktionellen Evaluation eine Spiroergometrie durchgeführt. Die VO₂max wurde im Median Baseline auf $12,6$ ($10,2$ - $14,9$) ml/min/kg gemittelt und zeigte in der Follow-up-Ergometrie eine statistisch signifikant verbesserte VO₂max von $14,4$ ($11,4$ - $16,8$) ml/min/kg (p-Wert $0,011$). Auch

die maximale Wattzahl zeigte eine signifikante Steigerung von medianen 60 (40-90) W auf 60 (80-110) W (p-Wert 0,001).

Wie in Abbildung 9 deutlich zu erkennen zeigt sich grafisch eine Optimierung der WHO-Funktionsklasse. Während Baseline kein Patient in FC 1 und nur wenige Patienten (2,8 %) in WHO-FC 2 eingestuft wurden, konnten im Rahmen der Follow-up Untersuchung 45 % in Klasse 1 und 46,4 % in Klasse 2 zugeordnet werden. Eine postinterventionelle Zunahme der Einordnung in WHO-FC 2 ist bereits anderweitig vorbeschrieben (Sugimura et al. 2012). Während initial 74,7 % in FC 3 und 22,5 % in Klasse 4 eingeordnet wurden, beinhaltet Klasse 3 im Verlauf lediglich noch 6,4 % und FC 4 noch 2,1 %.

Ferner ließ sich in vorangegangenen Studien eine Verbesserung der Rechtsherzbelastung bzw. Verbesserung der Herzinsuffizienz nachweisen (Kriechbaum et al. 2018a; Kriechbaum et al. 2018b). Auch anderweitige Follow-up-Studien mit zahlenmäßig kleineren Patientenkollektiven konnten bereits eine signifikante Reduzierung des NT-proBNP im mittelfristigen Intervall aufzeigen (Andreassen et al. 2013; Aoki et al. 2017; Kataoka et al. 2012; Olsson et al. 2017). Eine signifikante Verbesserung zeigt sich auch im zugrundeliegenden Patientenkollektiv im Hinblick auf den NT-proBNP Wert von Baseline gemessenen medianen 572,6 (132-1.664) pg/ml auf 109 (63,9-316,5) pg/ml in der Follow-up- Untersuchung (p-Wert < 0,001), vereinbar mit einer Verbesserung der Rechtsherzbelastung bzw. Verbesserung der Herzinsuffizienz.

Hinsichtlich der Durchführung der BPA (wie auch PEA) wird laut PH-Leitlinie bereits die allgemeine Empfehlung ausgesprochen, das Verfahren bei Seltenheit der CTEPH Expertenzentren mit hohen Fallzahlen vorzubehalten (Galiè et al. 2016). Dies resultiert daraus, dass entsprechende Erfahrungswerte bessere Ergebnisse erzielen und weniger Komplikationen auftreten (Brenot et al. 2019). Um die genannten Erfahrungswerte erreichen zu können bedarf es, wie bereits vorbeschrieben und auch im Rahmen dieser Erhebung erfasst, einer Lernkurve mit Reduktion der Komplikationen im Verlauf. In Abbildung 13 zeigt sich so zunächst ein Anstieg der Komplikationsrate mit initialer Erhöhung der Fallzahlen. Mit weiterer Erhöhung und zunehmender Erfahrung nimmt die Komplikationsrate im Verlauf ab. Bei Betrachtung der einzelnen Untersucher zeigt sich zudem eine individuelle Lernkurve (siehe Abbildung 14): je mehr Interventionen der Untersucher durchführt, umso weniger Komplikationen treten auf und die entsprechende Gerade verläuft steiler (vereinbar mit einer individuellen Lernkurve).

Diesbezüglich ist zu erwähnen, dass die BPA als Team-Projekt verstanden wird, wobei die beteiligten Fachdisziplinen synergistische Effekte erzielen. Ein Behandler wird als Haupt-Akteur im Befund erwähnt und dies, wie unten (s. Limitationen) beschrieben, als Grundlage für die Auswertung genutzt. Hieraus geht hervor, dass die Lernkurve steil ist und auch nach mehreren Jahren mit großer Erfahrung eine gewisse Komplikationsrate auftritt.

Über die bereits diskutierten Informationen hinaus, auf denen das Hauptaugenmerk liegt, lässt der bearbeitete Datensatz auch die Betrachtung der Nierenfunktion im Hinblick auf extrathorakale Komplikationen zu, die wie oben beschrieben im Hinblick auf die BPA eine eher untergeordnete Rolle spielen. Es gibt jedoch bereits Daten, die zeigen konnten, dass die Nierenfunktion - trotz Kontrastmittel-Exposition - von der Durchführung einer BPA profitiert (Kriechbaum et al. 2019). Dies ist am ehesten auf die postinterventionell verbesserte Hämodynamik zurückzuführen, bedarf jedoch noch weiterer Untersuchungen, um den genauen Mechanismus nachvollziehen zu können. Eine statistisch signifikante Verbesserung lässt sich jedoch, wie nachfolgend beschrieben, auch anhand unseres Kollektivs nicht nachweisen: Hierbei stellt sich die Nierenfunktion laborchemisch, gemessen an Serum-Kreatinin und GFR (siehe Abbildung 7), trotz Kontrastmittel-Exposition, konstant dar. Das mediane Serum-Kreatinin beläuft sich in der Baseline-Diagnostik auf 0,88 (0,73- 1,10) mg/dl und in der 6-MFU-Kontrolle auf 0,83 (0,71-0,98) mg/dl. Bei einem p-Wert von 0,780 besteht somit keine signifikante Veränderung des Kreatinins. Auch die GFR mit einem medianen Baseline-Wert von 81,6 (66,2-98,2) ml/min und einem Follow-up Median von 86,7 (73,5-102,1) ml/min zeigt keine statistisch signifikante Änderung (p-Wert 0,980). Ferner trat auch unmittelbar im Anschluss an die jeweiligen BPA-Prozeduren weder ein akutes, noch ein chronisches Nierenversagen auf.

Hinsichtlich unmittelbarer renaler postinterventioneller Komplikationen ist zu beachten, dass sich eine chronische Organschädigung nicht spezifisch auf eine Kontrastmittel-Exposition im Rahmen der BPA zurückführen lässt und am ehesten multifaktoriell bzw. durch andere Grunderkrankungen bedingt ist.

5.1 Limitationen

Insbesondere aufgrund des retrospektiven Studiendesigns weist die vorliegende Arbeit Schwächen auf:

- Da die verwendeten Daten teils aus externen Befunden oder Dokumenten wie z. B. Arztbriefen stammen, existieren teils keine vollständigen Datensätze.
- Schwächen im Hinblick auf die in Abbildung 14 aufgezeigte Lernkurve der Untersucher bestehen dahingehend, dass immer ein Behandler als Haupt-Akteur im Befund erwähnt wird und dies als Grundlage für die Auswertung genutzt wurde. Limitiert ist die Aussagekraft insofern, als dass ein jeweiliger Eingriff nur einer entsprechenden Person zugeordnet wird, obwohl ein interdisziplinäres Team mit mehreren Untersuchern/Assistenten die Intervention vorgenommen hat.
- Initial war zudem die Erhebung der Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, Körpertemperatur) zum Zeitpunkt des Auftretens der entsprechenden Komplikation angedacht. Dieser Ansatz stellte sich im Laufe der Auswertung nicht als zielführend heraus, da zum einen eine zeitliche Diskrepanz zwischen Zeitpunkt des Eintretens der Komplikation und Zeitpunkt der Diagnosestellung besteht. Vor allem trifft dies auf klinisch zunächst inapparente oder milde Verläufe zu, so wie sich die Komplikationen in der Mehrheit der Fälle präsentieren.
- Eine retrospektive Auswertung des Nutzens einer prophylaktischen CPAP-Therapie konnte anhand der retrospektiven Analyse nicht sinnvoll durchgeführt werden. Jedoch sollte dieses Verfahren zur Prophylaxe perspektivisch weiter untersucht werden. Die Anwendung in Bad Nauheim erfolgt mit der Rationale, dass am Ort der Dilatation mit einer verbesserten Perfusion, gleichzeitig jedoch auch mit einer Gefäßverletzung und Blutung zu rechnen ist. Folglich wird der entsprechende Bereich besser (bei CTEPH übermäßig) perfundiert, jedoch vermindert ventiliert. Aufgrund des sich daraus ergebenden intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt kommt es zu einer Oxygenierungsstörung. Der physiologische Euler-Liljestrand-Mechanismus kann der Shuntbildung in diesem Fall (übermäßige Perfusion) nicht durch eine Minderperfusion entgegenwirken. CPAP soll daher Verklebungen bzw. Dystelektasen auflockern, um eine bessere Ventilation und somit weniger Shunt zu erreichen.

- Die Aussagekraft der Studie ist ferner dadurch limitiert, dass es sich lediglich um eine monozentrische Studie handelt.
- Weiterhin bestehen Limitationen der Studie im Vergleich mit anderweitig existierenden Studien anderer Zentren, da bisher wie oben beschrieben keine klare Definition der einzelnen Komplikationen vorgenommen wurde.
- Der Follow-up-Zeitraum dieser Erhebung beläuft sich auf lediglich eine postinterventionelle Kontrolle nach 6 Monaten, weshalb keine Schlüsse im Hinblick auf einen längerfristigen Zeitraum gezogen werden können.

5.2 Zusammenfassung und Ausblick

Mit den erhobenen Daten konnte deutlich gezeigt werden, dass das Auftreten einer Komplikation nicht zum Abbruch der interventionellen Therapie bei inoperablen CTEPH Patienten führen soll. Bei den aufgetretenen Komplikationen handelt es sich in der Mehrzahl um gut beherrschbare Blutungskomplikationen. Baseline erhöhtes NT-proBNP sowie auch ein hoher Baseline-PVR gehen mit einer erhöhten Komplikationsrate einher. Allerdings weisen diese Patienten auch ein gutes Outcome auf. Ein besonderes Augenmerk sollte daher auf Patienten mit einem entsprechenden Risikoprofil gerichtet werden. Des Weiteren kann die Komplikationsrate durch zunehmende Erfahrung des Untersuchers gesenkt werden. Folglich sollte die BPA ausschließlich in entsprechend spezialisierten Kliniken erfolgen.

Ausblick: Aktuell besonders wichtig ist die Sammlung von Langzeitdaten hinsichtlich des postinterventionellen Verlaufs von CTEPH-Patienten, die sich einer BPA unterzogen haben. Weiterhin bedarf es der Durchführung multizentrischer Studien, so wie beispielsweise das internationale BPA-Register (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03245268) zur Verbesserung der Vergleichbarkeit. Hierfür wird auch eine einheitliche Definition von Komplikationen notwendig sein, sowie ein einheitliches (peri-)prozeduales Management. Somit könnte die Empfehlung zur BPA als Therapieoption bei inoperabler CTEPH weiter gestärkt werden.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Die pulmonale Ballonangioplastie (BPA) ist ein bislang noch wenig evidenzbasiertes Verfahren zur Behandlung inoperabler CTEPH. Das nach anfänglich hoher Komplikationsrate wieder verlassene Verfahren gewann nach Optimierung innerhalb der letzten Jahre wieder an Bedeutung. Ziel dieser Studie ist es, stattgehabte Komplikationen zu untersuchen und risikoadäquat einzuordnen.

Methoden: Es erfolgte die retrospektive Datenanalyse von insgesamt 142 Patienten, die an der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim zwischen März 2014 und Dezember 2019 mittels BPA behandelt wurden und sich einer 6-Monats-Follow-up Untersuchung unterzogen haben. Darüber hinaus wurden Interventionen der 142 Patienten, sowie weiterer 93 Patienten betrachtet, um einen Lernprozess der praktizierenden Untersucher abzubilden.

Ergebnisse: Als Prädisposition für das vermehrte Auftreten von Komplikationen zeigte sich ein erhöhter Baseline PVR (Cut-off $>6,6$ WU), sowie ein erhöhtes NT-proBNP. Doch auch das entsprechende Patientenkollektiv profitiert messbar von der Durchführung einer BPA. Darüber hinaus zeigt sich eine Lernkurve mit zunehmender Erfahrung der Untersucher.

Zusammenfassung: Bei den im Rahmen der BPA auftretenden Komplikationen handelt es sich vornehmlich um gut beherrschbare Blutungskomplikationen. Im mittelfristigen Verlauf lässt sich ein funktioneller Benefit, auch bei Patienten mit stattgehabten Komplikationen, nachweisen. Das Verfahren sollte Expertenzentren mit entsprechender Erfahrung vorbehalten sein.

7 Summary

Background: Balloon pulmonary angioplasty (BPA) is an interventional approach for inoperable CTEPH patients with growing evidence. The procedure, which has been abandoned after an initially high rate of complications, has, however, gained in importance after refinement within the last few years. The aim of this study was to examine complications and classify them appropriately.

Methods: The retrospective data analysis was carried out from a total of 142 patients who were treated by BPA at the Kerckhoff Clinic in Bad Nauheim between March 2014 and December 2019 and who underwent a 6-month follow-up examination. Additional 93 patients were considered in order to illustrate a learning process of the practicing interventionalists.

Results: An increased baseline PVR (cut-off > 6.6 WU) and an increased NT-proBNP were found to be predisposing to the increased occurrence of complications. But the corresponding patient collective also benefits measurably from the implementation of BPA. Furthermore, there is a learning curve with increasing experience of the operator.

Summary: Complications related to BPA are primarily bleeding complications. Functional improvement can be achieved, even in patients who have had complicative intervention. The demanding procedure belongs in expert centers.

8 Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
6-MFU	6-Monats-Follow-up
6MWD	6-Minuten- Gehtest
a. e.	am ehesten
ACT	activated clotting time
ADCT	Flächendetektor-Computertomografie
aHT	arterielle Hypertonie
AKI	Acute Kidney Injury
AUC	Area under the curve
AZ	Aktenzeichen
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
BPA	pulmonale Ballonangioplastie
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CACT	C-Arm-CT
CBCT	Cone-Beam-Computertomografie
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
CI	Konfidenzintervall, Cardiac Index
CKD	Chronic Kidney Disease
cm	Zentimeter
CO	Cardiac Output
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
CTED	chronisch thromboembolische Erkrankung
CTEPD	chronisch thromboembolische pulmonale Erkrankung
CTEPH	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
dl	Deziliter
DLCO-SB	Diffusionskapazität
DOAK	direkte orale Antikoagulation
dyn	Dyn

ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
eGFR	glomeruläre Filtrationsrate
EKG.....	Elektrokardiogramm
ERA.....	Endothelin-Rezeptor-Antagonist
ERS.....	European Respiratory Society
ESC.....	European Society of Cardiology
etc.	et cetera
FC	Funktionsklasse
ggf.....	gegebenenfalls
GI-Blutung	gastrointestinale Blutung
h.....	Stunden
i. R.	im Rahmen
i. v.....	intravenös
IPAH.....	idiopatische pulmonalerterielle Hypertonie
IQR	Interquartilbereich
IVUS.....	intravaskulärer Ultraschall
k. A.	keine Angabe
kgKG	kilogramm Körpergewicht
KHK	koronare Herzerkrankung
KM	Kontrastmittel
l.....	Liter
LAE.....	Lungenarterienembolie
LTOT.....	long term oxygen therapy (Langzeitsauerstofftherapie)
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF.....	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m.....	Meter
M	Median
m ²	Quadratmeter
MEAN.....	Mittelwert
mg.....	Milligramm
min.....	Minute
ml.....	Milliliter
mmHg.....	Millimeter Quecksilbersäule
mmol.....	Millimol

mPAP	pulmonalerterieller Mitteldruck
MRT	Magnetresonanztomografie
n.....	Anzahl
ng.....	Nanogramm
NIV	Non-Invasive Ventilation
NMH.....	niedermolekulares Heparin
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	n-terminales brain natriuretic peptide
O ₂	Sauerstoff
OAK	Orale Antikoagulation
OCT.....	Optische Kohärenztomografie
p. o.....	per os
PA.....	Pulmonalarterie
PAH.....	pulmonalarterielle Hypertonie
PAI	pulmonary artery injury
PAWP.....	Wedge-Druck
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PDE5-Inhibitor	Phosphodiesterase-5-Inhibitor
PEA	pulmonale Endarteriektomie
PH.....	pulmonale Hypertonie
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PVR.....	pulmonalvaskulärer Widerstand
ROC.....	Receiver Operating Characteristic
RPE.....	Reperfusionsoedem
r _s	Korrelationskoeffizient
SaO ₂	Sauerstoffsättigung
SD.....	Standardabweichung
sec.....	Sekunde
sGC.....	lösliche Guanylatcyclyase
sog.	sogenannte
SPSS	Statistikprogramm "Statistical Package for the Social Sciences"
TAPSE.....	tricuspid annular plane systolic excursion
u. a.	unter anderem
v. a.	vor allem

VEGF	vascular endothelial growth factor
VHF.....	Vorhofflimmern
VO ₂ max./kg.....	maximale Sauerstoffaufnahme
VTE.....	venöse Thromboembolie
W	Watt
WHO	World-Health-Organisation
WU	Wood Units
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dargestellt ist Segment 8 rechts vor BPA: Verschluss der Hauptsubsegmentachse bei guter Perfusion des superioren Subsegmentes (Quelle: Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim)	13
Abbildung 2: Dargestellt ist das postinterventionelle Ergebnis von Segment 8 rechts nach BPA: Rekanalisation der Hauptsubsegmentachse mit wiederhergestellter Parenchymperfusion (Quelle: Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim)	13
Abbildung 3: Dargestellt sind verschiedene Formen von Läsionen, die beispielsweise mittels Cone-Beam-CT diagnostiziert werden können und von entscheidender Bedeutung für die Indikation bzw. Therapieplanung der Pulmonalen Ballonangioplastie sind. (a) „Webs“, (b) „Webs“ und „Slits“, (c) „Slits“, (d) Vollständige Obstruktion oder Verengung ohne distalen Blutfluss (Ogo, 2015)	14
Abbildung 4: Dargestellt ist ein teilweise verschlossenes Gefäß in Form einer „Web“-Stenose, sowie die Positionierung und anschließende Dilatation des Ballonkatheters, die zu einer Ruptur der „Web“-Läsion führt (M.Hötten (aus Lang et al.2017))	20
Abbildung 5: Geschlechterverteilung Gruppe A (Patienten mit 6-MFU).....	28
Abbildung 6: Vorerkrankungen/Prädispositionen bei Patienten der Gruppe A (Patienten mit 6-MFU).....	29
Abbildung 7: Stadien der CKD der Gruppe A (Patienten mit 6-MFU) anhand der Baseline- und 6-MFU-Laborbefunde gegenübergestellt.....	30
Abbildung 8: Gegenüberstellung der Dauermedikation der Gruppe A (Patienten mit 6-MFU) zum Baseline- und zum Follow-up-Zeitpunkt.....	31
Abbildung 9: Gegenüberstellung der WHO-FC der Gruppe A (Patienten mit 6-MFU) zum Baseline und zum Follow-up-Zeitpunkt.....	32
Abbildung 10: ROC-Kurve zur Berechnung des baseline-PVR, der mit einer erhöhten Perforationsrate einher geht	38
Abbildung 11: Geschlechterverteilung Gruppe B (alle Patienten bis Ende 2019).....	44
Abbildung 12: Vorerkrankungen/Prädispositionen der Patienten in Gruppe B (alle Patienten bis Ende 2019).....	45
Abbildung 13: Jährlich aufgetretene Komplikationen und Anzahl durchgeführter BPAs aufgetragen mit Komplikationsrate in Prozent auf der Sekundärachse	48
Abbildung 14: Pro Untersucher jährlich durchgeführte BPAs in Gegenüberstellung mit dabei aufgetretenen Komplikationen, sodass sich ein Trend der jeweils aufgeführten Gerade erkennen lässt.	49
Abbildung 15: Invasives Blutungsmanagement mittels Ballonblockade (A+B) und Embolisation (C+D) (Quelle: Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim)	56

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Baseline- und Follow-up-Lungenfunktionsdiagnostik bei Gruppe A (Patienten mit 6-MFU)	33
Tabelle 2: Gegenüberstellung der Baseline- und Follow-up-Blutgase bei Gruppe A (Patienten mit 6-MFU)	33
Tabelle 3: Gegenüberstellung der Baseline- und Follow-up-Laborwerte bei Gruppe A (Patienten mit 6-MFU)	34
Tabelle 4: Gegenüberstellung der Baseline- und Follow-up-Rechtsherzkatheterdiagnostik bei Gruppe A (Patienten mit 6-MFU).....	34
Tabelle 5: Komplikationen der BPA bei Patienten der Gruppe A (Patienten mit 6-MFU)	35
Tabelle 6: Übersicht der Todesursachen und Zeitabstände zur letzten BPA.....	37
Tabelle 7: Gegenüberstellung der Patientengruppen "High-PVR" und "Non-High-PVR"	40
Tabelle 8: Patientencharakteristiken und Outcome von Patienten mit „High-PVR“	42
Tabelle 9: Patientencharakteristiken und Outcome von Patienten mit „Non-High-PVR“	43
Tabelle 10: Baseline-Lungenfunktionsdiagnostik der Gruppe B (alle Patienten bis Ende 2019)	46
Tabelle 11: Baseline-Blutgase der Gruppe B (alle Patienten bis Ende 2019)	46
Tabelle 12: Baseline-Laborwerte der Gruppe B (alle Patienten bis Ende 2019)	47
Tabelle 13: Baseline-Rechtsherzkatheterdiagnostik der Gruppe B (alle Patienten bis Ende 2019).....	47
Tabelle 14: Gegenüberstellung der Komplikationen der bisherigen BPA-Publikationen und des hier untersuchten Patientenkollektivs	54

11 Literaturverzeichnis

- Alias, Sherin; Redwan, Bassam; Panzenboeck, Adelheid; Winter, Max P.; Schubert, Uwe; Voswinckel, Robert et al. (2014): Defective angiogenesis delays thrombus resolution: a potential pathogenetic mechanism underlying chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 34 (4), S. 810–819. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.302991.
- Andreassen, Arne K.; Ragnarsson, Asgrimur; Gude, Einar; Geiran, Odd; Andersen, Rune (2013): Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Heart (British Cardiac Society)* 99 (19), S. 1415–1420. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-303549.
- Aoki, Tatsuo; Sugimura, Koichiro; Tatebe, Shunsuke; Miura, Masanobu; Yamamoto, Saori; Yaoita, Nobuhiro et al. (2017): 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. In: *European heart journal* 38 (42), S. 3152–3159. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx530.
- Araszkiwicz, Aleksander; Darocha, Szymon; Pietrasik, Arkadiusz; Pietura, Radosław; Jankiewicz, Stanisław; Banaszkiwicz, Marta et al. (2019): Balloon pulmonary angioplasty for the treatment of residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. In: *International journal of cardiology* 278, S. 232–237. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.10.066.
- Archibald, C. J.; Auger, W. R.; Fedullo, P. F.; Channick, R. N.; Kerr, K. M.; Jamieson, S. W. et al. (1999): Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 160 (2), S. 523–528. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.9808109.
- Bochenek, Magdalena L.; Rosinus, Nico S.; Lankeit, Mareike; Hobohm, Lukas; Bremmer, Felix; Schütz, Eva et al. (2017): From thrombosis to fibrosis in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Thrombosis and haemostasis* 117 (4), S. 769–783. DOI: 10.1160/TH16-10-0790.
- Bonderman, Diana; Jakowitsch, Johannes; Adlbrecht, Christopher; Schemper, Michael; Kyrle, Paul A.; Schönauer, Verena et al. (2005): Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Thrombosis and haemostasis* 93 (3), S. 512–516. DOI: 10.1160/TH04-10-0657.
- Bonderman, Diana; Jakowitsch, Johannes; Redwan, Bassam; Bergmeister, Helga; Renner, Maria-Klara; Panzenböck, Heidi et al. (2008): Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 28 (4), S. 678–684. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.156000.
- Bonderman, Diana; Turecek, Peter L.; Jakowitsch, Johannes; Weltermann, Ansgar; Adlbrecht, Christopher; Schneider, Barbara et al. (2003): High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Thrombosis and haemostasis* 90 (3), S. 372–376. DOI: 10.1160/TH03-02-0067.
- Brenot, Philippe; Jaïs, Xavier; Taniguchi, Yu; Garcia Alonso, Carlos; Gerardin, Benoit; Mussot, Sacha et al. (2019): French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *The European respiratory journal* 53 (5). DOI: 10.1183/13993003.02095-2018.

- Cannon, John E.; Su, Li; Kiely, David G.; Page, Kathleen; Toshner, Mark; Swietlik, Emilia et al. (2016): Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term Outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort. In: *Circulation* 133 (18), S. 1761–1771. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470.
- ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02634203: Riociguat Versus Balloon Pulmonary Angioplasty in Non-operable Chronic thromboEmbolic Pulmonary Hypertension - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02634203?term=bpa&cond=CTEPH&draw=2&rank=4>, zuletzt geprüft am 26.01.2020.
- ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03245268: International BPA Registry - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Online verfügbar unter <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03245268?term=bpa+registry&cond=CTEPH&draw=2&rank=1>, zuletzt geprüft am 26.01.2020.
- D'Armini, Andrea M.; Zanotti, Giorgio; Ghio, Stefano; Magrini, Giulia; Pozzi, Matteo; Scelsi, Laura et al. (2007): Reverse right ventricular remodeling after pulmonary endarterectomy. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 133 (1), S. 162–168. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.08.059.
- Darocha, Szymon; Roik, Marek; Kopeć, Grzegorz; Araszkiwicz, Aleksander; Furdal, Michał; Lewandowski, Maciej et al. (2022): Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a multicentre registry. In: *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 17 (13), S. 1104–1111. DOI: 10.4244/EIJ-D-21-00230.
- Delcroix, Marion; Lang, Irene; Pepke-Zaba, Joanna; Jansa, Pavel; D'Armini, Andrea M.; Snijder, Repke et al. (2016): Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. In: *Circulation* 133 (9), S. 859–871. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522.
- Delcroix, Marion; Torbicki, Adam; Gopalan, Deepa; Sitbon, Olivier; Klok, Frederikus A.; Lang, Irene et al. (2020): ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *European Respiratory Journal* 57 (6), S. 2002828. DOI: 10.1183/13993003.02828-2020.
- Donahoe, Laura; Vanderlaan, Rachel; Thenganatt, John; McRae, Karen; Bykova, Anastasia; Moric, Jakov et al. (2017): Symptoms Are More Useful Than Echocardiography in Patient Selection for Pulmonary Endarterectomy. In: *The Annals of thoracic surgery* 104 (4), S. 1179–1185. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.05.024.
- Dt. Gesellschaft für Angiologie-Gesellschaft für Gefäßmedizin (2015): S2-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie 2015.
- Egermayer, P.; Peacock, A. J. (2000): Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. In: *The European respiratory journal* 15 (3), S. 440–448. DOI: 10.1034/j.1399-3003.2000.15.03.x.
- Fedullo, Peter; Kerr, Kim M.; Kim, Nick H.; Auger, William R. (2011): Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 183 (12), S. 1605–1613. DOI: 10.1164/rccm.201011-1854CI.

- Feinstein, J. A.; Goldhaber, S. Z.; Lock, J. E.; Ferndandes, S. M.; Landzberg, M. J. (2001): Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Circulation* 103 (1), S. 10–13. DOI: 10.1161/01.cir.103.1.10.
- Frey, Maria K.; Alias, Sherin; Winter, Max P.; Redwan, Bassam; Stübiger, Gerald; Panzenboeck, Adelheid et al. (2014): Splenectomy is modifying the vascular remodeling of thrombosis. In: *Journal of the American Heart Association* 3 (1), e000772. DOI: 10.1161/JAHA.113.000772.
- Fukui, Shigefumi; Ogo, Takeshi; Morita, Yoshiaki; Tsuji, Akihiro; Tateishi, Emi; Ozaki, Kumi et al. (2014): Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. In: *The European respiratory journal* 43 (5), S. 1394–1402. DOI: 10.1183/09031936.00012914.
- Galiè, Nazzareno; Humbert, Marc; Vachiery, Jean-Luc; Gibbs, Simon; Lang, Irene; Torbicki, Adam et al. (2016): 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). In: *European heart journal* 37 (1), S. 67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
- Ghofrani, Hossein-Ardeschir; D'Armini, Andrea M.; Grimminger, Friedrich; Hoepfer, Marius M.; Jansa, Pavel; Kim, Nick H. et al. (2013): Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *The New England journal of medicine* 369 (4), S. 319–329. DOI: 10.1056/NEJMoa1209657.
- Ghofrani, Hossein-Ardeschir; Simonneau, Gérald; D'Armini, Andrea M.; Fedullo, Peter; Howard, Luke S.; Jaïs, Xavier et al. (2017): Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. In: *The Lancet. Respiratory medicine* 5 (10), S. 785–794. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30305-3.
- Guth, Stefan; D'Armini, Andrea M.; Delcroix, Marion; Nakayama, Kazuhiko; Fadel, Elie; Hoole, Stephen P. et al. (2021): Current strategies for managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the worldwide prospective CTEPH Registry. In: *ERJ open research* 7 (3). DOI: 10.1183/23120541.00850-2020.
- Guth, Stefan; Wiedenroth, Christoph B.; Rieth, Andreas; Richter, Manuel J.; Gruenig, Ekkehard; Ghofrani, Hossein Ardeschir et al. (2018b): Exercise right heart catheterisation before and after pulmonary endarterectomy in patients with chronic thromboembolic disease. In: *The European respiratory journal* 52 (3). DOI: 10.1183/13993003.00458-2018.
- Guth, Stefan; Wiedenroth, Christoph B.; Wollenschläger, Marc; Richter, Manuel Jonas; Ghofrani, Hossein A.; Arlt, Matthias; Mayer, Eckhard (2018a): Short-term venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for massive endobronchial hemorrhage after pulmonary endarterectomy. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 155 (2), S. 643–649. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.09.045.

- Held, Matthias; Grün, Maria; Holl, Regina; Hübner, Gudrun; Kaiser, Ralf; Karl, Sabine et al. (2014): Cardiopulmonary exercise testing to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography. In: *Respiration; international review of thoracic diseases* 87 (5), S. 379–387. DOI: 10.1159/000358565.
- Herold, Gerd (Hg.) (2019): Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2019 : Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. ISBN 3437059483, S.157. Köln: Selbstverlag (Elsevier elibrary).
- Hoepfer, Marius M.; Bogaard, Harm Jan; Condliffe, Robin; Frantz, Robert; Khanna, Dinesh; Kurzyna, Marcin et al. (2013): Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. In: *Journal of the American College of Cardiology* 62 (25 Suppl), D42-50. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.032.
- Hoepfer, Marius M.; Ghofrani, Hossein-Ardeschir; Grünig, Ekkehard; Klose, Hans; Olschewski, Horst; Rosenkranz, Stephan (2017): Pulmonary Hypertension. In: *Deutsches Aerzteblatt Online*. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0073.
- Hoepfer, Marius M.; McLaughlin, Vallerie V.; Dalaan, Abdullah M. Al; Satoh, Toru; Galiè, Nazzareno (2016): Treatment of pulmonary hypertension. In: *The Lancet. Respiratory medicine* 4 (4), S. 323–336. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00542-1.
- Humbert, Marc; Kovacs, Gabor; Hoepfer, Marius M.; Badagliacca, Roberto; Berger, Rolf M. F.; Brida, Margarita et al. (2022): 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. In: *European heart journal* 43 (38), S. 3618–3731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237.
- Inami, Takumi; Kataoka, Masaharu; Shimura, Nobuhiko; Ishiguro, Haruhisa; Yanagisawa, Ryoji; Kawakami, Takashi et al. (2015): Incidence, avoidance, and management of pulmonary artery injuries in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. In: *International journal of cardiology* 201, S. 35–37. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.052.
- Inami, Takumi; Kataoka, Masaharu; Shimura, Nobuhiko; Ishiguro, Haruhisa; Yanagisawa, Ryoji; Taguchi, Hiroki et al. (2013): Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. In: *JACC. Cardiovascular interventions* 6 (7), S. 725–736. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.03.009.
- Inami, Takumi; Kataoka, Masaharu; Yanagisawa, Ryoji; Ishiguro, Haruhisa; Shimura, Nobuhiko; Fukuda, Keiichi et al. (2016): Long-Term Outcomes After Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. In: *Circulation* 134 (24), S. 2030–2032. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024201.
- Jais, Xavier; Brenot, Philippe; Bouvaist, Hélène; Jevnikar, Mitja; Canuet, Matthieu; Chabanne, Céline et al. (2022): 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. In: *The Lancet. Respiratory medicine* 10 (10), S. 961–971. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00214-4.

- Jaïs, Xavier; D'Armini, Andrea M.; Jansa, Pavel; Torbicki, Adam; Delcroix, Marion; Ghofrani, Hossein A. et al. (2008): Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. In: *Journal of the American College of Cardiology* 52 (25), S. 2127–2134. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.08.059.
- Jamieson, S. W.; Kapelanski, D. P. (2000): Pulmonary endarterectomy. In: *Current problems in surgery* 37 (3), S. 165–252.
- Jamieson, Stuart W.; Kapelanski, David P.; Sakakibara, Naohide; Manecke, Gerard R.; Thistlethwaite, Patricia A.; Kerr, Kim M. et al. (2003): Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. In: *The Annals of thoracic surgery* 76 (5), 1457-62; discussion 1462-4. DOI: 10.1016/s0003-4975(03)00828-2.
- Jenkins, David; Madani, Michael; Fadel, Elie; D'Armini, Andrea Maria; Mayer, Eckhard (2017): Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 26 (143). DOI: 10.1183/16000617.0111-2016.
- Jenkins, David P.; Biederman, Andrzej; D'Armini, Andrea M.; Darteville, Philippe G.; Gan, Hui-Li; Klepetko, Walter et al. (2016): Operability assessment in CTEPH: Lessons from the CHEST-1 study. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 152 (3), 669-674.e3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.02.062.
- Kataoka, Masaharu; Inami, Takumi; Hayashida, Kentaro; Shimura, Nobuhiko; Ishiguro, Haruhisa; Abe, Takayuki et al. (2012): Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Circulation. Cardiovascular interventions* 5 (6), S. 756–762. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971390.
- Kawakami, Takashi; Matsubara, Hiromi; Abe, Kohtaro; Kataoka, Masaharu; Kohsaka, Shun; Sato, Yasunori et al. (2020): Multicentre randomised controlled trial of balloon pulmonary angioplasty and riociguat in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: protocol for the MR BPA study. In: *BMJ open* 10 (2), e028831. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-028831.
- Kawakami, Takashi; Matsubara, Hiromi; Shinke, Toshiro; Abe, Kohtaro; Kohsaka, Shun; Hosokawa, Kazuya et al. (2022): Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MR BPA): an open-label, randomised controlled trial. In: *The Lancet. Respiratory medicine* 10 (10), S. 949–960. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00171-0.
- Kawakami, Takashi; Ogawa, Aiko; Miyaji, Katsumasa; Mizoguchi, Hiroki; Shimokawahara, Hiroto; Naito, Takanori et al. (2016): Novel Angiographic Classification of Each Vascular Lesion in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Based on Selective Angiogram and Results of Balloon Pulmonary Angioplasty. In: *Circulation. Cardiovascular interventions* 9 (10). DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003318.
- Keller, Karsten; Hobohm, Lukas; Ebner, Matthias; Kresoja, Karl-Patrik; Münzel, Thomas; Konstantinides, Stavros V.; Lankeit, Mareike (2020): Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. In: *European heart journal* 41 (4), S. 522–529. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz236.

- Kerr, K. M.; Auger, W. R.; Marsh, J. J.; Comito, R. M.; Fedullo, R. L.; Smits, G. J. et al. (2000): The use of cylexin (CY-1503) in prevention of reperfusion lung injury in patients undergoing pulmonary thromboendarterectomy. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 162 (1), S. 14–20. DOI: 10.1164/ajrccm.162.1.9712142.
- Kessing, Richard (2017): CTEPH: optimiertes Verfahren der pulmonalen Ballonangioplastie. In: *Gefäßmedizin Scan* 04 (03), S. 189–190. DOI: 10.1055/s-0043-117588.
- Kim, Nick H.; Delcroix, Marion; Jais, Xavier; Madani, Michael M.; Matsubara, Hiromi; Mayer, Eckhard et al. (2019): Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *The European respiratory journal* 53 (1). DOI: 10.1183/13993003.01915-2018.
- Kim, Nick H.; Delcroix, Marion; Jenkins, David P.; Channick, Richard; Darteville, Philippe; Jansa, Pavel et al. (2013): Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Journal of the American College of Cardiology* 62 (25 Suppl), D92–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.024.
- Konstantinides, Stavros V.; Meyer, Guy; Becattini, Cecilia; Bueno, Héctor; Geersing, Geert-Jan; Harjola, Veli-Pekka et al. (2019): 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). In: *The European respiratory journal* 54 (3). DOI: 10.1183/13993003.01647-2019.
- Kramm, T.; Guth, S.; Wiedenroth, C. B.; Ghofrani, H. A.; Mayer, E. (2016): Therapie des akuten und chronischen Rechtsherzversagens. In: *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 111 (5), S. 463–480. DOI: 10.1007/s00063-016-0181-9.
- Kriechbaum, Steffen D.; Vietheer, Julia M.; Wiedenroth, Christoph B.; Rudolph, Felix; Barde, Marta; Wolter, Jan-Sebastian et al. (2021): Cardiac biomarkers as indicators of right ventricular dysfunction and recovery in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients after balloon pulmonary angioplasty therapy - a cardiac magnetic resonance imaging cohort study. In: *Pulmonary circulation* 11 (4), 20458940211056500. DOI: 10.1177/20458940211056500.
- Kriechbaum, Steffen D.; Wiedenroth, Christoph B.; Hesse, Maura L.; Aijnwojner, Ruth; Keller, Till; Sebastian Wolter, Jan et al. (2019): Development of renal function during staged balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 79 (4), S. 268–275. DOI: 10.1080/00365513.2019.1601765.
- Kriechbaum, Steffen D.; Wiedenroth, Christoph B.; Keller, Till; Wolter, Jan Sebastian; Aijnwojner, Ruth; Peters, Karina et al. (2018a): Dynamics of high-sensitivity cardiac troponin T during therapy with balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *PLoS one* 13 (9), e0204683. DOI: 10.1371/journal.pone.0204683.

- Kriechbaum, Steffen D.; Wiedenroth, Christoph B.; Wolter, Jan Sebastian; Hütz, Regula; Haas, Moritz; Breithecker, Andreas et al. (2018b): N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for monitoring after balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 37 (5), S. 639–646. DOI: 10.1016/j.healun.2017.12.006.
- Lang, Irene; Meyer, Bernhard C.; Ogo, Takeshi; Matsubara, Hiromi; Kurzyna, Marcin; Ghofrani, Hossein-Ardeschir et al. (2017): Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 26 (143). DOI: 10.1183/16000617.0119-2016.
- Lang, Irene M.; Pesavento, Raffaele; Bonderman, Diana; Yuan, Jason X-J (2013): Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. In: *The European respiratory journal* 41 (2), S. 462–468. DOI: 10.1183/09031936.00049312.
- Leuchte, H. H.; Behr, J.; Ewert, R.; Ghofrani, H. A.; Grünig, E.; Halank, M. et al. (2015): Riociguat: Stimulation der löslichen Guanylatzyklase. Neuer Wirkmechanismus zur Behandlung der pulmonal-arteriellen und der nicht operablen chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 69 (3), S. 135–143. DOI: 10.1055/s-0034-1391435.
- Madani, Michael; Ogo, Takeshi; Simonneau, Gérald (2017): The changing landscape of chronic thromboembolic pulmonary hypertension management. In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 26 (146). DOI: 10.1183/16000617.0105-2017.
- Madani, Michael M.; Auger, William R.; Pretorius, Victor; Sakakibara, Naohide; Kerr, Kim M.; Kim, Nick H. et al. (2012): Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. In: *The Annals of thoracic surgery* 94 (1), 97-103; discussion 103. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.04.004.
- Mayer, E. (2010): Surgical and post-operative treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 19 (115), S. 64–67. DOI: 10.1183/09059180.00007409.
- Mayer, Eckhard; Jenkins, David; Lindner, Jaroslav; D'Armini, Andrea; Kloek, Jaap; Meyns, Bart et al. (2011): Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 141 (3), S. 702–710. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.024.
- Mizoguchi, Hiroki; Ogawa, Aiko; Munemasa, Mitsuru; Mikouchi, Hiroshi; Ito, Hiroshi; Matsubara, Hiromi (2012): Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Circulation. Cardiovascular interventions* 5 (6), S. 748–755. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971077.
- Morris, Timothy A.; Marsh, James J.; Chiles, Peter G.; Magaña, Marisa M.; Liang, Ni-Cheng; Soler, Xavier et al. (2009): High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Blood* 114 (9), S. 1929–1936. DOI: 10.1182/blood-2009-03-208264.

- Nishimura, Rintaro; Tanabe, Nobuhiro; Sugiura, Toshihiko; Shigeta, Ayako; Jujo, Takayuki; Sekine, Ayumi et al. (2013): Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 77 (8), S. 2110–2117. DOI: 10.1253/circj.cj-12-1391.
- Ogo, Takeshi (2015): Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Current opinion in pulmonary medicine* 21 (5), S. 425–431. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000188.
- Ogo, Takeshi; Fukuda, Tetsuya; Tsuji, Akihiro; Fukui, Shigefumi; Ueda, Jin; Sanda, Yoshihiro et al. (2017): Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension guided by cone-beam computed tomography and electrocardiogram-gated area detector computed tomography. In: *European journal of radiology* 89, S. 270–276. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.12.013.
- Olsson, Karen M.; Wiedenroth, Christoph B.; Kamp, Jan-Christopher; Breithecker, Andreas; Fuge, Jan; Krombach, Gabriele A. et al. (2017): Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. In: *The European respiratory journal* 49 (6). DOI: 10.1183/13993003.02409-2016.
- Opitz, Christian; Rosenkranz, Stephan; Ghofrani, H. Ardeschir; Grünig, Ekkehard; Klose, Hans; Olschewski, Horst; Hoepfer, Marius (2016): ESC-Leitlinie: Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift* (141), S. 1764–1769.
- Pengo Vittorio; Lensing Anthonie W.A.; Prins Martin H.; Marchiori Antonio; Davidson Bruce L.; Tiozzo Francesca et al. (2004): Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism. In: *The New England journal of medicine* 2004, S. 2257–2264.
- Pepke-Zaba, Joanna; Delcroix, Marion; Lang, Irene; Mayer, Eckhard; Jansa, Pavel; Ambroz, David et al. (2011): Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. In: *Circulation* 124 (18), S. 1973–1981. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
- Perrot, Marc de; Granton, John T.; McRae, Karen; Pierre, Andrew F.; Singer, Lianne G.; Waddell, Thomas K.; Keshavjee, Shaf (2012): Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 143 (4), S. 910–918. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2011.08.055.
- Pitton, M. B.; Herber, S.; Mayer, E.; Thelen, M. (2003): Pulmonary balloon angioplasty of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in surgically inaccessible cases. In: *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 175 (5), S. 631–634. DOI: 10.1055/s-2003-39206.
- Ribeiro, A.; Lindmarker, P.; Johnsson, H.; Juhlin-Dannfelt, A.; Jorfeldt, L. (1999): Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. In: *Circulation* 99 (10), S. 1325–1330. DOI: 10.1161/01.cir.99.10.1325.

- Riedel, M.; Stanek, V.; Widimsky, J.; Prerovsky, I. (1982): Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. In: *Chest* 81 (2), S. 151–158. DOI: 10.1378/chest.81.2.151.
- Roller, F. C.; Kriechbaum, S.; Breithecker, A.; Liebetrau, C.; Haas, M.; Schneider, C. et al. (2019): 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. In: *European radiology* 29 (3), S. 1565–1573. DOI: 10.1007/s00330-018-5702-x.
- Roller, Fritz C.; Armin Schüssler; Alexander Hasse; Steffen Kriechbaum; Manuel Richter; Stefan Guth et al. (2021): Effects of BPA on right ventricular mechanical dysfunction in patients with inoperable CTEPH – A cardiac magnetic resonance study. In: *European Journal of Radiology* 147. DOI: 10.1016/j.ejrad.2021.110111.
- Rosenkranz, S.; Behr, J.; Ewert, R.; Ghofrani, H. A.; Grünig, E.; Halank, M. et al. (2011): Rechtsherzkatheter-Untersuchung bei pulmonaler Hypertonie. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 136 (50), 2601-16; quiz 2617-20. DOI: 10.1055/s-0031-1292858.
- Rosenkranz, Stephan; Diller, Gerhard-Paul; Dumitrescu, Daniel; Ewert, Ralf; Ghofrani, H. Ardeschir; Grünig, Ekkehard et al. (2019): Hämodynamische Definition der pulmonalen Hypertonie: Kommentar zu der vorgeschlagenen Änderung durch das 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. DOI: 10.1055/a-0918-3772.
- Shimura, Nobuhiko; Kataoka, Masaharu; Inami, Takumi; Yanagisawa, Ryoji; Ishiguro, Haruhisa; Kawakami, Takashi et al. (2015): Additional percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. In: *International journal of cardiology* 183, S. 138–142. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.01.034.
- Simonneau, Gerald; Gatzoulis, Michael A.; Adatia, Ian; Celermajer, David; Denton, Chris; Ghofrani, Ardeschir et al. (2013): Updated clinical classification of pulmonary hypertension. In: *Journal of the American College of Cardiology* 62 (25 Suppl), D34-41. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.
- Simonneau, Gérald; D'Armini, Andrea M.; Ghofrani, Hossein-Ardeschir; Grimminger, Friedrich; Hoeper, Marius M.; Jansa, Pavel et al. (2015): Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). In: *The European respiratory journal* 45 (5), S. 1293–1302. DOI: 10.1183/09031936.00087114.
- Simonneau, Gérald; Montani, David; Celermajer, David S.; Denton, Christopher P.; Gatzoulis, Michael A.; Krowka, Michael et al. (2019): Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. In: *The European respiratory journal* 53 (1). DOI: 10.1183/13993003.01913-2018.
- Sugimura, Koichiro; Fukumoto, Yoshihiro; Satoh, Kimio; Nochioka, Kotaro; Miura, Yutaka; Aoki, Tatsuo et al. (2012): Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 76 (2), S. 485–488. DOI: 10.1253/circj.cj-11-1217.

- Taboada, Dolores; Pepke-Zaba, Joanna; Jenkins, David P.; Berman, Marius; Treacy, Carmen M.; Cannon, John E. et al. (2014): Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. In: *The European respiratory journal* 44 (6), S. 1635–1645. DOI: 10.1183/09031936.00050114.
- Thistlethwaite, Patricia A.; Mo, Makato; Madani, Michael M.; Deutsch, Reena; Blanchard, Daniel; Kapelanski, David P.; Jamieson, Stuart W. (2002): Operative classification of thromboembolic disease determines outcome after pulmonary endarterectomy. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 124 (6), S. 1203–1211. DOI: 10.1067/mtc.2002.127313.
- Voorburg, J. A.; Cats, V. M.; Buis, B.; Brusckhe, A. V. (1988): Balloon angioplasty in the treatment of pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism. In: *Chest* 94 (6), S. 1249–1253. DOI: 10.1378/chest.94.6.1249.
- Wagenvoort, C. A. (1995): Pathology of pulmonary thromboembolism. In: *Chest* 107 (1 Suppl), 10S-17S. DOI: 10.1378/chest.107.1_supplement.10s.
- Wiedenroth, C. B.; Rolf, A.; Steinhaus, K.; Adameit, M. S.D.; Kriechbaum, S. D.; Haas, M. et al. (2023): Riociguat and balloon pulmonary angioplasty improve prognosis in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary Hypertension. In: *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 42 (1). DOI: 10.1016/j.healun.2022.08.011.
- Wiedenroth, Christoph B.; Deissner, Henrike; Adameit, Miriam S.D.; Kriechbaum, Steffen D.; Ghofrani, H.-Ardeschir; Breihecker, Andreas et al. (2022): Complications of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Impact on the outcome. In: *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. DOI: 10.1016/j.healun.2022.05.002.
- Wiedenroth, Christoph B.; Ghofrani, H. Ardeschir; Adameit, Miriam S. D.; Breihecker, Andreas; Haas, Moritz; Kriechbaum, Steffen et al. (2018a): Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *Pulmonary circulation* 8 (3), 2045894018783996. DOI: 10.1177/2045894018783996.
- Wiedenroth, Christoph B.; Liebetau, Christoph; Breihecker, Andreas; Guth, Stefan; Lautze, Hans-Jürgen F.; Ortmann, Erik et al. (2016): Combined pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In: *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 35 (5), S. 591–596. DOI: 10.1016/j.healun.2015.10.030.
- Wiedenroth, Christoph B.; Olsson, Karen M.; Guth, Stefan; Breihecker, Andreas; Haas, Moritz; Kamp, Jan-Christopher et al. (2018b): Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic disease. In: *Pulmonary circulation* 8 (1), 2045893217753122. DOI: 10.1177/2045893217753122.
- Wilkins, H.; Konstantinides, S.; Lang, I.; Bunck, A. C.; Gerges, M.; Gerhardt, F. et al. (2016): Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift* (141), S. 62–69.

- Wilkins, H.; Lang, I.; Blankenburg, T.; Grohé, C.; Guth, S.; Held, M. et al. (2014): Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) 2014. Ein Positionspapier. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 139 Suppl 4, S155-65. DOI: 10.1055/s-0034-1370220.
- Wilkins, Heinrike; Guth, Stefan; Lankeit, Mareike (2017): Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie. In: *Kliniker* 46 (08), S. 396–403. DOI: 10.1055/s-0043-116608.
- Wilkins, Heinrike; Konstantinides, Stavros; Lang, Irene M.; Bunck, Alexander C.; Gerges, Mario; Gerhardt, Felix et al. (2018): Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. In: *International journal of cardiology* 272S, S. 69–78. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.08.079.
- Wirth, G.; Brüggemann, K.; Bostel, T.; Mayer, E.; Düber, C.; Kreitner, K. F. (2014): Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) - potential role of multidetector-row CT (MD-CT) and MR imaging in the diagnosis and differential diagnosis of the disease. In: *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 186 (8), S. 751–761. DOI: 10.1055/s-0034-1366425.
- Zabini, Diana; Nagaraj, Chandran; Stacher, Elvira; Lang, Irene M.; Nierlich, Patrick; Klepetko, Walter et al. (2012): Angiostatic factors in the pulmonary endarterectomy material from chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients cause endothelial dysfunction. In: *PloS one* 7 (8), e43793. DOI: 10.1371/journal.pone.0043793.

Anhang**Publikationsverzeichnis**

Wiedenroth, Christoph B.; Deissner, Henrike; Adameit, Miriam S.D.; Kriechbaum, Steffen D.; Ghofrani, H.-Ardeschir; Breithecker, Andreas et al. (2022): Complications of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Impact on the outcome. In: *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. DOI: 10.1016/j.healun.2022.05.002.

Ehrenwörtliche 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.

Ort/Datum Unterschrift

Danksagung

In erster Linie danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. H. Ardeschir Ghofrani für die Betreuung meiner Doktorarbeit und die Möglichkeit an der Justus-Liebig-Universität promovieren zu dürfen.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem wissenschaftlichen Betreuer Herrn PD Dr. med. Christoph B. Wiedenroth für die kompetente Beratung, Unterstützung und ständige Verfügbarkeit bei Anliegen oder Rückfragen. Auch die Distanz nach Heidelberg hat aufgrund dessen nie ein Hindernis für die Fertigstellung der Dissertation dargestellt. Seine große Begeisterung für die Thoraxchirurgie und die Leidenschaft für die BPA haben mein großes Interesse an diesem Fachgebiet stets bestärkt und meinen weiteren Werdegang als Weiterbildungsassistentin in der Thoraxchirurgie maßgeblich beeinflusst.

Sehr dankbar bin ich auch für die Unterstützung durch Herrn Professor Dr. med. Christoph Liebetrau bei der Anfertigung der Statistik und die konstruktiven Videokonferenzen in Zeiten der Corona-Pandemie gemeinsam mit Herrn PD Dr. med. Wiedenroth zur Fertigstellung der Publikation.

Darüber hinaus möchte ich mich auch beim gesamten Team der thoraxchirurgischen Abteilung der Kerckhoff-Klinik GmbH unter der Leitung von Herrn PD Dr. med. Stefan Guth und ehemals Herrn Professor Dr. med. Eckhard Mayer bedanken.

Danken möchte ich auch meinen Kollegen der Abteilung für Thoraxchirurgie der Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg –meiner aktuellen Arbeitsstätte– insbesondere Herrn Professor Dr. med. Hauke Winter und PD Dr. med. Martin Eichhorn für die Motivation zur Fertigstellung dieser Arbeit, sowie für die Möglichkeit auch künftig weiterhin klinisch und wissenschaftlich auf dem Fachgebiet der Thoraxchirurgie tätig sein zu können.

Ein aufrichtiger und großer Dank gilt vor allem meinen Eltern und meinem Bruder Nils für die lebenslange konsequente Unterstützung und Begleitung sowohl beruflich, als auch privat.