

# Plicní embolie v Nemocnici Tábor: charakteristika souboru a výskyt plicní hypertenze v dlouhodobém sledování

(Pulmonary embolism in Tábor Hospital: analysis of cohort and prevalence of pulmonary hypertension in long-term follow-up)

Jan Kuchař<sup>a</sup>, Rostislav Král<sup>a</sup>, Pavel Jansa<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Interní oddělení s kardiologickým zaměřením, Nemocnice Tábor

<sup>b</sup> II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice Praha, Praha

## INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 16. 3. 2022

Přijat: 17. 3. 2022

Dostupný online: 14. 11. 2022

Klíčová slova:

CTEPH

Plicní embolie

Plicní hypertenze

## SOUHRN

**Cíl:** Analýza souboru nemocných s akutní plicní embolií hospitalizovaných v Nemocnici Tábor v letech 2016–2018 a analýza dat z kontrolní echokardiografie provedené s odstupem ke zhodnocení plicní hypertenze.

**Metodika:** Retrospektivně byl analyzován soubor nemocných v letech 2016–2018. Dále byla vyhledána následná echokardiografická vyšetření provedená v echokardiografické laboratoři Nemocnice Tábor. Retrospektivně byla zhodnocena echokardiografická pravděpodobnost přítomnosti plicní hypertenze na základě aktuálně platných doporučení pro diagnostiku a léčbu plicní embolie. Na základě echokardiografických parametrů a další dostupné dokumentace byla zhodnocena etiologie plicní hypertenze.

**Výsledky:** Celkem bylo identifikováno 283 případů plicní embolie u 277 pacientů (145 případů u žen, 138 případů u mužů; odpovídá incidenci 91/100 000). Celkem 18 hospitalizací (6,4 %) skončilo úmrtím. Z propuštěných pacientů byla kontrolní echokardiografie s mediánem 185 dní po přijetí k hospitalizaci dostupná u 150 pacientů. Při hodnocení pravděpodobnosti plicní hypertenze na základě platných doporučení byla plicní hypertenze hodnocena jako „pravděpodobná“ u 23 nemocných a jako „možná“ u 33 nemocných. Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) byla prokázána u jednoho z nich, nemocný podstoupil endarterektomii plicnice. U dvou dalších nemocných byla CTEPH pravděpodobná (echokardiografický obraz možné plicní hypertenze a pozitivní ventilačně-perfuzní scan).

**Závěr:** Akutní plicní embolie je onemocněním s narůstající incidencí, ale relativně nízkou mortalitou. Persistující plicní hypertenze po akutní plicní embolii je relativně častá; prokázaná CTEPH je poměrně vzácná, nicméně léčitelná komplikace.

© 2022, ČKS.

## ABSTRACT

**Aim:** The aim was to analyse the cohort of pulmonary embolism patients treated at Tábor hospital in the years 2016–2018 and to assess the prevalence and aetiology of persisting pulmonary hypertension in long-term follow-up.

**Methods:** The cohort of pulmonary embolism cases was analysed retrospectively. Subsequent echocardiographic examinations, performed in Tábor Hospital, were identified. Probability of pulmonary hypertension was estimated according to the ESC guidelines. The aetiology of pulmonary hypertension was evaluated retrospectively based on echocardiographic and clinical parameters found in available documentation.

**Results:** Total 283 cases of pulmonary embolism in 277 patients were identified (145 female, 138 male). Total 18 cases (6.4%) resulted in death. Among discharged patients, follow-up echocardiography was available in 150 patients after a median of 185 days after admission. Signs of possible pulmonary hypertension were found in 33 patients, signs of probable pulmonary hypertension in 23 patients. One patient was diagnosed with CTEPH; later, he underwent pulmonary artery endarterectomy. The diagnosis of CTEPH was probable in two patients (pulmonary hypertension, positive ventilation perfusion scan).

**Conclusions:** The incidence of pulmonary embolism is increasing, but its mortality is relatively low. Persisting pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism is quite frequent, CTEPH is rare but potentially treatable complication.

Keywords:

CTEPH

Pulmonary embolism

Pulmonary hypertension

Adresa pro korespondenci: MUDr. Jan Kuchař, Nemocnice Tábor, Kapitána Jaroše 2000, 390 03 Tábor, e-mail: kucharj@seznam.cz

DOI: 10.33678/cor.2022.027

## Úvod

Plicní embolie je závažným onemocněním nejen v akutní fázi, ale i v důsledku své chronické komplikace – chronické tromboembolické plicní hypertenze (CTEPH). Doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC)<sup>1</sup> nově upravují postup při screeningu této chronické komplikace u pacientů po prodělané plicní embolii. Cílem naší práce bylo retrospektivně analyzovat soubor pacientů s plicní embolií, hospitalizovaných v Nemocnici Tábor v letech 2016–2018, a zhodnotit výskyt a etiologii perzistující plicní hypertenze a CTEPH v dlouhodobém sledování.

## Materiál a metodika

Do studie byli zařazeni všichni nemocní, kteří byli hospitalizováni na Interním oddělení 1 či Interním oddělení 2 Nemocnice Tábor s datem přijetí od 1. 1. 2016 do 31. 12. 2018 a kteří měli jako primární diagnózu při propuštění uvedenu akutní plicní embolii. Data byla čerpána z elektronické dokumentace – z Nemocničního informačního systému Nemocnice Tábor. Anamnestické údaje byly převzaty z dokumentace, při hodnocení laboratorních a echokardiografických parametrů byla použita první dokumentovaná hodnota při dané hospitalizaci. Údaje o komorbiditách vycházely z osobní anamnézy nemocného.

Krevní tlak byl měřen tlakoměry OMRON M3 či M6. Troponin by hodnocen pomocí Roche Troponin T high sensitive assay, za abnormální byly považovány hodnoty  $> 14$  ng/l. D-dimer byl stanovován pomocí Siemens INNOVANCE, za abnormální hodnoty byly považovány  $> 0,5$  mg/l FEU. Echokardiografické vyšetření bylo prováděno na přístrojích GE Vivid 7, Phillips Epiq 7C, Phillips Affiniti G1.

Stratifikace rizika byla provedena retrospektivně podle posledních guidelines ESC pro akutní plicní embolii. Vzhledem k tomu, že při sběru dat nebyly systematicky získávány údaje o všech plicních chorobách, ale pouze o chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) (eventuálně asthma bronchiale), nebylo vždy možné zpětně s naprostou jistotou kalkulovat skóre SPES1, které má jako jeden ze vstupních parametrů kardiopulmonální chorobu. Nemocní, kteří s touto výhradou měli skóre 0 a neměli žádnou jinou rizikovou charakteristiku, byli zařazeni do kategorie „pravděpodobně nízké riziko“. Rovněž zpravidla nebyl stanovován poměr příčných rozměrů pravé a levé komory ve čtyřdutinové projekci; nemocní, kteří měli dilataci pravé komory, dle guidelines American Society of Echocardiography (ASE) a European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2015<sup>2</sup> byli považováni za pacienty se středním nebo vysokým rizikem (při zohlednění dalších klinických parametrů dle platných doporučení).

Z databáze Nemocničního informačního systému Nemocnice Tábor byly také čerpány informace o případném dalším sledování a úmrtí nemocných. Dále byla prohledána databáze echokardiografických vyšetření a byla identifikována následná echokardiografická vyšetření u nemocných v souboru. Pokud nemocný podstoupil více echokardiografických vyšetření po epizodě plicní embolie, bylo zhodnoceno první z nich a další byly zohledněny při interpretaci etiologie a v komentáři. Hodnocení echokardiografických známek plicní hypertenze (gradient

trikuspidální regurgitace a nepřímé známky) bylo provedeno retrospektivně v souladu s platnými doporučeními<sup>1</sup> na základě údajů, které byly při vyšetření k dispozici. Vzhledem k tomu, že zpravidla nebyl hodnocen poměr příčných rozměrů obou komor, bylo toto kritérium považováno za pozitivní, pokud byla pravá komora dilatována dle platných doporučení ASE/EACVI.

Hodnocení etiologie plicní hypertenze primárně vycházelo ze závěru komplexního vyšetření v centru pro plicní hypertenzi, pokud do něj byl nemocný odeslán a pokud byl závěr k dispozici. Pokud nebyl nemocný vyšetřen v centru pro plicní hypertenzi, bylo akceptováno hodnocení lékaře provádějícího echokardiografické vyšetření či ošetřujícího lékaře. Pokud ani to nebylo k dispozici, bylo zohledněno další vyšetření (např. vymizení plicní hypertenze u několika pacientů), případně další echokardiografické nálezy (systolická a diastolická funkce levé komory). Pokud nic z výše uvedeného nevedlo k objasnění etiologie plicní hypertenze, byla etiologie uzavřena jako nejasná.

## Statistické zpracování

Statistická analýza byla provedena pomocí programu R-project verze 3.6.1. U spojitých proměnných je udán průměr, medián a směrodatná odchylka; u diskrétních proměnných je udán počet případů a procenta. Prediktory pravděpodobné či možné plicní hypertenze byly hodnoceny pomocí logistické regrese; opakovaná měření (v případě výskytu dvou epizod plicní embolie u jednoho nemocného v době sledování) vzhledem k velmi malému počtu těchto případů nebyla při statistickém zpracování zohledňována. Hodnoty  $p < 0,05$  byly považovány za statisticky významné.

## Výsledky

### Charakteristika souboru

Základní charakteristika souboru je uvedena v tabulce 1 a 2. Celkem bylo v daném období zaznamenáno 283 případů plicní embolie u 277 pacientů (145 případů u žen, 138 případů u mužů). Průměrný věk při diagnóze byl 65 let ( $\pm 15,6$ ), medián 68 let. Při spádové oblasti cca 102 000 obyvatel okresu Tábor<sup>3</sup> tento počet odpovídá roční incidenci zhruba 91/100 000. Celkem 174 pacientů byli nekuřáci (61 %), 46 byli aktivní kuřáci (16 %), 52 bývalí kuřáci (18 %).

Plicní embolii s vysokým rizikem mělo pět nemocných (1,8 %), se středním rizikem 171 nemocných (60,4 %), s nízkým či pravděpodobně nízkým rizikem 73 (25,8 %; v této kategorii ovšem často chyběly některé potřebné údaje, takže riziková stratifikace retrospektivně nemohla být provedena s naprostou jistotou); stupeň rizika nebylo možné retrospektivně vůbec stanovit u 34 nemocných. Podání trombolýzy bylo dokumentováno u deseti nemocných (3,5 %).

Sonografie žil dolních končetin byla provedena v 256 případech, z nich 66 % s pozitivním nálezem.

### Přežívání

Za hospitalizace zemřelo 18 nemocných, tj. 6,4 %. Údaje o 90denním přežívání byly k dispozici u 235 nemocných

Tabulka 1 – Základní charakteristika

Parametr	Jednotka	Průměr	SD	Medián	Chybí
Věk	Rok	65,4	15,6	68,2	0
Hmotnost	kg	87,9	21,6	85	12
Výška	cm	170,6	12,4	172	12
BMI	kg/m <sup>2</sup>	30,7	6,2	28,3	13
Troponin	ng/l	40,5	70	17	57
D-dimer	ng/l	7,9	9,8	5,3	70
PG <sub>max</sub>	mm Hg	38,6	13,9	36	89

BMI – index tělesné hmotnosti; PG<sub>max</sub> – maximální tlakový gradient; SD – směrodatná odchylka.

Tabulka 2 – Klinické příznaky

	Ano	N	Ne	Ne (%)	Chybí	Chybí (%)
Dušnost	220	77,74	60	21,20	3	1,06
Bolesti na hrudi	116	40,99	164	57,95	3	1,06
Kašel	53	18,73	227	80,21	3	1,06
Hemoptýza	10	3,53	270	95,41	3	1,06
Synkopa	20	7,07	261	92,23	2	0,71

Tabulka 3 – Odhadovaná etiologie perzistující plicní hypertenze

Etiologie	Možná PH	Pravděpodobná PH
Prokázaná CTEPH	0	1
Suspektní CTEPH	2	0
PAH	0	1
EF LK < 40 %	2	2
Hraniční nález	5	2
Normalizace, regrese	5	3
Plicní choroba	1	2
HFPEF	3	1
RHC neg.	0	1
Nezjištěno	15	9

CTEPH – chronická tromboembolická plicní hypertenze; EF LK – ejekční frakce levé komory; HFPEF – srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí; PAH – plicní arteriální hypertenze; PH – plicní hypertenze; RHC – pravostranná srdeční katetrizace.

(84,8 %), přežívalo 91,8 % (95% interval spolehlivosti [CI] 88,6–95,2). Údaje o ročním přežívání (po první dokumentované hospitalizaci v době sledování) byly k dispozici u 188 nemocných (67,9 %), přežívalo 88,5 % (95% CI 84,7–92,5 %).

### Plicní hypertenze

Kontrolní echokardiografie byla k dispozici u 150 nemocných (tj. 53 % propuštěných). Byla provedena s odstupem 21–1 491 dní od stanovení diagnózy akutní plicní embolie (medián 185 dní). Znamky pravděpodobné plicní hypertenze byly zjištěny u 23 nemocných (15 % vyšetřených). Hemodynamické vyšetření s dostupným výsledkem bylo provedeno u tří nemocných. Diagnóza CTEPH byla sta-

novena u jednoho nemocného; ten následně podstoupil endarterektomii plicnice. U jednoho nemocného byla stanovena diagnóza plicní arteriální hypertenze a zahájena léčba sildenafilem. Jedna nemocná měla při katetrizačním vyšetření pouze hraniční tlak v plicnici. Dva nemocní měli těžkou plicní chorobu (CHOPN, plicní fibrózu); plicní hypertenze svou závažností byla hodnocena jako proporcionální. Dva nemocní měli významnou systolickou dysfunkci levé komory.

Nemocných se známkami možné plicní hypertenze bylo 33, tj. 22 %. U nemocných se známkami pouze možné plicní hypertenze byl nejčastěji přítomen hraniční nález gradientu trikuspidální regurgitace; tyto nemocní nebyli dále dovyšetřováni.<sup>7</sup> Dva nemocní měli nález možné plicní hypertenze a pozitivní ventilačně-perfuzní scan; je suspektní, že se jednalo o CTEPH. Dva nemocní měli významnou systolickou dysfunkci levé komory, dva nemocní plicní chorobu (CHOPN, plicní fibrózu), která by mohla případnou plicní hypertenzi vysvětlovat. V této skupině u řady nemocných chyběla data, která by umožňovala odhadnout etiologii plicní hypertenze (tabulka 3).

Prediktory výskytu pravděpodobné či možné perzistující plicní hypertenze byly hodnoceny pomocí logistické regrese. Jako prediktory perzistující plicní hypertenze byly identifikovány přítomnost desaturace při přijetí (OR 3,6; CI 1,167–12,48,  $p = 0,03$ ), věk (OR za deset let 1,637, CI 1,258–2,203,  $p = 0,0005$ ) a zejména echokardiograficky odhadovaný tlak v plicnici při hospitalizaci pro akutní plicní embolii (OR za 1 mm Hg 1,056, CI 1,026–1,091,  $p < 0,0005$ ). Do multivariální analýzy byly zařazeny všechny statisticky významné prediktory. V multivariální analýze vyšel jako jediný signifikantní prediktor známek možné či pravděpodobné plicní hypertenze na kontrole echokardiograficky odhadovaný tlak v plicnici při hospitalizaci pro akutní plicní embolii.

## Diskuse

Charakteristika našeho souboru nemocných s akutní plicní embolií se zásadně neliší od dat publikovaných ve světové literatuře. V porovnání s recentně publikovaným souborem z Nemocnice Písek<sup>4</sup> byly základní charakteristiky nemocných i hospitalizační mortalita pacientů s plicní embolií srovnatelné; odhadovaná roční incidence plicní embolie na Tábořsku v letech 2016–2018 byla ovšem vyšší než na Písecku v letech 2010–2014 (okres Písek 62/100 000/rok; okres Tábor 91/100 000/rok). Nárůst incidence plicní embolie je popisován i ve světové literatuře.<sup>1,5</sup> Ve srovnání s rozsáhlým německým souborem, založeným na datech pojišťoven,<sup>5</sup> byla incidence plicní embolie srovnatelná (incidence v německém souboru 99/100 000/rok, v našem souboru 91/100 000/rok); nižší byla mortalita, nicméně pacienti v našem souboru měli méně komorbidit a byli mladší.

Zhruba třetina nemocných, kteří podstoupili echokardiografii v dalším sledování, měla známky možné či pravděpodobné plicní hypertenze. Podobné výsledky byly zjištěny například i v recentní práci z Polska,<sup>6</sup> kde byl výskyt autory definované středně pravděpodobné plicní hypertenze 27 %, ale CTEPH mělo jen 25 % z nich. U řady nemocných lze i bez komplexního vyšetření v Centru pro plicní hypertenzi soudit na jinou etiologii plicní hypertenze než CTEPH (přítomnost významné systolické či diastolické dysfunkce levé komory, přítomnost závažnější plicní choroby). U osmi nemocných bylo dokumentováno vymizení plicní hypertenze při delší antikoagulaci; zejména se jednalo o nemocné, u nichž byla echokardiografie provedena poměrně časně (méně než tři měsíce).

Diagnóza CTEPH byla ovšem invazivně prokázána u jednoho z nemocných (pacient byl následně léčen endarterektomií plicnice); u dalších dvou nemocných byla diagnóza CTEPH pravděpodobná. To odpovídá kumulativní incidenci 2 % ze všech echokardiograficky vyšetřených; vzhledem k množství chybějících dat a absenci systematického vyšetřování nemocných může ovšem být incidence CTEPH v našem souboru podstatně vyšší.

Údaje o incidenci CTEPH po plicní embolii ve světové literatuře jsou značně rozdílné, pravděpodobně také v důsledku různých metodik, které byly použity. V metaanalýze Ende Verhaar byla incidence 0,56 % ze všech pacientů s PE a 3,2 % u přeživších pacientů.<sup>7</sup> Coquoz a spol. zjistili kumulativní dvouletou incidenci 0,78 %.<sup>8</sup> Nedávná práce z Polska našla incidenci CTEPH 5 %.<sup>6</sup> V metaanalýze Zhanga<sup>9</sup> byla celková incidence 3,13 % (2,11–4,63 %); Zhang zahrnul i čínské práce publikované v čínštině; v nich byla vyšší incidence CTEPH, nicméně rozdíl nebyl statisticky významný. Yu a spol. našli tříletou kumulativní incidenci CTEPH u nemocných po první epizodě plicní embolie dokonce 13,4 %, Boon a spol.<sup>11</sup> během dvou let 3,1 %.

Nemocný, u něž byla CTEPH prokázána, měl již na vstupním vyšetření CT angiografií (CTA) známky spíše chronického postižení. Někteří autoři doporučují zaměřit se již při vstupní CTA na přítomnost známek CTEPH a nemocné, kteří je vykazují, pečlivě sledovat.<sup>12,13</sup>

Prediktorem perzistující plicní hypertenze byl výskyt plicní hypertenze již při vstupním vyšetření při epizodě akutní plicní embolie. Ke stanovení pravděpodobnosti

rozvoje CTEPH bylo navrženo i predikční skóre,<sup>14</sup> které může být využito s velmi dobrou efektivitou k časnému stanovení diagnózy.<sup>11</sup>

Limitem práce je retrospektivní uspořádání. V našem souboru byla indikace kontrolního echokardiografického vyšetření ponechána na ošetřujícím ambulantním lékaři (při výskytu symptomů) nebo na ošetřujícím lékaři za hospitalizace (riziko vzniku CTEPH). Při kontrolní echokardiografii byly zpravidla hodnoceny symptomy nemocného, nebyly nicméně systematicky dokumentovány, a proto při analýze souboru nemohou být zohledněny. Aktuální guidelines<sup>1</sup> doporučují provádět kontrolní echokardiografii pouze u symptomatických nemocných a nemocných se zvýšeným rizikem rozvoje CTEPH. Vyšetřování a léčba nemocných v našem souboru probíhaly v době před vydáním těchto doporučení.

## Závěr

Akutní plicní embolie je při současném stavu diagnostiky a léčby chorobou s poměrně nízkou, ale nezanedbatelnou hospitalizační mortalitou. Přežívání nemocných po epizodě akutní plicní embolie je poměrně příznivé. Výskyt perzistující plicní hypertenze po epizodě akutní plicní embolie je relativně častý, ale CTEPH tvoří pravděpodobně jen menší část těchto případů. Vzhledem k tomu, že CTEPH je v současnosti dobře léčitelná několika léčebnými modalitami (endarterektomie plicnice, balonková angioplastika, farmakoterapie), je na diagnózu CTEPH nutno u symptomatických nemocných po plicní embolii pomyslet a v případě výskytu známek pravděpodobné či možné plicní hypertenze, pro niž není jasné jiné vysvětlení, nemocného referovat ke komplexnímu vyšetření do jediného centra v ČR, které se léčbou CTEPH zabývá, tj. do centra při II. interní klinice VFN Praha.

### Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři prohlašují, že nemají žádný střet zájmů.

### Financování

Žádné.

### Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Práce byla schválena příslušnou autoritou (Etickou komisí) Nemocnice Tábor a.s.

### Informovaný souhlas

Nebyl vyžadován; šlo o retrospektivní, neintervennční studii.

## Literatura

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543–603.
2. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1.e14–39.e14.

3. <https://www.czso.cz/csu/czso/pocet-obyvatel-v-obcich>. Navštíveno 13. 11. 2022.
4. Kodým M. Soubor pacientů s plicní embolií v Nemocnici Písek. *Cor Vasa* 2019;61:15–19.
5. Keller K, Hobohm L, Ebner M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J* 2020;41:522–529.
6. Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, Kurnicka K, et al. The post-pulmonary syndrome – results of echocardiographic driven follow up after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2020;186:30–35.
7. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017;49:1601792.
8. Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, et al. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2018;51:1702505.
9. Zhang M, Wang N, Zhai Z, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Thorac Dis* 2018;10:4751–4763.
10. Yu Y, Yang L, Zhang Y, et al. Incidence and risk factors of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with diagnosis of pulmonary embolism for the first time in real world. *Clin Respir J* 2018;12:2551–2558.
11. Boon GJAM, Ende-Verhaar YM, Bavalia R, et al. InShape II study group. Non-invasive early exclusion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: the InShape II study. *Thorax* 2021;76:1002–1009.
12. Klok FA, Delcroix M, Bogaard HJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension from the perspective of patients with pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2018;16:1040–1051.
13. Ende-Verhaar YM, Meijboom LJ, Kroft LJM, et al. Usefulness of standard computed tomography pulmonary angiography performed for acute pulmonary embolism for identification of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the InShape III study. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:731–738.
14. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2016;14:121–128.