



SGPH Newsletter

Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie

INPUT Study

Inzidenz der chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie nach einer Lungenembolie: INPUT Studie

J.-D. Aubert

Inhalt

Hauptthema: Inzidenz der chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie nach einer Lungenembolie: INPUT Studie

Der „natürliche“ Verlauf der akuten Lungenembolie	1
Wenn die Mechanismen der vaskulären Rekanalisierung nicht funktionieren	1
Die Zielsetzung der schweizerischen Multizenterstudie INPUT	2
Studienplan	2
Welche Lehren wird man aus dieser Studie ziehen können?	2
Stand der Studie	2
Was sind die Konsequenzen für meinen Patienten?	2
Wissenschaftliches Komitee und teilnehmende Zentren	3
Fallstudie: Ein Fall chronischer thromboembolischer Hypertonie	3

Der „natürliche“ Verlauf der akuten Lungenembolie

Die Lungenembolie ist eine häufig auftretende Erkrankung mit klar definierten Risikofaktoren, zu deren Diagnose und Behandlung Entscheidungsalgorithmen und Therapiepläne entwickelt und weitgehend validiert wurden. In den weitaus häufigsten Fällen wird die Lungenembolie durch den endogenen Prozess der Fibrinolyse schrittweise rekanalisiert und, sofern weitere Episoden durch eine geeignete Antikoagulation verhindert wurden, normalisiert sich die Hämodynamik des pulmonalen Gefässbetts nach einigen Wochen. Auch wenn in der Akutphase die Embolie zu einer Druckerhöhung oberhalb des Lungengefässbetts, schlimmstenfalls auch zu einem akuten Rechtsherzversagen, führen kann, so verbessert sich der Lungendruck kontinuierlich und erreicht spätestens 3 Monate nach dem Ereignis den Normalwert. Ein spektakuläres und medienwirksames Beispiel dieses Prozesses lieferte kürzlich der Schweizer Marathonläufer Viktor Röthlin, der im August 2010 Europameister wurde, nachdem er ein Jahr zuvor Opfer einer massiven Lungenembolie war. In andern Worten: es ist nicht normal, dass ein Patient, der eine Lungenembolie erlitten hat, mehr als 3 Monate nach der akuten Episode unter Dyspnoe leidet.

Wenn die Mechanismen der vaskulären Rekanalisierung nicht funktionieren

Aus noch ungeklärten Gründen verfügen gewisse Patienten über einen mangelhaften vaskulären Rekanalisierungsprozess. Der Fortbestand von organisierten Thromben führt, wenn er mit endothelialen Anomalien ausserhalb des beeinträchtigten Bereiches einhergeht, zu einer progressiven symptomatischen Lungenhypertonie. Die Risikofaktoren dieses ungünstigen Krankheitsverlaufs sind nur teilweise bekannt: Status nach Splenektomie, maligne Hämopathie, ventrikulo-atrialer Shunt zur Behandlung eines Hydrozephalus. Gewisse Daten weisen darauf hin, dass ein während der Embolie erhöhter Lungendruck auch als Risikofaktor gelten könnte. Andererseits wurde bei Patienten, die eine Hypertonie entwickelten, eine Thrombophilie nicht häufiger vorgefunden. Die Angaben aus der Literatur bezüglich Inzidenz der chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) liegen nach einer Lungenembolie zwischen 0,5 und 4 %. Was die Situation weiter kompliziert ist, dass eine bedeutende Anzahl Patienten mit CTEPH keine Lungenembolie in ihrer Anamnese haben. Die Prognose der CTEPH ist mittelmässig und hat einen ziemlich ähnlichen Verlauf wie die idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie. Es gibt allerdings eine kurative Behandlung: die chirurgische Endarteriektomie (s. Fallstudie).

SGPH Tagungen

Das nächste Treffen der SGPH-Mitglieder findet am 28. Oktober 2010 in Bern statt. Tragen Sie sich den Termin heute ein!

Die Zielsetzung der schweizerischen Multizenterstudie INPUT

Die INPUT Studie (Screening Study for Detection of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Acute Pulmonary Embolism) hat zum Ziel, die Inzidenz der CTEPH nach einer akuten Lungenembolie in verschiedenen Spitälern der Schweiz zu erfassen. Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie mit 2 Jahren Follow-up pro eingeschlossenem Patient. Sekundäre Zielsetzungen der Studie sind das Validieren eines diagnostischen Algorithmus und einer besseren Präzisierung der Risikofaktoren.

Die Studie steht unter der Schirmherrschaft der SGPH, mit einem „unrestricted grant“ der Firma Actelion Schweiz.

Studienplan

Der Verlauf der Studie ist im unten stehenden Diagramm schematisch dargestellt. Bei den neu mit einer Lungenembolie diagnostizierten Patienten wird also keine Änderung der therapeutischen Massnahmen vorgenommen. Eine Rechtsherz-Katheter-Untersuchung bei all diesen Patienten kommt nicht in Frage, nicht einmal eine transthorakale Echokardiographie. Es wird eine Strategie des sequentiellen progressiven Nachweises angewendet: Nach seiner

Zustimmung wird der an der Studie teilnehmende Patient 6, 12 und 24 Monate nach der akuten Episode vom Prüfarzt telefonisch kontaktiert, um ein erneutes Auftreten einer Dyspnoe zu erkennen. Diese Erfassung erfolgt in einer standardisierten Art mittels Fragebogen auf Grund der NYHA Skala. Bei positiver Antwort wird der Patient zu einer ambulanten klinischen Untersuchung vorgeladen, um die Dyspnoe zu bestätigen und eine eindeutige Ursache festzustellen, wie zum Beispiel Asthma, Linksherzinsuffizienz oder Anämie. Falls die Ursache der Dyspnoe nicht gefunden wird, wird unter Anwendung der kürzlich von der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie revidierten Kriterien* ein Echokardiogramm erstellt. Tritt bei dieser Untersuchung ein Verdacht auf pulmonale Hypertonie auf, so wird dem Patienten empfohlen, sich einer Rechtsherz-Katheter-Untersuchung zu unterziehen, entsprechend den in dieser Situation geltenden internationalen Richtlinien.

Die Studie begann 2009 und soll im Jahr 2013 mit insgesamt 1'000 einbezogenen Patienten abgeschlossen werden. Parallel dazu ist vorgesehen, anhand des schweizerischen Registers der SGPH, die in dieser Periode erfassten neuen CTEPH-Fälle zu bestimmen, speziell die Patienten, die

vorgängig keine symptomatische Lungenembolie aufwiesen.

Welche Lehren wird man aus dieser Studie ziehen können?

Einerseits wird die INPUT Studie es erlauben, die tatsächliche CTEPH-Inzidenz nach einer Lungenembolie in der Schweiz zu bestimmen. Andererseits wird in dieser Studie auch das praktische Vorgehen bei der Diagnosefindung, das in der Folge in der Klinik angewendet werden könnte, validiert. Dank dem schweiz. Register der pulmonalen Hypertonie wird es auch möglich sein, die Anzahl Fälle, die ohne akute, klinisch erfassbare thromboembolische Episode eine CTEPH aufweisen, zu bestimmen. Letztlich sollten aufgrund der klinischen und radiologischen Daten sowie möglicherweise der Laborbefunde die Risikofaktoren genauer präzisiert werden.

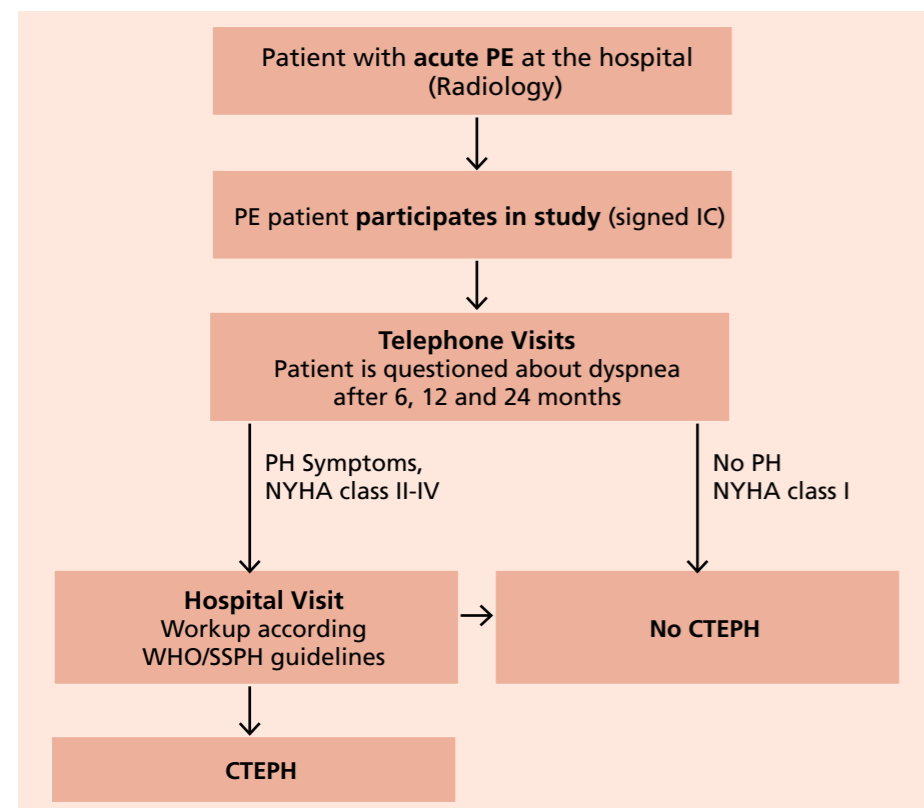
Stand der Studie

Bis zum 6. August 2010 sind 198 Patienten von insgesamt 500 möglichen Kandidaten in die Studie aufgenommen worden. Die Ausschlusskriterien umfassen das Vorliegen einer anderen schwerwiegenden respiratorischen Krankheit sowie jeglicher schweren Krankheit mit einer Überlebensprognose von weniger als 2 Jahren oder die Teilnahme an anderen interventionistischen klinischen Studien.

Was sind die Konsequenzen für meinen Patienten?

Wenn einer Ihrer Patienten während seines Spitalaufenthalts in die INPUT Studie aufgenommen wird, ändert sich an Ihren Verschreibungen nichts, speziell nicht an der Art und Dauer der Antikoagulationstherapie. Falls der Patient wegen einer neu auftretenden Dyspnoe ins Prüfzentrum vorgeladen wird, werden Sie über die Untersuchungsbefunde informiert, und es steht Ihnen frei, die bei dieser Gelegenheit formulierten therapeutischen Vorschläge umzusetzen. Falls Sie selbst in dieser Zeit bei Ihrem Patienten eine CTEPH diagnostizieren, wären Ihnen die Prüfarzte für eine entsprechende Information dankbar.

*Kriterien zum Download: www.sgph.ch
> Über uns > Newsletter > SGPH Newsletter 02.2009 > Beilage: „Transthoracic echocardiography for the evaluation of pulmonary hypertension“



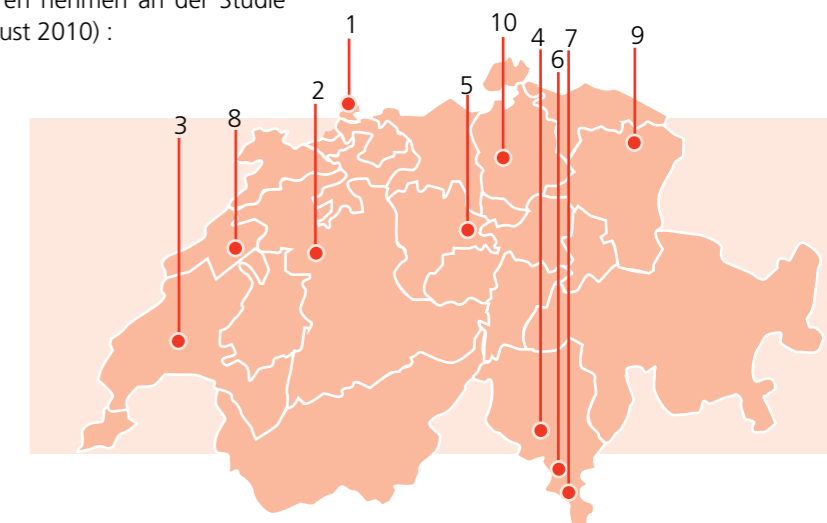
Wissenschaftliches Komitee und teilnehmende Zentren

Das wissenschaftliche Komitee der INPUT-Studie besteht aus:

- John-David Aubert, CHUV Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne
- Andrea Azzola, Ospedale Regionale di Lugano
- Arnaud Perrier, HUG Hôpitaux Universitaires de Genève
- Daiana Stolz, Universitätsspital Basel
- Hans Stricker, Ospedale la Carità Locarno
- Claudia Tüller und Tobias Herren, Inselspital Bern
- Silvia Ulrich, Universitätsspital Zürich

Folgende Zentren nehmen an der Studie teil (Stand August 2010) :

1. Basel
2. Bern
3. Lausanne
4. Locarno
5. Luzern
6. Lugano
7. Mendrisio
8. Neuchâtel
9. St. Gallen
10. Zürich



Fallstudie: Ein Fall chronischer thromboembolischer Hypertonie

Diese 47-jährige, grundsätzlich gesunde Familienmutter leidet seit ungefähr 2 Monaten unter Belastungsdyspnoe gekoppelt mit einer ungewöhnlichen Asthenie. Es handelt sich dabei um eine sportliche Person, die regelmässig joggen geht. Die Dyspnoe wird als NYHA Stadium II klassifiziert.



Abbildung 1. Angio-CT-Thorax mit Injektion eines Kontrastmittels. Man sieht einen parietalen Thrombus im anterolateralen Teil der linken Lungenarterie. Ausserdem ist der Stamm der Lungenarterie auf 31 mm vergrössert.

Eine medizinische Untersuchung bei ihrem Hausarzt bringt keine speziellen Hinweise zutage. Allerdings erhält sie ungefähr einen Monat nach Auftreten der Symptome wegen einer Bronchitis mit Auswurf eine einwöchige Antibiotikabehandlung. Die Bronchitis-Symptome verschwinden, aber die Dyspnoe verschlechtert sich leicht.

Da die Symptome weiter andauern, wird bei der Patientin 2 Monate nach Auftreten der Symptome ein Angio-CT-Thorax durchgeführt. Diese Untersuchung bringt vielfältige vaskuläre Füllungsdefekte im Bereich der Lappen und Segmente (s. Abb.1) an den Tag. Bei einer Ausdehnung der CT auf die unteren Glieder ist eine venöse Thrombose in der linken Kniekehle zu sehen.

Anschliessend wird eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Diese weist folgende Elemente auf: eine beträchtliche Dilatation des rechten Ventrikels, die zu einer Ausbuchtung der Kammercheidenwand führt und den linken Ventrikel komprimiert. Anhand des trikuspidalen Regurgitationsflusses kann ein systolischer pulmonalarterieller Blutdruck von 110 mmHg (normal < 40 mmHg) berechnet werden. Es liegt kein Perikarderguss vor.

Eine Thrombophilieabklärung erweist sich als negativ. Die Patientin hat keinen der Risikofaktoren, die mit dem Auftreten einer chronischen thromboembolischen Hypertonie assoziiert werden (Tab.1).

Die Patientin wird zur weiteren Abklärung in ein Universitätsspital überführt. Es wird eine selektive Angiographie der Lungengefässe mit einem rechten Herzkatheterismus durchgeführt. Diese Untersuchung ergibt folgende Werte:

- Pulmonalarterieller Druck: 84/24 - 45 mmHg
- Pulmonalarterieller Okklusionsdruck (PAOP): 10 mmHg
- Rechtsatrialer Druck (RAP): 10/4 mmHg
- Herzzeitvolumen (CO): 5 L/min
- Herzindex (CI): 2.9 L/min/m²
- Pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR): 7 UI (Wood)

Tabelle 1: Vermutliche Risikofaktoren für das Auftreten einer thromboembolischen pulmonalen Hypertonie nach einer Lungenembolie (Zusammenstellung aus mehreren Quellen)

Biologische Risikofaktoren	Klinische Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Antiphospholipid-Antikörper • Fibrinolysestörung • Lipoprotein A Konzentration • Konzentration des Plasminogenaktivator Hemmers I (PAI-1) • Chronische Entzündung 	<ul style="list-style-type: none"> • Status nach Splenektomie • Ventrikulo-atrialer Shunt (Hydrocephalus) • Massive Lungenembolie? • Myeloproliferatives Syndrom • Erhöhter PAP in der akuten Episode?

Zusätzlich zur Antikoagulation mit Antivitamin K wird ein „off-label“ Versuch mit dem Endothelin-Antagonisten Bosentan eingeleitet, nachdem eine Versicherungsabspache stattgefunden hat. Zu diesem Zeitpunkt hat die Patientin sogar bei einer moderaten Anstrengung eine Dyspnoe und muss ihre Arbeit als Buchhalterin in einem Treuhandbüro unterbrechen.

Der klinische Verlauf ist wie folgt (Tab. 2).

Tabelle 3: Erfolgsparameter der Enderarteriektomie bei der chronischen thromboembolischen Hypertonie

(angepasst von Ph Dartevelle, Eur Resp J. 2004 et ESC/ERS guidelines 2009)

Faktoren einer guten Prognose

- Angiographische proximale und lobäre Läsionen
- Übereinstimmung zwischen dem Schweregrad der PHT und dem Grad der Amputation
- Pulmonalvaskulärer Widerstand < 15 IU
- Identifiziertes thromboembolisches Ereignis
- Zentrum mit einer erfahrenen pluridisziplinären Belegschaft und > 20 Eingriffen/Jahr

Risikofaktoren

- Läsionen ausschliesslich in Lungensegmenten oder -subsegmenten
- Ungewöhnlich schwere Hypertonie mit begrenzten Amputationen
- Pulmonalvaskulärer Widerstand > 15 UI
- Fehlen eines akuten thromboembolischen Ereignisses
- Dauerhafter ventrikulärer Shunt
- Komorbidität: COPD, myeloproliferatives Syndrom
- Rezidiv nach einem ersten Eingriff

Tabelle 2: Klinischer Verlauf vor dem Eingriff

Zeit	T0	+ 2 Monate	+ 6 Monate
Dyspnoe (NYHA) Phospholipide	II	III	III
6-Minuten Gehstest	-	440 m	-
PAPs (Echo)	110 mmHg	80 mmHg	80 mmHg
Behandlung	-	Bosentan	Bosentan

Angesichts der ungünstigen Entwicklung, beim Fehlen einer medizinischen Kontraindikation und mit einer aufgeklärten Einwilligung der Patientin wurde diese im Hinblick auf eine chirurgische Enderarteriektomie evaluiert. Da die Patientin den Grossteil der prädiktiven Kriterien für einen erfolgreichen Eingriff erfüllt, erscheint eine Enderarteriektomie machbar (Tab. 3).

Der Eingriff hat letztlich 8 Monate nach Beginn der Symptome und 6 Monate nach der Diagnosestellung stattgefunden. Er beinhaltete eine bilaterale pulmonale Enderarteriektomie unter extrakorporeller Zirkulation, Hypothermie und 3 Asystolie-Episoden à je 20 Minuten. Die postoperative Entwicklung ist günstig und ohne klinisch signifikante Ischämie-/Reperfusionsepisoden. Die Patientin verlässt die Intensivstation am Tag 4 und wird am Tag 14 vom Spital nach Hause entlassen. Der ambulante klinische Verlauf ist wie folgt (Tab. 4).

Zwei Monate nach der Operation hat die Patientin wieder eine berufliche und sportliche Tätigkeit aufgenommen und steht unter lebenslänglicher Antikoagulation (INR 2-3). Die leichte residuelle Hypertonie wurde nicht behandelt.

Das Wichtigste in Kürze:

- Eine Dyspnoe sowie eine pulmonalarterielle Hypertonie sind nicht „normal“ zwei Monate nach einer LungeneMBOLIE.
- Eine möglicherweise kurative Behandlung der chronischen thromboembolischen Hypertonie ist die chirurgische Enderarteriektomie.
- Nur ein Expertenzentrum, das in dieser Intervention spezialisiert ist, ist in der Lage, sich bezüglich Kontraindikation gegen den chirurgischen Eingriff zu äussern (ESC/ERS Guidelines).
- Diese Patienten müssen lebenslänglich mit Antikoagulantien behandelt werden.

Tabelle 4

Zeit	Präoperativ	T + 7	T + 90
NYHA	III	II	I
6-Minuten Gehstest	440 m	-	495 m
PAP systolisch (Echo)	80 mmHg	45 mmHg	45 mmHg

Redaktion: PD Dr. O. Schoch, Prof. Dr. J.-D. Aubert, Prof. Dr. M. Beghetti, PD Dr. G. Domenighetti, Prof. Dr. L. Nicod, Dr. S. Oertle, PD Dr. M. Schwerzmann, Dr. D. Weilenmann, **verantwortl. Redaktorin:** D. Prisi

Verlag: **IMK** Institut für Medizin und Kommunikation AG, Münsterberg 1, 4001 Basel, Tel. 061 271 35 51, Fax 061 271 33 38, sgph@imk.ch; Markennamen können warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein entsprechender Hinweis fehlen sollte. Für die Angaben zu Dosierung und Verabreichung von Medikamenten wird keine Gewähr übernommen. Mit freundlicher Unterstützung durch Actelion. Der Sponsor hat keinen Einfluss auf den Inhalt der Publikation.

ISSN 1661-9226



Autor:

Prof. Dr. med. J.-D. Aubert, Div. de Pneumologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois CHUV, Lausanne, john-david.aubert@chuv.ch