

# SGPH Newsletter

Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie

## Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

Isabelle Opitz und Silvia Ulrich, im Namen der Schweizerischen Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie

Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) wird gemäss ESC/ERS Guidelines 2015 der Gruppe 4 der pulmonalen Hypertonien zugeordnet [1]. Sie ist definiert als eine symptomatische pulmonale Hypertonie mit persistierenden pulmonalen Perfusionsstörungen trotz adäquater Antikoagulation für 3 bis 6 Monate [2]. Die genaue Epidemiologie der CTEPH ist nicht bekannt. Es wird angenommen, dass sie stark unterdiagnostiziert und daher auch unterversorgt ist. Eines der Ziele des vorliegenden Artikels ist es daher, das Bewusstsein gegenüber dieser seltenen Erkrankung zu steigern und aufzuzeigen, wie sehr diese Patienten von modernen, in spezialisierten Zentren angebotenen Behandlungskonzepten profitieren können.

### Epidemiologie und Ätiologie

Eine epidemiologische Analyse ergab, dass die jährliche Inzidenz einer CTEPH in den USA, in Europa und Japan bei etwa 3 bis 5 Fällen pro 100'000 Einwohnern liegt [2]. Es wird davon ausgegangen, dass die Inzidenz in den nächsten zehn Jahren weiter ansteigt [2]. In mehr als 25% der neu diagnostizierten Fälle findet sich keine akute pulmonale Embolie (PE) in der Vorgeschichte [3]. Andere Risikofaktoren scheinen daher, auch bei Fehlen einer akuten PE, von Bedeutung zu sein. Zu den bekannten Risikofaktoren gehören autoimmune und hämatologische Störungen [4]. Daneben wurden ventrikulo-atriale Shunts, infizierte Schrittmacherelektroden, Splenektomie, vorangegangene venöse Thromboembolien (v.a. rezidivierende), eine Nicht-0-Blutgruppe, das Vorliegen von Lupus-Antikoagulans/Antiphospholipid-Antikörpern, eine Schilddrüsenhormonersatztherapie sowie eine Tumorgeschichte mit einer CTEPH in Verbindung gebracht [5].

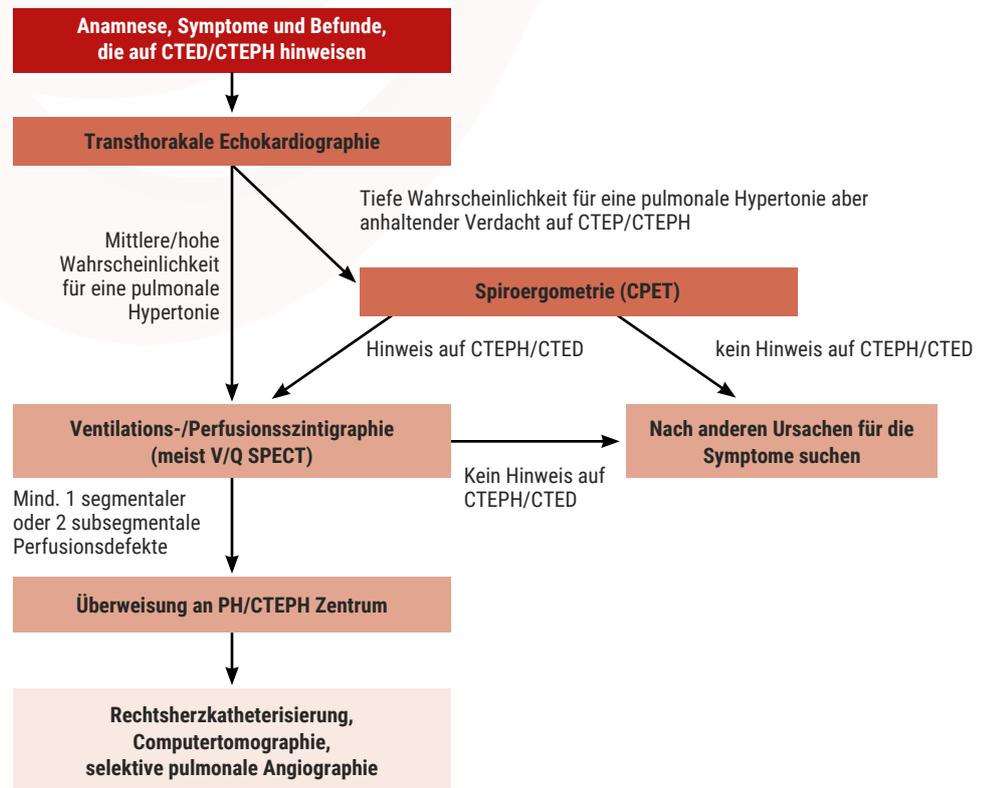


Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus bei CTEPH (adaptiert von Wilkens H, Ulrich S, Konsensuskonferenz Köln, 2016. CTED = chronisch thromboembolische Lungengefässerkrankung; CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; PH = pulmonale Hypertonie)

Die Inzidenz einer CTEPH nach einer akuten PE variiert stark. In acht Studien aus Europa und den USA lag sie zwischen 0,1 und 9,1% [2, 8-15], mit einem berechneten gewichteten Durchschnitt von 4%. Die Inzidenz in der Schweiz wird mit 0,79% angegeben [16]. Faktoren wie grosse pulmonale Emboli nach einer akuten PE tragen zu einem höheren Risiko bei [7, 18, 19]. Auch ohne das Vorliegen klarer Empfehlungen, sollte ein echografisches Screening bei Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko (Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz bei der Diagnose Lungenembolie und persistierende Dyspnoe) für bis zu 2 Jahre

nach einer akuten PE in Betracht gezogen werden [21].

### Pathogenese

Die Pathogenese der pulmonalen Hypertonie bei einer CTEPH beinhaltet mehrere Mechanismen. Es können insbesondere persistierende, organisierte Thromben und Narben in den proximalen Pulmonalarterien (Haupt-, Lappen- und Segmentarterien) und/oder eine Mikroangiopathie eine Rolle spielen [23]. Löst sich ein Thrombus nicht vollständig auf, so kann das thrombotische Restmaterial durch eine nachfolgende Organisation und Fi-

brose den Blutfluss beeinträchtigen und zu einer CTEPH führen [18, 19]. Folgende Faktoren wurden mit einer unvollständigen Thrombusauflösung in Verbindung gebracht [7]: ein entzündlicher Prozess [24-26], eine chronische Infektion [27], biologische und genetische Faktoren [28-30], veränderte Fibrinogenmoleküle und Anomalien der Fibrinolyse [18, 31-34], ein prothrombotischer Zustand mit einem erhöhten Thrombozyten-Turnover [3, 5], eine beeinträchtigte Angiogenese [35, 36] und eine Mikroangiopathie [7, 21, 37-40].

### Klinisches Bild

Das Kardinalsymptom einer CTEPH stellt die Belastungsdyspnoe dar. Die Patienten zeigen für gewöhnlich eine zunehmende Belastungsdyspnoe [41, 42]. In späteren Stadien kommt es insbesondere zu Synkopen bei Belastung und progredienten Oedemen der unteren Extremitäten und sonstigen Stauungszeichen (Halsvenen, Lebervergrößerung) [43]. Diese unspezifischen Symptome können irreführend sein, insbesondere wenn Komorbiditäten wie einer chronisch obstruktive Lungenerkrankung, eine Dekonditionierung und eine Adipositas vorliegen [43, 44]. Die Diagnose erfolgt daher oft verzögert. Bei der klinischen Untersuchung kann sich eine Akzentuierung der pulmonalen Komponente des zweiten Herztons zeigen, verursacht durch ein Strömungsgeräusch aufgrund von Turbulenzen im Blutfluss bei

einer unvollständig obstruierten pulmonalen Arterie. Im späteren Verlauf entwickeln sich Zeichen eines rechtsventrikulären Versagens.

### Diagnose

Laut der Konsensuskonferenz von 2016 stellt die transthorakale Echokardiographie die erste diagnostische Massnahme bei Verdacht auf eine CTEPH dar (Abb. 1). In der Spiroergometrie zeigen sich die typischen Zeichen des Ventilations-Perfusionsmismatches mit erhöhten Atemäquivalenten an der anäroben Schwelle, ein erhöhter alveoarterieller pO<sub>2</sub>-Gradient, positiver kapillärer-endtidal-CO<sub>2</sub> Gradient, Belastungshypoxämie und eine klar verminderte Leistungsfähigkeit. [53-56] (Abb. 2). Die initiale Methode zur Unterscheidung einer CTEPH von anderen Ursachen einer pulmonalen Hypertonie stellt die Ventilations-/Perfusionszintigraphie (V/Q) dar. Sie bietet die Vorteile einer geringen Strahlenbelastung und relativ niedriger Kosten. Mit einer Sensitivität von 96% stellt eine negative V/Q die bildgebende Technik der Wahl zum Ausschluss einer CTEPH dar. Die Rolle der computertomographischen pulmonalen Angiographie (CTPA) bei CTEPH ist noch nicht genau definiert. Aufgrund ihrer hohen Sensitivität und Spezifität weist sie jedoch ein gutes Potenzial zur Detektion thromboembolischer Veränderungen auf lobärer (97-100% bzw. 95-100%) und segmentaler Ebene (86-100 bzw. 93-99%)

auf [43, 59-61]. Einer der Hauptvorteile des CTs im Vergleich zu einer digitalen Subtraktionsangiographie ist die Möglichkeit, viel mehr Details (z.B. im Mediastinum, Lungenparenchym) darzustellen, die zum Ausschluss anderer Differenzialdiagnosen herangezogen werden können. Die Sicherung der Verdachtsdiagnose CTEPH erfolgt an einem spezialisierten Zentrum durch die Erhebung der pulmonalen Hämodynamik mittels Rechtsherzkatheter-Untersuchung. Bei einer CTEPH liegt der mittlere pulmonal-arterielle Druck (mPAP) bei > 25 mmHg [1]. Die Erfassung des Herzzeitvolumens durch Thermodilution oder die direkte Fick-Methode ist Voraussetzung für eine korrekte Berechnung des pulmonalen Gefässwiderstands (PVR), einem wichtigen Faktor hinsichtlich Prognose und Operationsrisiko [70].

Die Magnetresonanztomographie (MRI) hat sich in der Diagnostik einer CTEPH noch nicht vollständig etabliert. Sie eignet sich jedoch zur diagnostischen Aufarbeitung und zur Nachverfolgung dieser Patienten, da sie sowohl eine Erfassung der pulmonalen Gefässobstruktion als auch eine Evaluation der rechtsventrikulären Funktion sowie anderer Ursachen für eine pulmonale Hypertonie erlaubt [58]. Ausserdem könnte das MRI auch eine Rolle bei der Nachbetreuung von Patienten nach chirurgischer Therapie spielen, da es einen nicht invasiven Nachweis von

Parameter	Rest				Maximal exercise			
	Control	IPAH	CTEPH	ANOVA p-value	Control	IPAH	CTEPH	ANOVA p-value
Subjects n	37	21	16		37	21	16	
P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> mmHg	38.1 (32.0-42.1)	31.7 <sup>***</sup> (24.1-37.6)	32.8 <sup>***</sup> (27.1-38.2)	<0.001	37.5 (27.4-44.2)	31.6 <sup>***</sup> (22.8-39.0)	29.5 <sup>***</sup> (22.8-40.7)	<0.001
P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> mmHg	35.8 (26.5-44.7)	27.2 <sup>***</sup> (20.4-35.0)	22.7 <sup>***</sup> (20.3-35.1)	<0.001	39.4 (26.3-48.3)	28.3 <sup>***</sup> (16.5-38.9)	19.7 <sup>***</sup> (13.8-34.0)	<0.001
P <sub>a</sub> -ET <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> mmHg	2.3 (-4.8-8.1)	4.4 <sup>***</sup> (0.9-9.0)	8.6 <sup>***</sup> (3.0-13.7)	<0.001	-1.9 (-5.7-6.2)	4.1 <sup>***</sup> (0.0-8.8)	9.3 <sup>***</sup> (3.3-13.1)	<0.001
V <sub>D</sub> /V <sub>T</sub> %	42 (13-64)	46 <sup>**</sup> (29-61)	58 <sup>***</sup> (39-66)	<0.001	23 (5-51)	35 <sup>***</sup> (19-52)	49 <sup>***</sup> (29-57)	<0.001

Abbildung 2. Eine heterogene pulmonale Perfusion stellt ein Markenzeichen einer CTEPH dar. Nicht okkludierte Arterien weisen bei einer Progression die Tendenz auf, sich zu verengen (Remodelling). Dies reduziert das Ausmass der Heterogenität des Blutflusses. Reproduziert mit Erlaubnis der European Respiratory Society. Eur Respir J 2012; 39 (1):119-124 [53]. ©ERS 2012

Veränderungen in Parametern erlaubt, die das kardiale Remodelling und die pulmonale Clearance reflektieren [71].

**Prognose**

Pathologische hämodynamische Parameter zum Zeitpunkt der Diagnose einer CTEPH beeinflussen das Überleben negativ. Ein mPAP von > 50 mmHg ist unbehandelt mit einer 2-Jahresmortalität von > 80% und ein mPAP von > 30 mmHg mit einer 3-Jahresmortalität von 90% assoziiert [72].

**Behandlungsrichtlinien**

**Chirurgische Therapie**

Die ERS/ESC Guidelines empfehlen eine pulmonale Endarteriektomie (PEA) als Therapie der Wahl bei Patienten mit einer chirurgisch zugänglichen CTEPH [1] (Abb. 3). In der Vergangenheit wurde jedoch mehr als ein Drittel der diagnostizierten CTEPH-Patienten nicht mit einer PEA behandelt [3]. Dies unterstreicht die hohe Bedeutung der Patientenselektion und der Behandlung in spezialisierten Zentren. Ob ein Patient sich für eine chirurgische Behandlung eignet, sollte durch ein interdisziplinäres Team bestehend aus PH-Spezialisten, Radiologen und Chirurgen festgelegt werden [74]. Wichtige Entscheidungsfaktoren stellen dabei der Schweregrad der Symptome, der pulmonalen Hypertonie und der Rechtsherzdysfunktion dar. Am wichtigsten ist jedoch, dass genügend thromboembolisches Material chirurgisch zugänglich ist. Symptomatischen Patienten sollte eine chirurgische Therapie unabhängig vom Schweregrad der pulmonalen Hypertonie und der Rechtsherzdysfunktion angeboten werden [73].

Postoperativ sind insbesondere zwei Komplikationen von Bedeutung, die jedoch bei den meisten Patienten einen günstigen Verlauf zeigen: eine residuelle pulmonale Hypertonie und ein pulmonales Reperfusionssödem [74]. Ein hoher präoperativer PVR kann zu einer erhöhten Mortalität beitragen [41, 77, 87].

Eine erfolgreiche PEA führt zu einer signifikanten Verbesserung der funktionellen Dyspnoe, der NYHA-Klasse und des 6-Minuten-Gehtests sowie zu einer erhöhten Sauerstoffaufnahme, einem verbesserten Atemäquivalent für CO<sub>2</sub> und einer gerin-

**Take Home Messages**

- Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) ist definiert als eine symptomatische pulmonale Hypertonie mit persistierenden pulmonalen Perfusionsstörungen trotz adäquater Antikoagulation für 3 bis 6 Monate.
- Zur Sicherung der Diagnose mittels Rechtsherzkatheter-Untersuchung und anschließender Therapie sind die Patienten an ein spezialisiertes Zentrum zu überweisen.
- Symptomatischen Patienten mit einer operablen CTEPH sollte eine pulmonale Endarteriektomie angeboten werden.
- Patienten mit einer inoperablen CTEPH oder einer postoperativen residuellen pulmonalen Hypertonie profitieren von einer medikamentösen Therapie und/oder Ballonangioplastie.
- Eine lebenslange orale Antikoagulation ist bei einer CTEPH zwingend.

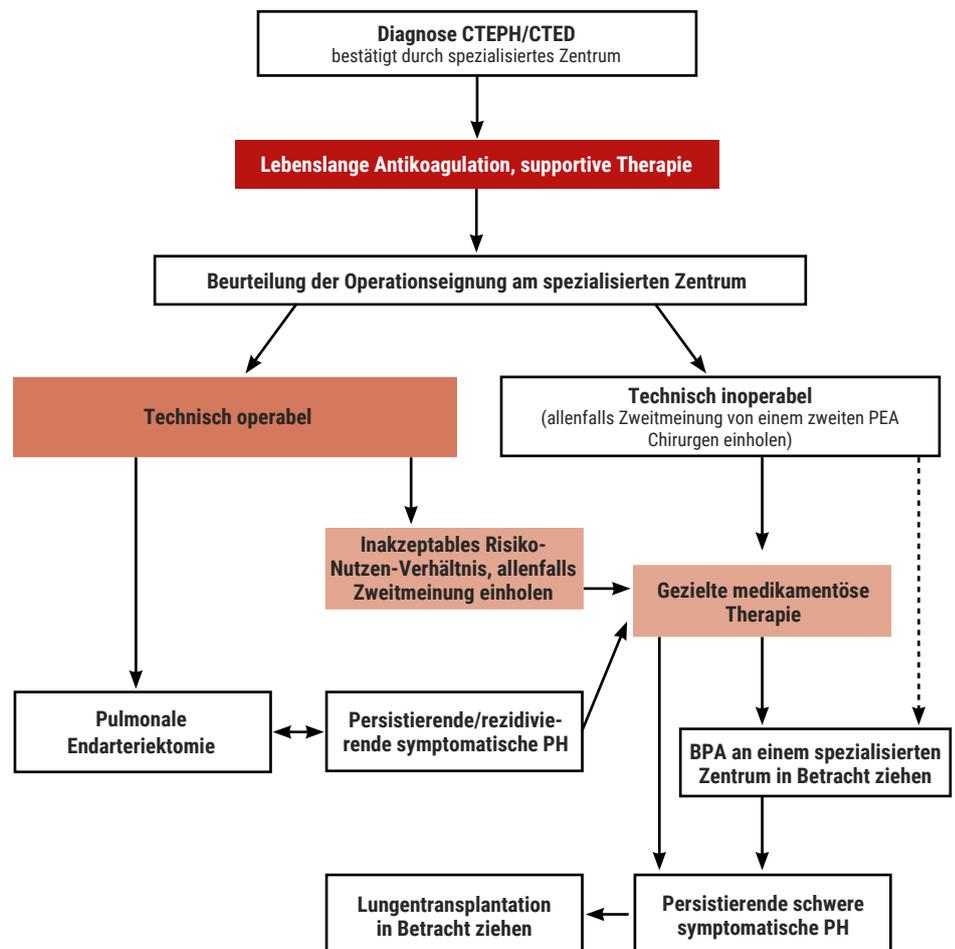


Abbildung 3: Therapeutischer Algorithmus bei CTEPH | Gemäss Wilkens H et al. Konsensuskonferenz Köln, 2016

geren Bedarf an Sauerstoffzufuhr [88, 89]. Mittel- bis langfristig wurde über Überlebensraten von > 90% nach 1 Jahr, > 80% nach 5 Jahren und > 70% nach 6 bis 10 Jahren berichtet [91-93]. Gemäss aktueller Daten aus dem internationalen CTEPH Register liegt das geschätzte Überleben 1 Jahr nach PEA bei 93%, nach 2 Jahren bei 91% und nach 3 Jahren bei 89% [80]. Dies stellt eine signifikante Verbesserung der Überlebensrate im Vergleich zu Patienten ohne PEA dar.

### Pulmonale Ballonangioplastie (BPA)

Seit 2001 wird über den Einsatz einer BPA bei inoperablen CTEPH Patienten (v.a. Frauen) berichtet [105-108]. Mit mehreren Sitzungen pro Patient konnten eindrückliche Verbesserungen in der Hämodynamik, im 6-Minuten-Gehtest und in der NYHA/WHO-Klasse erreicht werden. Jedoch bleiben noch viele Fragen offen wie z.B. die Patientenselektion, das Blutungsrisiko, die Re-Stenoserate und andere Komplikationen [109]. Auch fehlen noch Langzeitdaten [109].

### Medikamentöse Therapie

Patienten mit einer distalen, nicht chirurgisch zugänglichen CTEPH und einer residuellen pulmonalen Hypertonie nach PEA profitieren von einer medikamentösen Therapie [37, 74]. Da die CTEPH und die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) viele pathogenetische Gemeinsamkeiten aufweisen, kann den CTEPH-Patienten eine Therapie angeboten werden, wie sie auch bei der PAH eingesetzt wird [39, 98, 100, 115]. Jeder Patient mit einer CTEPH muss, unabhängig von anderen Therapien, eine lebenslange orale Antikoagulation (OAC) erhalten. Therapeutische Entscheidungen sollten erst nach einer mindestens

3-monatigen OAC getroffen werden [1, 57]. Aktuell werden Patienten nach einer PEA nach wie vor mit Vitamin-K-Antagonisten behandelt. Aufgrund ihrer vergleichbaren Wirksamkeit und ihres guten Sicherheitsprofils werden immer mehr auch NOACs (neue orale Antikoagulanzen) eingesetzt, insbesondere auch bei Dosisfindungsproblemen und in Fällen, in denen die INR (International Normalized Ratio) häufig ausserhalb des Zielbereichs von 2,5 -3,5 liegt [57, 118].

### Konklusion

Eine CTEPH sollte in spezialisierten Zentren diagnostiziert und behandelt werden. Das multimodale Management sollte dabei für jeden Patienten auch ein Evaluation der Eignung zur chirurgischen Therapie beinhalten. Die chirurgische Therapie mittels PEA verbessert die funktionelle Kapazität, die körperliche Belastbarkeit und auch die Lebenserwartung der Patienten erheblich. Patienten mit einer inoperablen Erkrankung oder einer residuellen pulmonalen Hypertonie nach Chirurgie können von einer medizinischen Therapie profitieren. Die Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie bietet für zuweisende Ärzte ein nationales CTEPH Board an, das zur Fallvorstellung und -diskussion kontaktiert werden kann (CTEPH@usz.ch, CTEPH@sgph.ch)

Dieser Artikel ist eine überarbeitete und gekürzte Übersetzung der englischsprachigen Publikation Swiss Med Wkly. 2018;148:w14702 Literatur unter [www.sgph.ch/de/newsletter.htm](http://www.sgph.ch/de/newsletter.htm)



Want more for your PH patients?

Take a different path



Adempas® ist das einzige zugelassene Medikament zur Therapie der inoperablen oder persistierenden / rezidivierenden CTEPH<sup>1</sup>

#### Referenz:

1. Fachinformation Adempas®, Stand September 2018, [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch)

Gekürzte Fachinformation Adempas® auf Seite 4 in diesem Heft.

Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die vollständige Fachinformation, publiziert auf der Website von Swissmedic ([www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch)) oder unter [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch).

© MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftstrasse 4, CH-6005 Luzern, Schweiz. Alle Rechte vorbehalten. CH-ADE-00006, erstellt im Oktober 2019.



#### Autorinnen:

**Prof. Dr. med. Isabelle Opitz**

Klinik für Thoraxchirurgie & interdisziplinäres CTEPH-Team, Universitätsspital Zürich

**Prof. Dr. med. Silvia Ulrich**

Klinik für Pneumologie & interdisziplinäres CTEPH-Team Universitätsspital Zürich

#### Kurzfachinformation ADEMPAS® (Riociguat)

**ADEMPAS®:** W: Riociguat; I: Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei inoperabler chronisch-thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH), persistierender/rezidivierender CTEPH nach operativer Behandlung oder bei pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO Funktionsklasse II und III; D: Anfangsdosis: 0.5 mg oder 1.0 mg 3 × tägl., schrittweise Dosiserhöhung um 0.5 mg bis zu max. 2.5 mg 3 × tägl.; KI: Nitrate, Stickstoffmonoxid-Donatoren, spezifische Phosphodiesterase-5-Inhibitoren und nicht-spezifische Phosphodiesterase-Inhibitoren. Pulmonale Hypertonie mit idiopathischen interstitiellen Pneumonien (PH-IIP); WH: Pulmonale Venenokklusion (PVOD). Erhöhtes Risiko für Blutungen allgemein und aus dem Respirationstrakt. Gefässerweiternde Wirkung, Blutdrucksenkung möglich. Erhöhtes Osteoporoserisiko. Nicht untersucht: Kombination mit Endothelin-Rezeptor Antagonisten oder Prostanoiden in CTEPH, bei systolischem Blutdruck < 95 mmHg bei Behandlungsbeginn, stark eingeschränkter Leberfunktion, Kreatinin-Clearance < 15 ml/min und Dialyse-Patienten. Enthält Laktose; DDI: Starke Induktoren und Inhibitoren von CYP-Enzymen und P-gp/BCRP, Protonenpumpeninhibitoren, Antazida. Erhöhtes Blutungsrisiko bei Anwendung mit Antikoagulanzen, Thrombozytenaggregationshemmern. Reduzierte Exposition bei Rauchern; S/S: Kontraindiziert; UAW: Sehr häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Dyspepsie, periphere Ödeme, Nausea, Diarrhoe, Erbrechen. Schwerwiegende: Hämoptysen, pulmonale Hämorrhagie; P: 42 und 84 Filmtabletten à 0.5 mg/1.0 mg/1.5 mg/2.0 mg/2.5 mg; AK: B; Z: Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, 8045 CH-Zürich; (V1.0); CH-ADE-00030.



**Redaktion:** Prof. Dr. M. Schwertzmann, Prof. Dr. O. Schoch, Prof. Dr. L. Nicod, **verantwortlicher Redaktor:** Luca Lavina  
**Verlag:** **IMK** Institut für Medizin und Kommunikation AG • Münsterberg 1, 4001 Basel • Tel. +41 61 271 35 51, Fax +41 61 271 33 38 • [sgph@imk.ch](mailto: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 die MSD Merck Sharp & Dohme AG und die OrPha Swiss GmbH.  
Die Sponsoren haben keinen Einfluss auf den Inhalt der Publikation.

ISSN 1661-9226



**OrPha Swiss**