

Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) – Eine Übersicht

Sadushi-Kolici R, Gerges C

Lang IM

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2015;

12 (3), 4-9

Homepage:

www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
für Phlebologie und
dermatologische Angiologie**



**Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin**



**Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)**



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

SITZ GUT, TUT GUT!

EINFACH SCHLUSS MIT
HÄMORRHOIDALLEIDEN!

EASY-TO-USE
AKUT
THERAPIE

✓ Einfache Einnahme

✓ Auf eine Akut-Therapie abgestimmt

✓ Wirkt gezielt von innen



Eine Innovation von Dioscomb®, **Österreichs Nr. 1** bei Venenpräparaten*

*IQVIA Hinausverkauf aus der Apotheke in Einheiten YTD April 2026

Fachkurzinformation: Bezeichnung des Arzneimittels: Dioscomb® 1000 mg Filmtabletten; **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 1000 mg mikronisierte Flavonoide, bestehend aus 900 mg Diosmin und 100 mg anderen Flavonoiden, dargestellt als Hesperidin. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Magnesiumstearat, Talkum, Maisstärke, Gelatine, mikrokristalline Zellulose (Typ 102). Filmüberzug: Eisenoxid rot (E172), Eisenoxid gelb (E172), Macrogol 3350, partiell hydrolysiertes Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Maltodextrin, Guargalactomannan (E412), Hypromellose (E464), mittelkettige Triglyzeride. **Anwendungsgebiete:** Dioscomb ist bei Erwachsenen angezeigt zur: Behandlung von chronischer Veneninsuffizienz der unteren Extremitäten bei folgenden funktionellen Symptomen: schwere Beine und Schwellungen, Schmerzen, nächtliche Krämpfe der unteren Extremitäten. Symptomatische Behandlung von akuten Hämorrhoidalbeschwerden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Kapillarstabilisierende Mittel; Bioflavonoide, Diosmin, Kombinationen. ATC-Code: C05CA53. **Inhaber der Zulassung:** ExtractumPharma zrt. H-1044 Budapest, Megyeri út 64. Ungarn. **Zulassungsnummer:** 141737 **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezeptfrei, apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 07/2024; **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft, Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** Über Wirkung und mögliche unerwünschte Wirkungen dieses Arzneimittels informieren Gebrauchsinformation, Arzt oder Apotheker.

ERWO
P H A R M A

Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) – Eine Übersicht

R. Sadushi-Kolici, C. Gerges, I. M. Lang

Kurzfassung: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) ist eine spezielle Form von Lungenhochdruck, die dadurch charakterisiert ist, dass große Pulmonalarterien mit fibrosierenden Pulmonalembolien in Kombination mit einer klassischen pulmonalen Arteriopathie obstruiert und verschlossen sind. CTEPH imponiert klinisch wie pulmonalarterielle Hypertonie (PAH), mit dem Unterschied, dass segmentale nicht-gematchte Defekte im Ventilations-Perfusionsscan vorliegen. Exakte Prävalenz und Inzidenz von CTEPH sind unbekannt und unterschätzt. CTEPH ist die einzige potenziell heilbare Lungenhochdrucksform. Durch pulmonale Endarteriektomie (PEA) können die Obstruktionen aus den Lungengefäßen entfernt werden. Allerdings sind nicht alle Patienten für PEA geeignet. Für diese Patienten stehen medikamentöse Therapien zur Verfügung und seit Kurzem

die Ballonangioplastie der Pulmonalarterien, die seit 2014 in Europa durchgeführt wird.

Schlüsselwörter: Lungenhochdruck, Thrombose, Gefäßbiologie

Abstract: Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) – An Overview. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a distinct subtype of pulmonary hypertension (PH). One disease hypothesis is that it results from the nonresolution of venous thromboembolism. CTEPH is characterised by the presence of obstructive fibrotic thromboembolic material in the major pulmonary vessels, with concomitant microvascular arteriopathy, resulting in progressive PH. CTEPH presents similar to pulmonary arterial hypertension (PAH) with nonspecific symptoms, but is distinguished

from PAH by the presence of segmental defects on ventilation/perfusion scan. The exact prevalence and incidence of CTEPH are unknown but are underestimated. CTEPH is unique among the subgroups of PH in that it is potentially curable with pulmonary endarterectomy, a surgical intervention intended to remove the occlusive material from the pulmonary vasculature. However, in some patients obstructions are technically inaccessible, or risk benefit-ratios are unfavourable, making the condition inoperable. It is thought that the additional involvement of the smaller, more distal vessels is a target for medical treatment. More recently, balloon pulmonary angioplasty has become an additional therapeutic option. **Z Gefäßmed 2015; 12 (3): 4–9.**

Key words: pulmonary hypertension, thrombosis, vascular biology

■ Einleitung

Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) ist eine spezielle Form von Lungenhochdruck, die dadurch charakterisiert ist, dass große Pulmonalarterien mit fibrosierenden Pulmonalembolien obstruiert und verschlossen sind, was zu pulmonaler Hypertonie führt.

■ Epidemiologie

Die Prävalenz von CTEPH wird mit 5/Million [1], 1,6–7,9/Million [2, 3] und 17–20/Million [4] angegeben. Die Variation der Angaben beruht auf der Schwierigkeit, korrekte Zahlen zu erheben, weil spezifische Symptome fehlen, die diagnostische Komplexität von CTEPH zu Fehldiagnosen führt und Expertenzentren umgangen werden. Auch die Angaben, wie viele CTEPH-Fälle aus akuten Pulmonalembolien resultieren, sind variabel und liegen zwischen 0,4 % und 9,1 % [5–14]. Gründe für die unterschiedlichen Beobachtungen sind Zuweisungsbias, verschiedene Methodologien zur Diagnose (Echo vs. invasive Messungen) und die Schwierigkeit, eine akute Pulmonalembolie sicher von einer Episode einer CTEPH zu unterscheiden [6, 14].

Das Konzept einer nicht-thromboembolischen Ätiologie [15, 16] wurde durch die Beobachtung einer internationalen prospektiven CTEPH-Datenbank widerlegt, die eine 74,8-%-Häufigkeit von akuter Pulmonalembolie in der Vorgeschichte von CTEPH-Patienten und eine Häufigkeit von tiefer Beinvenen-

thrombose (DVT) in 56,1 % nachwies [17]. Diese Daten stärken das Konzept, dass CTEPH eine Spätfolge von venöser Thromboembolie darstellt.

■ Definition und Diagnose

CTEPH repräsentiert Gruppe 4 der diagnostischen Klassifikation von Lungenhochdruck [18]. Die CTEPH-Diagnose beruht auf der Kombination folgender Kriterien:

- Nachweis einer pulmonalen Hypertonie durch invasive Rechtsherzkatheteruntersuchung (mittlerer pulmonalarterieller Druck ≥ 25 mmHg in Ruhe)
- Wenigstens drei Monate effektiver Antikoagulation
- Mismatch im Ventilations-/Perfusionsscan mit wenigstens einem größeren Defekt, der zumindest 1/3 eines Segments beträgt
- Nachweis von pulmonal-vaskulären Läsionen mit Computertomographie und/oder Pulmonalgefäßangiographie, intravaskulärem Ultraschall oder OCT

Trotz klarer Kriterien ist die Diagnose der CTEPH schwierig zu stellen. Eine Überweisung an Expertenzentren ist wichtig und eine Forderung der Guidelines. Auch Experten haben gelegentlich Mühe, CTEPH von PAH sicher abzugrenzen. Hauptdifferentialdiagnosen sind PAH (siehe Tab. 1) und „Heart failure with preserved ejection fraction“ (HFpEF), kombiniert mit COPD.

■ Pathomechanismen

Die Folgen eines erhöhten Lungengefäßwiderstandes sind Rechtsherzhypertrophie und -dilatation mit Rechtsherzbelastung und letztendlich Tod durch Rechtsherzinsuffizienz.

Grundkonzept der vaskulären Erkrankung der CTEPH ist ein Gefäßwandumbau als Folge einer Thromboembolie mit asso-

Eingelangt am 4. Mai 2015; angenommen am 6. Mai 2015

Aus der Klinischen Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Irene Lang, Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: irene.lang@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Vergleich von CTEPH mit PAH. © I. M. Lang

	CTEPH	PAH
Ätiologie	Anamnese einer Pulmonalembolie (OR 14,5)	Anamnese einer Pulmonalembolie (OR 4,5)
Gefäßbiologie	– Fibrotisch umgebaute Thromben in den großen Pulmonalgefäßen – Pulmonale Arteriopathie in Gefäßen < 200 µm mit intimaler Fibrose – Mediahypertrophie und adventitielle Fibrose	– Atherosklerotische Plaques in den großen Pulmonalgefäßen – Klassische pulmonale Arteriopathie in Gefäßen < 200 µm mit intimaler Fibrose, Mediahypertrophie und adventitieller Fibrose, sowie plexiformen Läsionen
Risikofaktoren	– VTE (große idiopathische Pulmonalembolie und [rezidivierende] venöse Thrombosen), infizierte intravenöse Katheter inklusive ventrikulo-atriale Shunts zur Behandlung von Hydrozephalus, Splenektomie, Phospholipidsyndrom (Antiphospholipid-Antikörper und Lupus anticoagulans), Malignom, Einnahme von Schilddrüsenhormonen, IBD, chronische Infektionen (z. B. Osteomyelitis nach Trauma) – >70 % Blutgruppe A, B, oder AB	– Genmutationen: BMPR2, ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3, EIF2AK4 – Drogen: Aminorex, Fenfluramine, Dexfenfluramine, Toxisches Rapsöl, Benfluorex, Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, Amphetamine, Methamphetamine, Tryptophan, Dasatinib – HIV, Bindegewbserkrankungen, kongenitale Herzerkrankungen
Diagnose	Rechtsherzkatheter, V/Q-Szintigraphie, CT und Lungenarterienangiographie (DSA oder nativ) zur Darstellung von segmentalen Perfusionsdefekten, typischen Gefäßveränderungen wie ringartige Stenosen, Stummel, glatte Verschlüsse und Waben	Rechtsherzkatheter
Phänotyp	Patienten > 60 Jahre alt, episodischer Verlauf, jahrzehntelanger Verlauf	Typischerweise jüngere Frauen, progressiver Verlauf mit Tod innerhalb weniger Wochen
Behandlung	– Pulmonale Endarteriektomie – Riociguat-Tabletten – Angioplastie der Pulmonalarterien	Vasodilatoren

CT: Computertomographie; CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; PAH: pulmonale arterielle Hypertonie; VTE: venöser Thromboembolismus; BMPR2: bone morphogenic protein receptor 2; ALK-1: activin A receptor type II-like 1 oder activin receptor-like kinase 1; ENG: endoglin; SMAD9: Mothers against decapentaplegic homolog 9; CAV1: caveolin 1; KCNK3: Potassium channel subfamily K member 3; EIF2AK4: Eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 4; PEA: pulmonale Endarteriektomie; V/Q: Ventilations-Perfusions-Szintigraphie; DAS: digitale Substraktionsangiographie

ziierter Erkrankung der Widerstandsgefäße der Lunge, die von dem Bild einer pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) nicht unterscheidbar ist. Man stellt sich vor, dass eine Pulmonalembolie durch das Zusammenwirken mehrerer Faktoren wie Entzündung [19, 20], Infektion [21], Hemmung der Gefäßneubildung [22, 23], zirkulierende Mikropartikel [24], abnormes Fibrinogen [25–27] und Splenektomie [24, 28, 29] zu einem fibrösen Gefäßverschluss umgebaut wird. Einige der bekannten, in CTEPH-Plasmen und Thromben identifizierten Mediatoren sind C-reaktives Protein [30], Monocyte Chemotactic Protein-1 [31], Tumour-necrosis-factor- α [32] und Interferon-gamma-induced-protein-10 [33]. Wie diese im Gefäßumbau zusammenspielen ist unklar.

Risikofaktoren sind in Tabelle 1 aufgelistet. Obwohl CTEPH eine thromboembolische Erkrankung ist [1], liegt kein systemischer Fehler der Gerinnung oder Fibrinolyse vor. Einige besondere Gerinnungsfaktoren, wie erhöhter Faktor VIII [34] und Phospholipidantikörper/LAK sind bei CTEPH signifikant häufiger zu finden als bei PAH [34, 35].

■ Klinik, Diagnostik

Symptome der CTEPH sind unspezifisch. Im Frühstadium können Dyspnoe und Müdigkeit bestehen. Die Dauer von den ersten Symptomen zur Diagnose beträgt im Median 14 Monate [17]. Symptome wie Schwindel, Thoraxschmerzen, Palpitationen oder Hämoptysen treten im fortgeschrittenen Stadium auf.

Physikalischer Status

Bei der Auskultation des Herzens kann man eine Tachykardie, einen lauten 2. Herzton, ein systolisches Geräusch als Hinweis auf eine Trikuspidalinsuffizienz und gelegentlich ein Diastolikum als Ausdruck einer Pulmonalinsuffizienz feststellen. Akzidentelle systolische Geräusche, die am Rücken oft am lautesten sind, entstehen als Folge von Turbulenzen an den pulmonal-vaskulären Obstruktionen. Weitere Befunde sind Zyanose, gestaute Jugularvenen, Hepatomegalie, Aszites und periphere Ödeme.

Elektrokardiogramm (EKG), Thoraxröntgen und Transthorakale Echokardiographie (TTE)

Durch eine Erhöhung des Drucks in den Pulmonalarterien und Rechtsherzbelastung sind Zeichen im EKG zu sehen, wie ein Rechtstyp, inkompletter oder kompletter Rechtsschenkelblock und T-Wellen-Negativierungen in den Vorderwandableitungen V_1 – V_4 („right ventricular strain pattern“). Ein unauffälliges EKG und ein unauffälliges Thoraxröntgen schließen aber eine CTEPH nicht aus. Auf einem Thoraxröntgen können dilatierte zentrale Pulmonalarterien mit Verlust von Blutgefäßen in der Peripherie sowie eine Vergrößerung des rechten Vorhofs und rechten Ventrikels zu sehen sein. Die transthorakale Echokardiographie ist zum Screening von Patienten mit Verdacht auf Lungenhochdruck im Allgemeinen die am besten geeignete Methode. Rechtsventrikelgröße und -funktion, der systolische pulmonal-arterielle Druck geschätzt aus der trikuspidalen Regurgitationsgeschwindigkeit, die Bewegung der Trikuspidalklappenebene („tricuspid annular plane systolic excursion“,



Abbildung 1: Anterior-posteriore Darstellung einer Pulmonalgefäßangiographie. Die linken beiden Bilder stammen von einer operablen Patientin, die rechten beiden Bilder von einem nicht-operablen Patienten.

Tabelle 2: Therapieoptionen für CTEPH: Pros und Cons. © I. M. Lang

	PEA	Medikamentöse Therapie	BPA
Pros	– Standardtherapie – Reproduzierbare Ergebnisse – Durch Guidelines empfohlen – Potenziell kurativ	– Nicht-invasiv	– Einfach perkutan
Cons	– Invasiv	– Lebenslang – Nur eine Studie – Nicht kurativ – Teuer	– Mehrere Sitzungen – Außerhalb Japans wenig Erfahrung

PEA: pulmonale Endarteriektomie; BPA: Ballonangioplastie der Pulmonalarterien

TAPSE), die exzentrische Abflachung des interventrikulären Septums, das sich „paradox“ in der Systolie nach links bewegt, sind die am häufigsten verwendeten Messgrößen.

Rechtsherzkatheter und Pulmonalarterien-angiographie

Zur Feststellung der Diagnose CTEPH ist der Rechtsherzkatheter unumgänglich. Die invasive hämodynamische Messung dient einerseits zur Erhebung des mittleren pulmonalarteriellen Drucks, des mittleren Drucks im rechten Vorhof, des pulmonalarteriellen Verschlussdrucks und des Herzindex. Außerdem dient der Rechtsherzkatheter zum Anschluss von Shunt-Vitien oder Linksherzkrankungen. Im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung kann eine Linksherzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie und Messung des linksventrikulär enddiastolischen Drucks erfolgen. Die Durchführung einer Pulmonalarterienangiographie in zwei Ebenen lässt die Diagnose mit hoher Wahrscheinlichkeit stellen, und lässt erkennen, ob eine chirurgische Therapie (pulmonale Endarteriektomie, PEA) technisch machbar ist (Abb. 1). Moderne Injektionsverfahren und digitale Subtraktion machen die Pulmonalarterienangiographie auch bei sehr kranken Patienten zu einer sicheren, kontrastmittelarmen Untersuchungsmethode.

Ventilations-/Perfusionsscan der Lunge

Diese Untersuchung dient der Unterscheidung zwischen den nicht-thromboembolischen PH-Formen und der CTEPH.

Die Sensitivität dieser Untersuchung für die Detektion von CTEPH beträgt 96–97 %, die Spezifität 90–95 %.

Computertomographie

Obwohl moderne Dual-source-Geräte eine Pulmonalembolie mit großer Sensitivität und Spezifität erkennen können, erlauben sie keinen sicheren Ausschluss einer CTEPH. Die CT ist aber hilfreich zur Beurteilung des Lungenparenchyms und benachbarter anatomischer Strukturen.

■ Therapieoptionen (Tab. 2)

Bei CTEPH stehen prinzipiell drei spezifische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung:

- 1) die chirurgische Therapie (PEA),
- 2) die medikamentöse Therapie mit Riociguat, einem Stimulator der löslichen intrazellulären Guanylatzyklase und
- 3) die Ballonangioplastie der Pulmonalarterien.

Konventionelle Therapie

Orale Antikoagulation

Kleine thrombotische Läsionen in der Mikrozirkulation des Lungengefäßsystems werden bei Patienten mit PH beobachtet und stellen das Rationale dar, bei allen PH-Patienten eine orale Antikoagulation zu empfehlen. Eine Evidenz für diese Therapie konnte nur in unkontrollierten Studien gewonnen werden. Nach den Guidelines wird ein Ziel-INR-Wert von 1,5–2,0 empfohlen. Da CTEPH als thromboembolische Lungenhoch-

drucksform gilt, ist die Antikoagulation mit einem INR-Ziel von 2,0–3,0 vorgesehen. Die Rolle moderner gezielter oraler Antikoagulantien ist unklar, da pharmakokinetische Interaktionen mit zugelassenen PH-Medikamenten noch geprüft werden müssen. Trotz besserer Patientencompliance mit NOAKs, wahrscheinlich stabileren Plasmaspiegeln der Substanzen mit geringerem Blutungsrisiko, sind das breitere Wirkungsspektrum von Vitamin-K-Antagonisten mit kollateraler Hemmung der Kontaktaktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems und die Notwendigkeit von Gerinnungskontrollen für Patienten mit CTEPH derzeit vorzuziehen.

Diuretika

Symptome wie periphere Ödeme und Aszites treten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auf und sind Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz. Der Einsatz von kaliumsparenden Diuretika mit aldosteronantagonisierender Wirkung wird bevorzugt.

Sauerstoff

Es gilt die allgemeine Empfehlung, bei Patienten mit PH eine anhaltende arterielle Sauerstoffsättigung über 90 % anzustreben.

Digitalis und Dobutamin

Positiv inotrope Substanzen, wie Digitalis, werden Patienten mit atrialen Arrhythmien gegeben. Dies basiert nicht auf wissenschaftlichen Erkenntnissen, sondern auf klinischer Erfahrung (Evidenzlevel C). Die intravenöse Verabreichung von Dobutamin in fortgeschrittenen Stadien dekompensierter Rechtsherzinsuffizienz ist in vielen Expertenzentren eine Routinemaßnahme bei schwerer dekompensierter Rechtsherzinsuffizienz.

Spezifische Therapie

Marktzugelassene spezifische Therapien für Lungenhochdruck sind Prostazyklin und Prostazyklinanaloga, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERAs), Phosphodiesterase-Hemmer und Stimulatoren der löslichen Guanylat-Zyklase (sGC Stimulatoren). Während der ERA Bosentan in einer großen randomisierten Studie getestet wurde, die aber nicht zur Zulassung führte, und sGC-Stimulatoren aufgrund einer positiven randomisierten Studie für nicht-operable und persistierende/wieder aufgetretene CTEPH nach PEA zugelassen wurde, sind die anderen Substanzen bisher nicht systematisch in der Indikation CTEPH getestet worden.

Synthetisches Prostazyklin und Prostazyklinanaloga

Prostazyklin wird in Endothelzellen synthetisiert und ist ein potenter Vasodilatator. Die verminderte Expression von Prostazyklin-Synthetase in Pulmonalarterien von Patienten mit PAH legt den klinischen Einsatz von Prostazyklinen nahe. Die Nebenwirkungen dieser Substanzklasse wie Blutdruckabfall, Kopfschmerzen, Flush, Diarrhoe, Kieferschmerzen, Gelenkschmerzen usw. sind therapielimitierend. Prostanoiden sind zur Behandlung von Patienten in den WHO-Funktionsklassen (II), III und IV indiziert. Ein erhöhter Dosisbedarf im Lauf der Zeit gilt als Charakteristikum dieser Substanzklasse.

Epoprostenol (Flolan®)

Wird intravenös über zentralvenöse Zugänge verabreicht und ist dadurch für CTEPH-Patienten, für die intravenöse Katheter ein Risikofaktor ist (Tab. 1), nicht anzuwenden.

Treprostinil sodium (Remodulin®)

Ist ein trizyklisches Benzidinanalogon von Epoprostenol und kann sowohl subkutan, inhalativ als auch intravenös verabreicht werden. Treprostinil führte in randomisierten, klinischen Studien zu einer verbesserten Leistungsfähigkeit und Hämodynamik. Neben den oben erwähnten klassentypischen Nebenwirkungen bestehen bei subkutaner Applikation Schmerzen an der Injektionsstelle, welche eine Fortführung der Therapie unmöglich machen können. Derzeit wird subkutanes Treprostinil im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie zur Therapie der CTEPH erprobt (CTREPH Studie, Clinicaltrials.org Identifier: NCT01416636).

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERAs)

Die Wirkung von Endothelin-1 wird über zwei ET-Rezeptoren, ET-A und ET-B, vermittelt, die an Endothelzellen, glatten Muskelzellen und auch Fibroblasten exprimiert werden. Die Bindung von ET-1 an ET-A-Rezeptor vermittelt Vasokonstriktion und Proliferation. Die Aktivierung der ET-B-Rezeptoren fördert zusätzlich die ET-1-Clearance und führt zur Freisetzung von vasodilatativen und antiproliferativen Faktoren (z. B. Stickoxid, Prostazyklin). Eine randomisierte Studie an 156 Patienten mit nicht-operabler CTEPH führte zwar zu einer signifikanten Reduktion des Lungengefäßwiderstands, aber zu einer Änderung des Sechs-Minuten-Gehtests um nur 2 m, und wurde daher in der Indikation nicht zugelassen (BENEFIT-Studie).

Stimulatoren der löslichen Guanylat-Zyklase (sGC Stimulatoren)

Riociguat ist ein oraler Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (sGC). Wenn Stickstoffmonoxid (NO) über die Häm-Domäne an sGC bindet, oder auch in Abwesenheit von NO, katalysiert das Enzym die Synthese des Signalmoleküls „zyklisches Guanosinmonophosphat“ (cGMP). cGMP wiederum spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung zellulärer Funktionen wie Gefäßspannung, Zellvermehrung, Fibrose und Entzündung. In zwei Phase-III-Studien bei Patienten mit PAH und bei Patienten mit nicht-operabler oder nach der Operation fortbestehender CTEPH konnte eine signifikante und nachhaltige Verbesserung sowohl im Sechs-Minuten-Gehtest als auch bei der funktionellen Klassifizierung nach WHO nachgewiesen werden. Riociguat zeigte auch in der Langzeitanwendung ein gutes Wirkungs- und Sicherheitsprofil. Riociguat ist seit dem 10.04.2014 in Österreich für nicht-operable und persistierende/wieder aufgetretene CTEPH nach PEA zugelassen, und wird nach einem vorgegebenen Schema über Wochen zu einer Zieldosis von $3 \times 2,5$ mg/Tag auftitriert.

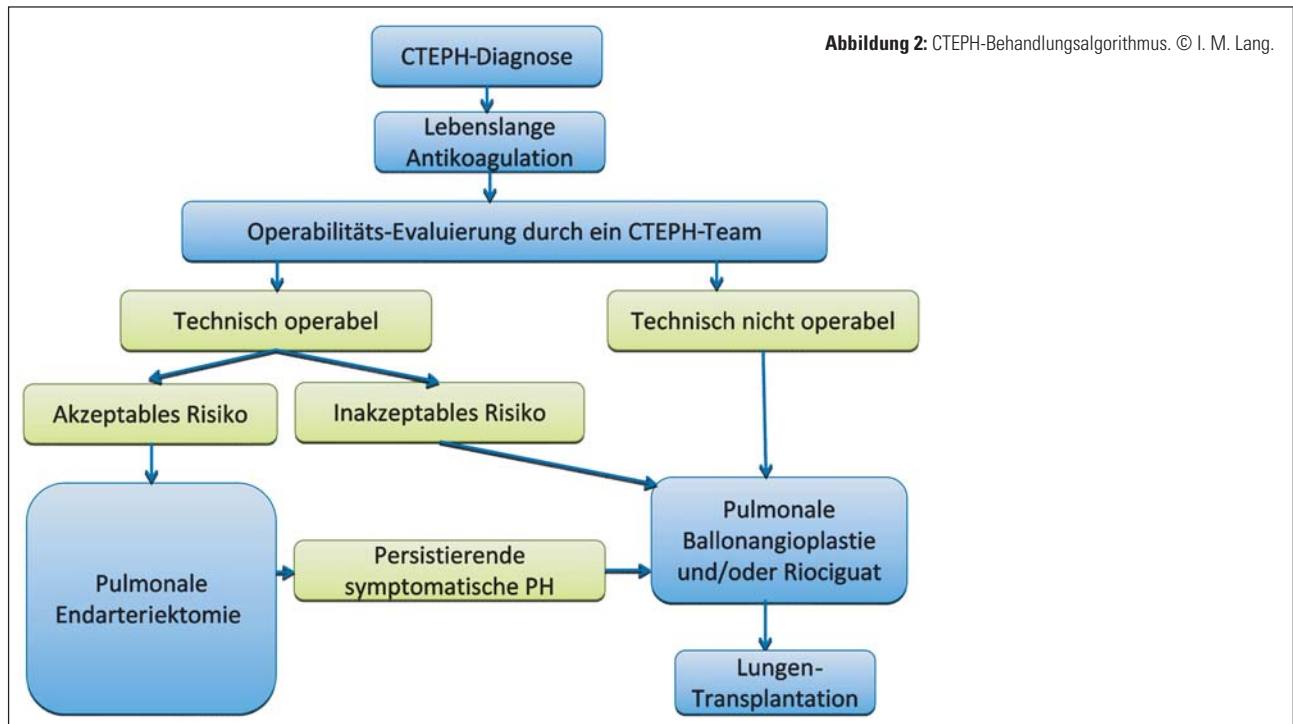
Interventionelle Therapien

Pulmonale Enderarteriektomie (PEA)

Die chirurgische Therapie hat einen hohen Stellenwert in der Behandlung der CTEPH. Sie gilt als der Therapie-Goldstandard, mit einer 30-Tages-Mortalität in europäischen Zentren von 4,7 % [36]. PEA wird in tiefer Hypothermie mit seitengetrenten Perioden von totalem Kreislaufarrest als mediale Enderarteriektomie durchgeführt. Die Therapie steht in Europa in Wien, Mainz, Paris, Homburg, Papworth und Pavia zur Verfügung.

Ballonangioplastie der Pulmonalarterien (BPA)

Feinstein und Landberg publizierten 2001 eine Fallserie von 18 Patienten mit nicht-operabler CTEPH, die sie einer Bal-



lonangioplastie nach dem Vorbild der koronaren Ballonangioplastie unterzogen hatten. Obwohl sie einen signifikanten Abfall des pulmonal-arteriellen Druckes erreichten, erlitten elf Patienten ein Reperfusionsödem, wobei drei Patienten nach der Prozedur intubiert und beatmet werden mussten [37]. Rezent haben japanische Interventionisten diese Technik verfeinert, indem sie sich auf der Basis von intravaskulärem Ultraschall und/oder optischer Kohärenztomographie (OCT) an ein Ballon-/Gefäßverhältnis von < 1 hielten und vorsichtig die Anzahl der intervenierten Segmente auf ein bis zwei pro Sitzung limitierten [38–40]. Mit dieser Vorgangsweise werden im Durchschnitt 4,8 Sitzungen pro Patient benötigt, um deutliche Verbesserungen der pulmonalen Hämodynamik und körperlichen Belastbarkeit zu erreichen, wobei die Ergebnisse von Langzeituntersuchungen allerdings noch ausstehen.

Die Verwendung eines prädiktiven Scoring-Index (PEPSI) hat in manchen Zentren die Inzidenz des Reperfusionsödems auf etwa 2 % reduziert [41]. BPA wird in Europa noch wenig angewendet [42], findet aber rasch zunehmendes Interesse, da ca. ein Drittel der europäischen CTEPH-Population als nicht operabel eingestuft wird. Während vor allem Patienten mit internistischer Komorbidität ein Target für BPA darstellen, ist ein Vergleich der Machbarkeit technisch komplexer Anatomien zwischen PEA und BPA ausständig. BPA muss derzeit als experimentelle Therapie gelten. Ihre Einführung sollte im Rahmen weltweiter Register erfolgen.

■ Zusammenfassung

CTEPH ist eine Sonderform von Lungenhochdruck. Obwohl die thromboembolische Ätiologie heute aus großen Datenbanken ablesbar ist, bleibt es ein Rätsel, wie CTEPH aus akuter Pulmonalembolie hervorgeht. Als Folge der komplexen Diagnostik und Differentialdiagnostik ist wahrscheinlich, dass

CTEPH auch in Österreich unterdiagnostiziert ist. CTEPH stellt die einzige prinzipiell heilbare Lungenhochdrucksform dar, da nach PEA normale Druckverhältnisse im kleinen Kreislauf wiederherstellbar sind. Ein Expertenteam mit einem erfahrenen PEA-Chirurgen bewertet, ob ein Patient operabel ist oder einer anderen Therapie zugeführt werden soll (Abb. 2).

Da neben der Erkrankung der großen Lungengefäße auch die kleinen Widerstandsgefäße der Lunge verändert sind, ergibt sich ein Angriffspunkt für Vasodilatoren. Seit 2014 ist Riociguat in der Indikation nicht-operable und persistierende/wieder aufgetretene CTEPH nach PEA in Österreich zugelassen. Seit 2014 wird am Wiener Allgemeinen Krankenhaus/Medizinische Universitätsklinik Wien die Ballonangioplastie der Pulmonalarterien als therapeutische Alternative für nicht-operable Patienten mit CTEPH angeboten.

■ Relevanz für die Praxis

Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertension (CTEPH) stellt eine eigene Subgruppe von Lungenhochdruck dar, die sich in Pathophysiologie, Patientencharakteristika und Behandlung von den anderen Lungenhochdrucksformen unterscheidet.

■ Interessenkonflikt

In den vergangenen zwei Jahren erhielt I. M. Lang von folgenden Firmen Fortbildungsunterstützung bzw. Honorare für Forschungstätigkeit oder Vorträge: Actelion, Bayer-Schering, AstraZeneca, Servier, Cordis, Medtronic, GSK, Novartis, Pfizer, Biosensors Europe SA, Daiichi-Sankyo, MSD, Crosstec, AOP Orphan, United Therapeutics. R. Sadushi-Kolici und C. Gerges melden keinen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2014; 130: 508–18.
2. Klok FA, van der Hulle T, den Exter PL, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides S. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Rev* 2014; 28: 221–6.
3. Tapson VF, Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 564–7.
4. UK National Pulmonary Hypertension Audit, 2013. <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB13318/nati-pulm-hype-audi-2013-rep.pdf> (Link zuletzt gesehen: 8.6.2015)
5. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–64.
6. Klok FA, Tesche C, Rappold L, Dellas C, Hasenfuss G, et al. External validation of a simple non-invasive algorithm to rule out chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2015; 135: 796–801.
7. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006; 130: 172–5.
8. Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 253–62.
9. Dentali F, Donadini M, Gianni M, Bertolini A, Squizzato A, et al. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thromb Res* 2009; 124: 256–8.
10. Marti D, Gomez V, Escobar C, Wagner C, Zamarro C, et al. [Incidence of symptomatic and asymptomatic chronic thromboembolic pulmonary hypertension]. *Arch Bronchopneumol* 2010; 46: 628–33.
11. Poli D, Grifoni E, Antonucci E, Arcangeli C, Prisco D, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 30: 294–9.
12. Surie S, Gibson NS, Gerdes VE, Bouma BJ, van Eck-Smit BL, et al. Active search for chronic thromboembolic pulmonary hypertension does not appear indicated after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010; 125: e202–5.
13. Korkmaz A, Ozlu T, Ozsu S, Kazaz Z, Bulbul Y. Long-term outcomes in acute pulmonary thromboembolism: the incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and associated risk factors. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012; 18: 281–8.
14. Guerin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014; 112: 598–605.
15. Eggermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. *Eur Respir J* 2000; 15: 440–8.
16. Peacock A, Simonneau G, Rubin LJ. Controversies, uncertainties and future research on the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 608–14.
17. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973–81.
18. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2014; 35: 3033–73.
19. Wynants M, Vengethasamy L, Ronisz A, Meyns B, Delcroix M, Quarc R. NF-kappaB Pathways is involved in CRP-induced effects on pulmonary arterial endothelial cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013; 12: L934–42.
20. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Schemper M, Kyrle PA, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2005; 3: 512–6.
21. Bonderman D, Jakowitsch J, Redwan B, Bergmeister H, Renner MK, et al. Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 678–84.
22. Zabini D, Nagaraj C, Stacher E, Lang IM, Nierlich P, et al. Angiostatic factors in the pulmonary endarterectomy material from chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients cause endothelial dysfunction. *PLoS one* 2012; 7: e43793.
23. Alias S, Redwan B, Panzenboeck A, Winter MP, Schubert U, et al. Defective angiogenesis delays thrombus resolution: a potential pathogenetic mechanism underlying chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 810–9.
24. Frey MK, Alias S, Winter MP, Redwan B, Stuber G, et al. Splenectomy is modifying the vascular remodeling of thrombosis. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000772.
25. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Auger WR, Fedullo PF, Woods VL, Jr. Fibrin derived from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension is resistant to lysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1270–5.
26. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Kim NH, Noskova KJ, et al. Abnormally sialylated fibrinogen gamma-chains in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Res* 2007; 119: 257–9.
27. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Magana MM, Liang NC, et al. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood* 2009; 114: 1929–36.
28. Jais X, Ios V, Jardim C, Sitbon O, Parent F, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005; 60: 1031–4.
29. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Dunkler D, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2007; 115: 2153–8.
30. Wynants M, Quarc R, Ronisz A, Alfaro-Moreno E, Van Raemdonck D, et al. Effects of C-reactive protein on human pulmonary vascular cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2012; 40: 886–94.
31. Kimura H, Okada O, Tanabe N, Tanaka Y, Terai M, et al. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 and pulmonary vascular resistance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 319–24.
32. Langer F, Schramm R, Bauer M, Tscholl D, Kunihara T, Schafers HJ. Cytokine response to pulmonary thromboendarterectomy. *Chest* 2004; 126: 135–41.
33. Zabini D, Heinemann A, Foris V, Nagaraj C, Nierlich P, et al. Comprehensive analysis of inflammatory markers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J* 2014; 44: 951–62.
34. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, Weltermann A, Adlbrecht C, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2003; 90: 372–6.
35. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers HJ, Jansa P, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 325–31.
36. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 702–10.
37. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 103: 10–3.
38. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 756–62.
39. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012; 76: 485–8.
40. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 748–55.
41. Inami T, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, et al. 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. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 725–36.
42. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O, Andersen R. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2013; 99: 1415–20.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)