

**Sequentielle Behandlung mit Riociguat und pulmonaler Ballonangioplastie bei
Patienten mit inoperabler chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie**

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

**vorgelegt von Adameit, Miriam Sin Dorothea
aus Duisburg**

Gießen 2021

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

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

Gutachter: Herr Prof. Dr. med. Schäfer

Tag der Disputation: 17.12.2021

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	<i>Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH).....</i>	<i>1</i>
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Risikofaktoren und Pathogenese	2
1.1.3	Klinik und Schweregrade	3
1.1.4	Diagnostik.....	4
1.1.5	Therapie der CTEPH	8
1.1.6	Pulmonale Endarteriektomie	10
1.1.7	Gezielte medikamentöse Therapie	11
1.1.8	Pulmonale Ballonangioplastie	14
1.2	<i>Fragestellung.....</i>	<i>16</i>
2.	Material und Methoden.....	17
2.1	<i>Auswahl der Patienten.....</i>	<i>17</i>
2.2	<i>Aufklärung der Patienten</i>	<i>18</i>
2.3	<i>Klinisches Vorgehen.....</i>	<i>18</i>
2.4	<i>Pulmonale Ballonangioplastie – Praktisches Vorgehen</i>	<i>20</i>
2.5	<i>Komplikationsmanagement</i>	<i>21</i>
2.6	<i>Statistische Analyse</i>	<i>22</i>
3.	Ergebnisse.....	23
3.1	<i>Baseline-Charakteristika.....</i>	<i>23</i>
3.2	<i>Effekte der gezielten medikamentösen Therapie</i>	<i>24</i>
3.3	<i>Effekte der pulmonalen Ballonangioplastie</i>	<i>26</i>
3.4	<i>Ansprechen auf die kombinierte Behandlung mit gezielter Medikation und pulmonaler Ballonangioplastie im Vergleich zur Baseline</i>	<i>27</i>
3.5	<i>Komplikationen der medikamentösen Therapie</i>	<i>30</i>
3.6	<i>Komplikationen der pulmonalen Ballonangioplastie</i>	<i>31</i>
4.	Diskussion.....	32
4.1	<i>Effekte der gezielten medikamentösen Therapie mit Riociguat.....</i>	<i>32</i>
4.2	<i>Effekte der interventionellen Therapie mit pulmonaler Ballonangioplastie....</i>	<i>34</i>
4.3	<i>Effekte der sequentiellen Therapie mit Riociguat und pulmonaler Ballonangioplastie</i>	<i>35</i>
4.4	<i>Einschränkungen unserer Studie.....</i>	<i>36</i>
4.5	<i>Schlussfolgerung.....</i>	<i>36</i>
4.6	<i>Ausblick.....</i>	<i>37</i>
5	Zusammenfassung.....	38
6.	Summary.....	39

7	Abkürzungsverzeichnis	40
8	Abbildungsverzeichnis	42
9	Tabellenverzeichnis	44
10	Literaturverzeichnis	45
11	Anhang.....	50
11.1	<i>Exemplarisches Protokoll der CTEPH Konferenz</i>	<i>50</i>
11.2	<i>Aufklärungsbogen.....</i>	<i>53</i>
12	Publikationsverzeichnis.....	57
13	Ehrenwörtliche Erklärung	58

1 Einleitung

Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) gehört zur Gruppe 4 der Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (PH) nach Nizza [1]. Sie entsteht auf dem Boden einer akuten oder rezidivierender Lungenembolien. Letztere bleiben nicht selten unbemerkt. Bei einem Großteil der Patienten findet man jedoch eine akute Lungenembolie in der medizinischen Vorgeschichte: die 2011 publizierte Registerdaten zeigten dies bei 74,8% der Betroffenen [2]. Bei den Patienten kommt es nachfolgend zu einer unzureichenden Thrombolyse. Die residuellen Thromben werden im Verlauf fibrotisch umgebaut. Es kommt zur Narbenbildung in den Pulmonalarterien und durch die Strombahnobstruktion zur Druck- und Widerstandserhöhung in den Gefäßen und konsekutiv zur Belastung des rechten Herzens.

In der Literatur findet man unterschiedliche Angaben zur Inzidenz der Erkrankung. Das Risiko nach einer überlebten akuten Lungenembolie eine CTEPH zu entwickeln, wird zwischen 0,5% und 4,8% angegeben [3]–[8]. Die Inzidenz der CTEPH betrug im Jahr 2014 vier pro 1 Million Erwachsener [9].

Therapie der Wahl ist die pulmonale Endarteriektomie (PEA), wobei diese Operation bei etwa 2/3 der Patienten in Frage kommt. Inoperable Patienten werden einerseits gezielt medikamentös behandelt, andererseits kann eine interventionelle Behandlung, die pulmonale Ballonangioplastie (BPA), in Frage kommen.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit den inoperablen Patienten, die interventionell behandelt werden können und orientiert sich dabei an den ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2015 [1] und den Aktualisierungen und Empfehlungen des 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension [10], [11] sowie der Kölner Konsensus Empfehlung 2016 [12] und deren Aktualisierung von 2018 [13].

1.1 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

1.1.1 Definition

Die CTEPH ist durch einen im Rechtsherzkatheter gemessenen mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) von ≥ 25 mmHg mit einem pulmonalarteriellen Verschlussdruck (PAWP) von ≤ 15 mmHg definiert. Darüber hinaus muss in der Ventilations-/Perfusionsszintigraphie mindestens ein großer, bzw. zwei subsegmentale Perfusionsdefekte bei erhaltener Ventilation oder pulmonalarterielle Läsionen in der Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder der selektiven

Pulmonalisangiographie nachweisbar sein. Die Befunderhebung darf dabei erst nach einer mindestens dreimonatigen Phase von effektiver Antikoagulation erfolgen.

Im Rahmen des 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension wurde eine Herabsetzung des Grenzwertes für den pulmonalarteriellen Mitteldruck von 25 mmHg auf >20 mmHg diskutiert [10]. Bisher wurde bei Patienten, deren Rechtsherzkatheter in Ruhe einen mPAP von <25 mmHg zeigte, eine chronisch thromboembolische Erkrankung (CTED) diagnostiziert. Diese Patientengruppe würde somit nun zum Teil in die Gruppe der CTEPH Patienten fallen.

Das kürzlich erschienene ERS Statement on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension [14] diskutiert, dass die bisherige Nomenklatur einer CTED unspezifisch ist, da nicht ersichtlich sei, dass es sich um eine Erkrankung der Pulmonalarterien handelt. Stattdessen wird als Überbegriff für alle Patienten chronisch thromboembolische pulmonale Erkrankung (CTEPD) vorgeschlagen, mit der zusätzlichen Information mit/ohne PH. Patienten mit CTEPD mit PH bleibt der Begriff CTEPH vorbehalten.

Da die vorgeschlagenen Änderungen bislang nicht Bestandteil gültiger Leitlinien sind, wurde in dieser Arbeit die zuvor erwähnte Definition (mPAP \geq 25 mmHg) zugrunde gelegt.

1.1.2 Risikofaktoren und Pathogenese

Auch wenn der genaue Mechanismus zur Entwicklung einer CTEPH nach akuter Lungenembolie noch nicht vollständig verstanden ist, sind mittlerweile einige Faktoren bekannt, die eine Entstehung der Erkrankung begünstigen können. Das Risiko steigt nach erfolgter Splenektomie, bestehender chronisch entzündlicher Erkrankung (z. B. Osteomyelitis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen), venös einliegendem Kathetersystem (z. B. Herzschrittmacher, Portkatheter) oder thrombogenen Faktoren wie einer malignen Erkrankung oder die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva [15], [16]. Des Weiteren wurde bei den Patienten häufiger eine Erhöhung der Antiphospholipid-Antikörper und Lupus Antikoagulanz sowie Faktor VIII Erhöhungen nachgewiesen [17], [18].

Die Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks führt zur Hypertrophie und nachfolgenden Dilatation des rechten Herzens, welche zunächst zur Rechtsherzinsuffizienz und langfristig zum Tod durch Rechtsherzversagen führen kann. Darüber hinaus kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einem Remodelling der peripheren Widerstandsgefäße der Lunge (sekundäre Mikrovaskulopathie), was die PH weiter aggraviert [19]–[23]. Die Entstehung des fibrotischen Umbaus wird durch

Störungen der Angiogenese [24], [25], Inflammation [15] und Infektion [26] begünstigt. Auch fand man Unterschiede in der molekularen Struktur des Fibrinogens in den im Rahmen einer PEA gewonnenen Endarteriektomiepräparaten [27].

1.1.3 Klinik und Schweregrade

Die klinischen Symptome sind vor allem im Anfangsstadium unspezifisch oder können im Frühstadium gänzlich fehlen. Im Vordergrund steht die Dyspnoe unter Belastung. Oft berichten die Patienten von einer schleichenden Verschlechterung ihrer Beschwerden. Aber auch thorakale Beschwerden oder Fatigue sind häufig [2]. Weitere häufige Symptome sind Tachykardie, Schwindel, Zyanose sowie Synkopen. Letztere treten bei fortgeschrittener Erkrankung auf und werden als prognostisch ungünstig angesehen. Sie können auf eine akut lebensbedrohliche Situation hinweisen.

Nach tiefer Beinvenenthrombose (TVT) entwickeln 50% der Patienten ein postthrombotisches Syndrom [28]. Es kommt zu Ödembildung und Spannungsschmerzen, bis hin zu trophischen Störungen der Haut und Ulcerationen.

Bei fortgeschrittener Erkrankung kommt es aufgrund der Rechtsherzinsuffizienz vermehrt zu peripheren Ödemen, welche symptomatisch mit Kompressionsstrümpfen und Diuretika behandelt werden. Durch die Einschränkung der Hämodynamik kommt es im Verlauf häufig zu einer chronischen Nierenfunktionsstörung.

Die chronische Hypoxämie kann durch die eingeschränkte Belastbarkeit des Patienten lange unentdeckt bleiben, bis eine Langzeit-Sauerstofftherapie (LTOT) begonnen wird. Aufgrund der unspezifischen Symptomatik vergehen durchschnittlich 14 Monate von Beginn der Beschwerden bis zur Diagnosestellung in einem spezialisierten Zentrum für CTEPH [2]. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer gründlichen Anamneseerhebung mit eingehender körperlicher Untersuchung und weiterführender Diagnostik im Verdachtsfall.

Anhand der klinischen Ausprägung der Einschränkung der Belastbarkeit erfolgt die Einteilung in Schweregrade nach WHO Funktionsklassen (WHO FC) I – IV [1], [29], [30]:

Klasse I: Asymptomatische PH

Klasse II: Beschwerdefreiheit in Ruhe

Dyspnoe, Schwäche und Leistungsminderung bei stärkerer körperlicher Belastung

Klasse III: Beschwerdefreiheit in Ruhe
Dyspnoe, Schwäche und Leistungsminderung bereits bei leichter körperlicher Belastung

Klasse IV: Dyspnoe bereits in Ruhe, Synkopen
Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz

1.1.4 Diagnostik

Ergänzend zur klinischen Einschätzung erfolgt die weitere Basisdiagnostik mittels Elektrokardiogramm (EKG), welches eine Rechtsherzhypertrophie zeigen kann, gefolgt von einer Röntgen-Thorax-Untersuchung mit gegebenenfalls Zeichen zentral dilatierter Pulmonalarterien und peripherer Rarefizierung der Gefäße, sowie einer Lungenfunktionstestung mit Blutgasanalyse (BGA). Durch die Lungenfunktionstestung ist es möglich, strukturelle Grunderkrankungen auszuschließen. Bei Patienten mit CTEPH findet sich meist eine herabgesetzte Diffusionskapazität und eine Hypoxämie mit teils ausgeprägter Hypokapnie in der BGA [31].

Die transthorakale Echokardiographie (TTE) kann helfen, den pulmonalarteriellen Druck abzuschätzen und strukturelle Veränderungen des Herzens zu erkennen (Zeichen der Rechtsherzbelastung, Dilatation der rechtsseitigen Herzhöhlen, Klappenvitien wie eine Trikuspidalklappeninsuffizienz). Bei Patienten mit unauffälligem Echobefund, aber passender Klinik und Anamnese, soll ergänzend eine Belastungsuntersuchung (z. B. Spiroergometrie) durchgeführt werden [32]. Hier kann eine verminderte Sauerstoffaufnahme imponieren und somit einen weiteren Hinweis auf eine CTEPH geben.

Erhärtet sich der Verdacht auf eine CTEPH wird eine Ventilations-/Perfusionszintigraphie durchgeführt. Eine normale Perfusion schließt das Vorliegen einer CTEPH mit hoher Wahrscheinlichkeit aus.

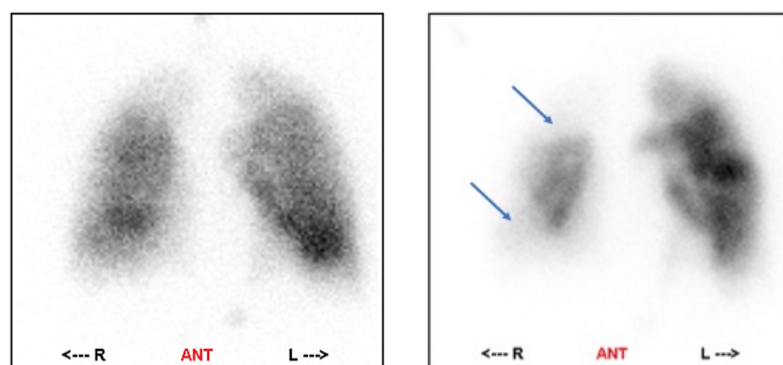


Abbildung 1: Ventilations-/Perfusionszintigraphie mit homogener Ventilation (linkes Bild) und nur noch zentraler Perfusion der rechten Lunge (rechtes Bild, Ausfälle Pfeilmarkierung), Höttner "CTEPH Diagnosis and Treatment" Thesis Master Scientific Illustration, June 2016

Bei Nachweis von Perfusionsdefekten und normaler Ventilation wird ergänzend eine CT des Thorax mit Kontrastmittel durchgeführt. Eine sogenannte Mosaikperfusion im Lungenfenster ist typisch für die Erkrankung.



Abbildung 2: Mosaikperfusion in der CT-Angiographie eines CTEPH Patienten (hyperperfundierte Bereiche beispielhaft mit Pfeil markiert), Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim

Bei bestehendem Mismatchbefund (erhaltene Ventilation bei inhomogener Perfusion) in der Ventilations-/Perfusionsszintigraphie soll der Patient einem Expertenzentrum für CTEPH vorgestellt werden.

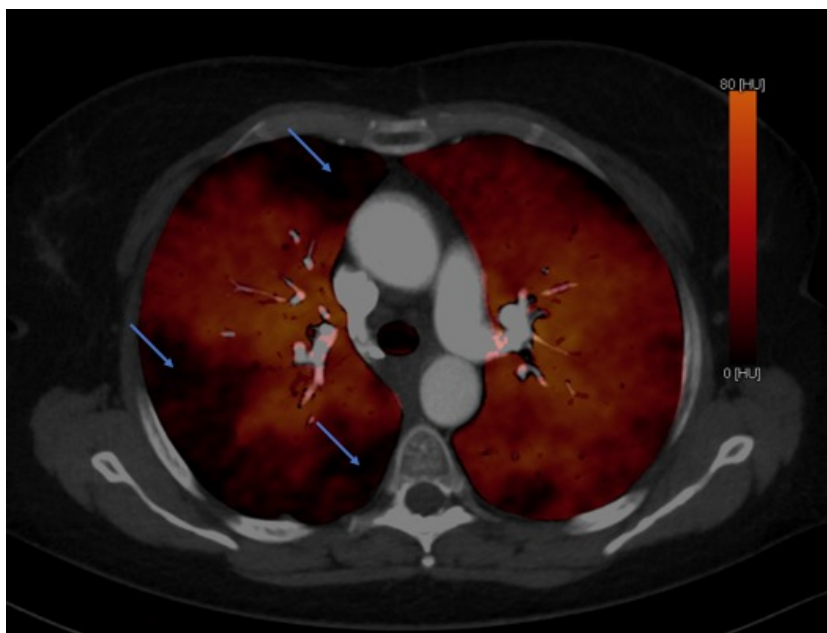


Abbildung 3: Perfusionsausfälle im Dual-Energy-CT (beispielhaft mit Pfeil markiert), Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim

Weiterführend stehen invasive Untersuchungen wie der Rechtsherzkatheter zur Verfügung. Durch Messung des pulmonalarteriellen Drucks kann eine PH ausgeschlossen oder bestätigt werden. Des Weiteren wird der PAWP gemessen. Dieser spiegelt die Druckverhältnisse im linken Vorhof wieder. Findet sich hier ein erhöhter Wert (≥ 15 mmHg) steht eine postkapilläre Ursache wie eine Linksherzinsuffizienz als Grund der PH im Vordergrund. Eine weiterführende kardiologische Abklärung wäre die Folge. Wichtig ist hierbei, dass bei CTEPH aufgrund der endoluminalen Veränderungen häufig der PAWP falsch hoch gemessen wird. Besteht der Verdacht auf eine CTEPH weiter, kann mittels Messung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks (LVEDP) eine postkapilläre Komponente der PH ausgeschlossen werden.

Bei Patienten mit Verdacht auf eine CTEPH wird darüber hinaus eine selektive Pulmonalisangiographie ([Abbildung 4](#)) durchgeführt. Gemäß den Leitlinien soll diese Untersuchung in einem Expertenzentrum für CTEPH durchgeführt werden [1].



Abbildung 4: Selektive Pulmonalisangiographie der rechten Pulmonalarterie in 90° - Projektion mit Ausfall der Perfusion im Unterlappen, Hochwaldkrankenhaus, Bad Nauheim

[Abbildung 5](#) zeigt den empfohlenen Diagnosealgorithmus entsprechend der aktualisierten Kölner Konsensus Empfehlung von 2018 [13].

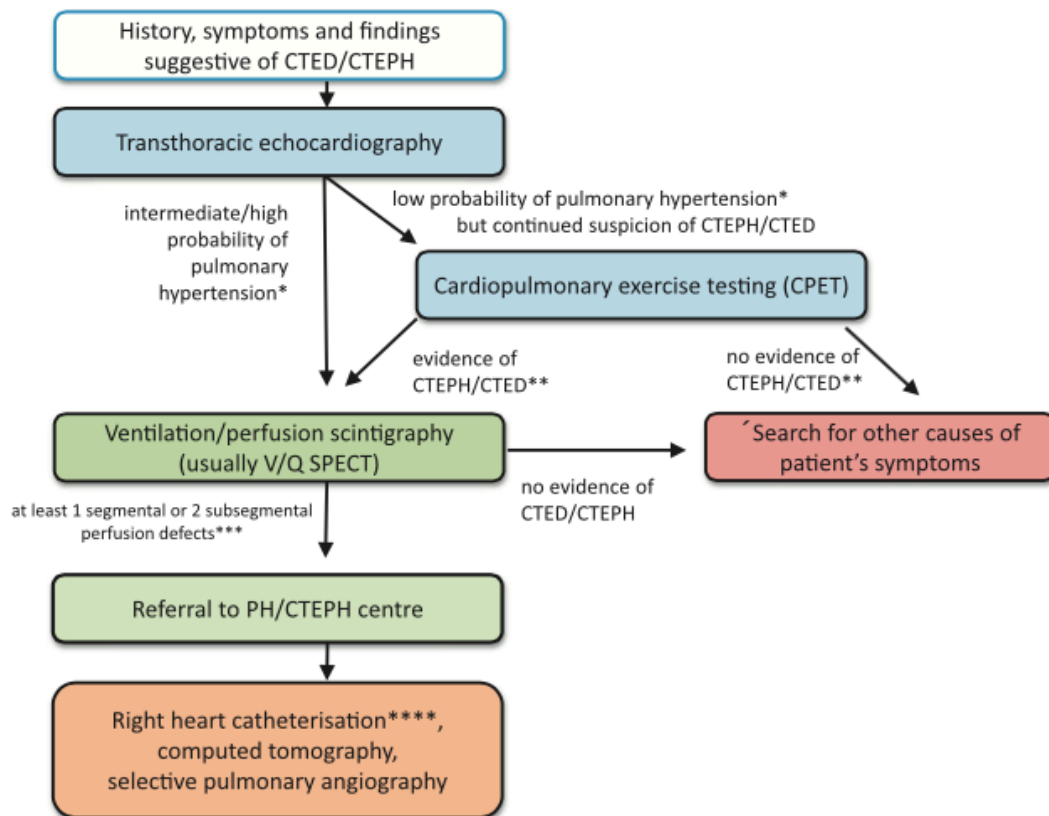


Abbildung 5: Diagnostikalgorithmus entsprechend der aktualisierten Kölner Konsensus Empfehlung von 2018 [13]

Für die primäre Einschätzung und zur Verlaufskontrolle von Patienten mit pulmonaler Hypertonie stehen unterschiedliche Parameter zur Verfügung: die WHO FC und die 6 Minuten Gehstrecke (6MWD) sind aussagekräftige Parameter für die Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit, welche sich in der Risikobewertung der 1-Jahres-Mortalität in der europäischen Leitlinie für Patienten mit pulmonalerarterieller Hypertonie (PAH) Patienten wiederfinden (Abbildung 6) [1]. Quality of Life (QoL) Fragebögen, wie z. B. der CAMPHOR Fragebogen, sind validierte Instrumente zur Einschätzung der Lebensqualität eines PH Patienten [33]. Daneben werden die Echokardiographie, die Spiroergometrie und die Blutgasanalyse zur nicht-invasiven Beurteilung eingesetzt [34]–[41]. Ergänzend kommen Serum-Biomarker zum Einsatz: das N-terminale pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) wurde als wertvolle Ergänzung für das langfristige Monitoring dieser Patienten herausgearbeitet [42]. Daneben können das high-sensitivity cardiac troponin T, Galectin-3 sowie Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) bestimmt werden [43], [44]. Außerdem kann auch die kardiale MRT genutzt werden [45]. Daneben finden sich mehrere prognoserelevante Parameter in der invasiven Hämodynamikmessung.

Determinants of prognosis (estimated 1-year mortality)	Low risk <5%	Intermediate risk 5-10%	High risk >10%
Clinical signs of right heart failure	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope	Repeated syncope
WHO functional class	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165-440 m	<165 m
Cardiopulmonary exercise testing	Peak VO ₂ >15 ml/min/kg (>65% pred.) VE/VO ₂ slope <36	Peak VO ₂ 11-15 ml/min/kg (35-65% pred.) VE/VO ₂ slope 36-44.9	Peak VO ₂ <11 ml/min/kg (<35% pred.) VE/VO ₂ slope >45
NT-proBNP plasma levels	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50-300 ng/l NT-proBNP 300-1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Imaging (echocardiography, CMR imaging)	RA area <18 cm ² No pericardial effusion	RA area 18-26 cm ² No or minimal pericardial effusion	RA area >26 cm ² Pericardial effusion
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI >2,5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8-14 mmHg CI 2.0-2.4 l/min/m ² SvO ₂ 60-65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 l/min/m ² SvO ₂ <60%

Abbildung 6: Risikobewertung bei PAH, ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2015 [1]

1.1.5 Therapie der CTEPH

Grundlegend gelten für PH-Patienten folgende Allgemeinmaßnahmen [1]: die Betroffenen sollen Sport in Maßen betreiben (keine Tätigkeiten an und über die Belastungsgrenze), bei bestehendem Leidensdruck kann unter Umständen eine psychologische Betreuung unterstützend angeboten werden. Bei Situationen, die die Lungenperfusion und -ventilation sowie die Rechtsherzbelastung verstärken können, ist Vorsicht geboten. Hierzu zählen beispielsweise Vollnarkosen, Aufenthalte in großer Höhe oder auch Schwangerschaften.

Mit Hilfe medikamentöser Therapieansätze soll die Rechtsherzbelastung herabgesetzt, die Herzfunktion unterstützt und der pulmonalarterielle Druck vermindert werden.

Allgemein unterstützend werden Diuretika eingesetzt. Zur Verhinderung einer weiteren Verlegung der Lungenstrombahn müssen Patienten mit CTEPH stets therapeutisch antikoaguliert werden. Zum Einsatz kommen vor allem Vitamin K Antagonisten, aber auch „neue“ oder „nicht Vitamin K abhängige orale Antikoagulantien“, die sog. NOAKs (Synonym gebraucht: DOAK, direkte orale Antikoagulantien). Letztere wurden für diese Indikation nicht speziell untersucht. Im Mai 2019 erschien ein „Rote Hand Brief“ der Hersteller dieser Antikoagulantien, in der deren Anwendung bei Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom nicht mehr empfohlen wurde, da eine vergleichende Studie zwischen Rivaroxaban und Warfarin aufgrund erhöhter thromboembolischer Ereignisse in der Rivaroxaban Gruppe abgebrochen werden musste [46]. Betroffene Patienten sollen mit einem Vitamin K Antagonisten antikoaguliert werden.

Wie eingangs erwähnt, stehen für Patienten mit CTEPH mittlerweile drei spezifische Therapiemöglichkeiten zur Verfügung: Goldstandard ist dabei die PEA bei operabler CTEPH. Hierbei werden Vernarbungen und residuelles Thrombenmaterial der Pulmonalarterien aus den Gefäßen ausgeschält und somit okkludierte und stenosierte Gefäße wiedereröffnet. Der Eingriff ist höchst komplex und wird nur an wenigen Zentren weltweit durchgeführt. Bei entsprechender Erfahrung liegt die Mortalität bei etwa 2%. Die PEA ist die einzig potentiell kurative Therapie, da sie zu einer vollständigen Desobliteration der Lungenstrombahn und damit zu einer Wiederherstellung der pulmonalen Perfusion führt.

Jedoch liegt bei rund 1/3 der betroffenen Patienten eine inoperable Form der CTEPH vor [2]. Noch vor wenigen Jahren waren die Therapiemöglichkeiten für diese Patientengruppe begrenzt. Seit 2014 steht mit Riociguat eine zugelassene gezielte medikamentöse Therapie zur Verfügung. 2020 wurde Treprostinil ebenfalls für die Behandlung der inoperablen CTEPH Patienten zugelassen [47]. Des Weiteren ist mit der BPA ein vielversprechendes, interventionelles Verfahren für inoperable CTEPH Patienten verfügbar. [Abbildung 7](#) zeigt den Therapiealgorithmus entsprechend der Empfehlungen des 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension 2018 [11].

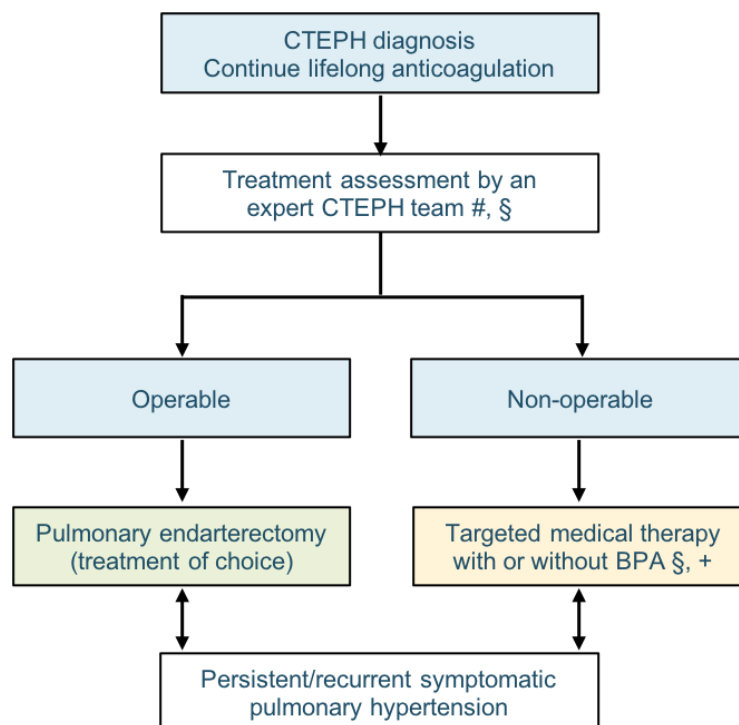


Abbildung 7: Therapiealgorithmus entsprechend den Empfehlungen des 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension 2018; #: multidisciplinary: PEA surgeon, PH expert, BPA interventionist and radiologist; §: treatment assessment may differ depending on the level of expertise; +: BPA without medical therapy can be considered in selected cases [11]

1.1.6 Pulmonale Endarteriektomie

Ziel der PEA ist eine vollständige Desobliteration der pulmonalen Strombahn. Dabei werden die Veränderungen in den Gefäßen im Rahmen eines etwa 6-8 stündigen operativen Eingriffs chirurgisch entfernt.

Hierfür wird unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine der Patient abgekühlt. In mehreren Phasen eines Kreislaufstillstands in tiefer Hypothermie (18 °C) erfolgt die Endarteriektomie beider Pulmonalarterien [48]. Die Operation bietet einen kurativen Ansatz, da hierbei das obstruierende Material vollständig aus den Gefäßen entfernt werden kann [49]. [Abbildung 8](#) zeigt das Vorgehen schematisch.

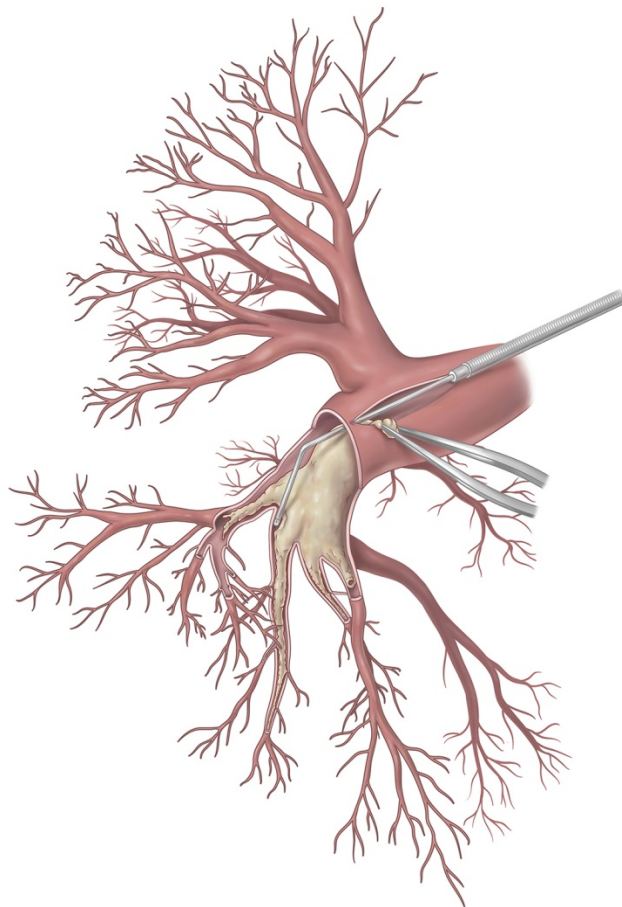


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Endarteriektomie der rechten Pulmonalarterie, Höttner "CTEPH Diagnosis and Treatment" Thesis Master Scientific Illustration, June 2016

Zeitlebens muss eine konsequente Blutgerinnungshemmung erfolgen. Sechs bis zwölf Monate nach der Operation sollte eine invasive Verlaufskontrolle mittels Rechtsherzkatheter durchgeführt werden [12].

Ob ein Patient für die Operation geeignet ist, wird hauptsächlich anhand der Lage der Veränderungen in den Lungenarterien und der Hämodynamik entschieden, aber auch

das Alter des Patienten und die Komorbiditäten haben Einfluss auf die Therapieempfehlung.

Studien zeigen durchweg sehr gute Langzeitergebnisse bei einer inzwischen geringen intrahospitalen Mortalität von <5% [50]. Die Mortalität wird dabei maßgeblich von der Erfahrung des behandelnden Zentrums beeinflusst und beträgt in kleineren Zentren (<10 PEAs/Jahr) 7,4%, teils sogar über 10% [51]. Die Auswertung des internationalen CTEPH Registers zeigte ein Langzeitüberleben nach drei Jahren von 89%. Dem steht ein Langzeitüberleben von 70% bei nicht operierten Patienten gegenüber [52]. Die Belastbarkeit der Patienten verbesserte sich nach einem Jahr von WHO FC III-IV auf I-II [51]. Und auch im Rechtsherzkatheter zeigte sich eine dementsprechende Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik [51], [53].

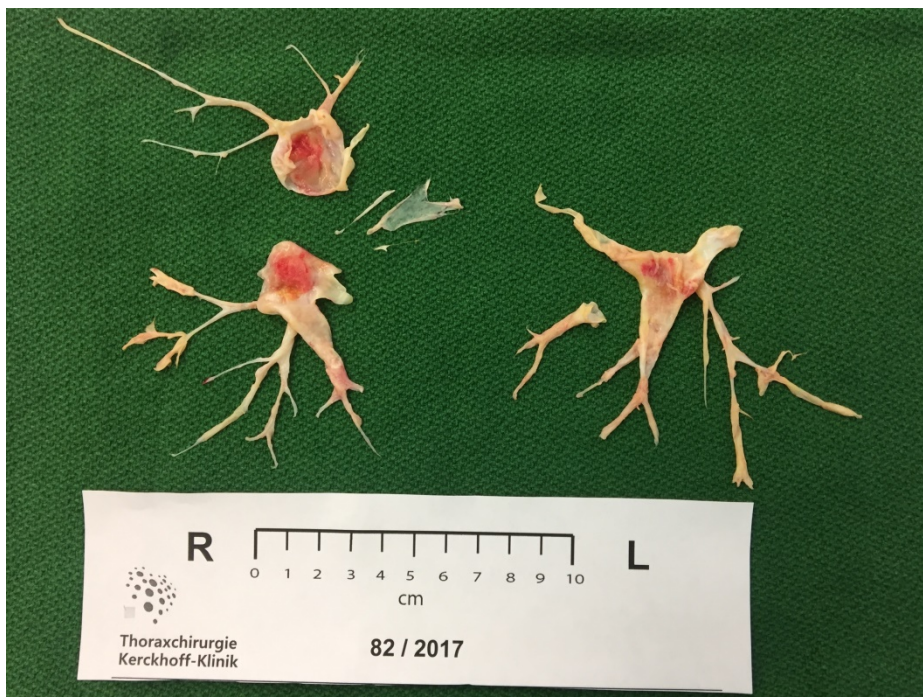


Abbildung 9: Enderarteriektomiepräparat, Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim

1.1.7 Gezielte medikamentöse Therapie

Einige Medikamente, die für die Behandlung der PAH zugelassen sind, wurden auch bei CTEPH Patienten getestet.

Bosentan, ein Endothelin-Rezeptor-Antagonist, zeigte eine signifikante Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik. Dies spiegelte sich allerdings nicht in einer verbesserten Belastbarkeit der Patienten wider [54]. Macitentan, ein Endothelin-Rezeptor-Antagonist der neuen Generation, konnte ebenfalls eine Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik, aber auch eine Besserung der körperlichen Belastbarkeit

der Patienten zeigen [55]. Bislang ist Macitentan allerdings nicht für die Behandlung von Patienten mit inoperabler CTEPH zugelassen.

Die Anwendung von Sildenafil, einem Inhibitor der Phosphodiesterase-5 (PDE5), zeigte ebenfalls eine Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik, aber wiederum keinen signifikanten Unterschied der körperlichen Belastbarkeit beider Patientengruppen [56].

Riociguat ist ein Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (sGC) und bewirkt über den Stickstoffmonoxid-sGC-cGMP-Signalweg eine Vasodilatation. Es steigert die Sensibilität der sGC für Stickstoffmonoxid (NO) und deren Aktivität unabhängig vom NO und führt so zu einer gesteigerten cGMP Produktion. cGMP aktiviert als second messenger die Proteinkinase G und führt über Aktivierung von Kalium- und Inhibierung von Calciumkanälen schließlich zur Vasodilatation [57].

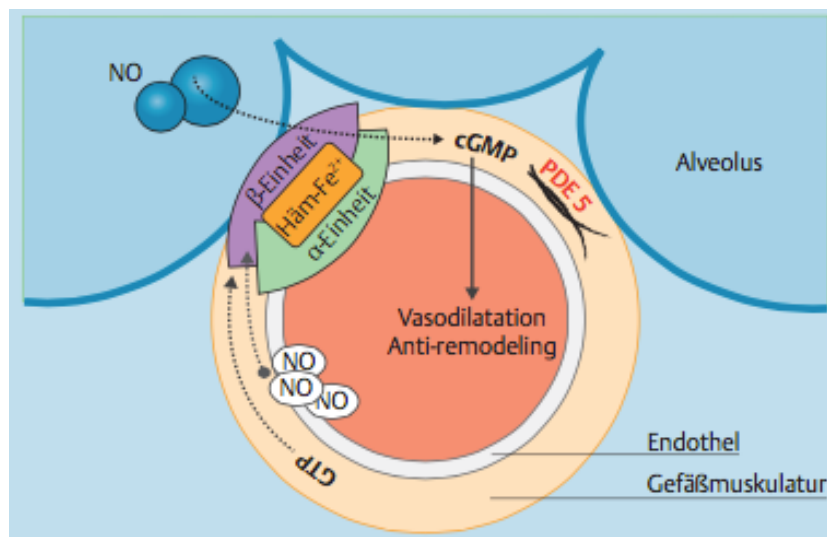


Abbildung 10: Stickstoffmonoxid-sGC-cGMP-Signalweg, Leuchte et al., „Riociguat: Stimulation der löslichen Guanylatzyklase“ [57]

Bei Patienten mit PAH kommt es zu einer verminderten Verfügbarkeit von endogenem NO. Des Weiteren kommt es zu einer verminderten NO Synthese insbesondere bei CTEPH Patienten. Auch oxidativer Stress hemmt die endogene NO Produktion. Man vermutet außerdem, dass bei Patienten mit PAH eine erhöhte Aktivität der PDE5 und somit ein gesteigerter Abbau von cGMP vorliegt [57].

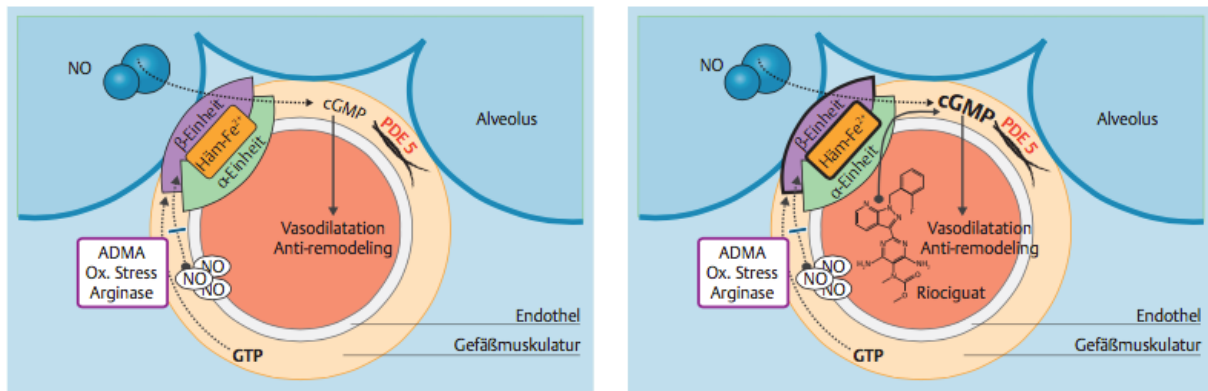


Abbildung 11 & 12: Pathologische Veränderungen bei PH (links); therapeutische Beeinflussung des NO-sGC-cGMP Signalweges durch Riociguat (rechts), Leuchte et al., „Riociguat: Stimulation der löslichen Guanylatzyklase“ [57]

Riociguat war bis 2020 das einzig zugelassene Medikament für Patienten mit inoperabler CTEPH, bzw. Patienten mit residueller/rezidivierender PH nach erfolgter PEA. Die 2013 veröffentlichten Ergebnisse der CHEST-1 Studie konnten zeigen, dass Riociguat nicht nur die pulmonale Hämodynamik, sondern auch die körperliche Belastbarkeit der Patienten verbesserte [58]. Nach 16 Wochen zeigte sich eine durchschnittlich um 46 m verbesserte Gehstrecke im 6MWD verglichen mit der Placebogruppe. Weiterführend wurden alle Patienten der Studie in die CHEST-2 Studie übernommen [59]. Die Patienten der Placebogruppe wurden in einer 8-wöchigen open label Phase auf das Medikament eingestellt. Ziel war nun die Patienten über einen verlängerten Einnahmezeitraum bezüglich Sicherheit und Effektivität zu begleiten. Eine erste Verlaufskontrolle wurde nach zwölf Wochen, eine zweite nach einem Jahr durchgeführt. Hier zeigte sich eine weitere Verbesserung der Belastbarkeit der Patienten. Die Patienten der ehemaligen Placebogruppe erreichten nicht das gleiche klinische Niveau wie die Patienten, die von Anfang an mit Riociguat behandelt wurden. Dies unterstreicht den positiven Effekt der medikamentösen Therapie und betont die Wichtigkeit des frühzeitigen Behandlungsbeginns. Am Studienende lagen Daten eines zweijährigen Beobachtungszeitraums vor. Das Gesamtüberleben lag bei 93%. Es zeigte sich, dass die 6MWD und das NT-proBNP gute prognostische Marker sind [60].

Die häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen waren Schwindel, Dyspepsie und Hypotension. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie Synkopen oder Hämoptysen traten im Rahmen der CHEST-1 Studie in 2% der Patienten auf [58].

Seit 2020 ist außerdem Treprostinil, ein Prostazyklinanalogon, für die Behandlung von inoperablen CTEPH Patienten zugelassen. Das Medikament konnte in einem 24-

wöchigen Beobachtungszeitraum eine signifikante Verbesserung der 6MWD erreichen [47].

1.1.8 Pulmonale Ballonangioplastie

Seit einigen Jahren steht den Patienten mit inoperabler CTEPH mit der BPA ein interventioneller Therapieansatz zur Verfügung. Hierbei wird mit Hilfe eines Ballonkatheters das bestehende Narbengewebe aufgedehnt und an die Gefäßwand gedrückt.

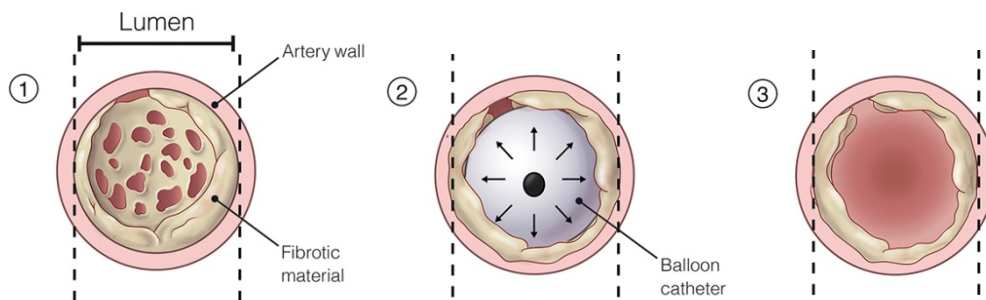


Abbildung 13: Pulmonale Ballonangioplastie bei inoperabler CTEPH, Hötten "CTEPH Diagnosis and Treatment" Thesis Master Scientific Illustration, June 2016

Seine erste Erwähnung fand das Verfahren 1988 [61], wo erstmals eine Verbesserung des mPAP gezeigt werden konnte. 2001 wurde dann eine erste Serie von 18 Patienten aus den USA veröffentlicht [34]. Erste Erfahrungen aus Deutschland wurden 2003 publiziert [62]. Alle Arbeiten zeigten Verbesserungen der pulmonalen Hämodynamik und der Belastbarkeit der Patienten. Doch aufgrund hoher Komplikations- und Sterblichkeitsraten wurde dieses Verfahren zunächst nicht weiterverfolgt.

In Japan wurde die BPA weiter verfeinert und etabliert. Durch Anpassung der Vorgehensweise konnte eine Senkung des periprozeduralen Risikos für Blutungen, Reperfusionsoedem und auch der Mortalität erreicht werden. Die Patienten wurden zur Senkung des pulmonalarteriellen Drucks meistens medikamentös vorbehandelt und die Interventionen auf mehrere Sitzungen aufgeteilt [35]–[37]. Die Kurzzeitergebnisse zeigten signifikante Senkungen des mPAP bis zu 50% und des pulmonalvaskulären Widerstands (PVR) über 50% [35]–[37].

Eine 2013 publizierte Arbeit aus Oslo zeigte ebenfalls Verbesserungen des mPAP und PVR [38]. Allerdings fielen diese nicht ganz so deutlich aus wie bei den japanischen Arbeitsgruppen.

2019 erschien eine weitere Arbeit, die nicht nur den positiven Effekt der Interventionen auf die pulmonale Hämodynamik, sondern auch die systemische Hämodynamik zeigen konnte. Trotz der Kontrastmittel Exposition von durchschnittlich 691 ± 24 ml über die

Gesamtheit der pro Patient erfolgten Interventionen, verbesserte sich die Nierenfunktion der Behandelten am ehesten durch die verbesserten Perfusionsverhältnisse und die verbesserte Oxygenierung [63].



Vor BPA:
Komplettverschluss des Segments
4 rechts

BPA: „kissing ballon“

Nach BPA:
Wiederhergestellte Perfusion
des gesamten Segmentes

Abbildung 14: Pulmonale Ballonangioplastie, Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim

Bezüglich des Therapie-Monitorings der CTEPH Patienten, konnten ergänzend zum invasiven Vorgehen, weitere Parameter herausgearbeitet werden. Ein fallendes NT-proBNP korrelierte mit einer Verbesserung der gemessenen Parameter (mPAP, PVR, WHO FC) von 51 inoperablen CTEPH Patienten, die mittels BPA behandelt wurden [42]. Dies unterstreicht nochmals die Bedeutung dieses Laborparameters, was auch im Rahmen der CHEST Studien gezeigt wurde [58]–[60].

Des Weiteren konnte das hochsensitive kardiale Troponin T als Verlaufsmarker für eine nachlassende Schädigung des Myokards herausgearbeitet werden. Die gemessenen Werte, nach durchschnittlich fünf erfolgten BPA Interventionen in der Verlaufskontrolle nach sechs Monaten, zeigten eine signifikante Senkung dieses Parameters im Vergleich zur Baseline zu Beginn der Interventionen ($p < 0,001$) [43].

Valide Langzeitdaten stehen derzeit noch nicht zur Verfügung. Die 4-Jahres-Daten zweier japanischer Zentren konnten die Ergebnisse aus kürzeren Betrachtungszeiträumen der jeweiligen Kohorte jedoch reproduzieren [64], [65].

Während die meisten Publikationen Erfahrungen aus einzelnen Zentren widerspiegeln, konnten Olsson et al. in einer multizentrischen Analyse signifikante Verbesserungen in pulmonaler Hämodynamik und körperlicher Belastbarkeit nach BPA in Deutschland nachweisen [39].

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse ist der Empfehlungsgrad in den aktuellen Leitlinien aufgrund der insgesamt eingeschränkten Evidenz noch gering [1], [12], [13].

1.2 Fragestellung

Ungefähr ein Drittel aller Patienten, die an einer CTEPH leiden, können nicht chirurgisch mittels PEA behandelt werden. Dies ist zumeist durch eine zu periphere Lokalisation der pulmonalarteriellen Veränderungen begründet [2].

In den aktuellen Leitlinien und Empfehlungen der Fachgesellschaften wird für diese Patienten ein multimodales Konzept, bestehend aus gezielter medikamentöser Therapie und ggf. zusätzlicher BPA, vorgeschlagen. Allerdings gibt es für diese Sequenz derzeit keine Evidenz.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, die Effekte der gezielten medikamentösen Therapie mit Riociguat und der zusätzlichen interventionellen Behandlung auf eine Patientengruppe mit inoperabler CTEPH zu ermitteln und dabei zu prüfen, ob die BPA einen zusätzlichen Nutzen zur medikamentösen Therapie hat.

2. Material und Methoden

2.1 Auswahl der Patienten

Die Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim ist ein nationales und internationales Referenzzentrum für die Behandlung der CTEPH mit über 150 durchgeführten PEA-Operationen und über 200 BPA-Interventionen im Jahr. Alle Patienten werden auf Grundlage einer umfangreichen Bewertung von Bildmaterial, funktioneller Diagnostik und Komorbiditäten im Rahmen einer multidisziplinären CTEPH-Konferenz gemäß den aktuellen Leitlinien vorgestellt, um das Therapiekonzept festzulegen. Das Ergebnis der Konferenz wird in einem Protokoll in der Patientenakte hinterlegt. Ein exemplarisches Dokument ist im Anhang dieser Arbeit hinterlegt.

Patienten, die aufgrund ihres Läsionsmusters als inoperabel eingestuft und zwischen März 2014 und Juli 2017 für eine BPA vorgesehen waren, wurden in diese prospektive Kohortenstudie eingeschlossen. Voraussetzung war ein mPAP von mindestens 25 mmHg, eine symptomatische Erkrankung mit einer WHO FC von mindestens II sowie Läsionen in der selektiven Pulmonalisangiographie. Darüber hinaus wurden nur Patienten ohne bereits bestehende gezielte medikamentöse Therapie eingeschlossen. Entsprechend der Leitlinienempfehlung und auch dem hausinternen Standard wurde eine Behandlung mit Riociguat vor Beginn der Interventionen eingeleitet. Dabei erfolgte die Intervention frühestens nach drei Monaten medikamentöser Behandlung. [Abbildung 15](#) zeigt den Auswahlprozess der im o. g. Zeitraum für eine BPA geplanten Patienten für den Einschluss in diese Studie.

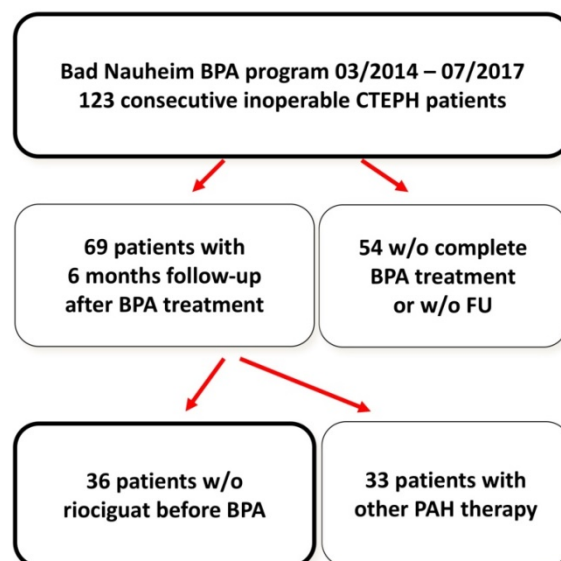


Abbildung 15: Auswahl der Patienten des BPA Programms der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, Wiedenroth et al., "Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension" [66]

Alle Patienten wurden ausführlich darüber aufgeklärt, dass es sich bei der BPA um ein in dieser Form noch junges interventionelles Verfahren handelt, für das aufgrund der noch überschaubaren Datenlage ohne valide Langzeitdaten bzw. kontrollierte Studien nur ein geringer Empfehlungsgrad besteht. Des Weiteren wurden potentielle Risiken besprochen. Zudem gaben die Patienten ihr schriftliches Einverständnis, an der vorliegenden Studie teilzunehmen. Die Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen stimmte der Durchführung dieser Studie zu (Aktenzeichen 43/14 vom 31.07.2014).

Einzelne Patienten des Kollektivs wurden im Rahmen weiterer Studien der Kerckhoff-Klinik veröffentlicht [42], [43], [45], [63], [67].

2.2 Aufklärung der Patienten

Alle Patienten wurden im Rahmen eines ausführlichen ärztlichen Aufklärungsgesprächs auf Grundlage eines mehrseitigen Aufklärungsbogens über das geplante interventionelle Vorgehen aufgeklärt (Dokument im Anhang). Der Aufklärungsbogen enthielt einen einleitenden Teil, der die Patienten nochmals zusammenfassend über ihre Erkrankung informierte, eine ausführliche Beschreibung des geplanten Vorgehens, eine detaillierte Auflistung der möglichen Risiken und Komplikationen, der erforderlichen Nachbehandlung sowie die Einverständniserklärung. Nach Zustimmung zur BPA, mit entsprechender Unterschrift des Patienten und des aufklärenden Arztes, wurde dem Patienten eine Kopie dieses Bogens ausgehändigt und das Original zu den Akten der Patienten gegeben. Eine schriftliche Einverständniserklärung erfolgte vor jeder BPA.

2.3 Klinisches Vorgehen

Alle Patienten wurden nach festen Standards vor, während und nach der BPA behandelt. Die Auswertung enthielt die WHO FC, die 6MWD, laborchemisch bestimmtes Kreatinin (mit Berechnung der glomerulären Filtrationsrate) und NT-proBNP, sowie einen Rechtsherzkatheter, um den Druck im rechten Vorhof und die pulmonalarteriellen Drücke zu bestimmen, PAWP, Herzzeitvolumen (CO), Herzindex (CI) sowie den PVR.

Die gezielte medikamentöse Therapie mit Riociguat wurde durch die zuweisenden PH-Zentren eingeleitet. Begonnen wird üblicherweise mit einer Dosierung von 3 x 1 mg/d [57], [58]. Die Kontrolle der Patienten erfolgte in einem zweiwöchigen Rhythmus. Lag

der gemessene systolische Blutdruck >95 mmHg, konnte die Dosis pro Gabe um 0,5 mg erhöht werden. Bei einem systolischen Blutdruck zwischen 90 und 94 mmHg wurde die aktuelle Dosierung beibehalten. Bei asymptomatischer Hypotonie mit Werten < 90 mmHg erfolgte eine Reduktion der Dosis. Lag allerdings eine symptomatische Hypotonie vor, wurde die Gabe pausiert und ein erneuter Therapieversuch in reduzierter Dosierung (Beginn mit 3 x 0,5 mg) vorgenommen.

Wie eingangs bereits ausgeführt, wurde die gezielte Medikation für mindestens drei Monate eingenommen, bevor die Aufnahme zur ersten BPA erfolgte. Im Rahmen des stationären Aufenthalts erfolgten bei der Aufnahme der Patienten standardmäßig das Schreiben eines EKGs, die Abnahme eines Aufnahmelabors (kleines Blutbild, Nierenfunktion, TSH, NT-proBNP, CRP, Bestimmung der Blutgruppe und Bereitstellung von zwei Blutkonserven) sowie die klinische Untersuchung mit Erheben der WHO FC. Vor der ersten geplanten Intervention wurde zusätzlich die 6MWD erhoben und ein Rechtsherzkatheter durchgeführt.

Die orale Antikoagulation wurde für die Zeit des stationären Aufenthalts auf niedermolekulares Heparin umgestellt (2x tgl. gewichts- und nierenfunktionsadaptiert) und am Morgen der Intervention pausiert.

Bei Überfunktion der Schilddrüse wurde mit einer medikamentösen thyreostatischen Therapie mit Natrium-Perchlorat begonnen, welche für insgesamt zwei Wochen durchgeführt werden sollte. Des Weiteren wurde eine ambulante Kontrolle der Schilddrüsenparameter nach 2-4 Wochen empfohlen.

Bei bekannter Kontrastmittelallergie erfolgte vor Beginn der BPA die intravenöse Gabe eines sogenannten „Kontrastmittel Schemas“. Dies enthielt 150 mg Kortison, 2 mg Clemastin und 50 mg Ranitidin.

Die BPA wurde stufenweise durchgeführt. Im Rahmen der jeweiligen Intervention wurde eine limitierte Anzahl an Gefäßen/Segmenten behandelt. Postinterventionell erfolgte, dem Behandlungsstandard der Kerckhoff-Klinik folgend, eine 24 stündige Überwachung der Vitalparameter sowie eine nephroprotektive Spülung (Kristalloide Infusion mit Kaliumchlorid, Furosemid und Acetylcystein) mit Laborverlaufskontrolle der Retentionsparameter am Folgetag. Nach komplikationsloser BPA konnte am Entlasstag die Umstellung der Antikoagulation zurück auf die orale Medikation erfolgen.

Die Patienten wurden im Rhythmus von ca. sechs Wochen zur nächsten Behandlung einbestellt.

Nach Abschluss der geplanten Interventionen erfolgte nach sechs Monaten eine Verlaufskontrolle mit erneuter Rechtsherzkatheter Untersuchung und weiterer

Diagnostik, wie vorhergehend bereits beschrieben. Einen Überblick über den Diagnostik- und Therapie-Algorithmus gibt [Abbildung 16](#).

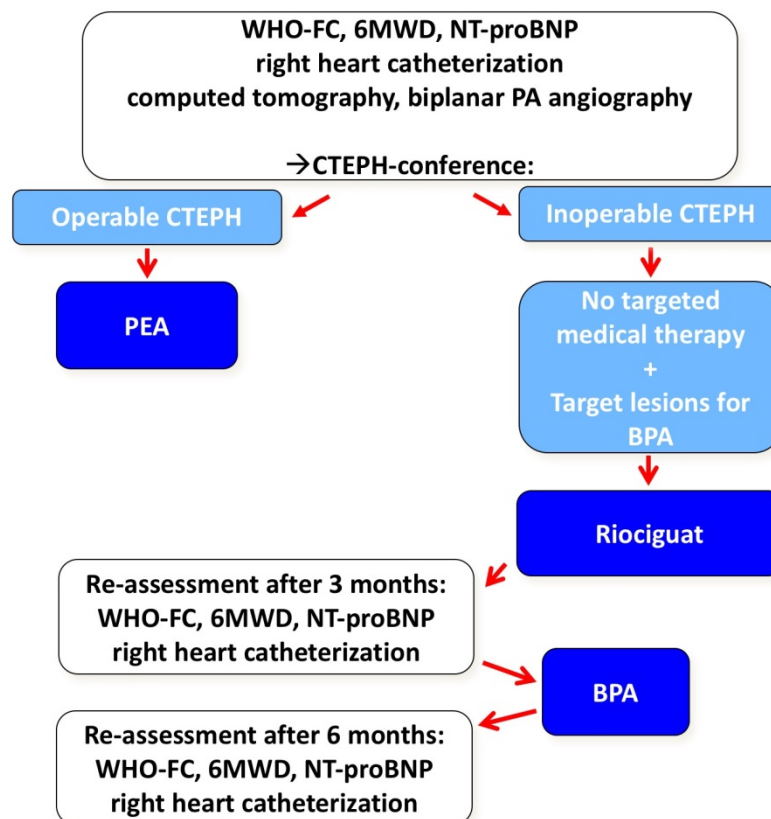


Abbildung 16: Diagnostik- und Therapiealgorithmus, Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, Wiedenroth et al., "Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension" [66]

2.4 Pulmonale Ballonangioplastie – Praktisches Vorgehen

Für die Intervention wurden die Patienten unter kontinuierlicher Ableitung von EKG und peripher gemessener Sauerstoffsättigung auf dem Rücken gelagert. Um den Patienten eine gute Mitarbeit zu ermöglichen, erfolgte lediglich eine leichte Sedierung und eine lokale Anästhesie der Zugangsregion vor der Punktion. Dann erfolgte die Gabe von unfraktioniertem Heparin unter regelmäßiger Überwachung der activated clotting time (ACT). Über einen venösen Zugang (zumeist femoral, seltener jugulär) wurde zunächst eine Schleuse eingebracht. Der Führungsdraht wurde anschließend unter Durchleuchtung bis in die Vena cava superior (VCS) vorgelegt. Die Passage des rechten Ventrikels bis in die Pulmonalarterie erfolgte drahtgeführt und mittels Pigtail-Katheter. Nach Wechsel auf einen Führungskatheter erfolgte die Einlage des Führungsdrahtes und nachfolgend die Vorlage des Drahtes bis in das Zielsegment und superselektive Darstellung unter Kontrastmittelgabe und Durchleuchtung.

Anschließend Passage der Läsion. Einbringen des Ballonkatheters über den Führungsdraht. Durch multiples Aufdehnen des Ballons wurde die Dilatation der betroffenen Segmente durchgeführt. Das Ergebnis wurde abschließend mittels superselektiver Angiographie kontrolliert und dokumentiert. Die Patienten mussten in dieser Phase wiederholt die Luft anhalten, um das Voranbringen des Drahtes zu erleichtern und das Risiko während der Dilatationen zu verringern.

Abschließend Entfernen der Schleuse und des Drahtes. Nach ca. zehn minütiger manueller Kompression der Punktionsstelle erfolgte bei femoralem Zugang die Anlage eines Druckverbands. Dieser wurde am Folgetag wieder entfernt. Zudem wurde eine Bettruhe von 6 Stunden verordnet.

2.5 Komplikationsmanagement

Klinisch relevant sind vor allem Blutungskomplikationen, meist durch Drahtperforation verursacht, und das Reperfusionsödem.

Kam es im Rahmen der Interventionen zu einer Verletzung des Gefäßes mit Auslösen einer Blutung (sichtbares Paravasat in der selektiven Angiographie, Hämoptysen oder Sättigungsabfall), so wurde zunächst eine Ballonblockade des entsprechenden Astes für mehrere Minuten durchgeführt. Anschließend erfolgte eine angiographische Kontrolle. War das Paravasat weiterhin sichtbar, wurde die Intervention beendet und die Blutverdünnung durch Protamin Gabe antagonisiert. Bei weiterhin sichtbarem Paravasat zog man als Ultima Ratio die Coil Applikation in Betracht. Nachfolgend wurden die Patienten im Aufwachraum überwacht und eine Überdruckbeatmungstherapie (CPAP Therapie) am wachen Patienten für zwei Stunden durchgeführt, um Dystelektasen zu vermeiden. Danach erfolgte, bei kardiopulmonal stabilem Patienten, die Verlegung auf die Normalstation. Die Antikoagulation wurde am Interventionstag pausiert und bei Ausbleiben von Hämoptysen am Folgetag in halber Dosierung mit niedermolekularem Heparin weitergeführt. Des Weiteren erfolgte auch auf der Normalstation eine intensive Atemtherapie (intermittierende Überdruckbeatmung) und kardiopulmonale Überwachung. Bei weiterhin stabilem klinischen Zustand des Patienten und Ausbleiben von Hämoptysen unter halb dosierter Antikoagulation wurde diese einen Tag später auf die volle Dosis erhöht. Es folgte eine weitere Überwachung des Patienten von mindestens 24h (inkl. transkutaner O₂-Sättigungsmessung) bis dieser schließlich nach Hause entlassen wurde. Die Antikoagulation wurde für weitere sieben Tage mit niedermolekularem Heparin durchgeführt, bis bei weiterer Symptomfreiheit wieder auf

die orale Medikation umgestellt wurde. Im stationären Verlauf erfolgte eine radiologische Kontrolle mittels CT Angiographie, insbesondere um die Entwicklung eines Pseudoaneurysmas oder eine aktive Blutung auszuschließen.

Postinterventionell ist vor allem bei schwerer CTEPH das Auftreten eines Reperfusionsoödems möglich. Die Symptome reichen vom rein radiologischen Nachweis eines Infiltrats im Bereich des behandelten Gefäßes, ohne klinische Einschränkungen, bis hin zu ausgeprägten Oxygenierungsstörungen und/oder Abhusten von wässrig-schaumigem Sekret. Je nach Schweregrad erfolgte eine intensive Atemtherapie (intermittierende Überdruckbeatmung) auf der Normalstation kombiniert mit forcierter Diurese (i. v. Gabe von Furosemid). In besonders schweren Fällen wurden die Patienten auf die Intensivstation zur intermittierenden CPAP Beatmung (am wachen Patienten) verlegt.

Die Patienten wurden engmaschig überwacht und bis zur deutlich gebesserten Oxygenierung stationär behandelt.

2.6 Statistische Analyse

Zur deskriptiven Darstellung wurden für die metrischen Variablen der Mittelwert und die Standardabweichung bzw. der Median und der Interquartilsabstand (IQR) verwendet, wobei letzteres zum Einsatz kam, wenn die Variable Ausreißer oder Extremwerte enthielt. Die deskriptive Darstellung kategorialer Variablen erfolgt durch Berechnung der absoluten und prozentuellen Häufigkeitsverteilung. Die metrischen Variablen wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung geprüft, wobei resultierte, dass keine Normalverteilung gegeben war. Auf Grund der fehlenden Normalverteilung wurde zum Vergleich der Messungen vor und nach der Behandlung der Wilcoxon-Vorzeichen-Test angewandt. Zum Vergleich von kategorialen Variablen wurde der Chi²-Test angewandt. Alle Tests wurden zum Signifikanzniveau 0,05 durchgeführt, d.h. dass ein Ergebnis als signifikant beurteilt wurde, wenn der zugehörige p-Wert kleiner als 0,05 war.

3. Ergebnisse

3.1 Baseline-Charakteristika

Die Patienten waren im Durchschnitt 62 Jahre alt. Von den 36 Patienten waren 14 (38,9%) weiblich. Der Body Mass Index (BMI) lag im Median bei 24 kg/m² [IQR 23-27]. Bei zehn der Patienten bzw. 27,8% des Kollektivs fand sich eine venöse Thromboembolie in der Vorgeschichte. Vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung dauerte es durchschnittlich 16 Monate [IQR 6-44]. Funktionell zeigten die Patienten vor der gezielten medikamentösen Therapie deutliche Einschränkungen: 19 Patienten (52,8%) wurden der WHO FC III, weitere 17 (47,2%) der WHO FC IV zugeordnet. Die gemessene 6MWD lag im Mittel bei 389 ±108 m. Der Rechtsherzkatheter zeigte einen mPAP von 49 ±12 mmHg bei einem PVR von 956 ±501 dyn*s*cm⁻⁵. Der PAWP lag bei 9 ±4 mmHg und bestätigte somit das Vorliegen einer präkapillären pulmonalen Hypertonie. Das laborchemisch bestimmte NT-proBNP als Marker für die kardiale Belastung lag bei 1137 ng/l [IQR 283-2142]. Bei der Mehrzahl der Patienten erfolgte die orale Antikoagulation mit einem Faktor Xa Antagonisten (83,3%). Nur sechs Patienten nahmen einen Vitamin K Antagonisten ein.

Einen Überblick über die Baseline-Charakteristika geben [Tabellen 1 und 2](#).

	Bestimmung vor Beginn der gezielten medikamentösen Therapie
Anzahl Patienten (n (%))	36 (100)
Alter (Jahre) (median (IQR))	62 (50-71)
Weiblich (n (%))	14 (38,9)
Body mass index (kg/m²) (median (IQR))	24 (23-27)
VTE in Vorgeschichte (n (%))	10 (27,8)
Zeitraum vom Auftreten erster Symptome bis zur CTEPH Diagnose (Monate) (median (IQR))	16 (6-44)
Lungenfunktion	
TLC (%)	97 ± 25
FVC (%)	84 ± 20
FEV₁ (%)	83 ± 22
Antikoagulation	
Vitamin K Antagonist (n (%))	6 (16,7)
Faktor Xa Antagonist (n (%))	30 (83,3)

Tabelle 1: Baseline-Charakteristika der Patienten vor Einleitung der Therapie mit Riociguat (Angabe in Mittelwert ± SD, Median und IQR sowie absoluter und prozentualer Häufigkeit)

	n	Bestimmung vor Beginn der gezielten medikamentösen Therapie
Körperliche Belastbarkeit		
WHO FC (n (%))	36	
I		0 (0)
II		0 (0)
III		19 (52,8)
IV		17 (47,2)
6MWD (m)	26	389 ± 108
Hämodynamik und NT-proBNP		
mPAP (mmHg)	36	49 ± 12
PAWP (mmHg)	36	9 ± 4
CO (l/min)	36	4,3 ± 1,3
CI (l/min/m ²)	36	2,2 ± 0,6
PVR (dyn*s*cm ⁻⁵)	36	956 ± 501
Laborparameter		
NT-proBNP (ng/l) (median (IQR))	31	1137 (283-2142)
Kreatinin (mg/dl)	30	0,94 ± 0,28
eGFR (ml/min)	30	82 ± 25

Tabelle 2: Belastbarkeit, Hämodynamik und Laborwerte vor Einleitung der Therapie mit Riociguat (Angabe in Mittelwert ± SD, Median und IQR sowie absoluter und prozentualer Häufigkeit)

3.2 Effekte der gezielten medikamentösen Therapie

Nach dreimonatiger gezielter medikamentöser Therapie mit Riociguat zeigte sich eine signifikante Besserung der körperlichen Belastbarkeit bei 13 Patienten (36,1%, $p = 0,01$, $n = 36$). Bei insgesamt 23 Patienten (63,9%) zeigte sich keine Änderung der WHO FC. 7 Patienten (19,4%) wurden der WHO FC II zugeordnet, nur noch 11 Patienten (30,6%) zeigten Einschränkungen im Sinne der WHO FC IV. Die klinische Besserung der Patienten spiegelte sich dabei auch in der 6MWD wider, allerdings ohne statistische Signifikanz zu erreichen: + 20 m (um 5% verglichen mit der Baseline, 409 ± 102 m, $p = 0,88$).

Die pulmonale Hämodynamik zeigte wiederum signifikante Verbesserungen: der mPAP verbesserte sich von 49 ± 12 mmHg auf 43 ± 12 mmHg ($p = 0,003$), der PVR verringerte sich von 956 ± 501 dyn*s*cm⁻⁵ auf 517 ± 279 dyn*s*cm⁻⁵ ($p = 0,0001$).

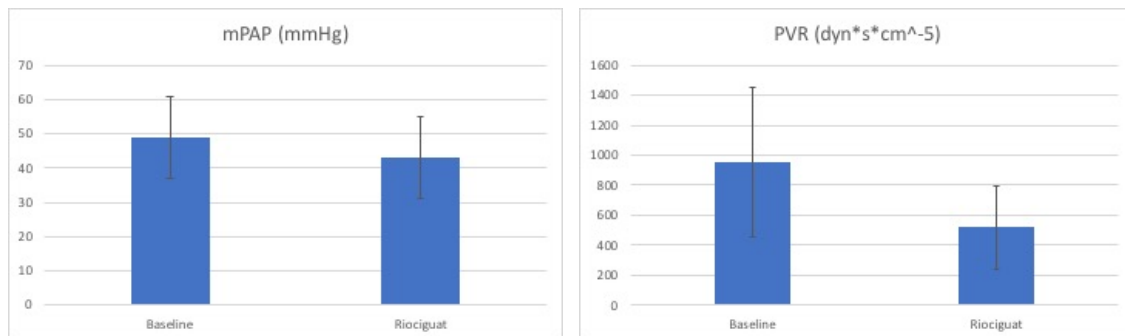


Abbildung 17 & 18: Verbesserung von mPAP und PVR im Vergleich zur Baseline nach gezielter medikamentöser Therapie mit Riociguat (Angabe in Mittelwert ± SD)

Auch das NT-proBNP zeigte einen signifikanten Abfall auf 1010 ng/l [IQR 128-1887], ($p = 0,02$). Die Retentionsparameter zeigten keine signifikante Änderung unter der gezielten Medikation. Tabelle 3 fasst diese Beobachtungen zusammen.

	n	Bestimmung vor Beginn der gezielten medikamentösen Therapie	n	Unter medikamentöser Therapie mit Riociguat
Körperliche Belastbarkeit				
WHO FC (n (%))	36		36	
I		0 (0)		0 (0)
II		0 (0)		7 (19,4)
III		19 (52,8)		18 (50,0)
IV		17 (47,2)		11 (30,6)
6MWD (m)	26	389 ± 108	32	409 ± 102
Hämodynamik				
mPAP (mmHg)	36	49 ± 12	36	43 ± 12
PAWP (mmHg)	36	9 ± 4	36	10 ± 3
CO (l/min)	36	4,3 ± 1,3	36	5,0 ± 1,5
CI (l/min/m ²)	36	2,2 ± 0,6	36	2,6 ± 0,7
PVR (dyn*s*cm ⁻⁵)	36	956 ± 501	36	517 ± 279
Laborparameter				
NT-proBNP (ng/l) (median (IQR))	31	1137 (283-2142)	29	1010 (128-1887)
Kreatinin (mg/dl)	30	0,94 ± 0,28	28	0,98 ± 0,31
eGFR (ml/min)	30	82 ± 25	28	82 ± 28

Tabelle 3: Belastbarkeit, Hämodynamik und Laborwerte vor Einleitung und nach gezielter medikamentöser Therapie mit Riociguat (Angabe in Mittelwert ± SD, Median und IQR sowie absoluter und prozentualer Häufigkeit)

3.3 Effekte der pulmonalen Ballonangioplastie

Insgesamt wurden 195 BPA Interventionen durchgeführt. Pro Patient waren es im Mittel fünf Behandlungen. Es wurden durchschnittlich elf Segmente in allen Interventionen behandelt. Die mediane Dauer von der ersten Intervention bis zur Verlaufskontrolle sechs Monate nach Abschluss der Interventionen betrug 14 Monate. Die Verlaufskontrolle erfolgte nach klinikinternem Standard (Abbildung 16). Ein Großteil der Patienten berichtete von einer deutlichen Verbesserung ihrer Belastbarkeit. Dies spiegelte sich in der erfassten WHO FC wider. 18 Patienten (50%) gaben eine nun uneingeschränkte Belastbarkeit entsprechend der WHO FC I an. Weitere 16 Patienten (44,4%) wurden der WHO FC II zugeordnet. Nur noch zwei Patienten (5,6%) gaben Einschränkungen der WHO FC III an. Kein Patient litt mehr unter Dyspnoe in Ruhe. Die 6MWD verbesserte sich signifikant um 58 m (um 12,5% verglichen mit alleiniger Therapie mit Riociguat, $p = 0,0001$).

Auch die erfolgte invasive Verlaufskontrolle zeigte signifikante Verbesserungen. Der mPAP verbesserte sich auf 34 ± 14 mmHg ($p = 0,0001$) und der PVR auf 360 ± 175 dyn*s*cm⁻⁵ ($p = 0,0001$). Der Herzindex verbesserte sich auf $2,9 \pm 0,6$ l/min/m².

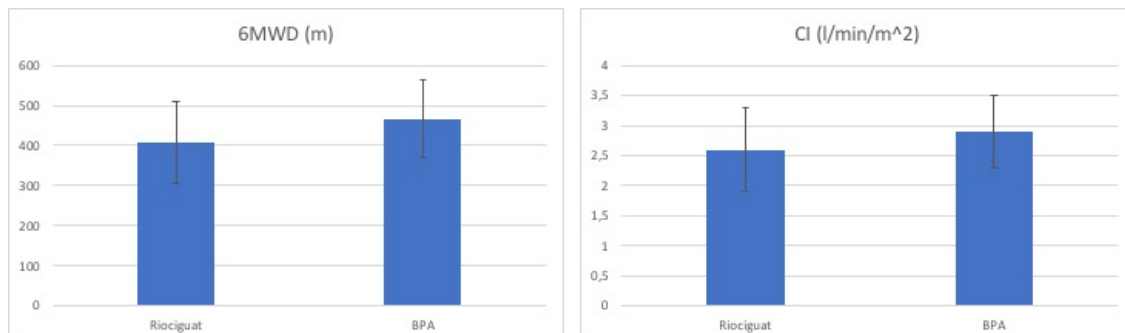


Abbildung 19 & 20: Verbesserung von 6MWD und CI in der Verlaufskontrolle sechs Monate nach interventioneller Therapie mit BPA im Vergleich nach gezielter medikamentöser Therapie mit Riociguat (Angabe in Mittelwert ± SD)

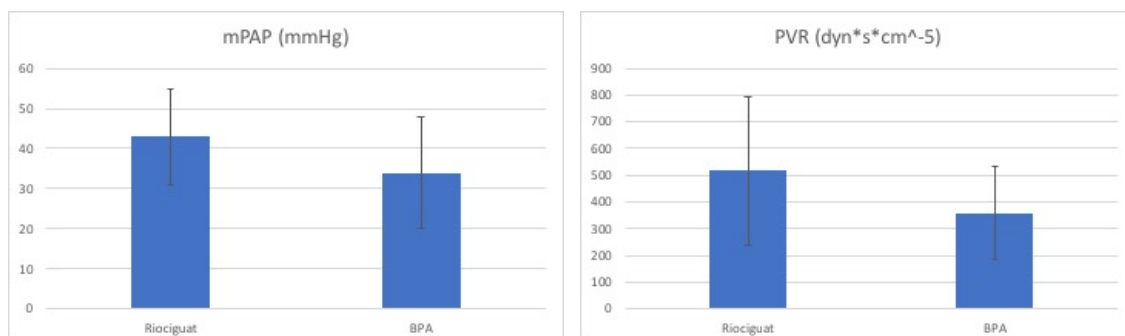


Abbildung 21 & 22: Verbesserung von mPAP und PVR in der Verlaufskontrolle sechs Monate nach interventioneller Therapie mit BPA im Vergleich nach gezielter medikamentöser Therapie mit Riociguat (Angabe in Mittelwert ± SD)

Das NT-proBNP hatte sich sechs Monate nach Abschluss der Behandlungen auf 150 ng/l [IQR 75-385] ($p < 0,0001$) gesenkt. Trotz der im Rahmen der BPA notwendigen Kontrastmittelgabe, kam es zu einer Verbesserung der Nierenfunktion der Patienten.

[Tabelle 4](#) fasst diese Beobachtungen zusammen.

	n	Unter medikamentöser Therapie mit Riociguat	n	6 Monate nach BPA	p Wert
Körperliche Belastbarkeit					
WHO FC (n (%))	36		36		0,0001
I		0 (0)		18 (50,0)	
II		7 (19,4)		16 (44,4)	
III		18 (50,0)		2 (5,6)	
IV		11 (30,6)		0 (0)	
6MWD (m)	32	409 ± 102	30	467 ± 95	0,0001
Hämodynamik					
mPAP (mmHg)	36	43 ± 12	36	34 ± 14	0,0001
PAWP (mmHg)	36	10 ± 3	36	10 ± 3	0,92
CO (l/min)	36	5,0 ± 1,5	36	5,5 ± 1,3	0,0001
CI (l/min/m ²)	36	2,6 ± 0,7	36	2,9 ± 0,6	0,02
PVR (dyn*s*cm ⁻⁵)	36	517 ± 279	36	360 ± 175	0,0001
Laborparameter					
NT-proBNP (ng/l) (median (IQR))	29	1010 (128-1887)	29	150 (75-385)	0,0001
Kreatinin (mg/dl)	28	0,98 ± 0,31	28	0,91 ± 0,28	0,02
eGFR (ml/min)	28	82 ± 28	28	94 ± 59	0,05

Tabelle 4: Belastbarkeit, Hämodynamik und Laborwerte nach gezielter medikamentöser Therapie mit Riociguat und sechs Monate nach BPA (Angabe in Mittelwert ± SD, Median und IQR sowie absoluter und prozentualer Häufigkeit)

3.4 Ansprechen auf die kombinierte Behandlung mit gezielter Medikation und pulmonaler Ballonangioplastie im Vergleich zur Baseline

Vergleicht man die Ergebnisse der Verlaufskontrolle sechs Monate nach BPA mit den Ausgangswerten der Patienten vor gezielter Medikation mit Riociguat, so zeigt sich eine deutliche Verbesserung der WHO FC ([Tabelle 5](#), [Abbildung 23](#)).

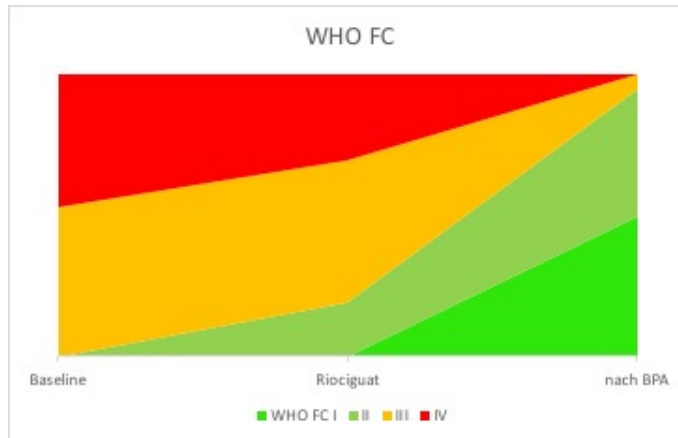


Abbildung 23: Entwicklung der WHO FC zu Beginn der Studie, nach Therapie mit Riociguat und BPA, Wiedenroth et al., "Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension" [66]

Diese verbesserte sich bei 34 (94,4%) der Patienten und blieb bei lediglich 2 (5,6%) Patienten unverändert. Die 6MWD verbesserte sich durchschnittlich um 78 m (um 16,7% verglichen mit der Baseline). Vergleicht man die Hämodynamik-Messung vor und nach der kombinierten Behandlung mit Riociguat und BPA so zeigen sich noch deutlichere Verbesserungen von mPAP und PVR im Vergleich zu den Ausgangswerten. Der mPAP verbesserte sich signifikant von 49 ± 12 mmHg auf 34 ± 14 mmHg wobei sich der PVR von 956 ± 501 dyn*s*cm⁻⁵ auf 360 ± 175 dyn*s*cm⁻⁵ verringerte.

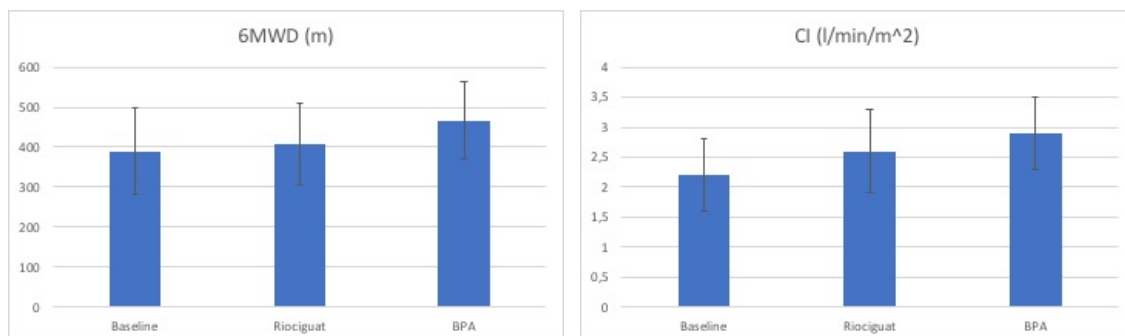


Abbildung 24 & 25: Verbesserung von 6MWD und CI nach gezielter medikamentöser Therapie mit Riociguat und in der Verlaufskontrolle sechs Monate nach interventioneller Therapie mit BPA im Vergleich zur Baseline (Angabe in Mittelwert \pm SD)

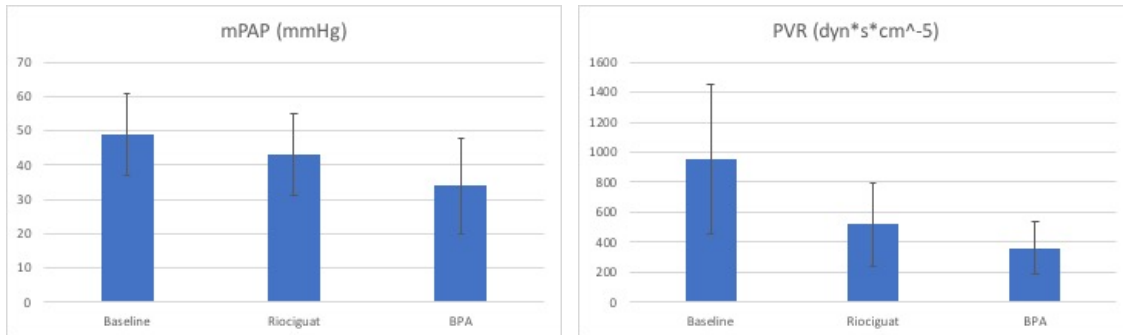


Abbildung 26 & 27: Verbesserung von mPAP und PVR nach gezielter medikamentöser Therapie mit Riociguat und in der Verlaufskontrolle sechs Monate nach interventioneller Therapie mit BPA im Vergleich zur Baseline (Angabe in Mittelwert ± SD)

Betrachtet man das NT-proBNP zeigt sich ebenfalls eine signifikante Verringerung ($p = 0,0001$) von 1137 ng/l [IQR 283-2142] auf 150 ng/l [IQR 75-385 ng/l]. [Abbildung 28](#) zeigt dies im Überblick.

	n	Bestimmung vor Beginn der gezielten medikamentösen Therapie	n	6 Monate nach BPA
Körperliche Belastbarkeit				
WHO FC (n (%))	36		36	
I		0 (0)		18 (50,0)
II		0 (0)		16 (44,4)
III		19 (52,8)		2 (5,6)
IV		17 (47,2)		0 (0)
6MWD (m)	26	389 ± 108	30	467 ± 95
Hämodynamik				
mPAP (mmHg)	36	49 ± 12	36	34 ± 14
PAWP (mmHg)	36	9 ± 4	36	10 ± 3
CO (l/min)	36	4,3 ± 1,3	36	5,5 ± 1,3
CI (l/min/m ²)	36	2,2 ± 0,6	36	2,9 ± 0,6
PVR (dyn*s*cm ⁻⁵)	36	956 ± 501	36	360 ± 175
Laborparameter				
NT-proBNP (ng/l) (median (IQR))	31	1137 (283-2142)	29	150 (75-385)
Kreatinin (mg/dl)	30	0,94 ± 0,28	28	0,91 ± 0,28
eGFR (ml/min)	30	82 ± 25	28	94 ± 59

Tabelle 5: Belastbarkeit, Hämodynamik und Laborwerte vor gezielter medikamentöser Therapie mit Riociguat und sechs Monate nach BPA (Angabe in Mittelwert ± SD, Median und IQR sowie absoluter und prozentualer Häufigkeit)

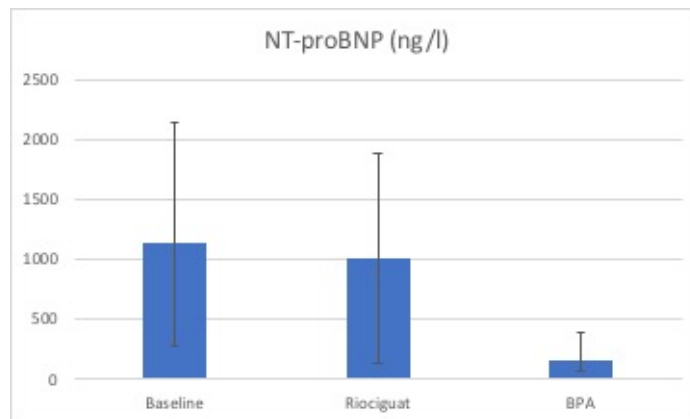


Abbildung 28: Verbesserung des NT-proBNP (ng/l) nach gezielter medikamentöser Therapie mit Riociguat und in der Verlaufskontrolle sechs Monate nach interventioneller Therapie mit BPA im Vergleich zur Baseline (Angabe in Median, IQR)

3.5 Komplikationen der medikamentösen Therapie

Bei acht Patienten (22,2%) konnte die volle therapeutische Dosis aufgrund auftretender Nebenwirkungen nicht erreicht werden.

Bei einem Patienten (♀, 76 J.) lagen erhebliche gastrointestinale Nebenwirkungen (Sodbrennen, Oberbauchschmerzen) auch unter Gabe eines H₂-Rezeptor-Antagonisten (in maximaler Tagesdosis) vor, sodass nicht auf die Ziel-Tagesdosis von 7,5 mg/d erhöht werden konnte. Im Verlauf musste die Dosis von 6 mg/d auf 3 mg/d reduziert werden. Diese Dosierung konnte unter Weiterführung der H₂-Rezeptor-Antagonisten Therapie schließlich beibehalten werden.

Bei einem zweiten Patienten (♂, 66 J.) bestanden ebenfalls deutliche gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit und Diarrhoe) bei Erreichen einer Tagesdosis von 6 mg/d. Riociguat musste zunächst pausiert werden. Wegen zunehmender Dyspnoe wurde die gezielte medikamentöse Therapie wieder begonnen. Es wurde eine Tagesdosis von 3 mg/d erreicht. Dies wurde vom Patienten dauerhaft vertragen. Ein dritter Patient (♂, 51 J.) klagte über gastrointestinale Nebenwirkungen unter der maximalen Tagesdosis von 7,5 mg/d. Es wurde eine medikamentöse Therapie mit einem Protonenpumpeninhibitor begonnen. Die gezielte Medikation wurde nach Abschluss der Verlaufskontrolle sechs Monate nach BPA ohne ärztliche Rücksprache vom Patienten abgesetzt.

Bei einem weiteren Patienten (♀, 64 J.) erfolgte die Dosisreduktion wegen des Beschwerdebildes einer arteriellen Hypotension mit Schwindel- und Schwächegefühl. Eine Dosierung von 6 mg/d wurde vom Patienten vertragen. Ein schwer erkrankter Patient mit eingeschränkter Nierenfunktion (♂, 79 J.) erhielt auf

Wunsch des zuweisenden PH-Zentrums eine reduzierte Tagesdosis. Spezifische Nebenwirkungen wurden nicht berichtet. Der Patient nahm eine maximale Tagesdosis von 6 mg/d ein.

Bei einem der Patienten handelte es sich um einen älteren und multimorbiden Patienten (♂, 81 J.), sodass die Aufdosierung bei 0,5 mg morgens und abends nicht weitergeführt werden konnte.

Nicht bei allen Patienten liegen detaillierte Aufzeichnungen zur Aufdosierungsphase des zuweisenden PH Zentrums vor. Dies ist bei zwei Patienten der Fall. Bei beiden Patienten (♀, 73 J. und ♀, 67 J.) lag letztlich eine Tagesdosis von 4,5 mg/d vor.

Bei keinem Patienten des Kollektivs kam es zum Abbruch der medikamentösen Therapie im Beobachtungszeitraum.

3.6 Komplikationen der pulmonalen Ballonangioplastie

Während der 195 Interventionen traten insgesamt 27 Komplikationen auf. Dies entspricht 13,8% aller Interventionen und betraf 21 Patienten (58% des Kollektivs). Die meisten Komplikationen wurden durch Drahtperforationen der Pulmonalarterien verursacht. Dadurch traten im Rahmen von 19 Prozeduren nachweisbare Parenchymeinblutungen auf. Nur bei fünf Prozeduren entwickelten die Patienten milde Hämoptysen. Ein Patient entwickelte Hämoptysen ohne radiologischen Nachweis einer Parenchymeinblutung. Die weitere Behandlung der Patienten erfolgte entsprechend dem im zweiten Teil dieser Arbeit beschriebenen Vorgehen. Die Gabe von Erythrozytenkonzentraten war nicht erforderlich.

Sieben Patienten (3,6% aller Interventionen) entwickelten ein Reperfusionsödem innerhalb von 6-24h nach der Intervention.

Insgesamt elf Patienten (5,6% aller Interventionen) wurden nicht-invasiv beatmet, zumeist zur Vermeidung von Dystelektasen nach Parenchymeinblutung. Konsekutiv kam es zu einem verlängerten stationären Aufenthalt von in der Regel ein bis zwei Tagen. Eine invasive Ventilation war nicht erforderlich.

Bei zwei Patienten kam es im Laufe der wiederholten Leistenpunktionen zu einer Gefäßkomplikation. Eine chirurgische Therapie war nicht erforderlich.

Alle Patienten lebten am Ende des Beobachtungszeitraums.

4. Diskussion

Patienten mit inoperabler CTEPH werden leitliniengerecht gezielt medikamentös mit Riociguat behandelt. Darüber hinaus kann eine interventionelle Therapie überlegt werden [1]. Diese Abfolge ergab sich aus der unterschiedlichen Evidenzlage zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie. Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie stehen bis heute aus („RACE“ - NCT02634203). Ziel unserer Studie war es daher, erstmalig den Behandlungspfad der Leitlinienempfehlung nachzuzeichnen. Die Hauptbefunde waren: (1) die gezielte Medikation mit Riociguat verbessert die körperliche Belastbarkeit und die pulmonale Hämodynamik; (2) die zusätzliche interventionelle Behandlung führt zu einer weiteren Verbesserung und (3) erscheint dabei in ihrer Wirksamkeit effektiver als die medikamentöse Therapie.

4.1 Effekte der gezielten medikamentösen Therapie mit Riociguat

Im Rahmen der CHEST-1 Studie zeigten Ghofrani et al. [58] eine signifikante Verbesserung der 6MWD um 39 m. Die sekundären Endpunkte der Studie zeigten eine Verringerung des mPAP um 4 ± 7 mmHg (ausgehend von 45 ± 13 mmHg) und des PVR um 226 ± 248 dyn*s*cm⁻⁵. Zudem spiegelte sich die Verringerung der Rechtsherzbelastung der Patienten in einer Verringerung des NT-proBNP wider. Die WHO FC verbesserte sich bei 33% der Patienten. Bei 62% zeigte sich keine Änderung und bei 9% der Patienten verschlechterte sich die WHO FC. Unsere Untersuchungsergebnisse zeigen nach mindestens dreimonatiger Therapiedauer eine Verbesserung der 6MWD um 20 m, ohne statistische Signifikanz. Der mPAP verringerte sich signifikant von 49 ± 12 mmHg auf 43 ± 12 mmHg ($p=0,003$) und der PVR zeigte eine Verbesserung um 439 ± 279 dyn*s*cm⁻⁵ ($p=0,0001$). Auch unsere Daten zeigen eine Senkung des laborchemisch bestimmten NT-proBNP ($p=0,02$). 36,1% der Patienten gaben eine Besserung ihrer Belastbarkeit an und bei 63,9% der Patienten kam es zu keiner Änderung der WHO FC ($p=0,01$). Eine Verschlechterung der WHO FC zeigte sich nicht.

An medikamenteninduzierten Nebenwirkungen traten im Verlauf der CHEST-1 Studie bei 2% der Patienten Synkopen auf. Jeweils 1% der Patienten litt unter Gastritis bzw. Hypotension. Ein akutes Nierenversagen entwickelte 1% der Patienten. Bei 3% der Patienten wurde die Medikamenteneinnahme aufgrund von Nebenwirkungen beendet. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie Rechtsherzdekompensation, Verschlechterung des Allgemeinzustands oder auch eine vaginale Blutung wurde bei 2% der Patienten beobachtet. 1% der Patienten in der Verumgruppe verstarb. Im Rahmen unserer Studie wurden keine gravierenden Nebenwirkungen beobachtet. Es kam u. a. zu

gastrointestinalen Nebenwirkungen oder Hypotension, aber bei keinem der Patienten war ein Abbruch der medikamentösen Therapie erforderlich. Bei acht unserer Patienten (22,2%) konnte nicht die volle therapeutische Dosis erreicht werden. Dies entspricht den Beobachtungen der CHEST-1 Studie, in welcher am Ende des Beobachtungszeitraums von 16 Wochen 23% der Patienten nicht die maximale therapeutische Dosis einnahmen.

Mögliche Erklärungen für die geringen Abweichungen in den Ergebnissen von CHEST-1 und unserer Untersuchung sind in der differierenden Größe sowie der unterschiedlichen Zusammensetzung der jeweiligen Kohorten zu finden. So stehen den 36 Patienten unserer Studie ein Kollektiv von 173 Patienten (Riociguat Gruppe) bei CHEST-1 gegenüber. Dieses beinhaltet zu 70% inoperable CTEPH Patienten und 30% Patienten mit residueller PH nach PEA, während unser Patientenkollektiv ausschließlich aus inoperablen Patienten besteht.

Des Weiteren besteht eine Diskrepanz in der Geschlechterverteilung: 68% weibliche Patienten in der CHEST-1 Studie versus 38,9% weibliche Patienten in unserem Kollektiv. Darüber hinaus wurden in die CHEST-1 Studie Patienten unterschiedlicher ethnischer Gruppen eingeschlossen, dabei zu 21% Patienten aus asiatischen Ländern, was den höheren Anteil weiblicher Patienten erklären kann: Unterschiede hinsichtlich der Geschlechterverteilung fielen aktuell ebenfalls im internationalen CTEPH Register auf, wurden bislang aber noch nicht publiziert („New International CTEPH Database“ - NCT02656238). Weitere Unterschiede waren das Fehlen adipöser Patienten in unserem Patientengut sowie die Verteilung der Patienten entsprechend ihrer körperlichen Einschränkung: während in CHEST-1 Patienten aller Funktionsklassen (WHO FC I: 2%, WHO FC II: 32%, WHO FC III: 62%, WHO FC IV: 5%) eingeschlossen wurden, finden sich in unserem Kollektiv nur Patienten in WHO FC III und IV (WHO FC III: 52,8%, WHO FC IV: 47,2%).

Zuletzt könnte auch die Dauer der medikamentösen Therapie einen Einfluss haben (16 versus 12 Wochen): im Rahmen der einjährigen Verlängerungsstudie CHEST-2 zeigte sich eine weitere Verbesserung der 6MWD um + 51 ±62 m verglichen mit der Baseline aus CHEST-1 und in 47% der Patienten verbesserte sich die WHO FC [59].

Insgesamt aber sind unsere Ergebnisse bezüglich der Verbesserungen der körperlichen Belastbarkeit und der pulmonalen Hämodynamik unter gezielter Medikation mit Riociguat mit den bereits publizierten Daten vergleichbar und konnten diese weitgehend bestätigen [58].

4.2 Effekte der interventionellen Therapie mit pulmonaler Ballonangioplastie

Die Verbesserungen der Hämodynamik und der körperlichen Belastbarkeit wurden bereits durch japanische Arbeitsgruppen dokumentiert. Sie berichteten über eine Verbesserung des mPAP um bis zu 48% und Reduzierung des PVR um bis zu 68% [35], [36]. Auch verschiedene europäische Arbeitsgruppen konnten Verbesserungen nach interventioneller Therapie zeigen [68]–[70], wobei in den wenigsten Arbeiten der Einfluss einer häufig ebenfalls eingesetzten gezielten Medikation differenziert betrachtet wurde. Als erste europäische Arbeitsgruppe veröffentlichten Andreassen et al. 2013 erstmals eine größere Kohorte mit 20 Patienten und dokumentierten dabei eine Verbesserung des mPAP von 45 ± 11 mmHg auf 33 ± 10 mmHg [38]. Unsere Ergebnisse zeigen ebenfalls signifikante Verbesserungen der Hämodynamik und der körperlichen Belastbarkeit der Patienten nach erfolgter BPA verglichen mit den Werten nach gezielter medikamentöser Therapie mit Riociguat. 50% der Patienten waren zum Ende des Beobachtungszeitraums uneingeschränkt belastbar (WHO FC I). Die 6MWD verbesserte sich um weitere 58 m. Dies spiegelte sich in einer Senkung des mPAP auf 34 ± 14 mmHg, des PVRs auf 360 ± 175 dyn*s*cm⁻⁵ und eines signifikanten Abfalls des NT-proBNPs auf 150 ng/l [IQR 75-385] ($p = 0,0001$) wider.

Somit sind unsere Ergebnisse mit denen anderer europäischer Arbeitsgruppen vergleichbar [38], [71]. Verglichen mit den Beobachtungen japanischer Zentren sind sie allerdings weniger ausgeprägt [35], [36], [72]. Dies wurde bereits von Olsson et al. diskutiert: unterschiedliche Indikationsstellung der jeweiligen Zentren sowie das lange Zeitintervall zwischen dem Auftreten erster Beschwerden und der tatsächlichen Diagnosestellung und der somit möglicherweise vorangeschrittenen sekundären Mikrovaskulopathie können das unterschiedliche Ansprechen auf die interventionelle Therapie erklären [2], [39]. Durchschnittlich vergehen 14 Monate von Beginn der Beschwerden bis zur Diagnosestellung [2]. In unserem Kollektiv waren es sogar 16 Monate.

Darüber hinaus konnten Brenot et al. [40] zeigen, dass sich mit steigender Erfahrung auch die Ergebnisse der interventionellen Therapie verbessern. Betrachtet man Ergebnisse jüngerer Publikationen unseres Zentrums, finden sich entsprechend ausgeprägtere Verbesserungen der Hämodynamik [73]. Des Weiteren zeigte sich, dass Patienten mit hohem mPAP ein höheres Risiko hatten, eine Komplikation in Form einer Parenchymeinblutung zu entwickeln [40]. Es besteht die Vermutung, dass die präinterventionelle gezielte medikamentöse Therapie mit Riociguat das Risiko für Blutungskomplikationen und das Auftreten eines postinterventionellen

Reperfusionsoedems durch die Verringerung des pulmonalarteriellen Druckes senken kann. Dies kann durch unsere Daten nicht belegt werden, jedoch war die beobachtete Komplikationsrate vergleichsweise niedrig.

Aufgrund der Notwendigkeit des Einsatzes von Kontrastmittel besteht besonderes Interesse an der Entwicklung der Nierenfunktion: unsere Ergebnisse zeigen eine Besserung der Nierenfunktion im Laufe des Beobachtungszeitraums, was am ehesten auf die verbesserte pulmonale Hämodynamik und die damit vergesellschaftete Besserung der systemischen Hämodynamik zurückzuführen ist [74]. Zwischenzeitlich wurde dazu eine eigene Studie in unserem Zentrum durchgeführt, deren Ergebnisse 2019 veröffentlicht wurden: so konnte für eine größere Kohorte von 51 Patienten gezeigt werden, dass es bei 41,2% der Patienten zu einer Besserung des CKD Stadiums im Vergleich zur Baseline vor BPA kam [63]. Dies wurde auch in weiteren europäischen Zentren beobachtet [75].

4.3 Effekte der sequentiellen Therapie mit Riociguat und pulmonaler Ballonangioplastie

2017 veröffentlichten Aoki et al. Langzeitdaten aus ihrem BPA Programm [64]. Fast alle Patienten (96%) erhielten eine medikamentöse PH Therapie vor BPA. Allerdings erfolgte die Gabe nicht nach einem standardisierten Protokoll. Die Patienten wurden zu 51% monotherapiert, aber auch zweifach oder dreifach Kombinationen kamen zum Einsatz. Dabei erhielten nur 17% der Patienten Riociguat. In der Verlaufskontrolle nach sechs Monaten erhielten noch 68% der Patienten eine medikamentöse PH Therapie. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der 6MWD (390 m [IQR 286-484] vs. 490 m [IQR 411-617], $p < 0,01$) und der pulmonalen Hämodynamik (mPAP (37 mmHg [IQR 28-45] vs. 23 mmHg [IQR 19-27], $p < 0,01$). Zwar wurden die Effekte der medikamentösen Therapie vor der Intervention differenziert dargestellt, jedoch wurde die Medikation in fast einem Drittel der Patienten zwischenzeitig abgesetzt. Eine Schlussfolgerung bezüglich eines sequentiellen Therapieansatzes kann somit nicht abgeleitet werden.

Die fehlende Standardisierung der gezielten Medikation wurde 2017 von Lang et al. zusammengefasst [71], wobei nur ein Zentrum Daten veröffentlicht hat, in denen 40% der interventionell behandelten Patienten mit Riociguat therapiert wurden [74]. Inhalt dieser Studie waren MRT Untersuchungen der interventrikulären Dyssynchronizität nach BPA. Es zeigte sich, dass die BPA diese verbesserte. Dies wurde zusammen mit der Verbesserung der 6MWD beobachtet. Die Effekte der gezielten Medikation wurden nicht differenziert betrachtet.

Die Effekte der medikamentösen Therapie wurden in keiner Studie auf die Einzelsubstanz Riociguat bezogen [35], [36], [72], was einen Vergleich mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen schwierig macht.

Der Ansatz der medikamentösen Therapie ist die Mikrovaskulopathie, während die BPA im makroskopischen Bereich effektiv ist. Hoole et al. stellen zurecht in Frage, ob die interventionelle Monotherapie präventiv auf die Mikrovaskulopathie wirken kann [41]. Unsere Ergebnisse zeigen signifikante Effekte beider Therapieansätze, wobei die BPA effektiver zu wirken scheint.

Bedenkt man die Risikobewertung entsprechend der europäischen Leitlinie für die Behandlung der PAH ([Abbildung 6](#)), so ist anzunehmen, dass die Kombination aus medikamentöser Therapie und BPA zu einer Verbesserung der Prognose der inoperablen CTEPH Patienten führt [1]: so konnten 94% der Patienten in die günstigen WHO FC I und II überführt und in 75% der Patienten das NT-proBNP auf unter 385 ng/l gesenkt werden.

4.4 Einschränkungen unserer Studie

Bei der Interpretation der vorliegenden Daten ist Vorsicht geboten, da ein monozentrischer Ansatz ohne Randomisierung und ohne Kontrollgruppe gewählt wurde. Es handelt sich außerdem um eine retrospektive Analyse einer prospektiv geführten Datenbank. Zum Zeitpunkt der Studie handelte es sich bei der BPA allerdings um ein neues Verfahren, welches weltweit nur an einzelnen Zentren durchgeführt wurde. Entsprechend gering war die Evidenz.

Das beschriebene Kollektiv wirkt mit 36 Patienten relativ klein. Allerdings handelt es sich bei der CTEPH um eine seltene Erkrankung, von der nur etwa 1/3 der Patienten unter einem inoperablen Befund leiden und damit nur wenige Patienten für eine interventionelle Therapie in Frage kommen.

4.5 Schlussfolgerung

Unsere Ergebnisse zeigen, dass das vorliegende Konzept einer sequentiellen Therapie bei inoperablen CTEPH Patienten zu einer signifikanten Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und der Hämodynamik der Patienten führt. Die medikamentöse Therapie konnte bei allen Patienten etabliert werden und die beobachtete Komplikationsrate der BPA lag bei 13,8% aller Interventionen. Das Vorgehen ist bei entsprechender Expertise des durchführenden Zentrums praktikabel und sicher.

Seit Durchführung unserer Studie haben sich die offiziellen Empfehlungen in diese Richtung entwickelt. Wurde in den ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2015 [1] die BPA nur mit niedrigem Evidenz- und Empfehlungsgrad empfohlen, hat sich der sequenzielle Therapieansatz in den aktuellen Empfehlungen des 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension [10], [11] mittlerweile etabliert.

Mit einer Aktualisierung der ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension wird 2022 gerechnet.

4.6 Ausblick

Dies ist die erste differenzierte Beobachtung, die sich auf die sequentielle Therapie mit Riociguat und BPA bei inoperablen CTEPH Patienten konzentriert. Um dieses Konzept zu bestätigen, sind weiterführend randomisierte kontrollierte Studien erforderlich. Aktuell wird eine solche Studie bereits durchgeführt („RACE“ - NCT02634203). Die Veröffentlichung der Ergebnisse stand vor Abschluss dieser Arbeit allerdings noch aus. Des Weiteren ist unklar, welche Rolle die gezielte medikamentöse Therapie nach Abschluss der interventionellen Therapie spielt. Zu dieser speziellen Fragestellung existieren bisher keine Daten und zur Beurteilung sind weiterführende kontrollierte Studien abzuwarten. Grundsätzlich ist eine langfristige Betreuung dieser speziellen Patientengruppe erforderlich.

5 Zusammenfassung

Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) ist eine relevante Spätfolge nach akuter Lungenembolie. Ursächlich ist eine unzureichende Thrombolyse mit fibrotischem Umbau des thrombotischen Materials. Durch die persistierende Strombahnobstruktion kommt es zu einer Druck- und Widerstandserhöhung in den Lungengefäßen und konsekutiv zur Belastung des rechten Herzens. Die Therapie der Wahl ist die pulmonale Endarteriektomie (PEA). Bei 1/3 der Patienten kommt die chirurgische Therapie nicht in Frage, üblicherweise aufgrund einer zu peripheren Lage der pulmonalarteriellen Läsionen. Diese inoperablen Patienten werden gezielt medikamentös behandelt. Außerdem kann eine pulmonale Ballonangioplastie (BPA) in Betracht gezogen werden. Diese Arbeit beschäftigt sich mit den Effekten dieser Behandlungssequenz.

Es wurden 36 Patienten in die Studie eingeschlossen. Diese wurden zunächst für mindestens zwölf Wochen gezielt medikamentös mit Riociguat behandelt. Nachfolgend erfolgte die interventionelle Therapie mittels BPA. Dabei erfolgte eine standardisierte Evaluation vor Einleitung der Medikation, unmittelbar vor Beginn der BPA sowie sechs Monate nach Abschluss der Interventionen. Es wurden die WHO Funktionsklasse, die 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD), Serummarker wie Kreatinin und NT-proBNP sowie Rechtsherzkatheterbefunde (rechter Vorhofdruck, pulmonalarterieller Druck, Wedgedruck, Herzzeitvolumen, Herzindex sowie pulmonalvaskulärer Widerstand) erfasst.

Die Therapie mit Riociguat führte zu Verbesserungen der körperlichen Belastbarkeit und der Hämodynamik: die 6MWD verbesserte sich um 20 m, der pulmonalarterielle Mitteldruck sank von 49 ± 12 mmHg auf 43 ± 12 mmHg. Die BPA führte zu einer weiteren Verbesserung: die 6MWD verbesserte sich um weitere 58 m, der pulmonalarterielle Mitteldruck lag nun bei 34 ± 14 mmHg. Die Kombination beider Verfahren führt entsprechend zu einer ausgeprägten Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und der pulmonalen Hämodynamik: 6MWD +78 m, Verbesserung der WHO Funktionsklasse bei 94,4% der Patienten, mPAP 49 ± 12 mmHg vs. 34 ± 14 mmHg.

Unsere Studie zeichnete erstmalig den Behandlungspfad der Leitlinienempfehlung mit den folgenden Hauptbefunden nach: (1) die gezielte Medikation mit Riociguat verbessert die körperliche Belastbarkeit und die pulmonale Hämodynamik; (2) die zusätzliche interventionelle Behandlung führt zu einer weiteren Verbesserung und (3) erscheint dabei in ihrer Wirksamkeit effektiver als die medikamentöse Therapie. Dabei sind beide Verfahren in Expertenhand praktikabel und sicher.

6. Summary

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is an important late sequela of pulmonary embolism. Insufficient thrombolysis with fibrotic modification of the thrombotic material leads to persisting obstruction of the pulmonary vasculature. This leads to an increased afterload of the right ventricle with development of pulmonary hypertension.

Surgical pulmonary endarterectomy (PEA) is the treatment of choice for CTEPH. However, around 1/3 of all CTEPH patients are ineligible for surgery, usually due to distal localization of pulmonary arterial lesions. PH-targeted medication is indicated in these patients. Furthermore, balloon pulmonary angioplasty (BPA) may be considered. Aim of the present study was to elucidate the effects of this treatment sequence.

36 patients with inoperable CTEPH were included in this study. Targeted medication with riociguat was initiated for at least 12 weeks before interventional treatment was performed. Standardized evaluation before medication, before the first and 6 months after the last intervention was performed, including WHO functional class, 6-minute walking distance (6MWD), serum levels of creatinine and NT-proBNP and right heart catheterization findings.

Medical treatment with riociguat led to improvements of physical capacity and pulmonary hemodynamics: 6MWD + 20 m, mean pulmonary artery pressure (mPAP) 49 ± 12 mmHg vs. 43 ± 12 mmHg. Interventional therapy led to further improvements: 6MWD + 58 m, mPAP 34 ± 14 mmHg. The combination of both modalities led to distinct improvements: 6MWD +78 m, decrease of WHO functional class in 94,4% of the patients, mPAP 49 ± 12 mmHg vs. 34 ± 14 mmHg,

Main findings of our study are: (1) targeted medical therapy with riociguat improves exercise capacity and pulmonary hemodynamics; (2) the additional treatment with BPA leads to further improvements and (3) is more effective than medical therapy. Both modalities are safe and useful in expert hands.

7 Abkürzungsverzeichnis

6MWD	6 Minuten Gehstrecke
ACT	activated clotting time
BGA	Blutgasanalyse
BNP	brain natriuretic peptide
BPA	pulmonale Ballonangioplastie
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CI	Herzindex
CKD	chronische Niereninsuffizienz
CO	Herzzeitvolumen
COPD	chronisch obstructive Lungenerkrankung
CPAP	continuous positive airway pressure, Beatmungstherapie
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CTED	Chronisch thromboembolische Erkrankung
CTEPD	Chronisch thromboembolische pulmonale Erkrankung
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
DOAK	direkte orale Antikoagulantien
EKG	Elektrokardiogramm
FEV1	Einsekundenkapazität
FU	Verlaufskontrolle, follow up
FVC	forcierte Vitalkapazität
i.v.	intravenös
LTOT	Langzeit-Sauerstofftherapie
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m	männlich
mPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickstoffmonoxid
NOAK	neue orale Antikoagulantien
NT-proBNP	N-terminales pro-brain natriuretic peptide
PAH	pulmonalarterielle Hypertonie
PAWP	pulmonalarterieller Verschlussdruck
PDE5	Phosphodiesterase-5
PEA	pulmonale Endarteriektomie

PH	pulmonale Hypertonie
PVR	pulmonal vaskulärer Widerstand
RV	rechter Ventrikel
RVEF	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
s.c.	subkutan
SD	Standardabweichung
sGC	lösliche Guanylylcyclase
TLC	totale Lungenkapazität
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
TTE	transthorakale Echokardiographie
TVT	tiefe Beinvenenthrombose
VCS	Vena cava superior
VTE	venöse Thrombembolie
w	weiblich
WU	Wood units
WHO FC	WHO Funktionsklasse

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Beschreibung und Quelle	Seite
1	Ventilations-/Perfusionsszintigraphie mit homogener Ventilation (linkes Bild) und nur noch zentraler Perfusion der rechten Lunge (rechtes Bild, Ausfälle Pfeilmarkierung), Hötten "CTEPH Diagnosis and Treatment" Thesis Master Scientific Illustration, June 2016	4
2	Mosaikperfusion in der CT-Angiographie eines CTEPH Patienten (hyperperfundierte Bereiche beispielhaft mit Pfeil markiert), Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim	5
3	Perfusionsausfälle im Dual-Energy-CT (beispielhaft mit Pfeil markiert), Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim	5
4	Selektive Pulmonalisangiographie der rechten Pulmonalarterie in 90° - Projektion mit Ausfall der Perfusion im Unterlappen, Hochwaldkrankenhaus, Bad Nauheim	6
5	Diagnostikalgorithmus entsprechend der aktualisierten Kölner Konsensus Empfehlung von 2018 [13]	7
6	Risikobewertung bei PAH, ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension 2015 [1]	8
7	Therapiealgorithmus entsprechend den Empfehlungen des 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension [11]	9
8	Schematische Darstellung der Endarteriektomie der rechten Pulmonalarterie, Hötten "CTEPH Diagnosis and Treatment" Thesis Master Scientific Illustration, June 2016	10
9	Endarteriektomiepräparat, Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim	11
10	Stickstoffmonoxid-sGC-cGMP-Signalweg, Leuchte et al., „Riociguat: Stimulation der löslichen Guanylatzyklase“ [57]	12
11	Pathologische Veränderungen bei PH (links); therapeutische Beeinflussung des NO-sGC-cGMP Signalweges durch Riociguat (rechts), Leuchte et al., „Riociguat: Stimulation der löslichen Guanylatzyklase“ [57]	13
12	Pathologische Veränderungen bei PH (links); therapeutische Beeinflussung des NO-sGC-cGMP Signalweges durch Riociguat (rechts), Leuchte et al., „Riociguat: Stimulation der löslichen Guanylatzyklase“ [57]	13
13	Pulmonale Ballonangioplastie bei inoperabler CTEPH, Hötten "CTEPH Diagnosis and Treatment" Thesis Master Scientific Illustration, June 2016	14
14	Pulmonale Ballonangioplastie, Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim	15
15	Auswahl der Patienten des BPA Programms der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, Wiedenroth et al., "Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension" [66]	17
16	Diagnostik- und Therapiealgorithmus, Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, Wiedenroth et al., "Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension" [66]	20

17	Verbesserung von mPAP und PVR im Vergleich zur Baseline nach gezielter medikamentöser Therapie mit Riociguat (Angabe in Mittelwert \pm SD)	25
18	Verbesserung von mPAP und PVR im Vergleich zur Baseline nach gezielter medikamentöser Therapie mit Riociguat (Angabe in Mittelwert \pm SD)	25
19	Verbesserung von 6MWD und CI in der Verlaufskontrolle sechs Monate nach interventioneller Therapie mit BPA im Vergleich nach gezielter medikamentöser Therapie mit Riociguat (Angabe in Mittelwert \pm SD)	26
20	Verbesserung von 6MWD und CI in der Verlaufskontrolle sechs Monate nach interventioneller Therapie mit BPA im Vergleich nach gezielter medikamentöser Therapie mit Riociguat (Angabe in Mittelwert \pm SD)	26
21	Verbesserung von mPAP und PVR in der Verlaufskontrolle sechs Monate nach interventioneller Therapie mit BPA im Vergleich nach gezielter medikamentöser Therapie mit Riociguat (Angabe in Mittelwert \pm SD)	26
22	Verbesserung von mPAP und PVR in der Verlaufskontrolle sechs Monate nach interventioneller Therapie mit BPA im Vergleich nach gezielter medikamentöser Therapie mit Riociguat (Angabe in Mittelwert \pm SD)	26
23	Entwicklung der WHO FC zu Beginn der Studie, nach Therapie mit Riociguat und BPA, Wiedenroth et al., "Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension" [66]	28
24	Verbesserung von 6MWD und CI nach gezielter medikamentöser Therapie mit Riociguat und in der Verlaufskontrolle 6 Monate nach interventioneller Therapie mit BPA im Vergleich zur Baseline (Angabe in Mittelwert \pm SD)	28
25	Verbesserung von 6MWD und CI nach gezielter medikamentöser Therapie mit Riociguat und in der Verlaufskontrolle 6 Monate nach interventioneller Therapie mit BPA im Vergleich zur Baseline (Angabe in Mittelwert \pm SD)	28
26	Verbesserung von mPAP und PVR nach gezielter medikamentöser Therapie mit Riociguat und in der Verlaufskontrolle 6 Monate nach interventioneller Therapie mit BPA im Vergleich zur Baseline (Angabe in Mittelwert \pm SD)	29
27	Verbesserung von mPAP und PVR nach gezielter medikamentöser Therapie mit Riociguat und in der Verlaufskontrolle 6 Monate nach interventioneller Therapie mit BPA im Vergleich zur Baseline (Angabe in Mittelwert \pm SD)	29
28	Verbesserung des NT-proBNP (ng/l) nach gezielter medikamentöser Therapie mit Riociguat und in der Verlaufskontrolle 6 Monate nach interventioneller Therapie mit BPA im Vergleich zur Baseline (Angabe in Median, IQR)	30

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle	Beschreibung	Seite
1	Baseline-Charakteristika der Patienten vor Einleitung der Therapie mit Riociguat (Angabe in Mittelwert \pm SD, Median und IQR sowie absoluter und prozentualer Häufigkeit)	23
2	Belastbarkeit, Hämodynamik und Laborwerte vor Einleitung der Therapie mit Riociguat (Angabe in Mittelwert \pm SD, Median und IQR sowie absoluter und prozentualer Häufigkeit)	24
3	Belastbarkeit, Hämodynamik und Laborwerte vor Einleitung und nach gezielter medikamentöser Therapie mit Riociguat (Angabe in Mittelwert \pm SD, Median und IQR sowie absoluter und prozentualer Häufigkeit)	25
4	Belastbarkeit, Hämodynamik und Laborwerte nach gezielter medikamentöser Therapie mit Riociguat und sechs Monate nach BPA (Angabe in Mittelwert \pm SD, Median und IQR sowie absoluter und prozentualer Häufigkeit)	27
5	Belastbarkeit, Hämodynamik und Laborwerte vor gezielter medikamentöser Therapie mit Riociguat und sechs Monate nach BPA (Angabe in Mittelwert \pm SD, Median und IQR sowie absoluter und prozentualer Häufigkeit)	29

10 Literaturverzeichnis

- [1] N. Galiè *et al.*, “2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the european society of cardiology (ESC) and the european respiratory society (ERS): Endor,” *Russ. J. Cardiol.*, vol. 46, pp. 903–975, 2016.
- [2] J. Pepke-Zaba *et al.*, “Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Results from an international prospective registry,” *Circulation*, vol. 124, no. 18, pp. 1973–1981, 2011.
- [3] V. Pengo *et al.*, “Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 350, pp. 2257–2264, 2004.
- [4] F. A. Klok, K. W. van Kralingen, A. P. J. van Dijk, F. H. Heyning, H. W. Vliegen, and M. V. Huisman, “Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism,” *Haematologica*, vol. 95, no. 6, pp. 970–975, 2010.
- [5] Y. M. Ende-Verhaar *et al.*, “Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: A contemporary view of the published literature,” *Eur. Respir. J.*, vol. 49, no. 2, p. 1601792, 2017.
- [6] N. Coquoz *et al.*, “Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism,” *Eur. Respir. J.*, vol. 51, no. 4, p. 1702505, 2018.
- [7] E. Oger, “Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d’Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale.,” *Thromb. Haemost.*, vol. 83, pp. 657–60, 2000.
- [8] L. Guérin *et al.*, “Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism,” *Thromb. Haemost.*, vol. 112, no. 3, pp. 598–605, 2014.
- [9] M. M. Hoeper *et al.*, “A global view of pulmonary hypertension,” *Lancet Respir. Med.*, vol. 4, no. 4, pp. 306–22, 2016.
- [10] G. Simonneau *et al.*, “Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension,” *Eur. Respir. J.*, vol. 53, no. 1, p. 1801913, 2019.
- [11] N. H. Kim *et al.*, “Chronic thromboembolic pulmonary hypertension,” *Eur. Respir. J.*, vol. 53, no. 1, p. 1801915, 2019.
- [12] H. Wilkens *et al.*, “Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016,” *Dtsch. Medizinische Wochenschrift*, vol. 141, pp. 62–69, 2016.
- [13] H. Wilkens *et al.*, “Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 272, pp. 69–78, 2018.
- [14] S. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, Sitbon O, Klok FA, Lang I, Jenkins D, Kim NH, Humbert M, Jais X, Noordegraaf AV, Pepke-Zaba J, Brénot P, Dorfmueller P, Fadel E, Ghofrani HA, Hoeper MM, Jansa P, Madani M, Matsubara H, Ogo T, Grünig E, D’Armini A, Galie N, “ERS Statement on Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension,” *Eur Respir J.*, vol. PMID: 3333, 2020.
- [15] D. Bonderman *et al.*, “Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension,” *Thromb. Haemost.*, vol. 93, pp. 512–516, 2005.
- [16] D. Bonderman *et al.*, “Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension,” *Eur. Respir. J.*, vol. 33, no. 2, pp. 325–331, 2009.
- [17] I. M. Lang and M. Madani, “Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension,” *Circulation*, vol. 130, no. 6, pp. 508–518, 2014.
- [18] D. Bonderman *et al.*, “High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic

- thromboembolic pulmonary hypertension,” *Thromb. Haemost.*, vol. 90, pp. 372–376, 2003.
- [19] G. Simonneau, A. Torbicki, P. Dorfmüller, and N. Kim, “The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension,” *Eur. Respir. Rev.*, vol. 26, no. 143, p. 160112, 2017.
- [20] K. M. Moser and C. M. Bloor, “Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension,” *Chest*, vol. 103, no. 3, pp. 685–692, 1993.
- [21] I. M. Lang, P. Dorfmüller, and A. V. Noordegraaf, “The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension,” *Ann. Am. Thorac. Soc.*, vol. 13, pp. 215–221, 2016.
- [22] G. G. Pietra *et al.*, “Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 43, no. 12, pp. 25–32, 2004.
- [23] P. Dorfmüller *et al.*, “Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A role for pulmonary veins and systemic vasculature,” *Eur. Respir. J.*, vol. 44, no. 5, pp. 1275–88, 2014.
- [24] D. Zabini *et al.*, “Angiostatic factors in the pulmonary endarterectomy material from chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients cause endothelial dysfunction,” *PLoS One*, vol. 7, p. e43793, 2012.
- [25] S. Alias *et al.*, “Defective angiogenesis delays thrombus resolution: A potential pathogenetic mechanism underlying chronic thromboembolic pulmonary hypertension,” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 34, no. 4, pp. 810–819, 2014.
- [26] D. Bonderman *et al.*, “Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension,” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 28, no. 4, pp. 678–684, 2008.
- [27] T. A. Morris *et al.*, “High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension,” *Blood*, vol. 114, no. 9, pp. 1929–1936, 2009.
- [28] M. P. Winter, G. H. Scherthaner, and I. M. Lang, “Chronic complications of venous thromboembolism,” *J. Thromb. Haemost.*, vol. 15, no. 8, pp. 1531–1540, 2017.
- [29] R. S., “Primary pulmonary hypertension: executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension. Evian, France: World Health Organization, 1998,” 1998.
- [30] N. Galie *et al.*, “Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the Internat,” *Eur. Heart J.*, vol. 30, no. 20, pp. 2493–2537, 2009.
- [31] M. M. Hoeper, M. W. Pletz, H. Golpon, and T. Welte, “Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension,” *Eur. Respir. J.*, vol. 29, pp. 944–950, 2007.
- [32] M. Held *et al.*, “Cardiopulmonary exercise testing to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography,” *Respiration*, vol. 87, no. 5, pp. 379–87, 2014.
- [33] C. McCabe, M. Bennett, N. Doughty, R. M. Ross, L. Sharples, and J. Pepke-Zaba, “Patient-reported outcomes assessed by the CAMPHOR questionnaire predict clinical deterioration in idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension,” *Chest*, vol. 144, no. 2, pp. 522–530, 2013.
- [34] J. A. Feinstein, S. Z. Goldhaber, J. E. Lock, S. M. Ferndandes, and M. J. Landzberg, “Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension,” *Circulation*, vol. 103, no. 1, pp. 10–3, 2001.

- [35] H. Mizoguchi, A. Ogawa, M. Munemasa, H. Mikouchi, H. Ito, and H. Matsubara, "Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension," *Circ. Cardiovasc. Interv.*, vol. 5, no. 6, pp. 748–55, 2012.
- [36] K. Sugimura *et al.*, "Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension," *Circ. J.*, vol. 76, no. 2, pp. 485–8, 2012.
- [37] Y. Taniguchi *et al.*, "Balloon pulmonary angioplasty: An additional treatment option to improve the prognosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension," *EuroIntervention*, vol. 10, no. 4, pp. 518–25, 2014.
- [38] A. R. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O, "Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension," *Heart*, vol. 99, pp. 1415–1420, 2013.
- [39] K. M. Olsson *et al.*, "Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience," *Eur. Respir. J.*, vol. 49, no. 6, p. 1602409, 2017.
- [40] P. Brenot *et al.*, "French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension," *Eur. Respir. J.*, vol. 53, no. 5, p. 1802095, 2019.
- [41] S. P. Hoole *et al.*, "Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: The UK experience," *Open Hear.*, vol. 7, no. 1, p. e001144, 2020.
- [42] S. D. Kriechbaum *et al.*, "N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for monitoring after balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension," *J. Hear. Lung Transplant.*, vol. 37, no. 5, pp. 639–646, 2018.
- [43] S. D. Kriechbaum *et al.*, "Dynamics of high-sensitivity cardiac troponin T during therapy with balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension," *PLoS One*, vol. 13, no. 9, p. e0204683, 2018.
- [44] S. D. Kriechbaum *et al.*, "Pregnancy-associated plasma protein A - A new indicator of pulmonary vascular remodeling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension?," *Respir. Res.*, vol. 21, no. 1, p. 204, 2020.
- [45] F. C. Roller *et al.*, "Correlation of native T1 mapping with right ventricular function and pulmonary haemodynamics in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after balloon pulmonary angioplasty," *Eur. Radiol.*, vol. 29, no. 3, pp. 1565–1573, 2019.
- [46] V. Pengo *et al.*, "Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome," *Blood*, vol. 132, no. 13, pp. 1365–1371, 2018.
- [47] R. Sadushi-Kolici *et al.*, "Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTREPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial," *Lancet Respir. Med.*, vol. 7, no. 3, pp. 239–248, 2019.
- [48] S. W. Jamieson *et al.*, "Pulmonary Endarterectomy: Experience and Lessons Learned in 1,500 Cases," *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 76, no. 5, pp. 1457–62, 2003.
- [49] E. Mayer and W. Klepetko, "Techniques and outcomes of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension," *Proc. Am. Thorac. Soc.*, vol. 3, no. 7, pp. 589–93, 2006.
- [50] D. Jenkins, M. Madani, E. Fadel, A. M. D'Armini, and E. Mayer, "Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension," *Eur. Respir. Rev.*, vol. 26, p. 160111, 2017.
- [51] E. Mayer *et al.*, "Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from an international prospective registry," *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 141, no. 3, pp. 702–10, 2011.
- [52] M. Delcroix *et al.*, "Long-Term Outcome of Patients with Chronic

- Thromboembolic Pulmonary Hypertension : Results from an International Prospective Registry,” *Circulation*, vol. 133, no. 9, pp. 859–71, 2016.
- [53] M. M. Madani *et al.*, “Pulmonary endarterectomy: Recent changes in a single institution’s experience of more than 2,700 patients,” *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 94, no. 1, pp. 97–103, 2012.
- [54] X. Jais *et al.*, “Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 2008,” *J Am Coll Cardiol*, vol. 52, pp. 2127–2134, 2008.
- [55] H. A. Ghofrani *et al.*, “Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study,” *Lancet Respir. Med.*, vol. 5, no. 10, pp. 785–794, 2017.
- [56] J. Suntharalingam *et al.*, “Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension,” *Chest*, vol. 134, no. 2, pp. 229–236, 2008.
- [57] H. H. Leuchte *et al.*, “Riociguat: Stimulation der löslichen Guanylatzyklase: Neuer Wirkmechanismus zur Behandlung der pulmonal-arteriellen und der nicht operablen chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie,” *Pneumologie*, vol. 69, no. 03, pp. 135–143, 2013.
- [58] H. A. Ghofrani *et al.*, “Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, pp. 319–329, 2013.
- [59] G. Simonneau *et al.*, “Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A long-term extension study (CHEST-2),” *Eur. Respir. J.*, vol. 45, pp. 1293–1302, 2015.
- [60] G. Simonneau *et al.*, “Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial,” *Lancet Respir. Med.*, vol. 4, no. 5, pp. 372–80, 2016.
- [61] J. A. I. Voorburg, V. Manger Cats, B. Buis, and A. V. G. Brusckhe, “Balloon angioplasty in the treatment of pulmonary hypertension caused by pulmonary embolism,” *Chest*, vol. 94, no. 6, pp. 1249–53, 1988.
- [62] M. B. Pitton, S. Herber, E. Mayer, and M. Thelen, “Pulmonary balloon angioplasty of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in surgically inaccessible cases,” *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgeb. Verfahren*, vol. 175, no. 5, pp. 631–4, 2003.
- [63] S. D. Kriebbaum *et al.*, “Development of renal function during staged balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension,” *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, vol. 79, no. 4, pp. 268–275, 2019.
- [64] T. Aoki *et al.*, “Comprehensive evaluation of the effectiveness and safety of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: Long-term effects and procedure-related complications,” *Eur. Heart J.*, vol. 38, no. 42, pp. 3152–3159, 2017.
- [65] T. Inami *et al.*, “Long-Term Outcomes after Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension,” *Circulation*, vol. 134, no. 24, pp. 2030–2032, 2016.
- [66] C. B. Wiedenroth *et al.*, “Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension,” *Pulm. Circ.*, vol. 8, no. 3, p. 2045894018783996, 2018.
- [67] C. B. Wiedenroth *et al.*, “Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic disease,” *Pulm. Circ.*, vol. 8, no. 1, p. 2045893217753122, 2018.
- [68] M. Kurzyna, S. Darocha, A. Koteja, R. Pietura, and A. Torbicki, “Balloon

- pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension,” *Postę. w Kardiol. Interwencyjnej*, vol. 11, no. 1, pp. 1–4, 2015.
- [69] M. Velázquez Martín, A. Albarrán González-Trevilla, S. Alonso Charterina, J. García Tejada, J. M. Cortina Romero, and P. Escribano Subías, “Balloon Pulmonary Angioplasty for Inoperable Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Preliminary Experience in Spain in a Series of 7 Patients,” *Rev. Española Cardiol. English Ed.*, vol. 68, no. 6, pp. 535–537, 2015.
- [70] M. Roik *et al.*, “Refined balloon pulmonary angioplasty driven by combined assessment of intra-arterial anatomy and physiology - Multimodal approach to treated lesions in patients with non-operable distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension - Technique, safety an,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 203, pp. 228–235, 2016.
- [71] I. Lang *et al.*, “Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension,” *Eur. Respir. Rev.*, vol. 26, no. 143, p. 160119, 2017.
- [72] M. Kataoka *et al.*, “Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension,” *Circ. Cardiovasc. Interv.*, vol. 5, no. 6, pp. 756–62, 2012.
- [73] C. B. Wiedenroth, MD *et al.*, “Exercise right heart catheterization before and after balloon pulmonary angioplasty in inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension,” *Pulm. Circ.*, vol. 10, no. 3, p. 2045894020917884, 2020.
- [74] Y. Yamasaki *et al.*, “Balloon pulmonary angioplasty improves interventricular dyssynchrony in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a cardiac MR imaging study,” *Int. J. Cardiovasc. Imaging*, vol. 33, no. 2, pp. 229–239, 2017.
- [75] S. Darocha *et al.*, “Changes in Estimated Glomerular Filtration after Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension,” *CardioRenal Med.*, vol. 10, no. 1, pp. 22–31, 2020.

11 Anhang

11.1 Exemplarisches Protokoll der CTEPH Konferenz

Protokoll CTEPH-1: Stand: 19.02.19		Thoraxzentrum KERCKHOFF KLINIK		Direktor: Dr. Stefan Guth Sekretariat: Fr. Katja Schindler Telefon: 06032/996-2402 Telefax: 06032/996-2417 thoraxchirurgie@kerckhoff-klinik.de	
CTEPH-Konferenz					
Konferenzdatum: 03.12.			(14:03:58)		
Patient(in) :		Titel:		Grösse (cm): 152,00	
Geb.-Datum:		Geschlecht: w		Gewicht (kg): 67,00	
Adresse :		PLZ: Ort:		BMI (kg/m ²): 29,00	
Telefon :		Telefon Arbeit: Handy:		KOF (m ²) : 1,68	
Aufnahmenummer:		Aufnahmedatum:		Entlassdatum:	
Zuständigkeit: Miriam Adameit				BioReg: Status offen	
Zuweiser: Uniklinik					
Diagnosen:				WHO-FC III, 6-Min.-G (m):	
CTEPH - WHO FC III-IV - RHK : mPAP 47 mmHg, PAOP 8 mmHg, CI 3,2 l/min/m ² , PVR 7,55 WU - Vent.-Perf. Szintigraphie: rechts große Perfusionssausfälle, links mehrere kleine subsegmentale Ausfälle - LTOT - Z. n. massiver Lungenarterienembolie rechts - Ausschluss einer TVT KHK bislang nicht ausgeschlossen - gute LV-EF Arterielle Hypertonie Z. n. Splenektomie					
Symptome seit 24 Mo		Diagnose seit 5 Mo		Antikoagulation seit 5 Mo	
Diagnostik: Z.n. Tiefer Venenthrombose : Nein Datum der letzten Thrombose: Z.n. akuter Lungenembolie : Ja Datum der letzten Embolie: ____ VA-Shunt: Nein Schrittmacher: Nein Port: Nein Splenektomie: Ja					
Gerinnungsstörungen: Gerinnungstörung vorhanden: Nein Antiphospholipid-Syndrom: Nein					
Spezifische PH-Medikation: PDE-5-Hemmer: Nein ER-Antagonist: Nein Prostaglandin: Nein sGC-Stimulator: Nein seit: seit: seit: seit:					
Echokardiografie ():					
1 of 3					

RVSD: mmHg Tapse: mm Tei-Index: ASD: Nein PFO: Nein
RV-Dilatation: k.D. RV-Dyskinesie: k.D.

Spiroergometrie ():

VO2_max: ml/min VO2_max: ml/min/kg max. Leistung: Watt Dauer: min

Lungenfunktion ():

VC: L FEV1: L/min rel. FEV1: % PaO2: mmHg

Rechtsherzkatheter (__,10.2020):

mPAP: 47 mmHg sPAP: mmHg dPAP: mmHg mPAP, Bel.: mmHg PAOP: 8 mmHg

ZVD: mmHg HZV: L/min HI: 3,2 L/min/m² PVR: 7 WU

Linksherzkatheter ():

LV-EF: % LVEDP: mmHg

Ventilations-Perfusions-Szintigraphie (__,10.2020): Mismatch : Ja

Ventilationsszintigraphie abnormal : k.D. Perfusionsausfälle re.:

Perfusionsszintigraphie abnormal : Ja Perfusionsausfälle li.:

Pulmonalisangiographie ():

Vorhandensein proximaler Läsionen : k.D.

re. PA : k.D.

Hauptstamm-re. keine Daten

Oberlappen-re. keine Daten

Mittellappen-re. keine Daten

Untererlappen-re. keine Daten

re. PA-HS : k.D.

re. PA-OL : k.D.

re. PA-ML : k.D.

re. PA-UL : k.D.

re. PA-SA : k.D.

li. PA : k.D.

Hauptstamm-li. keine Daten

Oberlappen-li. keine Daten

Lingula-li. keine Daten

Untererlappen-li. keine Daten

li. PA-HS : k.D.

li. PA-OL : k.D.

li. PA-LI : k.D.

li. PA-UL : k.D.

li. PA-SA : k.D.

Beschlossenes Procedere:

Risiko: 3 %

Operabilität: keine Angaben

Prof. Eckhard Mayer

Dr. Stefan Guth

11.2 Aufklärungsbogen



Merkblatt zum ärztlichen Aufklärungsgespräch Pulmonale Ballon-Angioplastie (BPA) zur Behandlung der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie

Kerckhoff-Klinik GmbH, Benekestraße 2-8, 61231 Bad Nauheim

Thoraxchirurgie

Patient/Patientin - Etikette

Direktor:
Professor Dr. med. E. Mayer

Tel.: +49(0)6032/996-2402 od. 2475

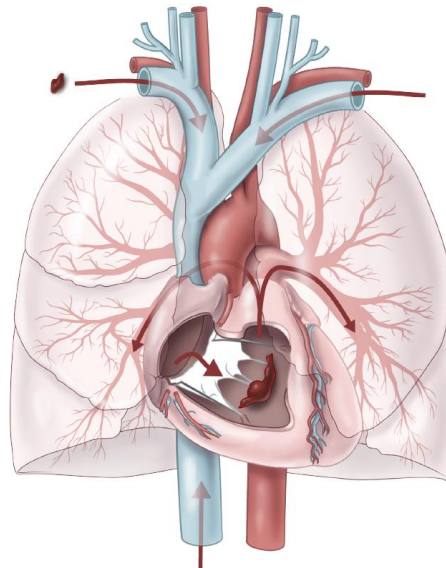
Fax: +49(0)6032/996-2479

eMail: e.mayer@kerckhoff-klinik.de

thoraxchirurgie@kerckhoff-klinik.de

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

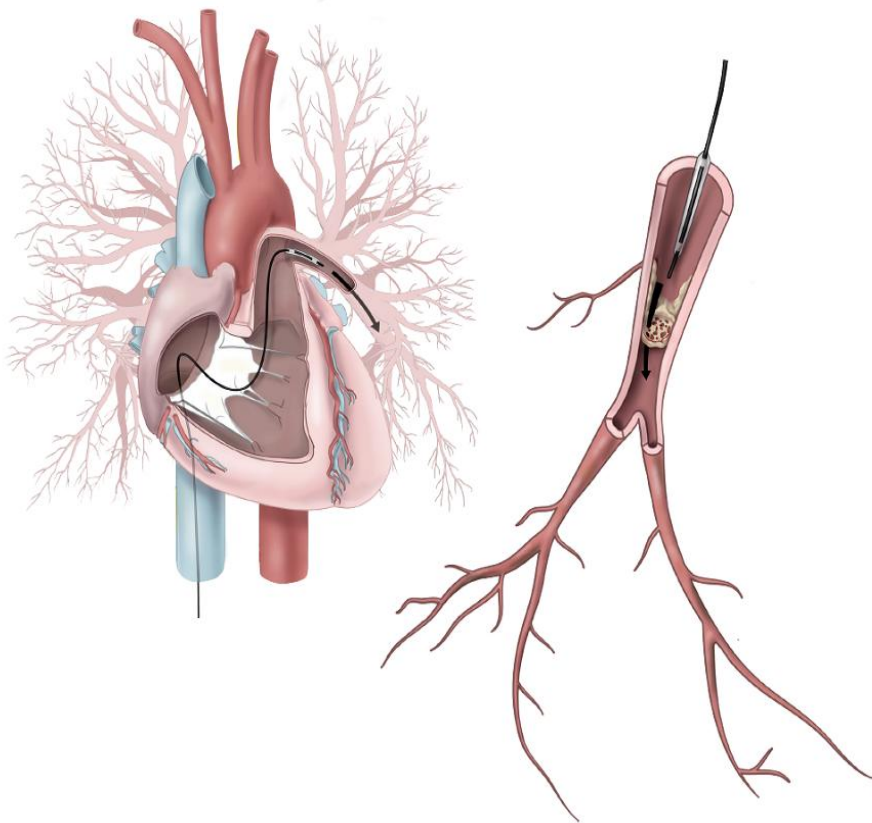
bei Ihnen besteht ein Bluthochdruck in den Lungenarterien. Ursache dafür ist eine wiederholt stattgefundenen Verschiebung von Blutgerinnseln, die zumeist aus den tiefen Beinvenen stammen und von dort dem Blutfluß folgend durch die rechte Herzhälfte in die Lungengefäße gelangt sind. Durch bindegewebigen Umbau dieser Blutgerinnsel und deren Verwachsung mit der Gefäßwand kommt es letztlich zu einer Verengung oder zum Verschluss der betroffenen Lungenarterien mit Behinderung des Blutflusses und zunehmender Erhöhung des Blutdruckes im Lungenkreislauf. Dieser Mehrbelastung hält die rechte Herzkammer langfristig nicht stand, und es entsteht eine Rechtsherzschwäche. Zudem gelangt wegen der verschlechterten Lungendurchblutung weniger Sauerstoff in das arterielle Blut. Abnahme der Leistungsfähigkeit, Luftnot bei Belastung oder schon in Ruhe ist die Folge. Grundsätzlich wird bei allen Patienten, die an dieser Erkrankung leiden, die Möglichkeit einer operativen Entfernung der Narben (pulmonale Endarteriektomie) geprüft. Bei Ihnen wurde diese Option ausgeschlossen. Durch das oben genannte interventionelle Verfahren (BPA) ist es möglich, verengte Lungengefäße wiederzueröffnen. Der Blutfluss wird somit verbessert, wodurch der Druck und die Belastung des rechten Herzens vermindert und die Anreicherung des Blutes mit Sauerstoff verbessert werden.



**Merkblatt zum ärztlichen Aufklärungsgespräch
Pulmonale Ballon-Angioplastie (BPA) zur Behandlung
der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie**

Geplante Interventionen:

Der Eingriff wird beim wachen Patienten durchgeführt. Es werden jedoch beruhigende Medikamente verabreicht. Der Zugang zu den Lungengefäßen erfolgt, wie auch beim Rechtsherzkatheter über eine Vene. Für die BPA wird meist die rechte Leistenvene genutzt. Nach lokaler Betäubung wird die Vene punktiert und es wird ein Draht im Gefäß platziert. Hierüber wird eine Schleuse eingebracht, über die verschiedene Führungskatheter und -drähte eingeführt werden können. In vorab festgelegte Gefäße wird dann ein dünner Draht eingebracht, über den ein Ballon vorgeschoben wird. Dieser wird bei angehaltenem Atem aufgeblasen. So werden die narbigen Verengungen aufgedehnt. Hierdurch soll die Durchblutung des nachgeschalteten Lungenabschnittes verbessert werden. Dies führt langfristig zum Sinken des Blutdruckes im Lungenkreislauf sowie zur Senkung der Rechtsherzbelastung und damit zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit.



**Merkblatt zum ärztlichen Aufklärungsgespräch
Pulmonale Ballon-Angioplastie (BPA) zur Behandlung
der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie**

Zudem wird aus Sicherheitsgründen meist ein arterieller Zugang, üblicherweise über die Leistenarterie, eingebracht. Hierüber können Blutdruck und Blutgaswerte überwacht werden.

Bei zu Beginn oft hohen Druckwerten besteht vor allem das Risiko einer Wassereinlagerung in die nach der Intervention besser durchbluteten Gefäßabschnitte (Reperfusionsoedem). Daher können, vor allem bei der ersten Intervention, nur wenige Gefäße behandelt werden. Dies macht mehrere (meist 4 – 6) Interventionen nötig. Nach der Intervention erfolgt die Verlegung auf die Normalstation, wo Herzfähigkeit, Kreislauf und Flüssigkeitshaushalt überwacht sowie durch Infusionen und Medikamente stabilisiert werden. Es wird eine durchschnittliche Überwachungszeit von ca. 24 Stunden nach der Intervention erforderlich sein.

Mögliche Komplikationen:

Es bestehen die allgemeinen Risiken ärztlicher Eingriffe. Weitere mögliche Komplikationen: Reperfusionsoedem (Wassereinlagerungen in die Lungenbläschen), CPAP-Therapie (Maskenbeatmung beim wachen Patienten), Hämoptysen (Bluthusten), Einbringen von Embolisationsmaterial, Bronchoskopie (Lungenspiegelung), ECMO-Therapie (Übernahme/Unterstützung der Lungenfunktion durch eine miniaturisierte Herz – Lungen – Maschine), Not-Operation, Tod, fortbestehende pulmonale Hypertonie, mehrfache Interventionen, Erweiterung des Eingriffes je nach Befund, Blutung, Nachblutung, Tracheotomie (Luftröhrenschnitt zur maschinellen Atmungsunterstützung), AV-Fistel (Kurzschlussverbindung zwischen Vene und Schlagader), Nierenversagen, allergische Reaktion, Hyperthyreose (Schilddrüsenüberfunktion), Infektion, Pneumonie (Lungenentzündung) Herzrhythmusstörungen, Thrombose, Lungenembolie, Schlaganfall, eventuelle notwendige Blutkonservengabe Infektionsgefahr durch Hepatitis- oder HI-Virus. Die aufgeführten Komplikationen sind die praktisch bedeutsamen. Zusätzlich bestehende seltenere und geringfügige Risiken sind nicht ausdrücklich erwähnt.

Besondere Vermerke zum Aufklärungsgespräch:

Erforderliche Nachbehandlung:

Als Schutz vor einem Wiederverschluss der Lungengefäße ist eine lebenslange Blutgerinnungshemmung, auch nach Abschluss der interventionellen Behandlung erforderlich.

Zur langfristigen Überwachung werden Sie zu einer Kontrolluntersuchung etwa 6 Monate nach der letzten Intervention einbestellt.

**Merkblatt zum ärztlichen Aufklärungsgespräch
Pulmonale Ballon-Angioplastie (BPA) zur Behandlung
der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie**

Einwilligungserklärung:

Ich willige hiermit in die vorgesehene Intervention sowie der erforderlichen vorbereitenden und interventionsbegleitenden Maßnahmen und Nebeneingriffe ein. Ich bin mit Änderungen und Erweiterungen des Eingriffes einverstanden, die sich während der Intervention als erforderlich erweisen. Ich wurde ausführlich informiert, alle wichtig erscheinenden Fragen wurden besprochen und ich hatte ausreichend Bedenkzeit zur Entscheidungsfindung für den besprochenen Eingriff. Eine Kopie dieser Aufklärung habe ich erhalten.

Vermerk über etwaige Beschränkungen der Einwilligung:

_____ Datum	_____ Unterschrift des Arztes/der Ärztin	_____ Unterschrift der Patientin/des Patienten
_____ Datum	_____ Unterschrift des Arztes/der Ärztin	_____ Unterschrift der Patientin/des Patienten
_____ Datum	_____ Unterschrift des Arztes/der Ärztin	_____ Unterschrift der Patientin/des Patienten
_____ Datum	_____ Unterschrift des Arztes/der Ärztin	_____ Unterschrift der Patientin/des Patienten
_____ Datum	_____ Unterschrift des Arztes/der Ärztin	_____ Unterschrift der Patientin/des Patienten
_____ Datum	_____ Unterschrift des Arztes/der Ärztin	_____ Unterschrift der Patientin/des Patienten
_____ Datum	_____ Unterschrift des Arztes/der Ärztin	_____ Unterschrift der Patientin/des Patienten
_____ Datum	_____ Unterschrift des Arztes/der Ärztin	_____ Unterschrift der Patientin/des Patienten

12 Publikationsverzeichnis

Die vorliegende Arbeit wurde 2018 in der Fachzeitschrift *Pulmonary Circulation* (IF 2018: 2,283) veröffentlicht:

Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Adameit MSD, Breithecker A, Haas M, Kriechbaum S, Rieth A, Hamm CW, Mayer E, Guth S, Liebetrau C. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2018 Jul-Sep;8(3):2045894018783996.

13 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Ort, Datum

Unterschrift