

# Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) 2014

## Ein Positionspapier

### Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – A position paper

#### Autoren

H. Wilkens<sup>1</sup> I. Lang<sup>2</sup> T. Blankenburg<sup>3</sup> C. Grohé<sup>4</sup> S. Guth<sup>5</sup> M. Held<sup>6</sup> W. Klepetko<sup>8</sup> S. Konstantinides<sup>7</sup> T. Kramm<sup>5</sup> U. Krüger<sup>9</sup> M. Lankeit<sup>7</sup> H.J. Schäfers<sup>10</sup> H.J. Seyfarth<sup>11</sup> E. Mayer<sup>5</sup>

#### Institut

Institutsangaben am Ende des Beitrags

#### Einleitung

Dieses Positionspapier fasst die wichtigen Entwicklungen im Bereich der Diagnostik und Therapie der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) zusammen. Basierend auf den Empfehlungen der Task Force für CTEPH beim 5. Weltsymposium für Pulmonale Hypertonie (PH) in Nizza 2013 bezieht es Stellung zu offenen Fragen, die bei der Behandlung von Patienten mit CTEPH entstehen. Die Arbeitsgruppe wurde im Rahmen des jährlich stattfindenden DACH-Symposiums zur PH in Heidelberg 2013 berufen. Eine Kurzfassung ist unter DOI 10.1055/s-0034-1370219 verfügbar.

Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) wird durch eine narbige Obstruktion der Lungenarterien sowie durch komplexe Gefäßveränderungen pulmonaler Widerstandsgefäße verursacht. Dadurch entstehen Inhomogenitäten der pulmonal-arteriellen Perfusion mit Minderperfusion obstruierter Areale und Hyperperfusion nicht betroffener Areale. Es wird angenommen, dass die CTEPH eine Langzeitkomplikation überlebter Lungenembolien (LE) darstellt und dafür werden Inzidenzen zwischen 0,5 und 9,1% innerhalb der ersten 2 Jahre nach symptomatischer LE angegeben. Exakte Zahlen für Inzidenz und Prävalenz der CTEPH fehlen. Aktuelle Daten gehen von einer Inzidenz von 5 Individuen pro Million pro Jahr und von einer Prävalenz von 3–30 Fällen pro Million aus [1]. Die Zahlen streuen, weil Symptomarmut und die Schwierigkeit, eine akute LE von einer akuten Episode einer CTEPH abzugrenzen, eine vollständige Erfassung dieser Patienten erschweren. Die 3-Jahres-Mortalität dieser Erkrankung liegt bei nicht operierten Patienten bei 30%, bei operierten Patienten bei 11% [2].

#### Pathophysiologie und Definition

Daten aus der europäischen CTEPH-Datenbank zeigten, dass bei 74,8% der Patienten mit CTEPH zumindest eine symptomatische Episode einer venösen Thromboembolie (VTE) der Krankheit vorausgeht [3, 4]. Inadäquate Antikoagulation, große Thrombusmasse und VTE-Rezidive tragen zur CTEPH-Entwicklung bei. Allerdings teilt die CTEPH nicht die typischen Risikofaktoren der VTE. Die einzigen plasmatischen Risikofaktoren für CTEPH sind erhöhte Spiegel von Lupus-Antikoagulans bzw. Phospholipidantikörpern, eine erhöhte Plasmakonzentration des Faktor VIII [5], der einen Risikofaktor für rezidivierende VTE darstellt und mit Blutgruppenantigenen nicht-0 assoziiert ist [5]. Fibrinolytische Faktoren im Plasma sind normal. Es wird angenommen, dass infolge einer LE ein fehlgeleiteter Gefäßumbauprozess initiiert wird, der durch Infektion, Entzündung [6], Stammzellenakkumulation [7], Schilddrüsen-Hormonsubstitution und Malignomerkrankungen [8] getriggert wird [9]. Erythrozytenmembran-Beschaffenheit, hohe Thrombozytenzahlen und plasminresistente Fibrinogenvarianten tragen zur CTEPH-Entwicklung bei. Daneben sind eine Splenektomie, ventrikulo-atriale Shunts, intravenöse Katheter- und Schrittmachersysteme [10, 11], chronisch entzündliche Darmerkrankungen und chronische Osteomyelitis prädisponierende Faktoren [8].

Der Gefäßumbauprozess der CTEPH entspricht auf der Ebene der großen Pulmonalarterien einem Remodelingprozess nach vorangegangener VTE, und auf der Ebene kleiner Gefäße (< 100 µm Querschnitt) dem histomorphologischen Bild einer pulmonalen Arteriopathie mit Endotheldysfunktion, Strukturumbau der Gefäßwand sowie In-situ-Thrombosen [12, 13, 14]

#### Pneumologie, Thoraxchirurgie

##### Schlüsselwörter

- chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie
- Diagnose
- Lungenembolie
- Therapie

##### Keywords

- chronic thromboembolic pulmonary hypertension
- diagnosis
- pulmonary embolism
- treatment

eingereicht 21.05.2014  
akzeptiert 23.06.2014

##### Bibliografie

DOI 10.1055/s-0034-1370220  
Online Publikation: 01.08.2014  
Dtsch Med Wochenschr ·  
© Georg Thieme Verlag KG ·  
Stuttgart · New York ·  
ISSN 0012-0472

##### Korrespondenz

**Prof. Dr. med Heinrike Wilkens**  
Medizinische Klinik V  
Pneumologie, Allergologie  
und Beatmungsmedizin  
Universitätsklinikum  
des Saarlandes  
66421 Homburg  
Tel. 06841 1623619  
Fax 06841 1623645  
eMail heinrike.wilkens@uks.eu

### Klinische Präsentation

Eine CTEPH kommt in jedem Lebensalter und bei männlichem und weiblichem Geschlecht gleich häufig vor, das mediane Alter liegt bei 63 Jahren [4]. Klinische Symptome sind unspezifisch: Müdigkeit, „schwere Beine“, Leistungsknick und Belastungsdyspnoe. Der Verlauf der CTEPH kann im Gegensatz zur pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) episodisch progredient sein, zum Teil nach langen Phasen von Beschwerdefreiheit/-armut („Honeymoon“-Perioden). Beinödeme und Hämoptysen sind bei CTEPH häufiger als bei PAH.

### Die Diagnose CTEPH wird leitliniengerecht bei folgenden Kriterien gestellt: Mindestens 3-monatige effektive Antikoagulation und

1. ein mittlerer pulmonal-arterieller Druck  $\geq 25$  mmHg mit einem pulmonal-arteriellen Wedgedruck (PAWP)  $\leq 15$  mmHg, ermittelt durch Rechtsherzkatheter,
2. wenn wenigstens ein größerer segmentaler Perfusionsdefekt in der Ventilations-Perfusions (V/P)-Szintigraphie nachweisbar ist oder eine andere Bildgebung pulmonale Thromben/Obstruktionen nachweist (z.B. Computertomographie oder konventionelle Pulmonalarterienangiographie).

### Patienten mit chronisch thromboembolischer Gefäßerkrankung (non-PH-CTEPH)

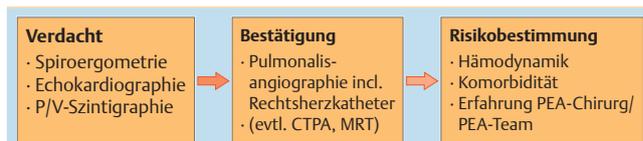
Es gibt allerdings auch Patienten, die alle Diagnosekriterien einer CTEPH außer einem erhöhten pulmonalarteriellen Mitteldruck (mPAP) erfüllen. Bei diesen Patienten ist der mPAP in Ruhe normal oder im Grenzbereich, dennoch liegt eine objektivierbare funktionelle Einschränkung vor [15, 16]. Die Patienten können sich nach einer pulmonalen Endarteriektomie (PEA) subjektiv und objektiv vollständig normalisieren. Solche Patienten, besonders jene mit Verschlüssen größerer Pulmonalarternäste, werden ebenfalls als CTEPH klassifiziert, obwohl die Terminologie chronisch thromboembolische Lungengefäßerkrankung (non-PH-CTEPH) in diesen Fällen besser zuträfe. Eine Definition dieser Form der CTEPH ist bisher nicht allgemein akzeptiert, erscheint jedoch sinnvoll und wird hier daher vorgeschlagen.

### Diagnostik

Es wird empfohlen, dass ein Patient mit Verdacht auf CTEPH an einem CTEPH-Zentrum vorgestellt wird [1]. Ein CTEPH-Zentrum sollte über Erfahrung in der Diagnostik und Therapie von Patienten mit CTEPH und PAH sowie über ein interdisziplinäres Team bestehend aus Pneumologen, Kardiologen, Radiologen, Nuklearmedizinern und einem PEA-Chirurgen, verfügen.

### Funktionelle Diagnostik

Die Zahl der gesicherten CTEPH-Diagnosen ist wesentlich geringer als die nach der Datenlage anzunehmende potenzielle CTEPH-Inzidenz nach akuter LE erwarten lassen würde [17, 18]. Die Latenz vom Beginn der Symptomatik bis zur Diagnose beträgt 1,5–2 Jahre [16]. Zwei Drittel der Patienten befinden sich bei Diagnosestellung im WHO-Funktionsstadium III [16]. Der funktionelle Zustand bei Diagnosestellung ist prognostisch relevant [19, 20].



**Abb.1** Die Diagnose und Therapie der CTEPH erfolgt in einem schrittweisen Prozess, beginnend mit Spiroergometrie, Echokardiographie und Perfusions-/ Ventilationszintigraphie. Die Diagnose wird durch eine qualitative hochwertige Pulmonalisangiographie sowie invasive Messung der Hämodynamik bestätigt. Die Indikation zur pulmonalen Endarteriektomie wird nach Risikoabwägung gestellt.

**Tab.1** Echokardiographische Parameter zur Beurteilung einer pulmonalen Hypertonie [24].

Parameter	pathologisch	Kommentar
Systolischer RV-Druck	> 35 mmHg	
RV-Diameter (basal)	> 42 mm	
RA-Fläche (endsystolisch)	> 18 cm <sup>2</sup>	
RV-Wanddicke	> 5 mm	
TAPSE	< 16 mm	
RIMP	> 0,4	
Notching des Flusssignales im RVOT	qualitativ	qualitativ
Erweiterung der zentralen Pulmonalarterie	PA > Aorta	
Interventrikuläres Septum	Paradoxe Wandbewegung / D-Zeichen	qualitativ
Systolischer RV-Druck in der Stressechokardiographie	> 40 mmHg	Nicht ausreichend validiert für CTEPH

*Abkürzungen: RV=rechter Ventrikel/rechtsventrikulär, RA=rechtes Atrium, TAPSE=tricuspid anular plane systolic excursion, RIMP=RV index of myocardial performance, RVOT=RV outflow tract (RV Ausflusstrakt), PA=Pulmonalarterie, CTEPH=chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie.*

Da bei der CTEPH keine enge Korrelation zwischen vaskulärer Obstruktion und Hämodynamik besteht [21], kann die Funktions-Diagnostik helfen, die funktionelle Bedeutung pathologischer Befunde der bildgebenden Untersuchungsverfahren näher einzuordnen.

Besonderheiten ergeben sich dadurch, dass nicht bei allen Patienten mit gesicherter CTEPH aus der Anamnese eine akute LE bekannt ist [8, 19, 22].

### Echokardiographie

Wenn eine pulmonale Hypertonie in Betracht gezogen wird, sollte als erster Schritt eine transthorakale Echokardiographie zur Abschätzung des rechtsventrikulären systolischen Druckes erfolgen [1, 23] (☑ **Abb.1**). Auch andere echokardiographische Parameter (☑ **Tab.1**) sollten berücksichtigt werden [1, 23], wengleich einige dieser Parameter noch nicht abschließend bei Patienten mit CTEPH validiert sind.

Obwohl eine pulmonale Hypertonie in vielen Fällen echokardiographisch fassbar ist [24], kann sie auch unterschätzt werden [23, 25, 26]. Gerade bei PH-Risikokollektiven mit einer frühen oder leichtgradigen Störung ist die Echokardiographie nicht immer ausreichend [23].

**Tab.2** Spiroergometrische Parameter, die auf eine pulmonale Perfusionsstörung hinweisen können [15].

Parameter	pathologisch
EQ O <sub>2</sub>	> 30,5
EQ CO <sub>2</sub>	> 35,5
VE/VCO <sub>2</sub> -Slope	> 37,5
P(A-a)DO <sub>2</sub>	> 36,97 mmHg
P(c-ET)CO <sub>2</sub>	> 5,18 mmHg
PET CO <sub>2</sub>	< 31,33 mmHg

Abkürzungen: EQ O<sub>2</sub>=Atemäquivalent für Sauerstoff = notwendiges Atemvolumen für die Aufnahme von 1 Liter Sauerstoff, EQ CO<sub>2</sub> = Atemäquivalent für Kohlendioxid = notwendiges Atemvolumen für die Abgabe von 1 Liter Kohlendioxid, VE/VCO<sub>2</sub>-Slope=Steigung des Verhältnisses von Atemminutenvolumen (l/min)/Kohlendioxidabgabe (ml/min), P(A-a)O<sub>2</sub>=Alveolär-arterielle O<sub>2</sub>-Partialdruckdifferenz, P(c-ET)CO<sub>2</sub>=Gradient zwischen kapillärem und endtidalem CO<sub>2</sub>-Partialdruck, PET CO<sub>2</sub>=endtidaler CO<sub>2</sub>-Partialdruck

### Spiroergometrie

Bei Patienten mit CTEPH finden sich spiroergometrisch Zeichen einer pulmonalen Perfusionsstörung, wie z.B. eine erhöhte kapillär-alveoläre CO<sub>2</sub>-Differenz (PaETCO<sub>2</sub>) (► Tab.2), die in der Regel ausgeprägter als bei PAH sind [15, 27]. Die Spiroergometrie kann auch im Falle einer unauffälligen Echokardiographie Hinweise für eine CTEPH geben [15]. Wenn sich der klinische Verdacht einer pulmonalen Hypertonie nach der Echokardiographie oder der Spiroergometrie erhärtet, sollten bildgebende Verfahren zum Einsatz kommen und eine invasive hämodynamische Beurteilung mittels Rechtsherzkatheter erfolgen.

### Bildgebende Diagnostik

Der Stellenwert der radiologischen bzw. nuklearmedizinischen Bildgebung zur Diagnosesicherung CTEPH wird im Folgenden in der Reihenfolge einer Stufendiagnostik dargestellt und kommentiert.

#### Nuklearmedizinische Untersuchungen und radiologische Diagnostik:

Röntgenaufnahmen des Thorax zur Diagnosesicherung CTEPH geben differenzialdiagnostische Hinweise. Es können sich sowohl eine Dilatation des Pulmonalis-Hauptstammes, der proximalen linken und rechten Pulmonalarterie sowie eine Vergrößerung von rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel zeigen. Andere Veränderungen (z.B. subpleurale Opaleszenz nach Lungeninfarkt oder Gefäßrarefizierung) sind mittels Computertomographie (CT) besser zu objektivieren.

Die Perfusions/Ventilationsszintigraphie (P/V-Szintigraphie) der Lunge bleibt trotz aller Entwicklungen im Bereich der CT und der Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT) Diagnostikum der ersten Wahl [1, 28, 29, 30, 31]. Eine normale P/V-Szintigraphie schließt eine operable CTEPH weitgehend aus. Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie zeigt der diskordante Perfusionsausfall mindestens eines Segmentes das mögliche Vorliegen einer CTEPH an, eine weitere Abklärung ist erforderlich. Die kombinierte P/V-Szintigraphie verursacht eine relativ geringe Strahlenbelastung und ist auch bei erheblicher Niereninsuffizienz einsetzbar. Sie sollte in 6–8 planaren Ansichten einschließlich SPECT erfolgen (► Abb.2) [32, 33].

In einer Studie mit 227 Patienten lag die CT-Pulmonalis-Angiographie (CT-PA) mit nur 51% Sensitivität in einem inakzeptablen Detektions-Bereich, gemessen am Goldstandard der selektiven kon-

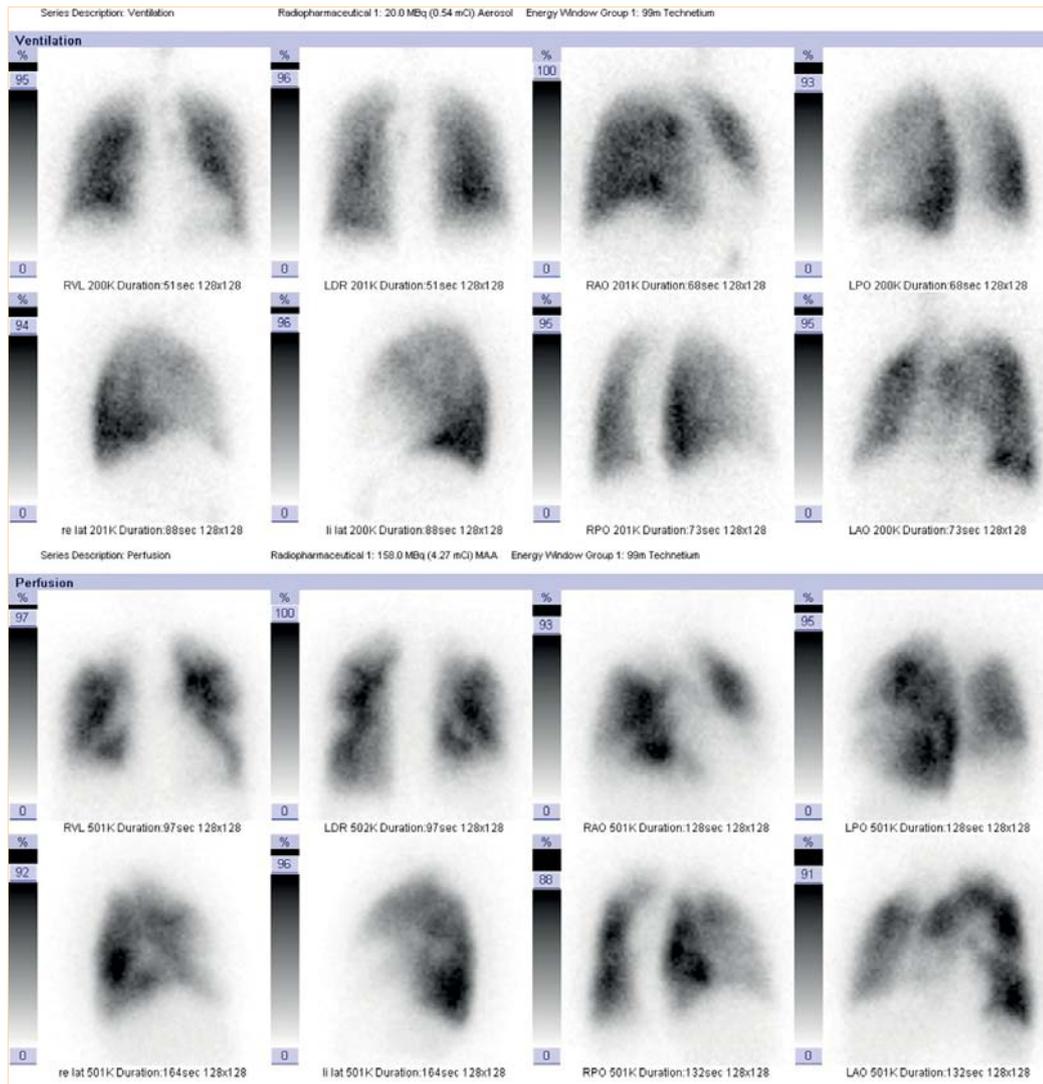
ventionellen Pulmonalis-Angiographie (PA). Die P/V-Szintigraphie zeigte bei diesem Kollektiv eine Sensitivität von mehr als 96% [30]. Eine Beschränkung auf eine CT-PA und ein Verzicht auf eine P/V-Szintigraphie hätte hier bei jedem 2. Patient nicht zur adäquaten Sicherung der PH-Ursache geführt. Eine Standard CT-PA bei CTEPH ist somit wenig sensitiv bzw. spezifisch und kann bei unauffälligem Befund eine CTEPH ggf. nicht ausschließen. Auch bei als unauffällig befundetem CT ist die Durchführung einer P/V-Szintigraphie obligat, wird aber zu selten eingesetzt [31].

Selbst ein CT mit 320 Zeilen kann die Gefäßperipherie nicht mit der nötigen Genauigkeit darstellen [34]. Trotz der Einschränkungen der CT-PA können zusätzliche, wichtige Informationen gewonnen werden. So werden Details wie die Gefäßwanddicke, Gefäßobstruktionen, partielle Füllungsdefekte, organisierte Embolien, poststenotische Gefäßdilataionen und intravaskuläre Bänder und Netze darstellbar. Auch die umliegenden Lungen-Parenchym-Strukturen werden im Lungenfenster erfasst [35, 36], wie z.B. Areale der Hypo- und Hyperperfusion (sog. Mosaikperfusion). Bei der Differenzial-Diagnose der CTEPH kann das CT weitere wichtige Informationen liefern. Zusammenfassend hat die CT-PA zwar eine zu geringe Sensitivität, um eine CTEPH sicher zu erfassen, besitzt jedoch einen wichtigen Stellenwert bei der Differentialdiagnostik und Planung der Operation (pulmonale Endarteriektomie).

Die Bildgebung mit dem Dual-Energie-CT, das die morphologische und funktionelle Darstellung kombiniert, scheint die Aussagekraft des CTs auf der subsegmentalen Perfusionsebene zu verbessern [37]. Eine weitere erfolgversprechende Entwicklung stellt das Cone Beam-CT dar [38].

**Pulmonalis-Angiographie:** Die konventionelle Pulmonalis-Angiographie (PA) ist der Goldstandard zur Bestätigung einer CTEPH [1]. Bei Vorliegen einer pathologischen P/V-Szintigraphie ist in der Regel zur Absicherung der Diagnose und Beurteilung der Operabilität nach dreimonatiger Antikoagulation eine PA einschließlich Rechtsherzkatheteruntersuchung mit kompletter Messung der Hämodynamik erforderlich. Die PA sollte selektiv in mindestens 2 Ebenen erfolgen, in – oder in Abstimmung mit – einem Expertenzentrum (CTEPH-Zentrum), das Expertise in der medizinischen und chirurgischen Versorgung dieser Patienten hat. Um Risiken zu minimieren und wiederholte Untersuchungen zu vermeiden, sollte die PA besser im CTEPH-Zentrum als im zuweisenden Zentrum erfolgen [29]. Neben der Erfassung der genauen Gefäßmorphologie ermöglicht die direkte PA auch die Beurteilung der Kapillarphase. Eine deutlich eingeschränkte subpleurale Perfusion ist ein Hinweis auf eine fortgeschrittene sekundäre Mikrovaskulopathie oder auch auf eine andere Genese der pulmonalen Hypertonie.

Mit der zunehmenden Erfahrung mit intravaskulärem Imaging ist vorstellbar, dass intravaskulärer Ultraschall und/oder optische Kohärenztomographie (OCT) für schwierige diagnostische Fragestellungen die invasive PA ergänzen könnten. Die typischen vaskulären Läsionen der CTEPH sind „Webs“, ringförmige Stenosen, Taschen („Pouches“) und komplette Gefäßverschlüsse (► Abb.3).



**Abb.2** Ventilations-Perfusionszintigraphie der Lunge eines Patienten mit CTEPH. In der Ventilationsaufnahme (**oben**) besteht eine homogene Verteilung, in der Perfusionsaufnahme (**unten**) sind beidseits segmentale Perfusionsdefekte vorhanden.

### Nachsorge nach akuter Lungenembolie zur Detektion einer CTEPH

Eine flächendeckende strukturierte LE-Nachsorge existiert bisher nicht. Da eine CTEPH eine prognostisch ernste Komplikation einer akuten LE darstellt und die Prognose vom funktionellen Zustand bei Diagnosestellung abhängig ist [19, 20], ist die frühzeitige Detektion der CTEPH anzustreben.

Die Nachuntersuchung aller Patienten nach LE würde finanziell und logistisch eine große Herausforderung darstellen. Als erstes Untersuchungsverfahren sollte bei symptomatischen Patienten eine Echokardiographie erfolgen. Falls diese keinen Nachweis einer pulmonalen Hypertonie erbringt, sollte eine Spiroergometrie zur Frage einer funktionellen Einschränkung der pulmonalen Perfusion durchgeführt werden [15]. Wenn eine der beiden Untersuchungen den Verdacht auf das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie erhärtet, sollte sich die bildgebende nuklearmedizinische sowie radiologische Diagnostik und invasive Sicherung der pulmonalen Hypertonie mittels Rechtsherzkatheter anschließen. Bei der Rechtsherzkatheteruntersuchung sollte bei symptomatischen Patienten mit normaler oder grenzwertiger Ruhehämodynamik eine Belastungsuntersuchung erwogen werden [15, 16].

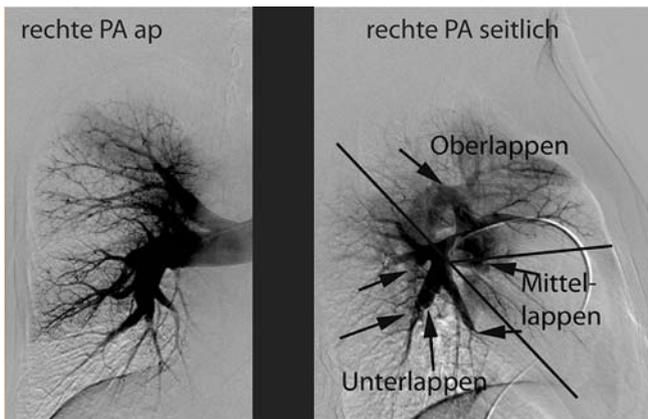
In jedem Falle sollte bei jedem Patienten, der 3 Monate nach LE noch mit Dyspnoe oder Belastungsintoleranz symptomatisch ist, eine CTEPH ausgeschlossen werden. Dies muss bei symptomatischen Patienten immer erfolgen, wenn erwogen wird, die therapeutische Antikoagulation zu beenden.

### Therapie

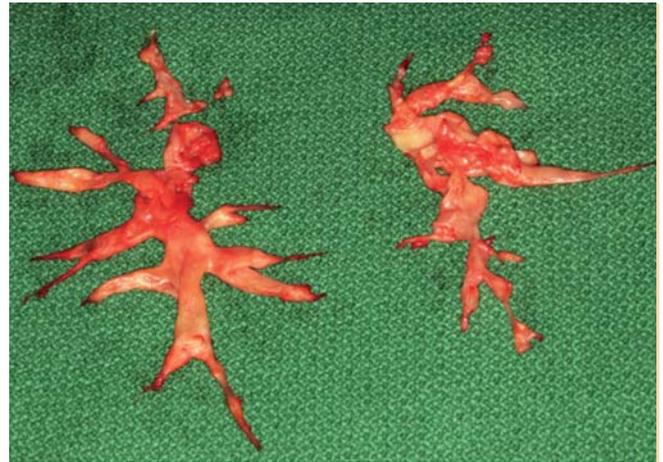
Es wird empfohlen, dass jeder Patient mit bestätigter Diagnose CTEPH an einem PEA-Zentrum vorgestellt wird. Ein PEA-Zentrum ist definiert als eine Institution, an der mehr als 30–50 PEAs pro Jahr mit einer Letalität von < 7% durchgeführt werden.

### Chirurgische Behandlung der CTEPH: pulmonale Enderarteriektomie

Voraussetzungen für eine erfolgreiche pulmonale Enderarteriektomie (PEA) sind gutes Bildmaterial, sorgfältige Patientenselektion, akribische chirurgische Technik und Expertise sowie Erfahrung im spezifischen postoperativen Management [39, 40]. Die Indikation zur Operation ist mit der Diagnosestellung und nach Bestätigung der funktionellen und technischen Operabilität gegeben. Die immer wieder zitierten hohen Letalitätsraten der PEA sind nicht mehr korrekt. In den großen Zentren liegt die perioperative Letalität ≤ 5% [19, 41], wobei die Letalitätsziffern



**Abb.3** Pulmonalisangiographie der rechten Lungenarterie, die Stenosierungen und Verschlüsse zahlreicher Segmentarterien (Pfeile) mit Minderperfusion vorwiegend im Bereich des Mittel- und Unterlappens zeigt. Abkürzungen: PA=Pulmonalarterie, ap=anterior-posterior.



**Abb.4** Operationspräparat eines Patienten mit CTEPH nach beidseitiger pulmonaler Endarteriektomie (PEA).

mit dem Risikoprofil der Patienten zusammenhängen. Die Langzeitergebnisse sind exzellent, adäquate medikamentöse oder interventionelle Therapiealternativen existieren bei Operabilität zurzeit nicht.

**Indikationsstellung und Risikoabschätzung** Entscheidend für die technische Operabilität ist die chirurgische Erreichbarkeit der vaskulären Obstruktionen. Die konventionelle PA (▶ **Abb.3**) mit zusätzlicher Rechts- und Linksherzkatheteruntersuchung (Alter > 45 Jahre) ist nach wie vor der Goldstandard in den meisten europäischen Zentren [1]. Einige Zentren nutzen zunehmend die Magnetresonanztomographie und Computertomographie zur Evaluation zur PEA [19].

Die Risikoabschätzung für PEA-Patienten bleibt nach wie vor schwierig. Wie durch Ergebnisse des europäischen CTEPH-Registers gezeigt werden konnte [19], ist einer der Hauptprognosefaktoren die Erfahrung des Chirurgen und der Klinik mit dem Verfahren. Weitere Faktoren zur Risikoabschätzung sind nach Expertenmeinung: pulmonalvaskulärer Widerstand (PVR), WHO-Funktionsklasse, 6-Minuten-Gehstrecke, intravaskuläre Katheter oder Sonden, medikamentöse Vorbehandlung und die subjektive Einschätzung der erreichbaren fibrösen Obstruktionen. Die Problematik des Eingriffs liegt in der Tatsache, dass die präoperative Bildgebung nur einen Anhalt bezüglich der Operabilität des Patienten zulässt und dass die Schwierigkeit des Eingriffs erst mit Präparation der Dissektionszylinder (▶ **Abb.4**) in den Pulmonalarterien ersichtlich wird.

**Technik der pulmonalen Endarteriektomie** Am Standard der PEA, der auf dem Kreislaufstillstand in Hypothermie beruht, hat sich in den letzten 5 Jahren nichts geändert [42]. Der Kreislaufstillstand ist Voraussetzung, um ein blutfreies Operationsfeld in den Lungenarterien zu erzielen. Eine Optimierung des Verfahrens zielte hauptsächlich auf Vermeidung des tiefen hypothermen Kreislaufstillstandes ab, indem von einzelnen Experten eine selektive antegrade Hirnperfusion bei 29–32 °C favorisiert wurde [43]. Diese Modifikationen wurden vor allem hinsichtlich der suboptimalen Hirnprotektion bei moderater Hypothermie und der fraglichen Vollständigkeit der Endarteriektomie kritisiert [44].

**Schutz des Gehirns** In einer Untersuchung konnten keine neurokognitiven Verschlechterungen nach hypothermem Kreislaufstillstand festgestellt werden [45]. Eine randomisierte Studie zum Vergleich zwischen antegrader Hirnperfusion und hypothermem Kreislaufstillstand bei 74 PEA-Patienten zeigte eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und der neurokognitiven Funktion 3 und 12 Monate nach PEA in beiden Gruppen [46].

**Residuelle pulmonale Hypertonie** Die residuelle PH nach PEA wird bei 5–35% der operierten Patienten beobachtet, wobei es noch keine einheitliche Definition gibt [40, 42, 47]. Präoperativer PVR [40] und residuelle PH [19, 40] haben entscheidenden Einfluss auf die perioperative Letalität. Bei der nach PEA fortbestehenden PH kann eine reversible postoperative Vasokonstriktion durch den kardiopulmonalen Bypass, mechanische Schädigungen und eine Ischämie-Reperfusionsschädigung bestehen, die sich nach 48–72 h normalisiert [48]. Dies muss von einer persistierenden PH aufgrund einer distalen CTEPH und Mikrovaskulopathie abgegrenzt werden.

**Option der ECMO-Unterstützung** Die extrakorporale Membranoxygenierungs-Unterstützung (ECMO) kann bei massivem Reperfusionödem und/oder residueller PH erforderlich sein. Für die Behandlung des Reperfusionödems wird das venovenöse ECMO-Verfahren, für hämodynamische Instabilität und endobronchiale Blutungskomplikationen das venoarterielle Verfahren genutzt [49, 50]. Wenn eine ECMO-Unterstützung notwendig ist, wird sie durchschnittlich für 5 Tage benötigt [49]. Aufgrund dieser Ergebnisse besteht die Empfehlung, dass in einem PEA-Zentrum die ECMO-Therapie als „Rettungsverfahren“ ebenfalls etabliert sein sollte [51].

**Kontroversen** Nach wie vor bestehen Kontroversen im Management von CTEPH-Patienten. So besteht kein Konsensus in der Verwendung von V.-cava-Filtern. Bezüglich der „Nicht-Behandlung“ einer Trikuspidalklappeninsuffizienz herrscht weitestgehend Einigkeit, da diese Ausdruck der Druckerhöhung und Anulusdilatation bei CTEPH ist und sich nach erfolgreicher Therapie zurückbildet. Ein offenes Foramen ovale wird von einigen Chirurgen regelmäßig verschlossen, während andere dies fast nie durchführen [51].

**PEA-Zentrum** Ein PEA-Chirurg benötigt Erfahrung im Management von Patienten mit pulmonaler Hypertonie, technisch-operative Expertise und Expertise in der präoperativen Evaluation sowie in der postoperativen Betreuung auf Intensivstation. Die notwendigen Voraussetzungen sind nicht definiert, aber das Training benötigt mindestens 1–2 Jahre und  $\geq 100$  Operationen. Zusätzlich sollte ein erfahrenes Team aus Pneumologen und Kardiologen, Radiologen, Anästhesisten, Intensivmedizinern, Intensivschwestern, Physiotherapeuten und Kardiotechnikern bestehen.

Im Rahmen eines internationalen CTEPH-Workshops in Cambridge im Juni 2011 wurden weltweit knapp 26 CTEPH-Zentren identifiziert, wobei viele nur eine kleine Fallzahl an Patienten versorgen. Für eine optimale Versorgung und Generierung exzellenter Ergebnisse wird geschätzt, dass ein Zentrum pro 50 Mio. Einwohner benötigt wird, wobei etwa 50–100 PEA-Eingriffe pro Jahr erfolgen sollten [51].

**Langzeitergebnisse nach pulmonaler Endarteriektomie** Mit zunehmender Erfahrung bei der chirurgischen Therapie der CTEPH konnten die Frühergebnisse der PEA im Hinblick auf Letalität und Hämodynamik in spezialisierten Zentren in den letzten 20 Jahren dramatisch verbessert werden. Umso wichtiger sind nunmehr die langfristigen Therapieeffekte wie Langzeitüberleben, bleibende Verbesserung von Lebensqualität und körperlicher Belastbarkeit sowie die fehlende Notwendigkeit von PH-spezifischer Medikation, Sauerstofftherapie und invasiven Interventionen.

In einem europäischen CTEPH-Register wurden 679 inzidente CTEPH-Patienten eingeschlossen: Die 3-Jahres-Überlebensrate der 404 operierten Patienten betrug 89% und war damit signifikant höher als die der 275 nicht operierten Patienten (70%,  $p < 0,0001$ ) [2]. Ähnliche Langzeitüberlebensraten wurden bereits von der San Diego-Gruppe berichtet [52], was die Bedeutung der chirurgischen Evaluation und Therapie bei CTEPH hervorhebt.

Eine langfristige Verbesserung der Lebensqualität nach PEA ist für CTEPH-Patienten das zweitwichtigste Therapieziel. Auch in einer retrospektiven Analyse von 308 Patienten nach PEA wurde bei vielen verschiedenen Variablen der Lebensqualität das Niveau der Normalbevölkerung fast erreicht [52]. Die WHO-Funktionsklasse als Parameter der körperlichen Belastbarkeit konnte bei den 404 operierten Patienten im europäischen CTEPH-Register nach einem Jahr ebenfalls signifikant verbessert werden [19].

### Ballonangioplastie der Pulmonalarterien

Feinstein und Landzberg publizierten 2001 eine Fallserie von 18 Patienten mit nicht-operabler CTEPH, die sie einer pulmonalen Ballonangioplastie (BPA) nach dem Vorbild der koronaren Ballonangioplastie unterzogen. Obwohl sie einen signifikanten Abfall des pulmonal-arteriellen Druckes erreichten, erlitten 11 Patienten ein Reperfusionssödem, wobei drei Patienten nach der Prozedur intubiert und beatmet werden mussten [53]. In japanischen Zentren wurde diese Technik verfeinert, indem auf der Basis von intravaskulärem Ultraschall und/oder optischer Kohärenztomographie (OCT) mit einem definierten Ballon/Gefäßverhältnis die Anzahl der intervenierten Segmente auf ein bis vier pro Sitzung limitiert wurde [34, 54, 55]. Mit dieser Vorgehensweise werden im Durchschnitt 4,8 Sitzungen pro Patient benötigt, um deutliche Verbesserungen der pulmonalen Hämodynamik und körperlichen Belastbarkeit zu erreichen, wobei die Ergebnisse von

Langzeituntersuchungen allerdings noch ausstehen. Die Verwendung eines prädiktiven Scoring Index (PEPSI) hat in manchen Zentren die Inzidenz des Reperfusionssödems auf etwa 2% reduziert [56]. Die BPA wird in Europa noch wenig angewendet [57], findet aber zunehmendes Interesse, da etwa ein Drittel der europäischen CTEPH Population als nicht operabel eingestuft wird. Die BPA ist eine experimentelle Therapie, die nur unter kontrollierten Bedingungen in CTEPH-Zentren erfolgen sollte [58], mit Dokumentation der Ergebnisse im Rahmen von Registern.

### Allgemeine und supportive Maßnahmen

Trotz fehlender randomisierter klinischer Studien werden folgende allgemeine sowie supportive Maßnahmen aus pathophysiologischen Überlegungen sowie in Anlehnung an die Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit anderen Formen der PAH [59, 60] auch für Patienten mit CTEPH empfohlen:

#### Allgemeine Maßnahmen

- ▶ Aufgrund der erhöhten Inzidenz psychischer Komorbiditäten (wie Depressivität, Angst- und Anpassungsstörungen) sowie Einschränkung der Lebensqualität sollte im interdisziplinären CTEPH-Team ein Psychologe / Psychosomatiker / Psychiater integriert, auf Aspekte der sozialen und pflegerischen Betreuung geachtet sowie Kontakt zu Selbsthilfegruppen (wie bspw. Pulmonale Hypertonie e.V.; [www.phev.de](http://www.phev.de)) ermöglicht werden.
- ▶ Bei schwerer pulmonaler Hypertonie sollten körperliche Überanstrengungen, die zu Synkopen oder einer Aggravierung von Beschwerden wie Schwindel, Dyspnoe und thorakalen Schmerzen führen, vermieden werden.
- ▶ Bei Patienten mit PAH konnte durch gezieltes körperliches Training in spezialisierten Einrichtungen eine Verbesserung von Belastbarkeit und Lebensqualität erzielt werden. Diese positiven Ergebnisse sind möglicherweise auf Patienten mit CTEPH übertragbar.
- ▶ Elektive operative Eingriffe sollten in Kooperation mit einem CTEPH-Zentrum erfolgen.
- ▶ Patientinnen mit CTEPH sollten eine Schwangerschaft vermeiden und hinsichtlich einer zuverlässigen Kontrazeption aufgeklärt werden.
- ▶ Bei schwerer pulmonaler Hypertonie sollten längere Flugreisen (> 4 Stunden) sowie Aufenthalte in Höhen über 1500–2000 m vermieden werden, sofern keine adäquate Oxygenierung sichergestellt ist.
- ▶ Regelmäßige Influenza- und Pneumokokkenimpfungen werden empfohlen.

#### Supportive Maßnahmen

- ▶ Diuretika sollten nach klinischem Bild (periphere Ödeme, Pleura-/ Perikarderguss und Aszites) und Symptomatik sowie zur Vermeidung einer Flüssigkeitsrestriktion eingesetzt werden.
- ▶ Bei chronischer Hypoxämie ( $pO_2 < 60$  mmHg) wird eine Langzeittherapie mit Sauerstoff empfohlen, um einen Progress der Erkrankung (insbesondere der begleitenden Arteriopathie der kleinen Lungengefäße) zu verhindern und die klinische Symptomatik und Belastbarkeit zu verbessern.
- ▶ Da supraventrikulären Tachykardien (insb. Vorhofflimmern/-flattern) häufig eine Verschlechterung der Symptomatik und der rechtsventrikulären Funktion bedingen, sollte eine Rhythmus-kontrollierende Therapie (Wiederherstellung und Erhalt

des Sinusrhythmus) angestrebt werden. Als Therapieoptionen sollten interventionelle Verfahren (Ablation) oder Amiodaron vor Betablockern oder Kalziumantagonisten (aufgrund der negativen Effekte der negativ-inotropen Eigenschaften) präferiert werden. Zur Frequenzkontrolle sollten vorzugsweise Digitalispräparate eingesetzt werden.

### Antikoagulation

Aufgrund des Mangels an verlässlicher Evidenz (Fehlen von randomisierten klinischen Studien) werden Empfehlungen zur therapeutischen Antikoagulation von Patienten mit CTEPH aus pathophysiologischen Überlegungen sowie aus Erfahrungen und Empfehlungen bei Patienten mit LE und Patienten mit PAH abgeleitet. Die Hypothese, dass rekanalisierende Verfahren (insbesondere systemische Thrombolyse oder interventionelle pharmakomechanische Verfahren) in der Akutphase einer LE in der Lage sind, die Entwicklung einer CTEPH zu verhindern, ist bisher in keiner größeren kontrollierten prospektiven Studie getestet worden. Andererseits wird angenommen, dass oft kein einzelnes Ereignis, sondern *rezidivierende* LEs zu einer CTEPH führen. Auf dieser Basis – und angesichts der Ergebnisse einer älteren kontrollierten Studie [61] – schließen sich die Empfehlungen für Patienten mit CTEPH jenen für Patienten mit mehr als einem LE-Ereignis an und befürworten die lebenslange Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten [59]. Darüber hinaus sprechen allgemeine pathophysiologische Überlegungen (endotheliale Dysfunktion v.a. der kleinen Pulmonalarterien, verlangsamter Blutfluss im vergrößerten dysfunktionalen rechten Ventrikel und gestörte Gerinnungs-, Fibrinolyse- und Thrombozytenfunktion) für die Antikoagulation bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie jedweder Ursache einschließlich der CTEPH [59]. Tatsächlich konnte für therapeutisch antikoagulierte PAH-Patienten eine Verbesserung der Überlebensrate gezeigt werden [62].

Zusammenfassend wird daher empfohlen:

- ▶ Patienten mit CTEPH sollten eine lebenslange therapeutische Antikoagulation erhalten, in der Regel mit einem Vitamin-K-Antagonisten mit einer Ziel-INR von 2,0–3,0.
- ▶ Nach PEA sollte eine lebenslange therapeutische Antikoagulation mit einem Vitamin-K-Antagonisten mit einer Ziel-INR von 2,0–3,0 erfolgen.
- ▶ Bei Therapie mit einem Vitamin-K-Antagonisten sollte eine INR-Selbstmessung (z.B. CoaguChek®) angestrebt werden.
- ▶ Derzeit liegen keine Daten zum Einsatz von neuen direkten oralen Antikoagulantien (Faktor-II-Inhibitoren oder Faktor-Xa-Inhibitoren) vor.

### Medikamentöse Therapie mit PAH-spezifischen Medikamenten

Obwohl bis vor kurzem keine zugelassene medikamentöse Therapie für Patienten mit CTEPH zur Verfügung stand, wird ein nennenswerter Anteil der Patienten mit einem nur für PAH zugelassenen Medikament behandelt. In **Tab.3** ist eine Übersicht über eingesetzte / getestete Substanzen und Ergebnisse zusammengestellt. Operable Patienten dürfen nicht unkritisch medikamentös behandelt werden, da das Risiko besteht, dass operable Patienten nach Einleitung einer PAH-spezifischen Medikation verzögert und dann mit weiter fortgeschrittenen Krankheitsbild und entsprechend schlechterer Prognose zur Operation vorgestellt werden [63].

Bis 2013 wurde lediglich eine prospektive, doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie publiziert. In dieser Studie erhielten Patienten mit inoperabler CTEPH über 16 Wochen den dualen Endothelinrezeptorantagonisten Bosentan [64]. Es zeigte sich ein signifikanter Abfall des pulmonalvaskulären Widerstandes (PVR) in der Bosentan-Gruppe, aber keine Änderungen der 6-Minuten-Gehstrecke, WHO-Funktionsklasse oder Zeit bis zur klinischen Verschlechterung; der kombinierte, primäre Endpunkt (6-Minuten-Gehtest und PVR) wurde verfehlt. Zurzeit laufen Studien zur Therapie der nichtoperablen CTEPH mit den Endothelinrezeptorantagonisten Ambrisentan und Macitentan sowie dem Prostazyklin-Analoga Treprostinil.

Seit April 2014 gibt es mit Riociguat eine zugelassene medikamentöse Therapie bei erwachsenen Patienten mit pulmonaler Hypertonie der WHO-Funktionsklasse II oder III zur Behandlung der inoperablen oder persistierenden/rezidivierenden CTEPH nach PEA. Riociguat ist eine Substanz, die die Sensitivität der löslichen Guanylat-Cyclase (sGC) für Stickstoffmonoxid (NO) erhöht sowie die sGC auch unabhängig von NO stimuliert und damit über erhöhte cGMP-Spiegel therapeutische Effekte (vasodilatatorische Wirkung) bei pulmonaler Hypertonie hat. In der CHEST-1-Studie erhielten 261 Patienten mit inoperabler CTEPH oder mit persistierender/rezidivierenden pulmonaler Hypertonie nach PEA randomisiert entweder Riociguat oder Placebo über einen Zeitraum von 16 Wochen [65], gefolgt von einer offenen Studienphase (CHEST-2). Die CHEST-1-Studie erreichte ihren primären Endpunkt mit einer Verbesserung des 6-Minuten Gehtestes (6MWT) um 46 Meter gegenüber der Placebogruppe. Die sekundären Endpunkte PVR, N-terminales pro-brain natriuretisches Peptid (NT-proBNP) und die WHO-Funktionsklasse zeigten ebenfalls eine signifikante Verbesserung. Die gleichzeitige Gabe von Riociguat mit Phosphodiesterase-5-Inhibitoren oder Nitraten ist kontraindiziert, da additive bis überadditive Effekte auf den systemischen Blutdruck beobachtet wurden (siehe Fachinformation).

Mit der Verfügbarkeit eines zugelassenen Medikamentes zur Therapie der inoperablen CTEPH entstehen offene Fragen. Eine unkontrollierte und unkritische medikamentöse Therapie birgt die große Gefahr, dass potenziell operable Patienten nicht oder erst verzögert in einem PEA-Zentrum vorgestellt werden und ihnen damit eine potenziell kurative Therapie vorenthalten wird, oder dass sie erst in einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit deutlich angestiegenem OP-Risiko zur OP vorgestellt werden.

Folgende Fragen wurden von den Autoren diskutiert und anhand der verfügbaren Erfahrungen und Daten beantwortet:

#### 1. Wie lässt es sich verhindern, dass operable Patienten zunächst „probeweise“ mit PH-spezifischen Medikamenten behandelt werden?

- ▶ Entscheidungen für eine medikamentöse Therapie sollten ausschließlich in erfahrenen PH-Zentren getroffen werden, nach Beurteilung des Patienten durch ein CTEPH-Team. Eine Verzögerung der Operation durch einen medikamentösen Therapieversuch kann für den Patienten mit der Gefahr einer Verschlechterung der kardialen Funktion, der Belastbarkeit und der Prognose verbunden sein.

#### 2. Dürfen operable Patienten, die sich nicht operieren lassen wollen, mit PH-spezifischen Medikamenten behandelt werden?

- ▶ Jeder operable Patient, der eine OP ablehnt, sollte ein Aufklärungsgespräch durch einen PEA-Chirurgen erhalten.

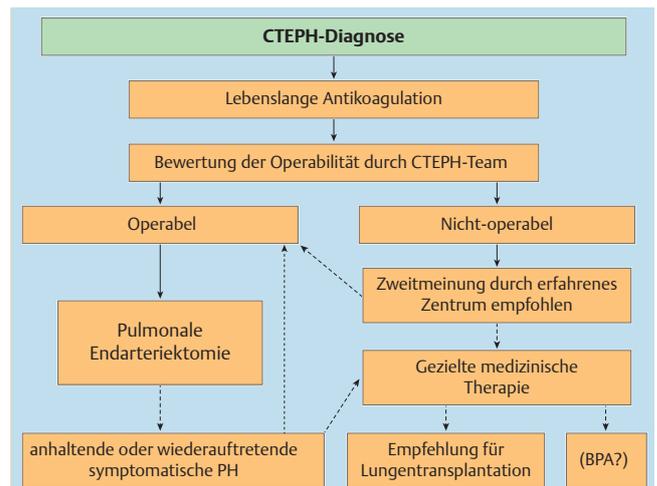
**Tab.3** Auswahl publizierter Fallserien und Studien zum Einsatz von PAH-spezifischen Medikamenten bei Patienten mit CTEPH.

Medikament	Autor/ Jahr	Anzahl eingeschlossener Patienten	Studiendauer	WHO-Funktionsklasse	Parameter	Ergebnisse
Beraprost (oral)	Nagaya/ 2002 [66]	16	3 Monate	-/5/11/-	Spiroergometrie: max. Leistung; VE-VCO <sub>2</sub> -slope	Signifikanter Anstieg der max. Leistung (88 vs. 98 W) und Abfall des slope (41 vs. 38)
	Ono/ 2003 [67] (Kontrollgruppe: n=23)	20	2±1 Monate	-/6/12/2	WHO-Funktionsklasse	Verbesserung: n=10; unverändert: n=9; schlechter: n=1
		10	2±1 Monate	Keine Angabe	Hämodynamik	Signifikante Reduktion von PAPm (55±15 vs. 49±16 mmHg) und TPR (18±6 vs. 15±8 WU)
Iloprost (inhalativ)	Krug/ 2006 [68]	20	Langzeitbeobachtung	-/6/12/2	Überleben	Verbessertes 1-/3- und 5-Jahres-Überleben im Vgl. zur Kontrollgruppe (110/85/76% vs. 87/60/46%)
	Kramm/ 2005 [48]	Doppelblind, randomisiert, Placebo-kontrolliert; n=22 (Iloprost: n=11)	Unmittelbar nach PTE; Akutresponse	-/2/6/3	Hämodynamik	Im Vgl. zu Placebo signifikante Reduktion von PVR (-183±88 vs. 16±38 dyn*s*cm <sup>-5</sup> ) und PAPm (-11,0±1,1 vs. -2,2±1,7 mmHg) und signifikanter Anstieg des CI (+0,6±0,1 vs. +0,04±0,1 l*min <sup>-1</sup> *m <sup>-2</sup> )
Iloprost (Intravenös)	Nagaya/ 2003 [69]	12	46±12 Tage	-/-/5/7	Hämodynamik; BNP	Signifikanter Anstieg des CO (2,3±0,1 vs. 3,1±0,2 l/min) und Reduktion von PVR (1510±53 vs 1088±58 dyn*s*cm <sup>-5</sup> ) und BNP (547±112 pg/ml vs. 188±30 pg/ml)
Epoprostenol (intravenös)	Scelsi/ 2004 [70]	11	6–23 Monate	-/-/11/-	WHO-Funktionsklasse; 6MWD/ Echokardiographie	6 Patienten verbesserten ihre WHO Funktionsklasse; signifikanter Anstieg der 6MWD (253±51 vs. 352±119 m)
Treprostinil (subkutan)	Skoro-Sajer/ 2007 [71]	25	19±6,3 Monate	-/-/11/14	WHO-Funktionsklasse; 6MWD; BNP; Hämodynamik	13 Patienten besserten ihre WHO-Funktionsklasse, 12 blieben unverändert; signifikanter Anstieg der 6MWD (260±111 vs. 319±117 m) und des CO (3,8±0,9 vs. 4,6±1,5 l/min); signifikante Reduktion von PVR (925±347 vs 808±372 dyn*s*cm <sup>-5</sup> ) und BNP (270±197 pg/ml vs. 180±78 pg/ml)
Sildenafil	Ghofrani/ 2003 [72]	12	6,5±1,1 Monate	Keine Angabe	Hämodynamik, 6MWD, PaO <sub>2</sub>	Signifikanter Anstieg des CI (2,0±0,2 vs. 2,4±0,2 l*min <sup>-1</sup> *m <sup>-2</sup> ) und der 6MWD (312±30 vs. 366±28 m); signifikanter Abfall des PAPm (52,6±3,6 vs. 44,9±3,3 mmHg), des PVRI 1935±228 vs. 1361±177 dyn*s*cm <sup>-5</sup> *m <sup>-2</sup> ) und des ZVD (11,0±1,4 vs. 4,8±1,7 mmHg)
	Reichenberger/ 2007 [73]	104	3 und 12 Monate	-/8/76/20	WHO-Funktionsklasse, 6MWD (3 + 12 Monate); Hämodynamik (3 Monate)	3 Monate: 13 Patienten besserten ihre WHO-Funktionsklasse; signifikanter Anstieg der 6MWD (310±11 vs. 361±15 m), des CI (2,1±0,1 vs. 2,4±0,1) l*min <sup>-1</sup> *m <sup>-2</sup> ) und Abfall des PVR (863±38 vs 759±62 dyn*s*cm <sup>-5</sup> ) 12 Monate: 7 Patienten besserten ihre WHO-Funktionsklasse, 3 Patienten verschlechterten sich; Signifikanter Anstieg der 6MWD (310±11 vs. 366±18 m) im Vgl. zu baseline
Tadalafil						Keine publizierte Studie
Bosentan	Seyfarth/ 2006 [74]	12	24 Monate	-/-/12/-	WHO-Funktionsklasse; 6MWD; Tei-Index	5 Patienten besserten ihre WHO-Funktionsklasse; signifikanter Anstieg der 6 MWD nach 6 (71±56,0 m) und 24 Monaten (61±55,2 m); signifikanter Abfall des Tei-Index nach 6 und 24 Monaten (0,39±0,10 vs. 0,34±0,08 bzw. 0,31±0,03)
	Jaïs/ 2008 [64]	Doppelblind, randomisiert, Placebo-kontrolliert; n=157 (Bosentan: n=77)	4 Monate	-/22/51/3 (Bosentan)	WHO-Funktionsklasse; 6MWD; NTproBNP; Hämodynamik	Signifikanter (mittlerer, Placebo korrigierter) Therapieeffekt auf den PVR (-24,1%), den CI (+0,3 l*min <sup>-1</sup> *m <sup>-2</sup> ), den TPR (-193 dyn*s*cm <sup>-5</sup> ) und das NTproBNP (-622 ng/l)
	Hoepfer/ 2005 [75]	18	3 Monate	-/2/14/2	WHO-Funktionsklasse; 6MWD; NTproBNP; Hämodynamik: VO <sub>2</sub> peak	Signifikanter Abfall von PVR (914±329 vs 611±220 dyn*s*cm <sup>-5</sup> ) und NTproBNP (2895±2620 pg/ml vs. 2179±2301 pg/ml); signifikanter Anstieg von 6MWD (340±102 vs. 413±130 m), CI (2,1±0,4 vs. 2,5±0,5) und SVO <sub>2</sub> (59±8 vs. 64±8)
Ambisentan	Badesch/ 2012 [76]	29 als Subgruppe der ARIES-3 – Population	24 Wochen	-/8/21/-	6MWD; BNP; WHO-Funktionsklasse;	Verbesserung der 6 MWD und des BNP jedoch ohne Signifikanz für diese Subgruppe
Riociguat	Ghofrani/ 2010 [77]	42	12 Wochen	-/10/31-	6MWD; Hämodynamik (n=30)	signifikanter Anstieg der 6MWD um 55 m (17–105 m) und des CI um 0,44 l*min <sup>-1</sup> *m <sup>-2</sup> (23–0,76 l*min <sup>-1</sup> *m <sup>-2</sup> ), signifikanter Abfall des PVR um 200 dyn*s*cm <sup>-5</sup> (288 -115 dyn*s*cm <sup>-5</sup> ) und des PAPm um 4,5 mmHg (7–1 mmHg)
	Ghofrani/ 2013 [65]	Doppelblind, randomisiert, Placebo-kontrolliert; n=261 (Riociguat: n=173)	16 Wochen	3/55/107/8	WHO-Funktionsklasse; 6MWD; NTproBNP; Hämodynamik; Borg dyspnea score; Lebensqualität (EQ-5 D)	57 Patienten besserten, 9 verschlechterten ihre WHO-Funktionsklasse; signifikanter Anstieg der 6MWD um 39±79 m, des CO um 0,8±1,1 l/min und des EQ-5 D score (+0,06±0,28); signifikanter Abfall des PVR (-226±248 dyn*s*cm <sup>-5</sup> ), des PAPm (-4±7 mmHg), des NTproBNP (-291±1717 pg/ml) und des Borg dyspnea score (-0,8±2)

Abkürzungen: BNP=brain natriuretic peptide (NT=N-terminales Fragment); CI=cardiac index; CO=cardiac output; PAPm=pulmonal-arterieller Mitteldruck; PVR (PVRI)=pulmonalvaskulärer Widerstand (Index); SVO<sub>2</sub>=zentralvenöse Sättigung; TPR=totaler pulmonaler Widerstand; W=Watt; 6MWD=six minute walking distance.

- ▶ Nach dennoch weiterbestehender Ablehnung erfolgt eine individuelle Entscheidung, abhängig von den vorliegenden Befunden nach Beurteilung durch ein CTEPH-Team.
3. **Dürfen operable Patienten, bei denen Kontraindikationen gegen eine PEA vorliegen, mit PAH-spezifischen Medikamenten behandelt werden?**
- ▶ Ja, wenn ein ungünstiges Nutzen-Risikoprofil für eine PEA nach Beurteilung durch ein PEA-/CTEPH-Team besteht.
4. **Wie sollte die Nachsorge nach einer PEA aussehen?**
- ▶ Jeder Patient, bei dem eine PEA durchgeführt wurde, sollte in einem PH Zentrum weiter betreut werden. Es sollte auch auf eine lückenlose Einstellung der Antikoagulation geachtet werden, präferenziell ist eine Patientenschulung zur INR-Selbstmessung zu empfehlen. Nach 6–12 Monaten ist eine funktionelle Reevaluation einschließlich Rechtsherzkatheter empfohlen.
5. **Ab wann ist eine residuelle PH nach PEA behandlungsbedürftig?**
- ▶ Symptomatische Patienten, bei denen die Reevaluation mittels Rechtsherzkatheter nach 6–12 Monaten eine wieder aufgetretene oder residuelle präkapilläre PH gezeigt hat, sollten behandelt werden, wenn eine erneute PEA nicht möglich ist.
6. **Ist es sinnvoll, bei Patienten mit nicht normalisierter Hämodynamik früh postoperativ eine PH-spezifische Therapie zu geben?**
- ▶ Die individuelle Therapieentscheidung in Bezug auf Art und Dauer sollte beim CTEPH-Team liegen.
7. **Ist es noch vertretbar, dass therapienaive Patienten nach Markteinführung von Riociguat an placebokontrollierten klinischen Studien teilnehmen?**
- ▶ Da die bisherige Datenlage zur medikamentösen Therapie der CTEPH noch nicht ausreichend ist, könnte dies in zeitlich befristeten Studien nach Aufklärung des Patienten über alle Therapiemöglichkeiten gerechtfertigt sein. Sinnvoll wäre es, in Studien eine Kombinationstherapie einzuplanen.
8. **Sollen Patienten, die bisher im Off-Label-Use mit anderen Substanzen eingestellt waren, auf Riociguat umgestellt werden?**
- ▶ Die medikamentöse Umstellung eines stabil eingestellten Patienten sollte nur durch ein CTEPH-Team entschieden und durchgeführt werden. Substanzspezifische Besonderheiten und Inkompatibilitäten müssen beachtet werden und können zu erhöhtem Überwachungsaufwand während der Umstellungsphase führen. Eine Therapie mit Phosphodiesterase-Inhibitoren sollte entsprechend der Halbwertszeit der eingesetzten Substanzen abgesetzt werden (Sildenafil 24 h und Tadalafil 72 h vor der ersten Gabe von Riociguat).

**Autorenerklärung:** HW: Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeiten von Actelion, Bayer Vital, GSK, Pfizer und United Therapeutics. IL: Educational Grants bzw. Vortragshonorare von Actelion, Pfizer, Bayer, United Therapeutics sowie AOP Orphan Pharma. SG: Vortragshonorare von Bayer Health. MH: Honorare für Vorträge und als Berater von Actelion, Bayer Healthcare, Berlin Chemie, Glaxo SmithKline, Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, Roche sowie Servius erhalten. SK: Honorare für Vorträge von Bayer Healthcare. TK: Vortragshonorare für Bayer und GSK. ML: Honorare für Vorträge von Bayer Vital, DMS, Pfizer. HJS: Vortragshonorare, Mitglied im Advisory Board von Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH. EM: Honorare für Vorträge und Beratertätigkeiten von Actelion, Bayer, GSK und Pfizer. TB, CG, WK, UK: keine finanziellen Verbindungen.



**Abb.5** Therapiealgorithmus der CTEPH (nach [1]). Abkürzungen: CTEPH=chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, PH=pulmonale Hypertonie, BPA=Ballonangioplastie der Pulmonalarterien.

### Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Die pulmonale Endarteriektomie (PEA) ist als potentiell kurative Behandlungsoption Therapie der Wahl für Patienten mit CTEPH. Es gilt die Regel, dass ein Patient nicht als inoperabel gelten darf, bevor ein erfahrener PEA-Chirurg den Fall beurteilt hat. In Zweifelsfällen ist die Meinung eines zweiten PEA-Chirurgen einzuholen (**Abb.5**).
- ▶ Die Entscheidung über die Therapie von Patienten mit CTEPH sollte in einem Expertenzentrum auf der Basis einer interdisziplinären Diskussion zwischen Internisten, Radiologen und Chirurgen getroffen werden. Der Einsatz einer medikamentösen Therapie setzt eine umfangreiche Diagnostik entsprechend der Leitlinienempfehlungen voraus, so dass sichergestellt werden kann, dass die Patienten inoperabel und andere Ursachen einer PH ausgeschlossen sind.
- ▶ Die Verfügbarkeit einer medikamentösen Therapie darf keinesfalls dazu führen, dass operable Patienten nicht mehr der potentiell kurativen PEA zugeführt werden. Spezifische PH-Medikamente können für ausgewählte Patienten mit CTEPH in drei verschiedenen Situationen erwogen werden: 1. Inoperabilität; 2. wenn die präoperative Behandlung zur Verbesserung der Hämodynamik angemessen erscheint und 3. wenn Patienten eine symptomatische PH nach PEA aufweisen. Für die Therapie müssen jedoch Voraussetzungen erfüllt sein (siehe 1. und 2.).

### Institute

- 1 Klinik für Innere Medizin V, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg
- 2 Klinik für Innere Medizin II, Abt. Kardiologie, Medizinische Universität Wien
- 3 Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau, Klinik für Innere Medizin II, Halle
- 4 Klinik für Pneumologie, Evangelische Lungenklinik Berlin Buch
- 5 Abteilung für Thoraxchirurgie, Kerckhoff Klinik, Bad Nauheim
- 6 Missionsärztliche Klinik Würzburg, Abteilung Innere Medizin, Würzburg
- 7 Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH), Universitätsmedizin Mainz
- 8 Klinische Abteilung für Thoraxchirurgie, Medizinische Universität Wien
- 9 Klinik für Kardiologie und Angiologie, Herzzentrum Duisburg
- 10 Klinik für Thorax-Herz-Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg
- 11 Abteilung Pneumologie (Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie), Universitätsklinikum Leipzig

## Literatur

- 1 Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D92–9
- 2 Simonneau G, Delcroix M, Lang I et al. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of an international prospective registry comparing operated versus non-operated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: A5365
- 3 Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost* 2013; 110: 83–91
- 4 Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124: 1973–81
- 5 Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2003; 90: 372–6
- 6 Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2005; 93: 512–6
- 7 Yao W, Firth AL, Sacks RS et al. Identification of putative endothelial progenitor cells (CD34+CD133+Flk-1+) in endarterectomized tissue of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; 296: L870–8
- 8 Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* 2009; 33: 325–31
- 9 Lang IM, Pesavento R, Bonderman D et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *The European respiratory journal* 2013; 41: 462–8
- 10 Natali D, Jais X, Abraham M et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Associated With Indwelling Port-A-Cath® Central Venous Access Systems. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: A2409
- 11 Supple GE, Ren JF, Zado ES et al. Mobile thrombus on device leads in patients undergoing ablation: identification, incidence, location, and association with increased pulmonary artery systolic pressure. *Circulation* 2011; 124: 772–8
- 12 Kim NH. Assessment of operability in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 584–8
- 13 Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 103: 685–92
- 14 Lang IM, Marsh JJ, Olman MA et al. Expression of type 1 plasminogen activator inhibitor in chronic pulmonary thromboemboli. *Circulation* 1994; 89: 2715–21
- 15 Held M, Grün M, Holl R et al. Cardiopulmonary exercise testing to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with normal echocardiography. *Respiration* 2014; 379–87
- 16 Held M, Grün M, Holl R et al. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie: Latenz bis zur Diagnosesicherung und klinischer Zustand bei Diagnosestellung. *Deutsch med Wochenschr* 2014; 139: im Druck
- 17 Oger E. 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* 2000; 83: 657–60
- 18 Pengo V, Lensing AW, Prins MH et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–64
- 19 Mayer E, Jenkins D, Lindner J et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 702–10
- 20 Tscholl D, Langer F, Wendler O et al. Pulmonary thromboendarterectomy – risk factors for early survival and hemodynamic improvement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 771–6
- 21 Azarian R, Wartski M, Collignon MA et al. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1997; 38: 980–3
- 22 Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465–72
- 23 Grünig E, Barner A, Bell M et al. Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension: ESC/ERS Guidelines with Updated Commentary of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 2011; 154 (01): S3–12
- 24 Rudski LG, Lai WW, Afalalo J et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685–713; quiz 86–8
- 25 Fisher MR, Forfia PR, Chamera E et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 615–21
- 26 Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *The European respiratory journal* 2007; 30: 914–21
- 27 Scheidl SJ, Englisch C, Kovacs G et al. Diagnosis of CTEPH versus IPAH using capillary to end-tidal carbon dioxide gradients. *The European respiratory journal* 2012; 39: 119–24
- 28 Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1788–830
- 29 Wilkens H, Lang I, Behr J et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 2011; 154 Suppl 1: S54–60
- 30 Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48: 680–4
- 31 McLaughlin VV, Langer A, Tan M et al. Contemporary trends in the diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: an initiative to close the care gap. *Chest* 2013; 143: 324–32
- 32 Bajc M, Neilly JB, Miniati M et al. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: Part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1356–70
- 33 Bajc M, Neilly JB, Miniati M et al. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: Part 2. Algorithms and clinical considerations for diagnosis of pulmonary emboli with V/P(SPECT) and MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1528–38
- 34 Sugimura K, Fukumoto Y, Miura Y et al. Three-dimensional-optical coherence tomography imaging of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 2121
- 35 Ley S, Ley-Zapozhan J, Pitton MB et al. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol* 2012; 22: 607–16
- 36 Wijesuriya S, Chandratreya L, Medford AR. Chronic pulmonary emboli and radiologic mimics on CT pulmonary angiography: a diagnostic challenge. *Chest* 2013; 143: 1460–71
- 37 Hoey ET, Mirsadraee S, Pepke-Zaba J et al. Dual-energy CT angiography for assessment of regional pulmonary perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: initial experience. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 524–32
- 38 Sugiyama M, Fukuda T, Sanda Y et al. Organized thrombus in pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension; imaging with cone beam computed tomography. *Jpn J Radiol* 2014; epub ahead of print April 24
- 39 Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011–20
- 40 Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457–62; discussion 62–4

- 41 Madani MM, Auger WR, Pretorius V et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 97–103; discussion
- 42 Thistlethwaite PA, Kaneko K, Madani MM et al. Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 14: 274–82
- 43 Macchiarini P, Kamiya H, Hagl C et al. Pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: is deep hypothermia required?. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 237–41; discussion 41–3
- 44 Jamieson S. Editorial Comment. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 241–3
- 45 Kuniyoshi T, Tscholl D, Langer F et al. Cognitive brain function after hypothermic circulatory arrest assessed by cognitive P300 evoked potentials. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 507–13
- 46 Vuylsteke A, Sharples L, Charman G et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEA-COG): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 1379–87
- 47 Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2007; 115: 2153–8
- 48 Kramm T, Eberle B, Guth S et al. Inhaled iloprost to control residual pulmonary hypertension following pulmonary endarterectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 882–8
- 49 Berman M, Tsui S, Vuylsteke A et al. Successful extracorporeal membrane oxygenation support after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1261–7
- 50 Ogino H, Ando M, Matsuda H et al. Japanese single-center experience of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 630–6
- 51 Jenkins DP, Madani M, Mayer E et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The European respiratory journal* 2013; 41: 735–42
- 52 Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 523–8
- 53 Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 103: 10–3
- 54 Kataoka M, Inami T, Hayashida K et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 756–62
- 55 Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 748–55
- 56 Inami T, Kataoka M, Shimura N et al. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 725–36
- 57 Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2013; 99: 1415–20
- 58 Hoepfer MM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension at the crossroad. *The European respiratory journal* 2014; 43: 1230–2
- 59 Galie N, Hoepfer MM, Humbert M 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 International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–537
- 60 Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F et al. [Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135 (03): S87–101
- 61 Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 393–8
- 62 Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA et al. Anticoagulation and Survival in Pulmonary Arterial Hypertension: Results From the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPETE). *Circulation* 2014; 129: 57–65
- 63 Jensen K, Kerr K, Fedullo P et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary endarterectomy. *Circulation* 2009; 120: 1248–54
- 64 Jais X, D'Armini AM, Jansa P 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; 52: 2127–34
- 65 Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319–29
- 66 Nagaya N, Shimizu Y, Satoh T et al. Oral beraprost sodium improves exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary or thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2002; 87: 340–5
- 67 Ono F, Nagaya N, Okumura H et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension without major vessel obstruction. *Chest* 2003; 123: 1583–8
- 68 Krug S, Hammerschmidt S, Pankau H et al. Acute improved hemodynamics following inhaled iloprost in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration* 2008; 76: 154–9
- 69 Nagaya N, Sasaki N, Ando M et al. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 123: 338–43
- 70 Scelsi L, Ghio S, Campana C et al. Epoprostenol in chronic thromboembolic pulmonary hypertension with distal lesions. *Ital Heart J* 2004; 5: 618–23
- 71 Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 483–9
- 72 Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F et al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1139–41
- 73 Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2007; 30: 922–7
- 74 Seyfarth HJ, Hammerschmidt S, Pankau H et al. Long-term bosentan in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration* 2007; 74: 287–92
- 75 Hoepfer MM, Kramm T, Wilkens H et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2363–7
- 76 Badesch DB, Feldman J, Keogh A et al. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Ther* 2012; 30: 93–9
- 77 Ghofrani HA, Hoepfer MM, Halank M et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Resp J* 2010; 36: 792–799