

PH-Workshop - Chirurgische Therapie der schweren pulmonalen Hypertonie

Dr. Thorsten Kramm¹, Prof. Dr. Eckhard Mayer^{1,2}

¹Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, ²Katholisches Klinikum Mainz

Für die chirurgische Therapie der pulmonalen Hypertonie stehen zwei chirurgische Therapieverfahren zur Verfügung: die Lungentransplantation und die pulmonale Endarteriektomie. Ausgehend von der aktuellen klinischen Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Dana Point 2008) ist die PEA bei der Gruppe 4, der chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie, Therapie der Wahl. Die Lungentransplantation wird bei der Gruppe 1 (IPAH) und der pulmonalen Hypertonie bei Lungenparenchymerkrankungen (Gruppe 3) durchgeführt, wobei bei den letzteren die funktionelle Einschränkung und das respiratorische Versagen die Indikation zur Transplantation dominieren.

Lungentransplantation bei pulmonaler Hypertonie

Bei der IPAH verliert die Transplantation durch die ständig erweiterte und verbesserte medikamentöse Therapie immer mehr an Bedeutung, informiert Prof. Mayer in seinem Workshop beim 12. PH Patiententreffen in Frankfurt. Trotz weiterer Zunahme der Lungentransplantationen auf insgesamt mehr als 2700 Transplantationen weltweit im Jahre 2009 ist bei der pulmonal arteriellen Hypertonie ein kontinuierlicher Rückgang der Eingriffe auf weniger als 5% zu verzeichnen, d. h. weniger als 150 Transplantationen pro Jahr werden aus der Indikation „pulmonale Hypertonie“ vorgenommen (Jahresbericht 2010 der International Society for Heart and Lung Transplantation, www.ishlt.org). Die Lungentransplantation kommt praktisch nur noch für symptomatische PAH-Patientin im NYHA-Stadium III oder IV mit Fortschreiten der Erkrankung trotz optimaler medikamentöser Therapie oder bei Manifestation eines Eisenmenger-Syndroms in Betracht, sagt Prof. Mayer. Faktoren, die dabei gegen eine Transplantation sprechen, sind das Alter des Patienten – gegenwärtige Empfehlung: Altersgrenze 65 Jahre, eine maligne Grunderkrankung oder das Vorkommen eines Malignoms in den letzten 10 Jahren vor Entscheidung zur Transplantation (), therapieresistente Infektion oder Systemerkrankungen, schwere, irreversible Erkrankungen anderer Organe (Leber, Niere) sowie fehlende Motivation und Kooperationsbereitschaft des Patienten. Ein pauschaler Ausschluss in der Entscheidung zur Transplantation aufgrund dieser Kriterien ist allerdings wahrscheinlich nicht sinnvoll. Aus diesem Grunde sollte die individuelle Beratung und definitive Entscheidungsfindung immer in einem Expertenzentrum erfolgen, betont Prof. Mayer und erläutert im weiteren Verlauf des Workshops die Operationstechnik und Problematik der Verfahren, Doppel-Lungentransplantation und Herz-Lungentransplantation. In der Reihe der Akutkomplikationen nach der Transplantation sind septisch verlaufende Infektionen, CMV-Infektionen, Transplantatversagen, Herzversagen und Abstoßungsreaktionen führend. Die Mehrzahl der Patienten ist allerdings 6 bis 8 Wochen nach der Transplantation, unterstützt von einer Anschlussheilbehandlung, wieder nahezu normal belastungsfähig und nicht mehr sauerstoffabhängig. Die perioperative Letalität beträgt je nach Schwere der Grunderkrankung, Komorbidität und durchgeführtem Eingriff bis zu 21%, danach besitzen gerade aufgrund von IPAH transplantierte Patienten eine erfreulich günstige Langzeitprognose (Jahresbericht 2010, www.ishlt.org). Die Hauptproblematik bezüglich des Langzeitüberlebens stellt neben Infekten und rezidivierenden akuten Abstoßungsphasen die chronische Abstoßungsreaktion dar, die zur Entwicklung einer Bronchiolitis obliterans führt. Sie beeinflusst die Langzeitergebnisse nach Transplantation hinsichtlich Lebensqualität und Letalität relevant.

Neben diesen speziellen Problemen ist die Knappheit an geeigneten Spenderorganen ein limitierender Faktor. Trotz Liberalisierung der Spenderkriterien und trotz Entwicklung neuer

Techniken der Organkonservierung können bei lediglich 20% der Organspender die Lungen entnommen werden, so dass in Deutschland bis zu 16% der Patienten auf der Warteliste versterben (nach Wahl, Gottlieb, Pneumo-News 5-2009). 1999 waren in Deutschland noch 300 Anmeldungen, im Jahr 2008 waren bereits 450 Neuanmeldungen registriert (DSO Jahresbericht 2009, www.erotransplant.nl).

In seiner Zusammenfassung kam Prof. Mayer zu folgendem Fazit:

1. Die Lungentransplantation ist eine effektive und potentiell lebensrettende Therapieoption für Patienten mit pulmonaler Hypertonie im Endstadium.
2. Präzise Indikationsstellung und optimales Timing bereits der Listung zur Transplantation sind entscheidende Voraussetzungen.
3. Das Operationsrisiko ist aufgrund der hohen Komorbidität und des schlechten präoperativen Zustands der Patienten hoch.
4. Lebensqualität und Lebenserwartung werden durch die Transplantation verbessert. Die Langzeitergebnisse werden im Wesentlichen durch die chronische Abstoßungsreaktion, die obliterierende Bronchiolitis, limitiert.

Pulmonale Endarteriektomie – die operative Therapie der Wahl bei CTEPH

Ist die pulmonale Hypertonie thrombembolischer Genese, so stellt die pulmonale Endarteriektomie ein kausales und effektives Behandlungsverfahren dar, das einer Transplantation vorzuziehen ist (Wilkens, DMW 2010). Eine CTEPH ist eine symptomatische pulmonale Hypertonie, die infolge zumindest einer akuten Lungenarterienembolie als chronifizierte Erkrankung entsteht. Die einzigen beiden prospektiven Studien beschreiben hierzu eine kumulative Inzidenz von 1,5 – 5%. Die in Deutschland dokumentierte Inzidenz von 1.500 Fällen/ Jahr unterschätzt die tatsächliche Häufigkeit dabei um etwa 50%. Die Diagnose wird immer noch häufig nicht oder zu spät gestellt, die Möglichkeit einer chirurgischen Heilung ist nicht hinreichend bekannt. Die Erkrankung zeigt symptomatisch die gleichen Auswirkungen wie die IPAH, hat allerdings zwei Komponenten: eine mechanische und eine vaskulär-reaktive. Aus dem initialen frischen Thrombus einer akuten Lungenembolie entsteht infolge einer pathologischen Thrombolysen und einer pathologischen Entzündungsreaktion der Gefäßwand eine narbige, mechanische Strombahnverlegung in den großen Lungengefäßen (1. Komponente), aus der in den primär nicht betroffenen, chronisch übermäßig durchbluteten Lungengefäßen eine Gefäßwandveränderung resultiert, die den Veränderungen der IPAH ähnlich ist (2. Komponente). Somit schreitet die Erkrankung auch ohne eine weitere Lungenembolie fort. Es wird aktuell angenommen, dass eine Verlegung von 40 – 60 % der Pulmonalarterienäste eine pulmonale Hypertonie bewirken und den gesamten Prozess auslösen kann. Die Folgen sind, wie bei anderen Formen des Lungenhochdrucks, Rechtsherzversagen und Multiorganversagen, die letztlich zum Tode führen.

Das klassische, leider unspezifische Leitsymptom ist die Atemnot. Die Diagnose erfolgt durch die Echokardiographie als hervorragende Screening-Methode, eine Ventilations-Perfusions-Szintigraphie sowie einen Rechtsherzkatheter, mit dem die Diagnose „pulmonale Hypertonie“ verifiziert wird. Bevor aber die Diagnose CTEPH gestellt werden darf ist in jedem Fall nach einer akuten Lungenembolie eine Phase effektiver Antikoagulation (Phenprocoumon, LMWH, direkte Faktor-Xa-Antagonisten) von mindestens drei Monaten Dauer zu fordern. Die Pulmonalisangiographie ist bereits ein differentialtherapeutisches Diagnostikum, in dem die Operabilität definitiv beurteilt werden kann und, die als selektive Angiographie in mindestens vier Ebenen angefertigt werden sollte. MRT, HR- oder Spiral-CT sind derzeit als wertvolle bildgebende Diagnostiken einzustufen, wobei insbesondere der CT zum Nachweis thromboembolischer Veränderungen eine Bedeutung zukommt, wenn das Diagnostikum

Szintigraphie nicht verfügbar ist. Auf keinen Fall aber darf anhand einer noch so ausgezeichneten Angio-CT auf die (In-)Operabilität einer CTEPH rückgeschlossen werden. Hochwertige bildgebende Verfahren sind in jedem Fall unabdingbar für die Diagnosesicherung, die Abklärung der Operabilität und zur Einschätzung des Operationsrisikos.

Die pulmonale Endarteriektomie, früher auch pulmonale Thrombendarteriektomie, ist ein standardisiertes chirurgisches Therapieverfahren, allerdings aufgrund der Komplexität des Eingriffes nur an wenigen Zentren in Deutschland und weltweit etabliert. Das Kernziel der Operation ist die chirurgische Ausschälung der narbigen Residuen einer akuten Lungenembolie aus den Ästen der Lungenarterie, quasi als Gewinnung eines Ausgusspräparates des Lungenarterienbaumes. Die chronisch-narbigen Veränderungen werden dabei unter Mitnahme der innersten Wandschicht der Lungenarterie auf der Grenze zum muskulären Wandanteil entfernt. Der Operationszugang ist, wie bei herzchirurgischen Eingriffen, eine Sternotomie, die Lungenarterien werden innerhalb des Herzbeutels, also herznah, präpariert und eröffnet. Von hier aus wird die Ausschälung des Narbenmaterials vorgenommen.

Die Operationsindikation ist klar definiert und ist mit der Diagnose „CTEPH“ gegeben, d. h. der gesicherte Nachweis chirurgisch erreichbarer thromboembolischer Veränderungen im chronischen Narbenstadium plus Antikoagulation seit mehr als drei Monaten. Zusätzlich fließen hämodynamische und klinische Parameter in die Entscheidungsfindung zur pulmonalen Endarteriektomie ein: Erhöhung des pulmonal-vaskulären Widerstandes (PVR) über $300 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$, funktionelle Einschränkung i. S. eines modifizierten NYHA-Stadiums II, III und IV. Die Entscheidung zur Operation ist, wie die Entscheidung zur Transplantation, eine individuelle Entscheidung, die in einem Schwerpunktzentrum, im multidisziplinären Team (Chirurgie, Kardiologie, Pneumologie, Radiologie) getroffen werden muss. Als Schwerpunkt- oder PEA-Zentrum ist nach Leitlinien-Definition dabei eine Klinik anzusehen, in der mehr als 20 Eingriffe jährlich mit einer Letalität unter 10% durchgeführt werden. Insbesondere die Beurteilung der Inoperabilität darf nur in einem solchen Rahmen erfolgen. Als absolute Kontraindikationen zur Operation sind derzeit lediglich eine schwere systolische Dysfunktion des linken Ventrikels, fortgeschrittene Lungenerkrankungen (z.B. COPD, Fibrose) und Malignome mit deutlich eingeschränkter Prognose anzusehen. Als spezielle individuelle Risikofaktoren, die prinzipiell mit einem erhöhten Operationsrisiko verbunden sind, gelten das Vorhandensein intravenösen Fremdmaterials (z. B. VA-Shunt, Schrittmachersonden), eine erhöhte PVR über $1000 \text{ dyn}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ als Indikator einer fortgeschrittenen sekundären (Mikro-)Vaskulopathie (=nicht-mechanische Komponente) und sog. periphere Obstruktionen, wobei letztere der Einschätzung und Erfahrung des operierenden Chirurgen obliegt. In Zweifelsfällen kann hier die Einholung einer zweiten chirurgischen Fachmeinung hilfreich sein.

Inwieweit in diesem Kontext eine spezifische medikamentöse Therapie zur Schaffung der funktionellen Operabilität oder zur Verbesserung des gegebenen Risikoprofils angezeigt sein kann, sollte zurzeit ebenfalls der interdisziplinären Beurteilung an einem Expertenzentrum überlassen werden. Grundsätzlich ist die medikamentöse Therapie, die ja in die Behandlung der IPAH gehört, nur den als nicht-operabel eingestuften Patienten oder jenen, mit fortbestehender pulmonaler Hypertonie nach PEA vorbehalten. D. h. also, jenen Patienten, bei denen die „nicht-mechanische“ Komponente der Erkrankung überwiegt. Evidenz-basierte Daten zu interventionellen Therapieverfahren (Stent oder Ballondilatation der Obstruktionen) liegen praktisch nicht vor. Nach dem aktuellen Kenntnisstand ist bei CTEPH eine organerhaltende Therapie einer Lungentransplantation in jedem Fall vorzuziehen.

Prof. Mayer ging im Weiteren detaillierter auf die Operationstechnik ein. Der Eingriff wird unter Einsatz der Herz-Lungenmaschine durchgeführt. Der Körper wird an der Maschine auf eine Temperatur von ca. 18°C gekühlt. Erst im Schutze dieser Hypothermie wird dann im

Kreislaufstillstand der eigentliche Schritt der Operation, die Ausschälung bis auf Segment- und Subsegmentarterienebene unter Sicht, möglich. Die Ausschälung erfolgt bis auf wenige Ausnahmen immer beidseitig, mit kurzen Phasen der Wiederdurchblutung. Nach erfolgter Ausschälung wird der Patient wieder auf eine normale Körpertemperatur aufgewärmt und kann dann von der Herz-Lungenmaschine entwöhnt werden. Bei unkompliziertem Verlauf ist der Patient bereits am Morgen nach dem Eingriff vollständig wach und kann auf eine Überwachungs- oder normale Station verlegt werden.

Bisher wurden ca. 4500 Operationen weltweit ausgeführt. Dabei werden hervorragende Frühergebnisse und Langzeitergebnisse besonders aus den spezialisierten PEA-Zentren (Sterblichkeit < 5 - 10 %, signifikante Verbesserung von Luftnot, Belastbarkeit und Hämodynamik) berichtet. Ausgehend von den bislang publizierten Daten kann bei über 96% der operierten Patienten eine Verbesserung der klinischen Symptome erreicht werden. Das Langzeitüberleben liegt bei über 80% in der Kaplan-Meier-Analyse. Professor Mayer räumt hierzu ein, dass sämtliche bisherigen Untersuchungen keine prospektiven Studien darstellen. Somit ist die Erfassung sämtlicher diagnose- und therapierelevanter Daten in dem europaweiten CTEPH-Register eine bislang einzigartige Analyse, die aber bisherige Kenntnisse im Wesentlichen untermauert.

Basierend auf dieser prospektiven Datenanalyse und den Ergebnissen des eigenen Expertenzentrums (www.cteph-association.org, www.kerckhoff-klinik.de) kommt Prof. Mayers zu folgenden Schlussfolgerungen:

1. Die CTEPH ist viel häufiger als angenommen und diagnostiziert.
2. Die Diagnose basiert auf Klinik, Echokardiographie, Perfusions-Scan und Rechtsherz-Katheteruntersuchung.
3. Entscheidend zur Beurteilung der Operabilität ist die seiten-selektive Pulmonalis-Angiographie.
4. Computertomographie und MRT sind zur Beurteilung der Operabilität derzeit noch als Bildgebung der Zukunft einzustufen.
5. Die Frage der Operabilität sollte von einem erfahrenen Team in einem Expertenzentrum beantwortet werden.
6. Die pulmonale Endarteriektomie ist eine effektive und potentiell kurative Therapieoption für Patienten mit CTEPH und somit Therapie der Wahl. In spezialisierten Zentren ist das operative Risiko niedrig, die Langzeitergebnisse sind exzellent.
7. Die Bedeutung einer spezifischen medikamentösen Therapie zur präoperativen Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik, bei inoperablen Patienten oder bei einer persistierenden postoperativen PH ist noch unklar und muss in kontrollierten Studien geklärt werden.
8. Das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei CTEPH-Patienten ist komplex und erfolgt am besten in einem spezialisierten PEA-Zentrum mit einem multidisziplinären Team.

Weiterführende Literatur:

1. E. Grünig, A. Barner, M. Bell et al.: Nicht-invasive Diagnostik der pulmonalen Hypertonie – ESC/ERS-Leitlinien mit Kommentierung der Kölner Konsensus-Konferenz 2010. Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: S67–S77
2. C. F. Opitz, R. Blindt, F. Blumberg et al.: Pulmonale Hypertonie: invasive Diagnostik – Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010. Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: S78–S86.

3. H. A. Ghofrani, O. Distler, F. Gerhardt et al.: Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) – Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2010. Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: S87–S101.
4. S. Rosenkranz, D. Bonderman, M. Buerke et al.: Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen – Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010. Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: S102–S114.
5. M. M. Hoeper , S. Andreas, A. Bastian et al.: Pulmonale Hypertonie bei chronischen Lungenerkrankungen – Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010. Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: S115–S124.
6. H. Wilkens, I. Lang, J. Behr et al.: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie – Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2010. Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: S125–S130.