

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-123 Riociguat

Stand: August 2018

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der Verfo

Riociguat zur Behandlung der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfo/AM-NutzenV

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<u>Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V</u> <ul style="list-style-type: none">• Beschluss zu Riociguat vom 16. Oktober 2014
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel: Riociguat C02KX05 Adempas®	Adempas ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit <ul style="list-style-type: none">• inoperabler CTEPH,• persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.1). (FI Adempas® März 2018)
<i>Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind keine weiteren Wirkstoffe zugelassen.</i>	

Quelle: Fachinformation; Lauer Fischer-Taxe

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-123 (Riociguat)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 4. Juni 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse.....	5
3.2 Cochrane Reviews	5
3.3 Systematische Reviews.....	5
3.4 Leitlinien.....	7
3.5 Ergänzende Dokumente.....	11
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	14
Referenzen	16

Abkürzungsverzeichnis

6 MWD	6--minute walk distance
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BPA	Ballonangioplastie
CTEPH	chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie
DAHTA	DAHTA Datenbank
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
FK	Funktionsklassen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PAH	Pulmonale arterielle Hypertonie
PEA	Pulmonale Endarteriektomie
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung erwachsener Patienten der WHO-Funktionsklassen (FK) II bis III mit inoperabler chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH), zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.05.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 611 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 4 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse

G-BA, 2014 [3].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Riociguat vom 16. Oktober 2014.

Anwendungsgebiet

(...) Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

Riociguat (Adempas®) ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten der WHO Funktionsklassen (FK) II bis III mit

- inoperabler CTEPH,
- persistierender oder rezidivierender CTEPH nach chirurgischer Behandlung, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Keine da Orphan Drug

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Erwachsene Patienten mit CTEPH: gering

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Chen X et al., 2018 [1].

Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systemic review and meta-analysis

Fragestellung

to evaluate the efficacy and safety of bosentan for both PAH and CTEPH.

Methodik

Population:

- patients with unspecified type of pulmonary hypertension or other type of pulmonary hypertension; or (2) they were performed in infants.

Intervention/ Komparator:

- Bosentan (alone or as add on) with placebo in patients with either PAH or CTEPH

Endpunkte:

- Efficacy: 6-minute walk distance (6MWD); (2) hemodynamic parameters; (3) cardiac FC; and (4) clinical worsening
- Safety: (1) liver function abnormality, (2) all-cause mortality, and 3 adverse events and serious adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- A systemic search of relevant RCTs was performed through major biomedical databases, including PubMed, EMBASE, Cochrane Library, and Chinese BioMedical Literature Database (from their inception to June 30, 2017).

Qualitätsbewertung der Studien:

- The methodological quality was evaluated for the risk of bias independently by 2 authors (Wan and Xie) according to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 10 RCTs including 1185 patients were enrolled.

Charakteristika der Population:

- 2 studies were carried out in CTEPH patients (n=182), with 90 patients in bosentan group and 92 in placebo group.

Jais ⁶	2008	RCT	CTEPH	77	80	63.0 ± 12.9	63.1 ± 10.3	II-IV	125	16 w
Reesink ⁷	2009	RCT	CTEPH	13	12	67 ± 8	64 ± 10	<IV	125	16 w

Qualität der Studien:

- Beide Studien waren RCTs ^(6,7) mit jedoch kleinen Fallzahlen.

[6] 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(25): 2127–2134.

[7] Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(1):85–91.

Studienergebnisse fokussiert zu CTEPH Patienten (N= 2 Studien):

- For CTEPH patients, bosentan improved cardiac index by 0.3 L/min/m² (P<.001) and reduced pulmonary vascular resistance by 176.0 dyn s/cm⁵ (P<.001).
- Other efficacy outcomes regarding CTEPH did not attain statistical difference. For both PAH and CTEPH, there was no significant difference in mortality or adverse event between bosentan and placebo group. However, bosentan raised the risk of abnormal liver function in both PAH and CTEPH patients.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our study shows that bosentan effectively improves exercise capacity and hemodynamics of PAH patients, and prevents exacerbation. While for CTEPH, apart from certain hemodynamic

parameters amelioration, bosentan does not improve symptoms or prevent deterioration. Oral bosentan is relatively safe and well tolerated, but could raise the risk of abnormal liver function.

3.4 Leitlinien

ESC/ERS, 2016 [2].

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)

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Treatment recommendations for PH (→ including CTEPH!)

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Members of this Task Force were selected by the ESC and ERS to represent professionals involved with the medical care of patients with this pathology. Selected experts in the field undertook a comprehensive review of the published evidence for management (including diagnosis, treatment, prevention and rehabilitation) of a given condition according to ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) policy and approved by the ERS. A critical evaluation of diagnostic and therapeutic procedures was performed, including assessment of the risk–benefit ratio. Estimates of expected health outcomes for larger populations were included, where data exist. The level of evidence and the strength of the recommendation of particular management options were weighed and graded according to predefined scales, as outlined in Tables 1 and 2. A systematic literature review was performed from MEDLINE to identify new studies published since 2009 concerning the topic of PH. The experts of the writing and reviewing panels provided declaration of interest forms for all relationships that might be perceived as real or potential sources of conflicts of interest.

LoE

Table 2 Level of evidence

Level of evidence A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses.
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.
Level of evidence C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

GoR

Table I Classes of recommendations

Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/is indicated
Class II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
Class IIa	<i>Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.</i>	Should be considered
Class IIb	<i>Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.</i>	May be considered
Class III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

(...) 10. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (group 4)

10.2 Therapy:

Table 34 Recommendations for chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
In PE survivors with exercise dyspnoea, CTEPH should be considered	IIa	C	449
Life-long anticoagulation is recommended in all patients with CTEPH	I	C	91
It is recommended that in all patients with CTEPH the assessment of operability and decisions regarding other treatment strategies should be made by a multidisciplinary team of experts	I	C	91
Surgical PEA in deep hypothermia circulatory arrest is recommended for patients with CTEPH	I	C	91
Riociguat is recommended in symptomatic patients who have been classified as having persistent/recurrent CTEPH after surgical treatment or inoperable CTEPH by a CTEPH team including at least one experienced PEA surgeon	I	B	441
Off-label use of drugs approved for PAH may be considered in symptomatic patients who have been classified as having inoperable CTEPH by a CTEPH team including at least one experienced PEA surgeon	IIb	B	437–440

Continued

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
Interventional BPA may be considered in patients who are technically non-operable or carry an unfavourable risk/benefit ratio for PEA	IIb	C	57, 444– 446, 448
Screening for CTEPH in asymptomatic survivors of PE is currently not recommended	III	C	417

BPA = balloon pulmonary angioplasty; CTEPH = chronic thromboembolic pulmonary hypertension; PAH = pulmonary arterial hypertension; PE = pulmonary embolism; PEA = pulmonary endarterectomy.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.
^cReference(s) supporting recommendations.

Erläuterungen:

- **Surgical:** PEA is the treatment of choice for CTEPH. In Europe, in hospital mortality is currently as low as 4.7%,⁴³⁰ and even lower in high-volume single centres.⁴³¹ The majority of patients experience substantial relief from symptoms and near normalization of haemodynamics.^{430 – 432} In contrast to surgical embolectomy for acute PE, treatment of CTEPH necessitates a true bilateral endarterectomy through the medial layer of the pulmonary arteries, which is performed under deep hypothermia and circulatory arrest,⁴³¹ without the need for cerebral perfusion.⁴³³ Operability of patients with CTEPH is determined by multiple factors that cannot easily be standardized; these are related to the suitability of the patient, the expertise of the surgical team and available resources. General criteria include preoperative WHO-FC II–IV and surgical accessibility of thrombi in the main, lobar or segmental pulmonary arteries. Advanced age per se is not a contraindication for surgery. There is no PVR threshold or measure of RV dysfunction that can be considered to preclude PEA. Postoperative ECMO is recommended as a standard of care in PEA centres for severe cases.^{434 – 436} Early postoperative reperfusion oedema may require veno-arterial ECMO, and severe persistent PH may be bridged to emergency lung transplantation with veno-venous ECMO. Patients who do not undergo PEA or suffer from persistent or recurrent PH after PEA (post-PEA PH) face a poor prognosis.

430. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, Ilkjaer LB, Klepetko W, Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Simonneau G, Darteville P. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:702–710.

431. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF, Jamieson SW. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:97–103.

432. Jenkins D, Mayer E, Screaton N, Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev* 2012;21:32–39.

434. Thistlethwaite PA, Madani MM, Kemp AD, Hartley M, Auger WR, Jamieson SW. Venovenous extracorporeal life support after pulmonary endarterectomy: indications, techniques, and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2139–2145.

435. Berman M, Tsui S, Vuylsteke A, Snell A, Colah S, Latimer R, Hall R, Arrowsmith JE, Kneeshaw J, Klein AA, Jenkins DP. Successful extracorporeal membrane oxygenation support after pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1261–1267.

436. Mydin M, Berman M, Klein A, Tsui S, Dunning J, Valchanov K, Vuylsteke A, Jenkins DP. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to pulmonary endarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2011;92:e101–e103.

- **Medical:** Optimal medical treatment for CTEPH consists of anticoagulants and diuretics, and O₂ in cases of heart failure or hypoxaemia. Lifelong anticoagulation is recommended, even after PEA, though no data exist on the efficacy and safety of new oral anticoagulants. Although there is no consensus, routine cava filter placement is not justified by the available

evidence. Pulmonary microvascular disease in CTEPH has provided the rationale for off-label use of drugs approved for PAH.²⁵ Some non-randomized studies have provided evidence for improvement in exercise capacity and haemodynamics.^{437 - 439} Medical treatment of CTEPH with targeted therapy may be justified in technically non-operable patients or in the presence of an unacceptable surgical risk:benefit ratio. Patients with persistent or recurrent PH after PEA may also be candidates for targeted medical therapy. The use of targeted therapy in operable patients with severe haemodynamic compromise as a bridge to PEA has not yet been supported by scientific evidence. The dual endothelin antagonist bosentan was evaluated in 157 patients with inoperable CTEPH or persistent/recurrent PH after PEA over 16 weeks; the primary combined endpoint of a decrease in PVR and an increase in the 6MWD was not met.⁴⁴⁰ However, an oral sGC stimulator, riociguat, was administered to 261 of 446 screened patients with non-operable CTEPH or persistent/recurrent PH after PEA for 16 weeks and led to a mean increase of 39 m in the 6MWD (P, 0.001, primary endpoint) and to a least squares mean difference of 246 dyn.cm.s²⁵ in PVR (P, 0.001, secondary endpoint); the time to clinical worsening remained unchanged.⁴⁴¹ Preoperative medical treatment is uncertain because the magnitude of effects was small in one RCT.⁴⁴² One retrospective study indicated no difference in outcome, but there was a delay in surgery for patients treated medically.⁴⁴² Prospective RCTs are needed in patients with potential treatment benefit; for example, patients with a high PVR and technically challenging anatomy. After PEA, patients should be followed in CTEPH centres, with at least one haemodynamic assessment to be considered at 6–12 months after the intervention.

25. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jai's X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973–1981.

437. Hughes RJ, Jai's X, Bonderman D, Suntharalingam J, Humbert M, Lang I, Simonneau G, Pepke-Zaba J. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J* 2006;28:138–143.

438. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, Jakowitsch J, Klepetko W, Kneussl MP, Lang IM. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2007;5:483–489.

439. Reichenberger F, Voswinkel R, Enke B, Rutsch M, Fechtali EE, Schmehl T, Olschewski H, Schermuly R, Weissmann N, Ghofrani HA, Grimminger F, Mayer E, Seeger W. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:922–927.

440. Jai's X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ. 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;52:2127–2134.

441. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319–329.

442. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, Tan HL, Tepaske R, Fedullo PF, Bresser P. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:85–91.

- **Interventional:** In 2001 Feinstein et al.⁴⁴³ published a series of 18 patients with non-operable CTEPH who had been subjected to balloon dilatation of the pulmonary arteries. Despite a significant decrease in PAP, 11 patients developed reperfusion pulmonary oedema and 3 required mechanical ventilation. Recently, Japanese investigators have refined BPA by using smaller balloons, by cautiously limiting the number of balloon inflations per session to one or two pulmonary vascular segments and by the use of intravascular imaging.^{444 - 446} An average number of 4.8 sessions is needed per patient to improve parameters of RV function.⁵⁷ A careful approach with targeting only one lobe during each session and very cautious balloon sizing have reduced the incidence of reperfusion pulmonary oedema to 2% in individual centres.⁴⁴⁷ While BPA is still not extensively used,⁴⁴⁸ it is rapidly gaining attention worldwide. BPA should only be performed in experienced and high-volume CTEPH centres.

57. Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, Sanda Y, Fukuda T, Yasuda S, Ogawa H, Nakanishi N. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2014;43:1394–1402.
443. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE, Ferndandes SM, Landzberg MJ. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;103:10–13.
444. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, Tamura Y, Ando M, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:756–762.
445. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:748–755.
446. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012; 76:485–488.
447. Inami T, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Taguchi H, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. 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;6:725–736.

3.5 Ergänzende Dokumente

Hinweis: Die nachfolgende Publikation entspricht nicht den Kriterien evidenzbasierter Leitlinien. Sie wird jedoch aufgrund des Fehlens an zusätzlichen Leitlinien von höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt

Wilkens H et al., 2016 [4].

Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

Therapie der CTEPH

Empfehlungen	Empf.-Grad	Evidenzgrad
Bei Patienten mit stattgehabter LE, die eine Belastungsdyspnoe aufweisen, sollte eine CTEPH in Betracht gezogen werden.	IIa	C
Eine lebenslange Antikoagulation wird bei allen Patienten mit CTEPH empfohlen.	I	C
Es wird für die CTEPH empfohlen, dass die Bewertung der Operabilität sowie Entscheidungen bezüglich anderer Behandlungsstrategien in einem multidisziplinären CTEPH-Team erfolgen.	I	C
Eine chirurgische PEA in Kreislaufstillstand in tiefer Hypothermie wird bei CTEPH-Patienten in einem PEA-Zentrum (>30–50 Operationen pro Jahr) empfohlen.	I	C
Riociguat wird bei symptomatischen Patienten mit persistierender / wiederaufgetretener CTEPH nach PEA oder inoperabler CTEPH empfohlen. Die entsprechende Einschätzung muss durch ein multidisziplinäres CTEPH-Team mit mindestens einem Chirurgen erfolgen.	I	B
Eine zulassungsüberschreitende Anwendung von gezielten PAH-Medikamenten kann bei symptomatischen Patienten mit persistierender / wiederaufgetretener CTEPH nach chirurgischer Behandlung oder inoperabler CTEPH erwogen werden.	IIb	B
Eine interventionelle BPA kann bei Partienten erwogen werden, die technisch inoperabel sind oder bei denen nach Beurteilung durch ein CTEPH-Team ein inakzeptables Nutzen-Risiko-Verhältnis bezüglich einer PEA besteht.	IIb	C
Ein Screening auf CTEPH wird bei asymptomatischen Patienten mit durchgemachter LE derzeit nicht empfohlen.	III	C

Erläuterungen

- Pulmonale Endarteriektomie (PEA): Die PEA ist die Therapie der Wahl, falls keine schwerwiegenden Kontraindikationen (Komorbiditäten) vorliegen.

Kommentar: (...) Die Mehrzahl der Patienten erfährt postoperativ eine deutliche Linderung der Symptome bei häufig nahezu vollständig normalisierter Hämodynamik. Im Gegensatz zur chirurgischen Embolektomie bei akuter Lungenembolie erfordert die Behandlung der CTEPH eine echte bilaterale Endarteriektomie, die in der Media der Gefäßwand erfolgen muss. Hierzu

sind Phasen des Kreislaufstillstands in tiefer Hypothermie notwendig, um das Operationsfeld von Blut über broncho-pulmonale Kollateralen freizuhalten und gleichzeitig die neurokognitive Funktion zuverlässig zu schützen.

- Medikamentöse Therapie: Die supportive medikamentöse Therapie der CTEPH besteht aus Antikoagulanzen und Diuretika sowie Sauerstofflangzeittherapie bei Hypoxämie. Eine lebenslange Antikoagulation wird auch nach PEA empfohlen, wobei es keine Daten zur Effektivität und Sicherheit der neuen oralen Antikoagulanzen bei CTEPH gibt. Weitere supportive Maßnahmen werden in Anlehnung an die Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit PAH empfohlen.

Kommentar: (...) Mangels verlässlicher Evidenz durch fehlende randomisierte kontrollierte klinische Studien bei CTEPH-Patienten leiten sich die Empfehlungen zur Antikoagulation bei CTEPH vor allem von den Empfehlungen der Antikoagulation nach rezidivierenden Lungenembolien ab]. Zur Therapie nach der Akutphase einer Lungenembolie stehen aktuell einerseits die „klassische“ orale Antikoagulation mit Kumarin-Derivaten, andererseits Nicht-Vitamin-K-abhängige orale Antikoagulanzen (NOAKs), welche Faktor Xa oder Prothrombin inhibieren, zur Verfügung. Wegen der jahrzehntelangen klinischen Erfahrung gelten nach aktuellen Leitlinien immer noch Vitamin-K-Antagonisten als Standardtherapie der CTEPH. Nach individueller Nutzen-Risiko-Analyse oder bei Patienten, die mit einer VKA-Therapie nicht gut einzustellen sind, kann auf ein NOAK umgestellt werden, obwohl zu der Behandlung einer CTEPH mit NOAK weniger Daten vorliegen. Cava-Filter sollten aufgrund der vorhandenen Evidenz nicht routinemäßig platziert werden.

Positive Wirkungen eines kontrollierten, niedrigdosierten körperlichen Trainings wurden auch bei CTEPH nachgewiesen.

Therapie mit PH-Medikamenten: Die pulmonale mikrovaskuläre Erkrankung bei CTEPH gilt als Rationale für den Einsatz von PH-Medikamenten. Nur der orale Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (sGC) Riociguat ist bisher zur Therapie der inoperablen oder persistierenden / wiederkehrenden CTEPH nach PEA zugelassen. Jedoch kann erwartet werden, dass in Zukunft auch Kombinationstherapien gegeben werden können.

Die gezielte medikamentöse Therapie der CTEPH kann bei Patienten mit inakzeptablem Nutzen-Risiko-Verhältnis hinsichtlich einer PEA erwogen werden. Patienten mit persistierender oder wieder auftretender PH nach PEA sind Kandidaten für eine gezielte medikamentöse Therapie.

Der präoperative Einsatz einer PH-Therapie bei Patienten mit Indikation zur PEA und schwerer hämodynamischer Einschränkung wurde noch nicht durch wissenschaftliche Evidenz belegt. In einer randomisierten kontrollierten Studie waren die Effekte relativ gering und in einer retrospektiven Studie wurde kein Unterschied in Bezug auf die postoperativen Ergebnisse gezeigt, es gab aber eine signifikante Verzögerung der Operation für medikamentös behandelte Patienten. Prospektive randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCTs) sind bei Patienten mit möglichem Therapienutzen notwendig, z. B. bei Patienten mit hohem PVR und technischen Herausforderungen. Nach PEA sollten Patienten in CTEPH-Zentren weiter betreut werden, mit mindestens einer hämodynamischen Reevaluation mittels Rechtsherzkatheter sechs bis 12 Monate nach der Intervention. Nur bei Nachweis einer persistierenden PH sollte eine erneute Bildgebung erfolgen.

- Therapie mit PH-Medikamenten: Die pulmonale mikrovaskuläre Erkrankung bei CTEPH gilt als Rationale für den Einsatz von PH-Medikamenten. Nur der orale Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (sGC) Riociguat ist bisher zur Therapie der inoperablen oder

persistierenden / wiederkehrenden CTEPH nach PEA zugelassen. Jedoch kann erwartet werden, dass in Zukunft auch Kombinationstherapien gegeben werden können. (...)

- **Ballonangioplastie (BPA):** Die BPA ist eine perkutane interventionelle Therapieoption für Patienten mit CTEPH. Das Verfahren beruht auf der Dilatation intraluminaler Stenosen und Verschlüsse, die durch postembolisch persistierendes Narbengewebe in subsegmentalen Pulmonalarterienästen entstanden sind. Die Technik der BPA wurde seit der ersten Beschreibung einer kleinen Patientenserie (n = 18) deutlich verfeinert, insbesondere in Japan, einem Land, in dem die PEA nicht weit verbreitet ist. Inzwischen kommt die BPA zunehmend auch in Europa bei inoperablen Patienten zur Anwendung.

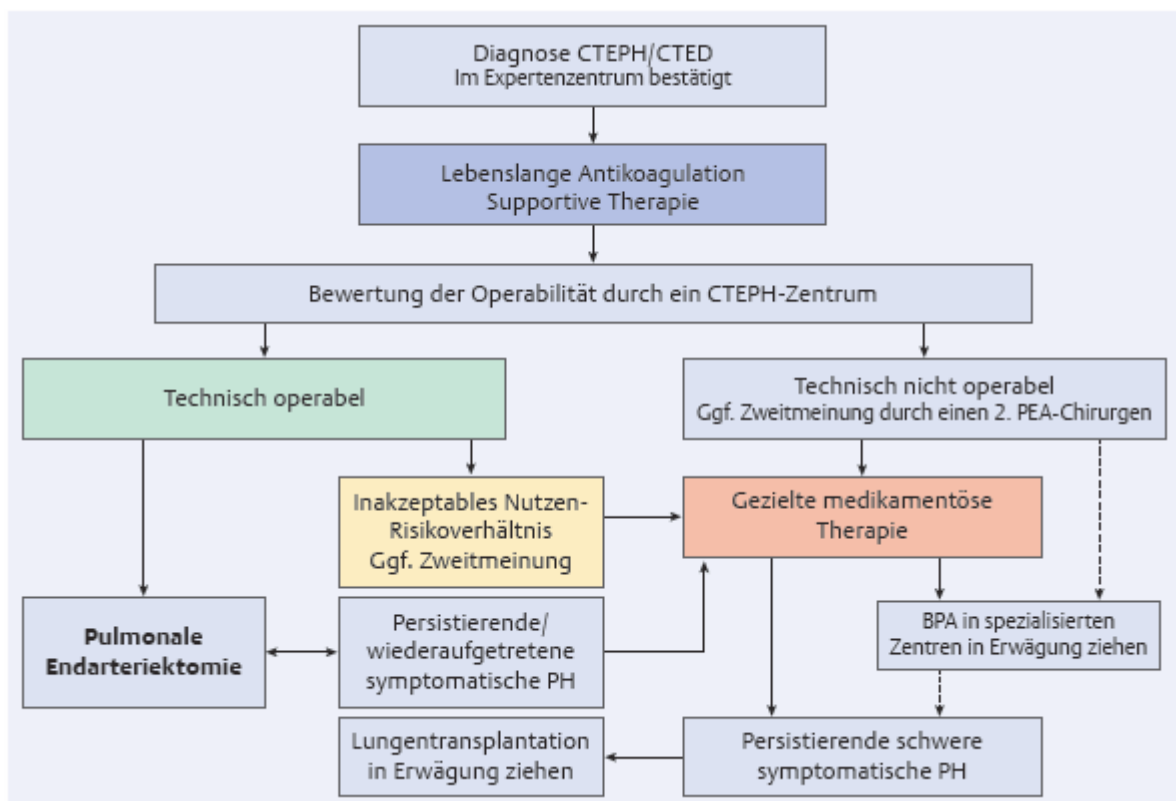


Abbildung 1: Therapiealgorithmus

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 07.05.2018

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all trees
2	(pulmonary near/6 hypertension):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	(CTEPH):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
4	#1 or #2 or #3
5	#4 Publication Year from 2013 to 2018
6	#5 in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 07.05.2018

#	Suchfrage
1	pulmonary hypertension[MeSH Terms]
2	("pulmonary hypertension"[Title/Abstract]) OR "pulmonary arterial hypertension"[Title/Abstract]
3	CTEPH[Title/Abstract]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
6	(#5) AND ("2013/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 07.05.2018

#	Suchfrage
1	pulmonary hypertension[MeSH Terms]
2	("pulmonary hypertension"[Title/Abstract]) OR "pulmonary arterial hypertension"[Title/Abstract]
3	CTEPH[Title/Abstract]
4	#1 OR #2 OR #3

#	Suchfrage
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
6	(#5) AND ("2013/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Chen X, Zhai Z, Huang K, Xie W, Wan J, Wang C.** Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systemic review and meta-analysis. *Clin Respir J* 2018 [Epub ahead of print].
2. **Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, 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): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37(1):67-119.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Riociguat vom 16. Oktober 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 31.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2076/2014-10-16_AM-RL-XII_Riociguat_2014-05-01-D-103_BAnz.pdf.
4. **Wilkens H, Konstantinides S, Lang I, Bunck AC, Gerges M, Gerhardt F, et al.** Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016. *Dtsch Med Wochenschr* 2016;141(S 01):S62-S69.