

# JOURNAL FÜR HYPERTONIE

STIEBELLEHNER L, BLOCK L-H, PETKOV V, SCHENK P, VONBANK K, ZIESCHE R  
*Die pulmonal-arterielle Hypertension - Klinik, Diagnostik  
Therapie*

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2002;  
6 (1), 7-14*

Homepage:

**[www.kup.at/hypertonie](http://www.kup.at/hypertonie)**

Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

## Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

## Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

## Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

## Das e-Journal

### Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

# DIE PULMONAL-ARTERIELLE HYPERTENSION – KLINIK, DIAGNOSTIK, THERAPIE

## Summary

*In the recent WHO classification the group of pulmonary arterial hypertension comprises the classic primary pulmonary hypertension and several conditions with definite or very likely risk factors to develop pulmonary arterial hypertension. Prognosis of all forms of pulmonary arterial hypertension is poor – patients with severe pulmonary hypertension tend to die within one year, in moderate forms survival is about 3 years. Most patients with pulmonary hypertension present with exertional dyspnea – chest pain, syncope and/or edema are indicators of severe pulmonary hypertension. The diagnosis of pulmonary arterial hypertension is based on a comprehensive evaluation including serologic tests, radiologic and echo studies. A complete*

*cardiac catheterization is ultimately necessary to establish the diagnosis and to evaluate the acute response to a given short-acting vasodilator (epoprostenol, adenosin, nitric oxide). Responders of the acute vasodilator trial may benefit from treatment with an oral calcium channel blocker. Both responders and non-responders can be treated with continuous intravenous epoprostenol and may show an improvement of exercise capacity and survival. All patients should get anticoagulated with coumarin derivatives with the goal of an INR of 2.0. Lung transplantation is another therapeutic option for patients with severe pulmonary hypertension. Future medical treatment options with new classis of drugs are currently under investigation.*

## EINLEITUNG

Eine pulmonale Hypertonie liegt definitionsgemäß vor, wenn der pulmonal-arterielle Mitteldruck (invasiv mittels Rechtsherzkatheter gemessen) in Ruhe 25 mm Hg oder unter Belastung 30 mm Hg übersteigt [1, 2]. Um der Verwendung der Doppler-Echokardiographie in der Diagnostik der pulmonalen Hypertension Rechnung zu tragen, wurde zuletzt im Rahmen eines WHO-Symposiums die echokardiographisch gemessene maximale Geschwindigkeit der Trikuspidalinsuffizienz von zumindest 3,0 bis 3,5 m/s (entspricht etwa einem systolischen pulmonal-arteriellen Druck von 40 mm Hg) in die Definition der pulmonalen Hypertonie aufgenommen [3].

Im Rahmen dieses Experten-Symposiums wurde auf Basis neuer klinischer und pathophysiologischer Erkenntnisse auch eine grundlegende Überarbeitung der klinischen Klassifikation der pulmonalen Hypertension vorgenommen (Tabelle 1). Die Bezeichnung „sekundäre pulmonale Hypertension“ wird seither nicht mehr angewendet – statt dessen erfolgt eine Zuordnung zu einer der 5 Hauptgruppen, die sich sowohl in klinischer Präsentation und Verlauf als auch hinsichtlich der grundlegenden therapeutischen Maßnahmen unterscheiden. Die Gruppe der pulmonal-arteriellen Hypertonie, der dieser Artikel gewidmet ist, umfaßt die sporadische und familiäre Form der primären pulmonalen Hypertension (PPH), sowie Erkrankungen mit einem definitiven oder sehr wahrscheinlich erhöhten Risiko, eine pulmonal-arterielle Hypertension zu entwickeln. Hierbei handelt es sich um Patienten mit einer Sklerodermie, einem Links-Rechts-Shunt, einer portalen Hypertension, einer HIV-Infektion oder mit der Anamnese einer Einnahme von Appetitzüglern. Klinisch, histologisch, prognostisch und auch therapeutisch unterschei-

## ZUSAMMENFASSUNG

Die WHO-Klassifikation der pulmonalen Hypertension umfaßt in der Gruppe der pulmonal-arteriellen Hypertension die klassische primäre pulmonale Hypertension (PPH) sowie Erkrankungen mit eindeutig erhöhtem Risiko, eine pulmonal-arterielle Hypertonie zu entwickeln. Gemeinsam ist allen Formen eine schlechte Prognose, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertension rund ein Jahr, bei milderer Formen etwa 3 Jahre beträgt. Als Hauptsymptom wird von den Patienten eine Belastungsdyspnoe geschildert: Thoraxschmerzen, Synkope und/oder periphere Ödeme sind Zeichen einer fortgeschrittenen pulmonalen Hypertension. Neben serologischen und bildgebenden Untersuchungen ist ein Rechtsherzkatheter erforderlich, um die Verdachtsdiagnose einer pulmonal-arteriellen Hypertonie zu bestätigen und durch die Austestung mit einem

kurz wirksamen Vasodilatator (Epoprostenol, Adenosin, NO) die akute Vasoreaktivität des Patienten feststellen zu können. Ein „Responder“, der in der akuten Austestung eine Reduktion des pulmonal-arteriellen Druckes und Widerstandes um mehr als 20 % zeigt, könnte von der Gabe eines oralen Kalzium-Antagonisten profitieren. Sowohl „Responder“ als auch „Non-Responder“ erfahren eine Verbesserung ihrer Leistungsfähigkeit und ihrer Überlebensrate durch die kontinuierliche intravenöse Gabe des Prostazyklins Epoprostenol. Weiters sollten alle Patienten antikoaguliert werden. Als weitere Therapieoption besteht für Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertension die Lungentransplantation. In nächster Zukunft sind Fortschritte in der medikamentösen Therapie dieser Erkrankung, sowohl durch die inhalative Applikation vasodilatatorisch wirksamer Substanzen als auch durch die Erweiterung oral zur Verfügung stehenden Substanzen zu erwarten.

Tabelle 1: Nomenklatur und Klassifikation der pulmonalen Hypertension (nach [3])

### 1. Pulmonal-arterielle Hypertension

- 1.1. Primäre pulmonale Hypertension
  - a) Sporadisch
  - b) Familiär
- 1.2. In Zusammenhang mit
  - a) Sklerodermie
  - b) angeborener Links-Rechts Shunt
  - c) Portale Hypertension
  - d) HIV-Infektion
  - e) Medikamenten/Toxine
  - f) Pulmonale Hypertension des Neugeborenen
  - g) andere

### 2. Pulmonal-venöse Hypertension

- 2.1 Erkrankung des linken Vorhofes/Ventrikels
- 2.2 Klappenerkrankung des linken Herzens
- 2.3 Kompression der zentralen Pulmonalvenen (fibrosierende Mediastinitis, Tumore)
- 2.4 Pulmonale Venenverschlusserkrankung
- 2.5 Andere

### 3. Pulmonale Hypertension in Zusammenhang mit einer Lungenerkrankung/Hypoxämie

- 3.1 COPD
- 3.2 Interstitielle Lungenerkrankung
- 3.3 Schlafassoziierte Atemstörung
- 3.4 Alveoläre Hypoventilation
- 3.5 Chronische Höhenexposition
- 3.6 Lungenerkrankung des Neugeborenen
- 3.7 Alveolar-kapilläre Dysplasie
- 3.8 Andere

### 4. Pulmonale Hypertension durch chronisch thrombotische/embolische Erkrankung

- 4.1 Thromboembolische Obstruktion der proximalen Pulmonalarterien
- 4.2 Obstruktion der distalen Pulmonalarterien
  - a) Embolie
  - b) In situ-Thrombose
  - c) Sichelzell-Erkrankung

### 5. Pulmonale Hypertension in Folge vaskulärer Prozesse

- 5.1 Inflammatorisch
  - a) Schistosomiasis
  - b) Sarkoidose
  - c) Andere
- 5.2 Pulmonal-kapilläre Hämangiomatose

den sich diese Formen von der PPH nicht.

## ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE

Es wird derzeit als wahrscheinlich angenommen, daß unterschiedliche initiiierende Faktoren auf Basis einer möglicherweise genetischen Prädisposition in einer gemeinsamen Endstrecke, der pulmonal-arteriellen Hypertension, münden.

Die primäre pulmonale Hypertension (PPH) ist eine seltene Erkrankung, deren Prävalenz auf etwa 1–2 Fälle pro Million Einwohner und Jahr geschätzt wird. Die Bezeichnung „primäre pulmonale Hypertension“ wurde letztendlich gewählt, um zu zeigen, daß eine Ursache der pulmonalen Hypertension nicht identifiziert werden kann und die Diagnose daher nach Ausschluß sämtlicher anderer Ursachen (siehe Tabelle 1) gestellt wird [4, 5]. Der Großteil der Fälle von primärer pulmonaler Hypertension wurde bislang der sporadisch auftretenden Form zugeordnet. Die familiäre Form wird autosomal dominant mit inkompletter Penetranz vererbt. Das verantwortliche Gen wurde auf Chromosom 2 lokalisiert [6, 7] und dürfte für einen defekten Typ II Rezeptor des „bone morphogenetic protein“ (BMP2) verantwortlich sein [8, 9]. Dieses Protein ist mit dem „transforming growth factor“ (TGF) verwandt und hat vielfachen Einfluß auf die Proliferation verschiedener Zellarten. Retrospektive Studien zeigen nun, daß eine Reihe von Patienten mit „sporadischer“ PPH Träger des PPH-Gens sind, sodaß viele als „sporadische“ PPH diagnostizierte Fälle in Wahrheit familiäre PPHs zu sein scheinen [10]. Daraus folgt eine besondere Notwendigkeit, erstgradige Verwandte von PPH-Patienten hinsichtlich ihres genetischen Risikos, eine PPH zu entwickeln, zu beraten und gegebenenfalls abzuklären. So sollten

erstgradige Verwandte eines Patienten mit PPH im Rahmen der Diagnose, bei entsprechender Symptomatik und zumindest alle 3 bis 5 Jahre mit einer transthorakalen Echokardiographie untersucht werden.

In den folgenden klinischen Situationen wird ebenfalls ein erhöhtes Auftreten einer pulmonal-arteriellen Hypertension beobachtet, die klinisch als auch histologisch mit einer primären pulmonalen Hypertension ident ist. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, daß die Prognose des Patienten von der pulmonal-arteriellen Hypertension bestimmt wird. Daher werden auch entsprechende Screening-Maßnahmen mittels Herzecho empfohlen. Eine pulmonale Hypertension kann als pulmonal-vaskuläre Manifestation einer Sklerodermie derart häufig auftreten (bis zu 40 % im Rahmen eines CREST-Syndroms), sodaß Sklerodermie-Patienten, unabhängig von einer Dyspnoe-Symptomatik, jährlich mittels Herzecho untersucht werden sollten. Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis oder einem Lupus erythematoses sollten bei entsprechender Symptomatik echokardiographiert werden. Ebenso ist das Risiko, unter bzw. nach der Einnahme von sogenannten Appetitzüglern wie Aminorex, Fenfluramin und Dexfenfluramin eine pulmonal-arterielle Hypertension zu entwickeln, deutlich erhöht [11]. Epidemiologische Anstiege in der Mortalität durch die primäre pulmonale Hypertension werden, zumindest zum Teil, auf die Markteinführung derartiger Substanzen zurückgeführt [12]. Der chronische Mißbrauch von Kokain und Amphetaminen ist mit einer erhöhten Inzidenz einer pulmonal-arteriellen Hypertension assoziiert [13]. Ebenso scheinen Designer-Drogen mit struktureller Ähnlichkeit zu den zuvor genannten Substanzen in Verbindung mit der Entwicklung einer pulmonal-arteriellen Hypertension zu stehen [14]. Aufgrund der insgesamt geringen Inzidenz einer pulmonal-arteriellen Hypertension nach Appetitzüg-

ler-Einnahme (etwa 1 von 20.000) werden routinemäßige Screening-Maßnahmen derzeit nicht empfohlen. Weiters entwickeln etwa 2 % aller Patienten mit einer portalen Hypertension eine pulmonal-arterielle Hypertension [15]. Diese Patientengruppe sollte daher im Rahmen der Evaluierung für eine Lebertransplantation echokardiographisch untersucht werden. Das Bild einer pulmonal-arteriellen Hypertension wird bei einem von 200 HIV-infizierten Patienten gefunden [16]. Ein Herzecho sollte daher, wenn Symptome einer pulmonal-arteriellen Hypertension geschildert werden, veranlaßt werden.

Die derzeitigen pathophysiologischen Konzepte gehen von einem Endothelzelldefekt aus, der zu einer verminderten Produktion der normalerweise in den pulmonalen Gefäßen vorhandenen vasodilatatorischen Substanzen wie Prostazykline oder Stickoxyd (NO) und zu einer erhöhten Expression vasokonstriktorischer Proteine, vor allem Endothelin, führt [17–19]. Histologisch zeigen die Pulmonalarterien von PPH-Patienten eine deutliche Engstellung aufgrund einer massiven Proliferation der glatten Muskelzellen und Fibroblasten mit Ablagerung von extrazellulärer Matrix. Weiters finden sich im Lumen der Pulmonalarterien Thromben und sogenannte „plexogene Läsionen“, die monoklonale Endothelzellproliferationen darstellen dürften. In der Folge führt dieser Gefäßumbau zur Fibrosierung der Pulmonalarterien und zum Verlust der aktiven Vasodilatation auf gefäßerweiternde Pharmaka. Als klinische Folge ergibt sich daraus eine Erhöhung des pulmonal-arteriellen Widerstandes mit Anstieg des pulmonal-arteriellen Druckes, sowie eine chronische Druckbelastung des rechten Herzens. Die Fähigkeit des rechten Herzens, ein adäquates Herzminutenvolumen aufrechtzuerhalten, ist für die weitere Prognose bestimmend.

## KLINIK

Die Symptomatik einer pulmonal-arteriellen Hypertension ist insbesondere im frühen Stadium unspezifisch, sodaß in der Regel die Diagnose erst im fortgeschrittenen Stadium gestellt wird. Das Hauptsymptom ist die Dyspnoe bei Belastung, welche das Unvermögen des rechten Herzens, ein adäquates Herzminutenvolumen unter Belastung aufrechtzuerhalten, widerspiegelt. Die Belastungsdyspnoe entwickelt sich langsam progredient, und ist daher sowohl für den Arzt als auch für den Patient schwer zu interpretieren. Weitere Symptome wie Synkopen, Herz- oder Thoraxschmerzen oder klinisch-physikalische Befunde der Rechtsherzbelastung bzw. -insuffizienz (wie z. B. ein Systolikum über der Trikuspidalklappe oder periphere Ödeme) sind bereits Ausdruck einer fortgeschrittenen Erkrankung. Aufgrund dieser unspezifischen Symptomatik beträgt die durchschnittliche Zeit vom Beginn der Symptome bis zur Diagnosestellung etwa 2 Jahre [20]. Das mittlere Alter im Rahmen der Diagnosestellung beträgt bei der PPH 36 Jahre, wobei eine pulmonal-arterielle Hypertension in jedem Lebensalter auftreten kann. Frauen sind von einer primären pulmonalen Hypertension etwas häufiger betroffen als Männer. Ohne Therapie ist die Prognose einer pulmonal-arteriellen Hypertension sehr schlecht – die mittlere Überlebenszeit beträgt, abhängig von der Schwere des Krankheitsbildes, 1 bis 5 Jahre.

## DIAGNOSTIK

Die Diagnose einer pulmonal-arteriellen Hypertonie wird beinahe ausschließlich klinisch gestellt, eine histologische Bestätigung ist nur in äußerst seltenen Fällen notwendig. Der transthorakalen Echokardio-

graphie kommt im Rahmen der nicht-invasiven Abklärung der höchsten Stellenwert zu. Die echokardiographischen Zeichen einer pulmonalen Hypertension (Tabelle 2, Abbildung 1) können abhängig vom Krankheitsstadium nur angedeutet vorhanden sein oder auch fehlen. Weiters können andere Ursachen einer Belastungsdyspnoe (eingeschränkte systolische und/oder diastolische Linksventrikelfunktion, Klappenveränderungen, Septumdefekte usw.) erkannt werden. Die Belastungsechokardiographie stellt noch eine weitere Option bei unklaren Befunden dar. Die klinische Untersuchung, das Lungenröntgen (Abbildung 2) und das Elektrokardiogramm sind für die Diagnose (und auch das Screening) eines Lungenhochdruckes zu unspezifisch bzw. sind erkennbare Veränderungen bereits Zeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung. Andere Untersuchungen, wie zum Beispiel Lungenfunktion, Perfusions-/Ventilations-Szintigraphie, Spiral-CT, serologische Untersuchungen oder Pulmonalarterienangiographie sind zum Ausschluß oder zur Diagnose einer anderen Form der pulmonalen Hypertension erforderlich.

Zur definitiven Bestätigung der Verdachtsdiagnose einer pulmonal-arteriellen Hypertension ist eine Rechtsherzkatheteruntersuchung (in Ruhe, ev. auch unter Belastung) erforderlich. Diese sollte an einem Zentrum mit Erfahrung in der Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung erfolgen, da insbesondere die Austestung mit Vasodilatoren, die während dieser Untersuchung erfolgen kann, das Risiko einer schweren, unbehandelbaren Hypotension beinhaltet [21]. Die hämodynamische Information gibt Auskunft über den Schweregrad der Erkrankung, da das Herzminutenvolumen, die gemischtenvenöse Sättigung und der rechte Vorhofdruck mit der Prognose des Patienten korrelieren. Weiters sind unter Therapie zumindest jährliche Rechtsherzkatheteruntersuchungen anzustreben, um die medikamentöse The-

Tabelle 2: Echokardiographische Zeichen einer pulmonalen Hypertension

- Vergrößerter rechter Ventrikel ± eingeschränkte Rechtsventrikelfunktion
- Vergrößerter rechter Vorhof
- Diastolische Abflachung des interventrikulären Septums
- Trikuspidalinsuffizienz, Rückflußgeschwindigkeit > 3,5 m/s
- Verkürzte Akzelerationszeit der Pulmonalklappe
- Eingeschränkter Index of myocardial performance

rapie der aktuellen Hämodynamik anpassen zu können oder um bei einem dokumentierten Therapieversagen Alternativen in Betracht ziehen zu können.

Entscheidend für den Patienten ist das Ansprechen auf die akute Gabe einer gefäßerweiternden Substanz. Verwendet wurden dafür Kalzium-Antagonisten *per os*, Stickoxyd (NO) inhalativ, Prostazyklin und Adenosin intravenös. Die Kalzium-Antagonisten werden aufgrund ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils nicht mehr verwendet [22]. Der Vorteil von NO, Prostazyklin oder Adenosin liegt in deren kurzer Halb-

wertszeit und damit auch guten Steuerbarkeit. Ein gutes Ansprechen („Responder“) zeigt sich in einer deutlichen (etwa 20 %) Reduktion des pulmonal-arteriellen Druckes und Widerstandes bei gleichbleibendem oder gestiegenem Herzminutenvolumen und unverändertem oder nur gering abgesunkenem systemischem Blutdruck. Ein derartiges Ansprechen wird aber nur bei etwa 20 % aller Patienten beobachtet.

## THERAPIE

Die pulmonal-arterielle Hypertension war für lange Zeit nur in seltenen Fällen mit Erfolg hinsichtlich Lebensqualität und Überlebenszeit behandelbar – für den überwiegenden Teil der Patienten bedeutete diese Diagnose eine schwere und innerhalb weniger Jahre zum Tode führende Krankheit. In den letzten zehn Jahren konnten aber große Fortschritte in der medikamentösen und chirurgischen Therapie dieser Erkrankung erreicht werden.

Wie bereits erwähnt, führen die Umbauvorgänge („Remodeling“) in den Pulmonalarterien zu einer chronischen Rechtsherzbelastung mit der Gefahr des Rechtsherzversagens. Ultimatives Ziel der Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertension ist es, das Remodeling zu stoppen und rückgängig zu machen, dadurch das rechte Herz zu entlasten und somit ein Rechtsherzversagen zu vermei-

Abbildung 1: Echokardiographische Zeichen einer Pulmonalen Hypertension



Abbildung 2: Lungenröntgen



den. Angriffspunkte einer medikamentösen Therapie stellen hier die intraluminalen Thrombosen und die Kontraktion und die Proliferation der glatten Muskelzellen und der Fibroblasten der Pulmonalarterien dar. Wünschenswert sind Medikamente, deren Wirkung streng auf das pulmonale Gefäßsystem beschränkt sein sollte (pulmonale Selektivität).

#### Antikoagulation

Wie bereits erwähnt, sind Thrombosen der Pulmonalarterien eine häufig beschriebene, histologische Veränderung im Rahmen der pulmonal-arteriellen Hypertension, die zu einer weiteren Progredienz der Erkrankung beitragen können. Mehrere Studien konnten auch zeigen, daß eine Antikoagulation die Überlebensrate nach 3 Jahren von 31 % auf 62 % verdoppeln konnte [23]. Jeder Patient mit einer pulmonal-arteriellen Hypertension sollte daher grundsätzlich mit einem oralen Vitamin K-Antagonisten mit einem Ziel-INR-Wert von 2,0 antikoaguliert werden.

#### Vasodilatoren

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung mit der akuten Austestung auf einen Vasodilator spielt für die weitere Therapieentscheidung ebenfalls eine bedeutende Rolle. Patienten, die eine Vasoreaktivität im Sinne eines „Responders“ zeigen, könnten erfolgreich mit einem oralen Kalzium-Antagonisten in hoher Dosierung (bis zu 172 mg/die Nifedipin oder bis zu 720 mg/die Diltiazem) behandelt werden [24, 25]. Nicht unerwartet, und manchmal auch als ernste Nebenwirkung dieser nicht pulmonal-selektiven Therapie, tritt eine systemische Hypotension, eine Hypoxie als Folge eines Ventilation-Perfusions-Mißverhältnisses oder eine Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion auf, die in manchen Fällen therapielimitierend sein kann.

Basierend auf dem Konzept des endothelialen Mangels an vasodilatierenden Stoffen, wurde erstmals 1982 die chronische Dauerinfusion von Epoprostenol (Flolan®) über einen zentral-venösen Katheter mittels eines portablen Pumpensystems zur Therapie der primären pulmonalen Hypertension eingesetzt [26]. Die Wirksamkeit dieser Therapie, sowohl bei „Respondern“ als auch bei „Non-Respondern“, konnte in der Folge durch mehrere Studien bestätigt werden [27, 28]. Das Prostazyklin-Analogon Iloprost (Ilomedin®) dürfte eine vergleichbare Wirksamkeit haben [29]. Zwei Punkte sind in Zusammenhang mit der Prostazyklin-Dauertherapie besonders erwähnenswert: 1) Die hämodynamische Verbesserung unter Langzeittherapie übertrifft deutlich das Ergebnis in der akuten Austestung – oder mit anderen Worten: „Non-Responder“ der akuten Austestung profitieren von einer Langzeittherapie [30]. 2) Weiters tritt unter Langzeit-Epoprostenoltherapie von „Non-Respondern“ wieder eine akute Vasoreaktivität auf [31]. Diese Ergebnisse zeigen, daß nicht nur das Fortschreiten der Krankheit gestoppt wurde, sondern daß wahrscheinlich durch ein Umkehren der Umbauvorgänge in den Pulmonalarterien eine wirkliche Verbesserung der Grundkrankheit erbracht wurde. Die pulmonale Selektivität der intravenösen Epoprostenoltherapie erklärt sich aus der extrem kurzen Halbwertszeit dieser Substanz (etwa 1 Minute), sodaß in der Regel kein wirksames Epoprostenol in den systemischen Kreislauf gelangt. Diese Therapie bedeutet aber einen hohen logistischen Aufwand, sowohl für das betreuende Zentrum als auch für den Patienten, da die Medikamenteninfusion täglich steril vom Patienten zubereitet werden muß. Neben der bereits bestens dokumentierten Verbesserung der Leistungsfähigkeit und der Überlebensrate sind zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen wie z. B. Infektionen des zentral-venösen Kathetersystems, Versagen der portablen Pumpe oder Compli-

ance-Fehler des Patienten zu erwähnen. Die mittlere Überlebenszeit unter Prostazyklintherapie konnte aber dadurch auf 12 Jahre gesteigert werden.

Für die pulmonal-arterielle Hypertension im Rahmen einer Sklerodermie konnte in einer großen multizentrischen, randomisierten Studie gezeigt werden, daß die intravenöse Epoprostenol-Dauertherapie die Leistungsfähigkeit und die pulmonale Hämodynamik verbessert [32]. Aber auch bei HIV-infizierten Patienten, bei Patienten mit einem SLE, einem angeborenen Herzfehler oder einer portalen Hypertension, die eine pulmonal-arterielle Hypertension entwickeln, zeigen Studien eine deutliche funktionelle Verbesserung durch die Langzeit-Applikation von Epoprostenol [33–36].

#### Lungentransplantation

Sowohl Lungen-, als auch Herz-Lungentransplantationen wurden erfolgreich bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertension durchgeführt [37]. Die ein- oder beidseitige Lungentransplantation wird derzeit bevorzugt durchgeführt, auch wenn eine schwere rechtsventrikuläre Dysfunktion vorliegt. Prinzipiell sollte eine Lungentransplantation bei Patienten mit NYHA-Stadium III–IV und falls unter Prostazyklintherapie eine Verschlechterung oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten, erwogen werden. Die Wahl des Zeitpunktes ist sicherlich schwierig, da zum einen Patienten, die auf eine medikamentöse Therapie nicht ansprechen, eine sehr schlechte Prognose haben, und zum anderen die Verfügbarkeit von Spenderorganen gering ist. Die mittlere Überlebenszeit (ohne vorangegangene Prostazyklintherapie) nach Lungentransplantation beträgt in etwa 6,5 Jahre. Bei der nun international praktizierten Abfolge von initialer Prostazyklin-Dauertherapie und – wenn diese nicht mehr effektiv ist – anschließenden Lungentransplantation,



liegt die mittlere Überlebenszeit derzeit bereits bei 15,2 Jahren.

### Zukünftige Therapie

In der letzten Zeit wurden einige erfolgversprechende Neuentwicklungen präsentiert, die entweder neue Applikationswege zur Vermeidung von unerwünschten Wirkungen erprobten oder pharmakologisch und pathophysiologisch komplett neue Substanzen auf ihre Effektivität testeten. Zu erwähnen ist insbesondere die inhalative Anwendung des Prostazyklin-Analogons Iloprost, wodurch ein Perfusions-/Ventilationsmißverhältnis und Infektionen eines zentral-venösen Kathetersystems vermieden werden könnten [38, 39]. Daneben werden oral (Beraprost) oder subkutan (Uniprost) verabreichte Prostazyklinderivate auf ihre Effektivität getestet. Aber auch gänzlich neue Substanzen wie Endothelin-Antagonisten (Bosentan), Phosphodiesterase-Inhibitoren (Sildenafil, Viagra®), Stickoxyd oder VIP scheinen sich als erfolgversprechende Therapieoptionen für die pulmonal-arterielle Hypertension zu entwickeln. Über den individuellen Einsatz dieser Substanzen, ob alleine oder in Kombination, in welchem Krankheitsabschnitt usw., liegen bislang nur wenige Informationen und Erfahrungen vor [40]. Dennoch scheint die Zukunft der Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertension in einer Kombination unterschiedlicher Präparate zu liegen, die derzeit nur in Form von Studien angeboten werden kann.

Zusammenfassend konnten Erfolge in der medikamentösen Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertension eine prognostisch äußerst ungünstige Erkrankung in einer in der Regel jungen Patientengruppe in eine Erkrankung mit deutlich verbesserter Überlebensrate und Lebensqualität verwandeln. Obwohl aufgrund der unspezifischen Symptomatik schwierig, wäre eine möglichst frühe Diagnose von Vorteil für den Patienten.

Es sollte daher bei unklaren Fällen einer Belastungsdyspnoe auch die pulmonale Hypertension als Differenzialdiagnose miteinbezogen werden.

Die Therapieeinstellung als auch die routinemäßigen Kontrollen, sowie insbesondere die durch die verabreichte Substanz als auch durch die Applikationsart auftretenden Nebenwirkungen erfordern die Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Zentrum, das sowohl die Erfahrung als auch die notwendige Infrastruktur anbietet. Anhand der derzeit vorliegenden ersten Berichte kann für die nächste Zukunft mit weiteren Verbesserungen und Fortschritten in der Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertension gerechnet werden.

### **Literatur:**

1. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 104: 236–50.
2. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336: 111–7.
3. Rich S (ed). Executive summary from the World Symposium on Primary pulmonary Hypertension, Evian, France, 1998, co-sponsored by the World Health Organisation. (<http://www.who.int/cvd/pph/html>).
4. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352: 719–25.
5. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216–23.
6. Nichols WC, Koller DL, Slovis B, Foroud T, Terry VH, Arnold ND, Siemieniak DR, Wheeler L, Phillips JA 3rd, Newman JH, Conneally PM, Ginsburg D, Loyd JE. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31–32. *Nat Genet* 1997; 15: 277–80.
7. Deng Z, Haghighi F, Helleby L, et al. Fine mapping of PPH1, a gene for familial primary pulmonary hypertension, to a 3-cM region on chromosome 2q33. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1055.
8. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, Kalachikov S, Cayanis E, Fischer SG, Barst RJ, Hodge SE, Knowles

JA. Familial primary pulmonary hypertension (Gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 737–44.

9. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000; 26: 81–4.

10. Newman JH, Wheeler L, Lane KB, Loyd E, Gaddipati R, Phillips JA, Loyd JA. Mutation in the gene for bone morphogenetic protein receptor II as a cause of primary pulmonary hypertension in a large kindred. *N Engl J Med* 2001; 345: 319–24.

11. Abenham L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, Higenbottam T, Oakley C, Wouters E, Aubier M, Simonneau G, Begaud B. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 609–16.

12. Lilienfeld DE, Rubin LJ. Mortality from primary pulmonary hypertension in the United States, 1979–1996. *Chest* 2000; 117: 796–800.

13. Schaiberger PH, Kennedy TC, Miller FC, Gal J, Petty TL. Pulmonary hypertension associated with long-term inhalation of "crank" methamphetamine. *Chest* 1993; 104: 614–6.

14. Gaine SP, Rubin LJ, Kmetz JJ, Palevsky HI, Traill TA. Recreational use of aminorex and pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 118: 1496–7.

15. Mandell MS, Groves BM. Pulmonary hypertension in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17: 17–33.

16. Petitpretz P, Brenot F, Azarian R, Parent F, Rain B, Herve P, Simonneau G. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994; 89: 2722–7.

17. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, Loyd JE. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 70–5.

18. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328: 1732–9.

19. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 214–21.



**Dr. med. Leopold Stiebellehner**

*Promotion 1993 an der Universität Wien. 1996–1997 Forschungsaufenthalt mit Schwerpunkt „Pulmonale Hypertension“ in Denver, USA. Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin an der Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Klinische Abteilung für Pulmologie, Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien.*

**Korrespondenzadresse:**

*Dr. med. Leopold Stiebellehner  
Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Klinische Abteilung für Pulmologie  
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20  
e-mail: leopold.stiebellehner@univie.ac.at*



20. Peacock AJ. Primary pulmonary hypertension. *Thorax* 1999; 54: 1107–111.

21. Ricciardi MJ, Bossone E, Bach DS, Armstrong WF, Rubenfire M. Echocardiographic predictors of an adverse response to a nifedipine trial in primary pulmonary Hypertension. *Chest* 1999; 116: 1218–23.

22. Schenk P, Madl C, Kramer L, Zauner C, Funk G, Lang I, Stiebellehner L, Petkov V, Vonbank K, Ziesche R, Kneussl M, Ratheiser K. Acute vasodilator testing in primary and secondary pulmonary hypertension. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113: 496–503.

23. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76–81.

24. Rich S, Brundage BH. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987; 76: 135–41.

25. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99: 1197–208.

26. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, Diehl JH, Crow J, Long W. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous

prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 485–91.

27. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, Caldwell EJ, Long WA, Levy PS. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med* 1994; 121: 409–15.

28. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 296–302.

29. Higenbottam TW, Butt AY, Dinh-Xaun AT, Taka M, Cremona G, Akamine S. Treatment of pulmonary hypertension with the continuous infusion of a prostacyclin analogue, iloprost. *Heart* 1998; 79: 175–9.

30. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 273–7.

31. Ziesche R, Petkov V, Wittmann K, Kopatschka J, Stiebellehner L, Schenk P, Ger-  
mann P, Roder G, Ullrich R, Block LH. Treatment with epoprostenol reverts nitric oxide non-responsiveness in patients with primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000; 83: 406–9.

32. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425–34.

33. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99: 1858–65.

34. Aguilar RV, Farber HW. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1846–50.

35. Robbins IM, Gaine SP, Schilz R, Tapson VF, Rubin LJ, Loyd JE. Epoprostenol for treatment of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematoses. *Chest* 2000; 117: 14–8.

36. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999; 30: 641–8.

37. Pasque MK, Trulock EP, Kaiser LR, Cooper JD. Single-lung transplantation for pulmonary hypertension. Three-month hemodynamic follow-up. *Circulation* 1991; 84: 2275–9.

38. Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, Winkler J, Wilkens H, Hoper MM, Behr J, Kleber FX, Seeger W. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group. *Ann Intern Med* 2000; 132: 435–43.

39. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeier A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, Hamm M, Fabel H. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000; 342: 1866–70.

40. Petkov V, Ziesche R, Mosgoeller W, Schenk P, Vonbank K, Stiebellehner L, Raderer M, Brunner C, Kneussl M, Block LH. Aerosolized iloprost improves pulmonary hemodynamics in patients with primary pulmonary hypertension receiving continuous epoprostenol treatment. *Thorax* 2001; 56: 734–6.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

## Haftungsausschluss

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

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

**Impressum**

**Disclaimers & Copyright**

**Datenschutzerklärung**