

Journal für **Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Update in pulmonaler Hypertension 2000

Lang I, Bonderman D, Klepetko W
Kneussl MP, Petkov V, Schenk P
*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology* 2000; 7
(7-8), 302-307

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pacherneegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Update in pulmonaler Hypertension 2000

I. M. Lang, D. Bonderman, P. Schenk, V. Petkov*, W. Klepetko**, M. P. Kneussl

Die pulmonale Hypertension (PH) ist durch Steigerung des pulmonal-arteriellen Druckes und Erhöhung des Lungengefäßwiderstandes charakterisiert, also durch den Verlust des physiologischen „Hochdurchfluß-Niedrigwiderstandssystems“. Durch einen progressiven Verlauf kommt es beim Unbehandelten innerhalb von zwei bis drei Jahren nach Diagnosestellung zu Rechtsherzversagen und Tod. Basierend auf dem Konzept, daß Vasokonstriktion und thrombotischer Verschuß der Widerstandsgefäße der Lunge den Krankheitsprozeß beschleunigen, werden derzeit Vasodilatation und Antikoagulierung als Therapien eingesetzt. Noch vor wenigen Jahren wurde die medikamentöse Therapie der PH nur als Überbrückung zur Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantation betrachtet. Allerdings könnten Vasodilatoren in Form von Kombinationstherapien eine Alternative zur chirurgischen Therapie darstellen. Vor Beginn einer Vasodilatatortherapie werden in einem standardisierten Austestungsverfahren individuelle Reaktivität und Verträglichkeit festgestellt. Dieser Artikel bietet eine kurze aktuelle Zusammenfassung über die Klassifikation der verschiedenen Formen von PH, Pathologie und Pathobiologie, Risikofaktoren, Genetik, Diagnose und hämodynamische Austestung, medikamentöse Therapie, atriale Septostomie, Transplantation, und alternative Therapieformen.

Pulmonary hypertension is characterized by elevation of pulmonary artery pressure and vascular resistance resulting in a loss of the physiologic low-resistance high-flow system, leading to right ventricular failure and death within two to three years after diagnosis. Based upon the concept that vasoconstriction and thrombotic occlusion of resistance vessels precipitate this process, vasodilator therapy and anticoagulation have become the main strategies of improving survival and quality of life in these patients. Whereas a few years ago, medical therapy of primary pulmonary hypertension was perceived as a bridging therapy to lung and/or heart lung transplantation, modes of therapy are being clinically tested at this time to offer an alternative to the surgical treatment of this disease. However, to this date no selective pulmonary vasodilator is available. Therefore, and because of the potential hazards of vasodilator treatment, standardized haemodynamic testing is performed prior to initiation of vasodilator treatment. In this update the latest PH classification, current concepts of pathology and pathobiology of PH, risk factors and genetics, as well as PH diagnosis, available compounds for both haemodynamic testing and chronic therapy, their mode of action, way of administration and efficacy, including other treatment options, are being reviewed. *J Kardiologie* 2000; 7: 302–307.

Aus zahlreichen Ansätzen, eine übersichtliche Klassifikation der verschiedenen PH-Formen zu schaffen, hat sich kürzlich die Nomenklatur vom World Symposium of Primary Pulmonary Hypertension 1998 in Evian, Frankreich, abgezeichnet [1]. Allen gemeinsam ist eine Steigerung des pulmonal-arteriellen Druckes (mittlerer Pulmonaldruck > 35 mmHg in Ruhe oder unter Belastung) und Erhöhung des Pulmonalgefäßwiderstandes. Mit einer Prävalenz von 1–2 pro Million ist der Prototyp der PH, die primär pulmonale Hypertension (PPH), eine äußerst seltene Erkrankung [2–5].

Nomenklatur und Klassifikation

Pulmonal-arterielle Hypertension

- Primär pulmonale Hypertension
 - Sporadisch
 - Familiär
- In Assoziation mit
 - Kollagenosen
 - Kongenitalen systemisch-pulmonalen Shunts
 - Portalen Hypertension
 - HIV-Infektion
 - Medikamenten/Drogen
 - Appetitzüglern
 - Andere

Pulmonal-venöse Hypertension

- Linksatriale oder ventrikuläre Herzerkrankungen
- Linksvalvuläre Herzerkrankungen
- Extrinsische Kompression der zentralen Pulmonalvenen
 - Fibrosierende Mediastinitis
 - Adenopathie/Tumoren
- Pulmonale Venenverschußkrankheit
- Andere

Pulmonale Hypertension in Assoziation mit Erkrankungen des Respirationstraktes und/oder Hypoxämie

- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- Interstitielle Lungenerkrankungen
- Schlafapnoesyndrom
- Alveoläre Hypoventilationssyndrome
- Höhenkrankheit
- Persistierender Lungenhochdruck beim Neugeborenen
- Alveolo-kapilläre Dysplasie
- Andere

Pulmonale Hypertension in Assoziation mit chronisch thrombotischen und/oder embolischen Erkrankungen

- Thromboembolische Obstruktion der proximalen Pulmonalarterien (chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertension, CTEPH)
- Obstruktion der distalen Pulmonalarterien
 - Pulmonalembolien (Thrombus, Tumor, OVA/Parasiten, Fremdkörper)
 - *In-situ*-Thrombose
 - Sichelzellanämie

Pulmonale Hypertension in Assoziation mit Erkrankungen, die Pulmonalgefäße involvieren

- Entzündlich
 - Schistosomiasis
 - Sarkoidose
 - Andere
- Pulmonale kapilläre Hämangiomatose

Funktionelle Beurteilung

Die funktionelle Beurteilung des Schweregrades der PH basiert auf der funktionellen Klassifikation der New York Heart Association Klasse I–IV und auf dem Sechs-Minuten-Gehtest. Bei diesem Test wird auf einem ruhigen,

Von der Universitätsklinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung für Kardiologie; *Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Klinische Abteilung für Pulmologie; **Universitätsklinik für Herz-Thoraxchirurgie, Wien
Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Tit. Ao.-Prof. Dr. med. Irene Lang, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung für Kardiologie, Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien

geraden Wegstück, auf dem mindestens 50 m in Halbmeterabständen markiert sind, ohne Eile bequem geradeaus gegangen. Sauerstoffabhängigen Patienten wird von einer gesunden Hilfsperson das Sauerstoffgerät mitgeschoben. Eine 6'-Gehstrecke von < 150 m weist auf schwerste funktionelle Beeinträchtigung hin.

Pathologie und Pathobiologie

Lungenpräparate von erkrankten Patienten mit PH repräsentieren einen Endpunkt der Erkrankung. Die pathologischen Veränderungen in den Pulmonalgefäßen erlauben keine Differenzierung zwischen den unterschiedlichen Entitäten der PH. Während Endothel, glatte Muskelzellen, extrazelluläre Matrix und Entzündungszellen Gegenstand von Genexpressionsstudien sind, in denen unter anderem Faktor-VIII-Antigen [6], VEGF [7], VEGF-Rezeptoren [7], konstitutive [8, 9] und induzierbare NO-Synthase, Endothelin I [10–12], Kv-Kaliumkanäle [13], Tenascin und Gefäßelastase [14] untersucht werden, wurde bisher noch kein singuläres verantwortliches Kandidatgen beschrieben [15, 16]. Monoklonalität von proliferierenden Endothelzellen [17, 18] und Proliferation diverser Subtypen glatter Muskelzellen [19] haben insgesamt die Forschungskonzepte der vergangenen Jahre geprägt.

Risikofaktoren

Epidemiologische Studien haben den Zusammenhang zwischen der Einnahme von Appetitzüglern und PH aufgezeigt [20].

Medikamente und Drogen

- Zusammenhang gesichert: Aminorex, Fenfluramin, Dexfenfluramin, Rapsöl
- Zusammenhang wahrscheinlich: Amphetamine, L-Tryptophan
- Zusammenhang möglich: Meta-Amphetamine, Kokain, Chemotherapeutika
- Zusammenhang unwahrscheinlich: Antidepressiva, orale Kontrazeptiva, Östrogene, Zigaretten

Demographie und andere Faktoren

- Zusammenhang gesichert: Geschlecht
- Zusammenhang wahrscheinlich: Schwangerschaft, systemische Hypertonie
- Zusammenhang unwahrscheinlich: Übergewicht

Erkrankungen

- Zusammenhang gesichert: HIV-Infektion
- Zusammenhang wahrscheinlich: Portale Hypertension, Lebererkrankungen, Kollagenosen, kongenitale systemisch-pulmonale Shunts
- Zusammenhang möglich: Schilddrüsendysfunktionen

Genetischer Hintergrund

PPH kommt weltweit auch in familiärer Form vor. Mit Linkage-Analyse konnte das verantwortliche Gen auf Chromosom 2q31-32 lokalisiert werden. Die geringe Penetranz des Gens führt nur in 10–20 % zur Krankheitsmanifestation [15, 16, 21]. Eine genetische Prädisposition für die Erkrankung in Kombination mit einem präzipitierenden Faktor (zum Beispiel Appetitzüglereinnahme über mehr als 3 Monaten) könnte für andere PH-Formen verantwortlich sein.

Diagnose und hämodynamische Austestung

Diagnose der pulmonalen Hypertension

Folgende diagnostische Methoden unterstützen die Differentialdiagnose der PH:

- Echokardiographie mit Doppler und transösophagealem Echo
- Spiral-Computertomographie mit intravenösem Kontrast
- Ventilations-/Perfusionsszintigraphie
- Lungenfunktionstestungen mit arterieller Blutgasbestimmung in Ruhe und nach Belastung
- Rechtsherzkatheter mit Vasodilatator-austestung
- Pulmonalisangiographie

Basierend auf dem Konzept, daß Vasokonstriktion zur PH beiträgt, stellen die Vasodilatoren einen logischen Therapieansatz dar. Obwohl nur wenig über die Pathogenese der PH bekannt ist und es Hinweise darauf gibt, daß die pulmonal-arterielle Drucksteigerung die gemeinsame Endstrecke einer Reihe von Erkrankungen darstellt, scheint die akute Reaktion auf Vasodilatoren gut mit der zugrundeliegenden Pulmonalgefäßmorphologie zu korrelieren und stellt somit einen wichtigen prognostischen Parameter dar. Morphometrische Studien haben gezeigt, daß die Pulmonalgefäßreaktivität für Vasodilatoren abnimmt, wenn die Mediahypertrophie zurückgeht und gleichzeitig Intimafibrosierung und plexiforme Läsionen zunehmen. Zur Evaluierung der akuten Reaktivität der Pulmonalgefäße wurden unterschiedliche Strategien entwickelt [22, 23]. Eine Reihe von Substanzen wurde bereits erfolgreich in der akuten Austestung eingesetzt (Tabelle 1).

Derzeit gibt es keinen selektiven, intravenös oder oral anwendbaren, pulmonalen Vasodilatator. Am besten und reproduzierbarsten zum Austesten ist der Effekt der Inhalationspräparate Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklin (Flolan oder Ilomedin). Beide Substanzen bieten darüber hinaus den Vorteil einer sehr kurzen Halbwertszeit. Die Austestung mit intravenösem Prostazyklin soll erfahrenen Zentren vorbehalten sein und ist prinzipiell gefährlich.

Derzeitige Praxis der hämodynamischen Austestung (Tab. 2)

Die pharmakologische Austestung erfolgt im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung mit Messung von Herzminutenvolumen, gemischt-venöser Sättigung, systolischem, diastolischem und mittlerem rechtsatrialem Blutdruck und Pulmonalarteriendruck sowie venösem Verschlußdruck.

Die akute Austestung von Vasodilatoren sollte Informationen liefern über:

- das Vorhandensein von Vasokonstriktion oder funktionell fixierten strukturellen Pulmonalgefäßveränderungen;

Tabelle 1: Substanzen zur Evaluierung der Vasodilatatorreserve

- Stickstoffmonoxid [48]
- Epoprostenolnatrium (Prostazyklin (PGI₂)) [49]
- Adenosin [50]
- Acetylcholin [36]

Tabelle 2: Derzeitige Praxis der hämodynamischen Austestung

1. Hämodynamische Messung:	
NO (20 ppm) über CPAP-Maske 10 min lang atmen	
2. Hämodynamische Messung	
~30 % Responder	~70 % Nonresponder
Gabe von Kalziumantagonisten	
Konservative Therapie ± Langzeittherapie mit hochdosierten Kalziumantagonisten	Konservative Therapie ± Langzeittherapie mit Prostazyklin

- die Prognose zur Zeit der Diagnose;
- die hämodynamische Sicherheit einer chronischen Vasodilatatortherapie.

Nach Bestimmung der hämodynamischen Ausgangswerte atmen die Patienten 20 ppm durch eine CPAP-Maske. Nach zehn Minuten wird eine vollständige hämodynamische Messung durchgeführt. Von allen erwachsenen Patienten mit PPH zeigen zu ungefähr 30 % eine positive Reaktion auf NO oder Prostazyklin. Nur jene Patienten mit einem Abfall des PVR und MPAP um > 50 % kommen für eine Therapie mit hochdosierten Kalziumantagonisten in Frage. Bei Respondern wird die hämodynamische Austestung mit oraler Gabe von Kalziumkanalantagonisten (z. B. 10 mg Nifedipin) fortgesetzt. Anschließend wird gemessen. Um die Wirkung von zusätzlich verabreichten Dosen zu testen, werden die Parameter stündlich kontrolliert, bis eine optimale Reaktion in Abwesenheit von Nebenwirkungen erzielt wird. Alternativ wird die invasive Messung nach der Austestung beendet und ein oraler Kalziumantagonist unter stationären Bedingungen bis zum Auftreten von Nebenwirkungen schrittweise gesteigert. In letzterem Fall wird der arterielle Blutdruck moni-

tirt. <50 %-Responder und Non-Responder (Tabelle 3) sind Kandidaten für die kontinuierliche intravenöse Prostazyklintherapie, die als Überbrückungstherapie bis zur Transplantation oder auch als Primärtherapie gedacht ist. Wenn aus anderen Gründen keine Prostazyklintherapie durchgeführt werden kann, wird auf die Standardtherapie zurückgegriffen.

Medikamentöse Therapie

Konventionelle Therapie

In der Langzeittherapie werden Vasodilatoren und orale Antikoagulantien eingesetzt. Die Vasodilatatortherapie scheint bei bestimmten Patienten sogar eine Alternative zur Transplantation zu sein [24]. Basierend auf den Austestungsergebnissen werden 50 %-Responder auf Kalziumkanalblocker eingestellt. Die Langzeitdosierung richtet sich nach der maximalen Dosis, die bei der akuten Austestung ohne Nebenwirkungen toleriert wurde, und liegt ein bis zwei Schritte unterhalb der akut tolerierten Dosis, zum Beispiel 20–40 mg Nifedipin oder 60–120 mg Diltiazem unterhalb der Maximaldosis.

Anders ist die Therapie für <50 %-Responder und Non-Responder. Geeignete Patienten erhalten eine kontinuierliche intravenöse Prostazyklintherapie unter Verwendung einer Infusionspumpe. Neben der Vasodilatatortherapie wirken orale Antikoagulation, Glykoside, Diuretika, aber auch körperliche Schonung unterstützend als Basistherapie. Glykoside werden zur Prävention von atrialen Arrhythmien eingesetzt. Da die Vorhofsystole aufgrund des erhöhten end-

diastolischen Ventrikeldruckes entscheidend zur Ventrikelfüllung beiträgt, können atriale Arrhythmien tödlich verlaufen. Ein positiv inotroper Effekt von Glykosiden auf den rechten Ventrikel konnte nicht gezeigt werden. Orale Antikoagulantien werden aufgrund des häufigen histopathologischen Befundes von Thromben in den kleinen Widerstandsgefäßen der Lunge eingesetzt. Zusätzlich kann es zu Thrombenbildung in den großen Pulmonalarterien kommen, was die Differentialdiagnose der PH erschwert [25]. Aus eigener Beobachtung wissen wir, daß im transösophagealen Echo und bei Magnetresonanztomographischen Slow-Flow-Phänomene mit Sludging und Mikrokavitationen bei Patienten auftreten können, die Pulmonalgefäßwiderstände von über 1000 Dynes $\times$ sek $\times$ cm⁻⁵ oder schlechte Rechtsventrikelfunktion mit Herzindizes unter 2 Liter/min $\times$ m² aufweisen. Bei diesen Patienten scheint die orale Antikoagulation die Bildung von Thromben in den Pulmonalgefäßen zu verhindern. Diuretika werden zur Behandlung der Rechtsherzinsuffizienz eingesetzt. Kaliumsparenden Diuretika, z. B. Spironolaktone, wird dabei speziell in Frühstadien der Erkrankung der Vorzug gegeben, weil ihre aldosteronantagonisierende Wirkung im Falle von Leberstauung erwünscht ist und eine tägliche Verabreichung möglich ist. Patienten sollten körperliche Anstrengungen meiden, da diese zur dramatischen Steigerung des Pulmonalgefäßdruckes führen können. Schwangerschaft und die postpartale Periode können zu schwerwiegender Verschlechterung der PH führen. Daher sind Geburtenkontrolle und die Vermeidung von Östrogen-Progesteron-Präparaten wichtige Maßnahmen bei jungen Frauen mit PH.

Kalziumkanalblocker

Diese sehr heterogene Gruppe von Substanzen verhindert den Kalziuminflux durch die langsamen Kalziumkanäle von Herz- und glatten Muskelzellen. Zu den Nebenwirkungen gehören Reizleitungsstörungen, negative Inotropie und eine reflektorische Steigerung des betaadrenergen Tonus. Außer in leichten Fällen von PH bei Patienten mit außergewöhnlichem Responderstatus (PVR- und MPAP-Reduktion unter Vasodilatation > 50 %) wird nicht empfohlen, hochdosierte Kalziumkanalblocker als Monotherapie einzusetzen.

Inotrop wirkende Substanzen

Dobutamin und Dopamin werden bei Rechtsherzinsuffizienz in Kombination mit Vasodilatoren eingesetzt.

Antikoagulierung

Es ist noch unklar, ob die Thrombose in den kleinen Lungengefäßen eine Rolle in der Pathogenese der PH spielt. Wagenvoort und Wagenvoort [26] analysierten *Postmortem*-Lungen von 156 Patienten mit PPH. In 31 von 156 Patienten fanden sie organisierte Thromben in kleinen Pulmonalgefäßen. Thrombose könnte also ein wichtiger Faktor in der Pathogenese der PH sein. Eine Reihe von Studien hat gezeigt, daß Antikoagulation bei PH-Patienten das Leben verlängert [27, 28].

Orale Antikoagulierung mit Kourmadinen ist die Therapie der Wahl. Wegen chronischem Rechtsherzversagen und Gefahr einer Leberstauung mit Abfall der zirkulierenden plasmatischen Gerinnungsfaktoren ist der therapeutische Bereich der International Normalized Ratio (INR) zwischen 1,5 und 2,5 empfohlen. Die orale Antikoagulation wird auch parallel zur Langzeittherapie mit Prostazyklinen eingesetzt. Unter bestimmten Umständen kann die Antikoagulation mit subkutanen niedermolekularen Heparinen durchgeführt werden. Unbeantwortet

Tabelle 3: Definition der Reaktivität auf pharmakologische Austestung

- **Responder:** Reduktion des PVR > 20 % und Reduktion des mittleren PAP > 20 %
- **Non-Responder:** keine signifikanten Änderungen des PVR
- **Ungünstige Responder:** symptomatische systemische Hypotonie mit Reduktion des mittleren systemischen Blutdruckes > 20 % ohne Änderung oder Reduktion des CI
- **Widerstandsresponder:** Reduktion des PVR > 20 % ohne signifikante Reduktion des mittleren PAP (Widerstandsresponder werden wie Responder behandelt)

bleibt auch die Frage, ob eine Langzeittherapie mit Plättchenantagonisten, wie z. B. mit Glykoproteinrezeptor-IIb/IIIa-Blockern oder Tiklopidin, ebenso erfolgreich sein könnte wie eine Koumadintherapie.

Prostaglandine

Die Verwendung von Prostaglandinen basiert auf der Beobachtung, daß es bei der PH zu einem Ungleichgewicht zwischen Thromboxan- und Prostazyklinmetaboliten kommt [29] und auf dem Nachweis vom Verlust der Prostazyklinsynthese im pulmonalen Gefäßbett [8]. Prostaglandine vermindern den pulmonal-arteriellen Druck, steigern die Herzauswurfleistung, verbessern den systemischen Sauerstofftransport und können möglicherweise das Pulmonalgefäßremodelling rückgängig machen. Das Fehlen einer akuten Reaktion auf Prostaglandine schließt einen positiven Langzeiteffekt nicht aus. Eine sich entwickelnde Toleranz gegenüber Prostaglandinen scheint auf Dosiserhöhung anzusprechen.

Die Mediierung der Vasodilatation erfolgt durch die Aktivierung von spezifischen PGI₂-Membranrezeptoren, die an das Adenylat- und Guanylatzyklasesystem gekoppelt sind. Andere Wirkungen, ebenfalls von spezifischen Rezeptoren mediiert, beinhalten die Inhibierung der Plättchenaktivierung und -aggregation, aber auch die Adhäsion von Leukozyten an Endothelzellen [30]. Häufige Nebenwirkungen sind kutanes Flushing und Kopfschmerzen, die üblicherweise wenige Minuten nach Absetzen der Infusion verschwinden. Manchmal kommt es zu Bradykardie und schwerer systemischer Hypotonie, seltener sind gastrointestinale Symptome.

Die Langzeitgabe von Epoprostenol (FlolanTM, Glaxo-Wellcome) ist eine aufwendige Prozedur und erfordert den vollen Einsatz des Patienten und des behandelnden Arztes. Diese Therapie sollte nur von Klinikern mit Erfahrung im Management von PH-Patienten eingesetzt werden. Derzeit besteht die Indikation für diese Behandlung bei Patienten in der funktionellen Klasse III oder IV der New York Heart Association, die auf konventionelle Therapie nicht ansprechen. Das Medikament wird ambulant mit Hilfe einer tragbaren, überdruckgesteuerten Infusionspumpe, die mit einem subklavischen oder jugulären permanenten Zentralvenenkatheter in Verbindung steht, verabreicht. Temporär kann auch ein peripher-venöser Zugang verwendet werden. Die Infusionsrate wird unter Monitoring des Blutdrucks langsam in Schritten von $2 \text{ ng} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ gesteigert, bis sich Nebenwirkungen wie gastrointestinale Symptome, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen oder Hypotonie einstellen [24]. Die Therapiedosis kann später noch je nach klinischem Bedarf und Verträglichkeit angepaßt werden. Vor allem ist dieses Vorgehen bei sehr schwer kranken Patienten erforderlich, da in diesen Fällen eine Rechtsherzkatheterisierung risikoreich und technisch schwierig ist. Vor ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus werden die Patienten in Katheterpflege und Medikamentenzubereitung eingeschult.

Ein neues Präparat zur Behandlung der PH ist das Prostazyklin-Analogon Iloprost (IlomedinTM, Schering). Iloprost hat ein biphasisches plasmatisches Eliminationsprofil mit einer Halbwertszeit von 30 Minuten. Nach Inhalation von Ilomedin-Aerosol haben kontinuierliche rechtsventrikuläre Druckmessungen eine signifikante Reduktion des pulmonal-arteriellen Druckes über 45 Minuten ergeben. Daher sollten Inhalationen in 90-Minuten-Intervallen erfolgen. Es gibt derzeit keine randomisierten Daten im Hinblick auf Überlebensraten und hämodynamische Para-

meter bei langzeittherapierten Patienten. Nichtrandomisierte Beobachtungen von eigenen Patienten, die 3–12 Monate mit Iloprost-Inhalationen therapiert wurden, haben allerdings keine Langzeitwirkung auf die Hämodynamik gezeigt.

Darüber hinaus wurden oral aktive Prostazyklinanaloge entwickelt [31]. Es konnte gezeigt werden, daß Beraprost das Gleichgewicht zwischen der Thromboxan- und Prostazyklinbiosynthese verbessert und möglicherweise eine vorbeugende Wirkung gegen die Progression des Pulmonalgefäßremodellings entfaltet.

Seit kurzem steht in Europa und den USA ein subkutan zu verabreichendes Prostazyklinanalogon (UniprostTM) zur Verfügung. Die vierfach-molare Konzentration von Epoprostenol entfaltet die gleiche hämodynamische Wirkung wie intravenös verabreichtes Prostazyklin. Die Hauptlimitierung dieses Medikaments scheint im kutanen vasodilatatorischen Effekt zu liegen. Dosissteigerungen werden durch schmerzhafte Schwellungen limitiert.

Stickstoffmonoxid (NO)

NO (oder endothelium-derived relaxing factor, EDRF) ist ein potenter Vasodilatator [32]. NO aktiviert die Guanylatzyklase in pulmonalen glatten Gefäßmuskelzellen, wobei es durch Anstieg von cGMP und Abfall der intrazellulären Kalziumkonzentration zur Relaxation von glatten Muskelzellen kommt. NO reagiert mit Oxyhämoglobin, was zur Bildung von Methämoglobin, Nitriten und Nitraten führt. Weil NO durch Hämoglobin inaktiviert wird, ist dessen vasorelaxierende Wirkung auf die abluminale Oberfläche des Endothels beschränkt. Durch Inhalation von NO aber kann dieses Hindernis überwunden werden. NO erreicht die abluminalen pulmonalen Arteriolen, die an die Bronchiolen und Alveolen grenzen, über einen ähnlichen Weg wie Kohlenmonoxid.

Vor kurzem wurde gezeigt, daß NO bei verschiedenen hypertensiven Zuständen des Pulmonalgefäßbettes rasch und selektiv die Pulmonalgefäße dilatieren kann. Es findet daher bei hypoxischer pulmonaler Vasokonstriktion [33], persistierendem Lungenhochdruck bei Neugeborenen [34], kongenitalen Herzerkrankungen [34], adult respiratory distress syndrome (ARDS) [35], chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen [36] und PPH [37, 38] Verwendung. Die chronisch-ambulante Applikation [39], sowohl in kontinuierlicher Form als auch in Form von „spikes“, ist derzeit im Frühstadium der klinischen Evaluierung [40, 41]. Zur Steigerung der Wirksamkeit kann NO zusammen mit Phosphodiesteraseinhibitoren eingesetzt werden [42, 43].

Atriale Septostomie

Die schrittweise atriale Septostomie durch Mansfield-Balloons in zunehmender Größe basiert auf der Beobachtung, daß ein Rechts-Links-Shunt durch einen atrialen Septumdefekt bei schwerer PH von Vorteil sein kann. Indiziert ist diese Prozedur bei Rechtsherzversagen und Synkopen trotz maximaler konservativer Therapie, wenn die Ruhesauerstoffsättigung noch normal ist. Ziel ist eine Senkung des rechtventrikulär-enddiastolischen Drucks unter Aufrechterhaltung einer systemischen arteriellen Sauerstoffsättigung $> 75 \%$ und eines linksventrikulär-enddiastolischen Drucks $< 18 \text{ mmHg}$. Sie ist auch akzeptabel als Überbrückung zu anderen Therapien und in hoffnungslosen Situationen, wo vasodilatierende Medikamente nicht zur Verfügung stehen [44].

Pulmonale Thromboendarrektomie (PTEA)

Diese Therapieform kommt exklusiv für die chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie in Frage. Die pulmonale Thromboendarrektomie (PTEA) ist eine klassische bilaterale Endarterektomie, bei der Thrombus und ein Teil der Gefäßmedia vom übrigen Gefäß abpräpariert werden. Die Operation wird am kardiopulmonalen Bypass unter Hypothermie (18–20 °C) durchgeführt. Um dem oft sehr starken kollateralen Blutfluß über die Bronchialarterien zu entgehen, werden wiederholte 10- bis 20minütige Kreislaufstillstände durchgeführt. Ziel des Eingriffs ist die komplette Endarterektomie des gesamten thromboembolischen Materials. Die postoperative Betreuung ist entscheidend für den Operationserfolg. Mindestens 24 Stunden Ventilatortherapie und Flüssigkeitsrestriktion sind notwendig, um Reperfusionsschäden am endarterektomierten Gefäßbett zu vermeiden [45]. Das Reperfusionsoedem nach PTEA ist eine Form von akutem Lungenversagen, das durch Perfusion eines nicht funktionierenden Kapillarbetts in einem chronisch minderperfundierte Segment hervorgerufen wird.

Kriterien für pulmonale Thromboendarrektomie

1. Chirurgisch erreichbarer Thrombus
2. Ein Lungengefäßwiderstand in Ruhe von $> 300 \text{ Dynes} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$ oder ein inadäquat hoher Druckanstieg unter Belastung

An der Universitätsklinik Wien sind seit 1992 von Univ.-Prof. Dr. Walter Klepetko 49 Patienten thromboendarrektomiert worden. Das mittlere Patientenalter war $52,9 \pm 14,3$ Jahre, die perioperative Mortalität betrug 13 %. Zwei weitere Patienten verstarben zwischen drei Wochen und drei Jahren nach der Operation an der Grundkrankheit. Bei drei Patienten kam es zu keiner Widerstandssenkung im Pulmonalkreislauf. Bei zwei Patienten kam es zu einem neuerlichen Druckanstieg, in dem einen Fall nach einer Schwangerschaft, in dem anderen Fall nach einem ARDS bei septischer Peritonitis.

Transplantation

Die Lungentransplantation ist eine Therapiealternative für Patienten mit PH, die sich in den letzten 20 Jahren entwickelt hat. Durch Verbesserung der Technik und der immunsuppressiven Therapie sind heute Spenderorgane limitierend für die Anzahl durchführbarer Eingriffe. Weniger als 20 % potentieller Organspender verfügen über transplantierbare Lungen [46]. 1-, 3-, 5- und 7-Jahres-Überlebensraten nach Lungentransplantation betragen 70,7, 54,8, 42,6 und 31,9 % [47]. Kriterien für die Listung sind Patienten mit NYHA-Klassen III und IV, pulmonalarterieller Mitteldruck $> 55 \text{ mmHg}$, rechtstrialer Mitteldruck $> 15 \text{ mmHg}$, Herzindex $< 2 \text{ Liter/min} \times \text{m}^2$, und Versagen oder Nichtdurchführbarkeit einer Ffollantherapie.

Die häufigste chirurgische Technik ist die Doppel-lungentransplantation, eine gleichzeitige Herztransplantation ist nur in Fällen von Eisenmengersyndrom mit nicht reparierbaren kardialen Defekten notwendig. Auch ein funktionell eingeschränkter rechter Ventrikel erholt sich vollständig nach dem Wegfallen einer erhöhten Nachlast. Akute Abstoßungen treten bei fast allen Transplantierten wenigstens einmal im Verlauf auf. Die Diagnose beruht auf transbronchialen Feinnadelbiopsien. Ungelöst ist die Problematik der chronischen Abstoßungsreaktion infolge des Bronchiolitis obliterans-Syndroms.

Therapieformen der Zukunft

Die Therapie der Zukunft wird wahrscheinlich auf neuen Erkenntnissen über die Pathogenese der PH (z. B. Erforschung der molekularen Mechanismen der familiären PPH) und auf der Unterscheidung von pathologisch distinkten Entitäten, die der gemeinsamen klinischen Manifestation der pulmonalen Drucksteigerung zugrunde liegen, basieren. Von den derzeit am Markt befindlichen Präparaten hat sich das Prostazyklin durch folgende Eigenschaften ausgezeichnet: a) sehr rasche Wirksamkeit bei der Senkung des Pulmonalgefäßwiderstandes, b) Verbesserung von Belastbarkeit und Überleben von chronisch behandelten Patienten. Allerdings ist diese Therapieform durch die Notwendigkeit von Infusionspumpen und zentralvenösen Zugängen nicht frei von schweren Komplikationen. So können zum Beispiel Infektionen, mechanisches Pumpversagen oder auch Bedienungsfehler auftreten. Neue Formen der Prostaglandinverabreichung (z. B. orales Prostazyklin, Beraprost), Endothelin-Antagonisten (z. B. Bosentan) und Kombinationstherapien (z. B. inhalierbares NO plus oraler Vasodilatator, oder Vasodilatator-Spray plus subkutanes inotropes Medikament) sind vielversprechende Ansätze, die hämodynamische Kontrolle und Aufrechterhaltung der Rechtsventrikelfunktion gewährleisten könnten.

Im Bereich der Transplantationschirurgie sind Xenotransplantation und die Transplantation genetisch veränderter Organe Zukunftsprojekte.

Literatur:

1. Primary Pulmonary Hypertension: Executive Summary from the World Symposium – Primary Pulmonary Hypertension, Evian, France, 1998. Available from the World Health Organization via the Internet (<http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>).
2. Anderson EG, Simon G, Reid L. Primary and thrombo-embolic pulmonary hypertension: a quantitative pathological study. *J Pathol* 1973; 110: 273–93.
3. Rich S. Primary pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 1988; 31: 205–38.
4. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 104: 236–50.
5. Higenbottam T, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension: Mechanisms and treatment. *Eur Resp J* 1996; 8: 1991–2.
6. Friedman R, Mears JG, Barst RJ. Continuous infusion of prostacyclin normalizes plasma markers of endothelial cell injury and platelet aggregation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1997; 96: 2782–4.
7. Voelkel NF, Hoeper M, Maloney J, Tudor RM. Vascular endothelial growth factor in pulmonary hypertension. *Ann NY Acad Sci* 1996; 796: 186–93.
8. 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.
9. Tyler RC, Muramatsu M, Abman SH, Stelzner TJ, Rodman DM, Bloch KD, McMurtry IF. Variable expression of endothelial NO synthase in three forms of rat pulmonary hypertension. *Am J Physiol* 1999; 276: L297–L303.
10. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328: 1732–9.
11. Ivy DD, Le CT, Horan MP, Abman SH. Increased lung preproET-1 and decreased ETB-receptor gene expression in fetal pulmonary hypertension. *Am J Physiol* 1998; 275: L535–L541.
12. Giaid A. Nitric oxide and endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 208S–212S.
13. Weir EK, Reeve HL, Peterson DA, Michelakis ED, Nelson DP, Archer SL. Pulmonary vasoconstriction, oxygen sensing, and the role of ion channels: Thomas A. Neff lecture. *Chest* 1998; 114: 17S–22S.
14. Rabinovitch M. Elastase and the pathobiology of unexplained pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 213S–224S.
15. Loyd JE, Slovis B, Phillips JA, Butler MG, Foroud TM, Conneally PM, Newman JH. The presence of genetic anticipation suggests that the molecular basis of familial primary pulmonary hypertension may be trinucleotide repeat expansion. *Chest* 1997; 111: 82S–83S.

16. Morse JH, Jones AC, Barst RJ, Hodge SE, Wilhelmsen KC, Nygaard TG. Familial primary pulmonary hypertension locus mapped to chromosome 2q31-q32. *Chest* 1998; 114: 57S-58S.
17. Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkel NF, Tudor RM. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1998; 101: 927-34.
18. Cool CD, Stewart JS, Werahera P, Miller GJ, Williams RL, Voelkel NF. Three-dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform pulmonary hypertension using cell-specific markers. Evidence for a dynamic and heterogeneous process of pulmonary endothelial cell growth. *Am J Pathol* 1999; 155: 411-9.
19. Stenmark KR, Frid MG. Smooth muscle cell heterogeneity: role of specific smooth muscle cell subpopulations in pulmonary vascular disease. *Chest* 1998; 114: 82S-90S.
20. Abenheim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, Higenbottam T, Oakley C, Wouters E, Aubier M. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 609-16.
21. Nichols WC, Koller DL, Slovis B, Foroud T, Terry VH, Arnold ND, Siemieniak DR, Wheeler L, Phillips JA, Newman JH. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-32. *Nat Genet* 1997; 15: 277-80.
22. Weir EK. Acute vasodilator testing and pharmacological treatment of primary pulmonary hypertension. The pulmonary circulation: normal and abnormal. Mechanisms, management and the national registry. University of Pennsylvania Press, Philadelphia, 1990; 485-99.
23. Weir EK, Rubin LJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage HH, Detre KM, Elliott CG, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM. The acute administration of vasodilators in primary pulmonary hypertension (experience from the National Institute of Health registry on primary pulmonary hypertension). *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1623-30.
24. Barst R, Rubin LJ, Long W, McGoon M, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Borge RC, Brundage BH. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *New Engl J Med* 1996; 334: 296-301.
25. Moser KM, Fedullo PF, Finkbeiner WE, Golden J. Do patients with primary pulmonary hypertension develop extensive central thrombi? *Circulation* 1995; 91: 741-5.
26. Wagenvoort CA, Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension: a pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. *Circulation* 1970; 42: 1163-84.
27. Rich S, Kaufmann K, 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.
28. Fuster V, Steele PM, Edwards ED, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580-7.
29. Christman BW, McPherson CD, Newmann JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, Loyd JE. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *New Engl J Med* 1992; 327: 70-5.
30. Nootens M, Schrader B, Kaufmann E, Vestal R, Long W, Rich S. Comparative acute effects of adenosine and prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Chest* 1995; 107: 54-7.
31. Ichida F, Uese K, Hamamichi Y, Hashimoto I, Tsubata S, Fukahara K, Murakami A, Miyawaki T. Chronic effects of oral prostacyclin analogue on thromboxane A2 and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40: 14-9.
32. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
33. Frostell CG, Blomqvist H, Hedenstierna G, Lundberg J, Zapol WM. Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology* 1993; 78: 427-35.
34. Roberts JD, Lang P, Bigatello LM, Vlahakes GJ, Zapol WP. Inhaled nitric oxide in congenital heart disease. *Circulation* 1993; 87: 447-53.
35. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993; 328: 399-405.
36. Adnot S, Kouyoumdjian C, Defouilloy C, Andrivet P, Sediame S, Herigault R, Fratacci MD. Hemodynamic and gas exchange responses to infusion of acetylcholine and inhalation of nitric oxide in patients with chronic obstructive lung disease and pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 310-6.
37. Yung GL, Auger WR, Fedullo PF, Kerr KM, Newhart J, Johnson FW, McIntyre DA, Channick RN. Pulsed delivery of nitric oxide as an acute test of pulmonary vasoreactivity in pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 159: A161.
38. Yung GL, Newhart J, Johnson FW, Channick RN. Effect of inhaled nitric oxide in patients with primary pulmonary hypertension: comparison of a pulsed delivery system and face mask. *Am Rev Resp Crit Care Med* 1999; 159: A161.
39. Goldman AP, Rees PG, Macrae DJ. Is it time to consider domiciliary nitric oxide? *Lancet* 1995; 345: 199-200.
40. Channick RN, Williams PJ, Newhart JW, Johnson FW, McIntyre D. Chronic inhaled nitric oxide in the outpatient treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 153: A86.
41. Adnot S, Raffestin B. Pulmonary hypertension: NO therapy? *Thorax* 1996; 51: 762-4.
42. Thebaud B, Saizou C, Farnoux C, Hartman JF, Mercier JC. Dipyridamole, a cGMP phosphodiesterase inhibitor, transiently improves the response to inhaled nitric oxide in two newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Intensive Care Med* 1999; 25: 300-3.
43. Ziegler JW, Ivy DD, Wiggins JW, Kinsella JP, Clarke WR, Abman SH. Effects of dipyridamole and inhaled nitric oxide in pediatric patients with pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 158: 1388-95.
44. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martinez-Guerra ML, Zeballos M. Graded Balloon Dilation atrial septostomy in severe pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients non-responsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 297-304.
45. Mares P, Gilbert TB, Tschernko EM, Hiesmayr M, Muhm M, Herneth A, Taghavi S, Klepetko W, Lang I, Haider W. Pulmonary artery thromboendarterectomy: A comparison of two different postoperative treatment strategies. *Anesth Analg* 2000; 90: 267.
46. 1997 Annual report of the U.S. Scientific Registry for Transplant Recipients and the Organs Procurement and Transplantation Network-transplant data: 1988-1996, Richmond, Va., 1997.
47. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiore B, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the international Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report-1998. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 656-68.
48. Sitbon O, Brenot F, Denjean A, Bergeron A, Parent F, Azarian R, Herve P, Raffestin B, Simonneau G. Inhaled Nitric Oxide as a Screening Vasodilator Agent in Primary Pulmonary Hypertension. A Dose-Response Study and Comparison with Prostacyclin. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 151: 384-9.
49. Simonneau G, Herve P, Petitpretz P, Girard P, Salmeron S, Escourron P, Baudoin C, Nebout T, Duroux P. Detection of a reversible component in primary pulmonary hypertension: value of prostacyclin acute infusion (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: A223.
50. Schrader BJ, Inbar S, Kaufmann L, Vestal RE, Rich S. Comparison of the effects of adenosine and nifedipine in pulmonary hypertension. *JACC* 1992; 19: 1060-4.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

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