

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

PETKOV V, DOBERER D
Pulmonale Hypertonie

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2003;
7 (3), 7-14*

Homepage:

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.

Pulmonale Hypertonie

V. Petkov, D. Doberer

Pulmonale Hypertonie (PH) ist eine hämodynamische Diagnose, deren Ursache in einer Vielzahl von Erkrankungen liegen kann. In den letzten Jahren wurden essentielle Fortschritte im Bereich der Pathophysiologie, der Diagnostik und Therapie gemacht. Diese führten zur ersten internationalen Klassifikation (Evian 1998) und ersten kontrollierten Studien Ende der neunziger Jahre. Obgleich die Unterteilung der Formen einer Pulmonalen Hypertonie weiter voranschreiten wird, orientiert sich der therapeutische Zugang vorerst noch stark an der hämodynamischen Klassifikation der PH. In diesem Artikel wollen wir uns primär den präkapillären Formen der PH, zu denen auch der Prototyp, die Primäre Pulmonale Hypertonie, zählt, widmen, denen ähnliche therapeutische Strategien gemeinsam sind.

Pulmonary Hypertension (PH) is a haemodynamic diagnosis caused by several underlying diseases. In the last years tremendous progress in pathophysiology, diagnostics and therapy of PH was made. These new insights led to the first international classification of pulmonary hypertension (Evian 1998) and at the end of the nineties the first controlled trials were launched. Although further subdivision of different aetiologies of PH will proceed, therapeutic approaches still follow the haemodynamic profiles of PH. In this article we will focus on the precapillary forms of PH, including the prototype primary pulmonary hypertension, which are characterized by similar therapeutic strategies. J Hypertonie 2003; 7 (3): 7–15.

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist definiert als eine persistierende Erhöhung des mittleren pulmonal-arteriellen Drucks auf mehr als 25 mmHg in Ruhe oder 30 mmHg unter Belastung. Der Prototyp der PH, die primäre pulmonale Hypertonie (PPH), ist mit einer Prävalenz von 1–2 pro einer Million eine äußerst seltene Erkrankung. Wesentlich häufiger sind die sekundären Formen der pulmonalen Hypertonie (SPH), bei denen der Lungenhochdruck im Gefolge oder in Assoziation mit anderen (pulmonalen, kardialen, extrathorakalen) Organerkrankungen auftritt.

Unabhängig von der zugrunde liegenden Pathologie führt eine fortbestehende PAH zu einem progressiven Rechtsherzversagen und die Diagnose „pulmonale Hypertonie“ bedeutet nach wie vor eine Lebensbedrohung für den betroffenen Patienten. Die Diagnosestellung der pulmonalarteriellen Hypertonie ist schwierig, da sie sich längere Zeit nur durch sehr unspezifische Symptome manifestiert, die zudem im Symptomenkomplex anderer, heute als „assoziiert“ eingeordneter Erkrankungen untergehen können. Die sekundären Formen der pulmonalen Hypertonie werden unterdiagnostiziert. Dies hat für den Patienten häufig die fatale Folge, daß seine pulmonalarterielle Hypertonie sehr spät oder zu spät erkannt wird.

Die Einführung von Prostazyklin als Therapeutikum in den frühen achtziger Jahren führte zu einem Prozeß, der einerseits zur Weiterentwicklung medikamentöser Therapieansätze und andererseits zur fortschreitenden Erkenntnis der Pathogenese der Erkrankung führte. Beim internationalen Experten-Symposium „Primäre Pulmonale Hypertonie“ in Evian, Frankreich, das im Jahr 1998 von der World Health Organization (WHO) einberufen wurde, wurden erstmals Richtlinien für Klassifikation, Diagnose, Therapie und eine Zusammenschau zu Pathobiologie, Risikofaktoren und Genetik der pulmonalen Hypertonie erarbeitet.

Klassifikation, Pathologie und Risikofaktoren der pulmonalen Hypertonie

Klassifikation

Die traditionelle Klassifikation in primäre (PPH) und sekundäre Formen (SPH) der pulmonalen Hypertonie birgt

eine Reihe von Limitationen in sich und ist in der klinischen Praxis nicht nützlich. Heute wird die klinisch-therapeutisch orientierte Klassifikation der WHO als verbindlich erachtet (Tabelle 1).

Obwohl die WHO-Klassifikation umfassend ist, sind die hämodynamischen Veränderungen in den einzelnen Kategorien nicht offensichtlich. Da pulmonale Hypertonie eine hämodynamische Diagnose ist, ist weiters eine hämodynamische Klassifikation mit therapeutischen und prognostischen Implikationen sinnvoll. Der normale pulmonale systolische Blutdruck in Ruhe liegt zwischen 18 und 25 mmHg. Dieser niedrige Druck beruht auf dem großen Querschnitt des pulmonalen Gefäßsystems und folglich dem niedrigen Gefäßwiderstand. Ein Anstieg des pulmonalen Gefäßwiderstandes oder des pulmonalen Blutflusses resultiert in pulmonaler Hypertonie. Von hämodynamischer Seite läßt sich die pulmonale Hypertonie somit in vier Gruppen einteilen (Tabelle 2): präkapilläre pulmonale Hypertonie („arterielle Hypertonie“), postkapilläre pulmonale Hypertonie („venöse Hypertonie“), gemischte Hypertonie und Hypertonie aufgrund des gesteigerten pulmonalen Blutflusses.

Den präkapillären Formen ist gemeinsam, daß ihre Entstehung primär auf pathologische Veränderungen der Lunge zurückzuführen ist und sie pathologische und therapeutische Gemeinsamkeiten aufweisen. Man kann sie im weitesten Sinne als „pulmonalarterielle Hypertonien“ betrachten und sie der „pulmonalvenösen Hypertonie“, in deren Pathogenese meist kardiale Veränderungen eine Rolle spielen, gegenüber stellen. Im weiteren werden wir primär auf diese präkapillären („pulmonalarteriellen“) Hypertonien eingehen.

Pathologie

Die pulmonalarterielle Hypertonie ist charakterisiert durch eine exzessive Drucksteigerung und progressive Obliteration des pulmonalen Gefäßbettes, die unvermeidlich zu einem progredienten Rechtsherzversagen und Tod führt [1]. Das Verständnis der Pathogenese der PPH und verwandter Erkrankungen hat sich in den letzten Jahren substantiell verbessert. Das pulmonale „Vascular Remodelling“ spielt eine zentrale Rolle und involviert alle drei Gefäßwand-Schichten: Intima, Media und Adventitia. Hypertrophie (Zellwachstum), Hyperplasie (Zellproliferation)

Korrespondenzadresse: OA Dr. Ventzislav Petkov, Universitätsklinik für Innere Medizin IV, Klinische Abteilung für Pulmologie (Leiter: o. Univ.-Prof. Dr. Lutz-Henning Block), A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, e-mail: Ventzislav.Petkov@univie.ac.at

Tabelle 1: WHO-Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie (Evian, 1998)

1. Pulmonalerterielle Hypertonie (PAH)
1.1. Primär pulmonal(arterielle) Hypertonie (PPH)
(a) Sporadisch oder
(b) Familiär
1.2. bzw. in Assoziation mit (sekundär pulmonalerterielle Hypertonie)
(a) Kollagenosen
(b) Kongenitalen systemisch-pulmonalen Shunts (Eisenmenger-Syndrom)
(c) Portaler Hypertonie
(d) HIV-Infektion
(e) Medikamente, Drogen, vor allem Appetitzügler
(f) Persistentem pulmonalem Hochdruck beim Neugeborenen
(g) Andere
2. Pulmonal-Venöse Hypertonie
2.1. Linksatriale oder -ventrikuläre Herzerkrankungen
2.2. Linksvalvuläre Herzerkrankungen
2.3. Extrinsische Kompression der zentralen Pulmonalvenen
(a) Fibrosierende Mediastinitis
(b) Adenopathie/Tumoren
2.4. Pulmonale Venenverschußkrankheit (PVOD)
2.5. Andere
3. Pulmonale Hypertonie in Assoziation mit Erkrankungen des Respirationstraktes und/oder Hypoxämie
3.1. Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD)
3.2. Interstitielle Lungenerkrankungen
3.3. Schlafapnoesyndrom
3.4. Alveoläre Hypoventilationssyndrome
3.5. Chronische Höhen-Exposition
3.6. Lungenerkrankungen des Neugeborenen
3.7. Alveolo-kapilläre Dysplasie
3.8. Andere
4. Pulmonale Hypertonie in Assoziation mit chronisch thrombotischen und/oder embolischen Erkrankungen
4.1. Thromboembolische Obstruktion der proximalen Pulmonalarterien (chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, CTEPH)
4.2. Obstruktion der distalen Pulmonalarterien
(a) Pulmonalembolien (Thrombus, Tumor, Parasiten, Parasiteneier, Fremdkörper)
(b) In situ-Thrombose
(c) Sichelzellanämie
5. Pulmonale Hypertonie in Assoziation mit Erkrankungen der Pulmonalgefäße
5.1. Entzündlich
(a) Schistosomiasis
(b) Sarkoidose
(c) Andere
5.2. Pulmonale kapilläre Hämangiomatose

und vermehrte Deposition von extrazellulären Matrix-Komponenten führt zu Verdickung und heterogenen strukturellen Veränderungen der Gefäßwand-Architektur. Intima- und Media-Verdickung verursachen eine Verengung des Gefäßlumens und erhöhten Widerstand, folglich Anstieg des pulmonalerteriellen Druckes [2, 3]. Als Resultat der Adventitia-Verdickung sinkt die Compliance und Dehnbarkeit der Gefäße, was zu einem weiteren Druckanstieg führt. Inwieweit die bei zahlreichen mesenchymal-proliferativen Erkrankungen zu beobachtende Monoklonalität proliferierender Zellkonvolute, wie z. B. Endothelzellen und/oder glatten Muskelzellen, ein eigenständiges Phänomen sind, werden zukünftige Untersuchungen zeigen.

Die endotheliale Zell-Schädigung und Dysfunktion resultiert in einer gesteigerten Vasokonstriktion und beeinträchtigt Vasodilatation: Synthese von vasodilatierenden Substanzen wie NO und Prostazyklin sind aufgrund einer reduzierten Expression von endothelialer Stickstoffmon-

Tabelle 2: Häodynamische Profile unterschiedlicher Typen der PH

Häodynamisches Profil	MPAP	MPCWP	PVR	PAEDP-PCWP
1. Präkapilläre PH	erhöht	normal	erhöht	stark erhöht
Klinische Formen: primär pulmonale Hypertonie, sekundäre Formen der pulmonalerteriellen Hypertonie, persistierende PH beim Neugeborenen, PH bei chronischer Höhen-Exposition, CTEPH, PH in Assoziation mit COPD und Sarkoidose				
2. Postkapilläre PH	erhöht	erhöht	normal	≤ 5 mmHg
Klinische Formen: diastolisches oder systolisches Linksherzversagen, Aortenklappen-Stenose oder -Insuffizienz, Mitralklappen-Stenose, PVOD				
3. Gemischt	erhöht	erhöht	–	moderat erhöht
Klinische Formen: chronisches primär systolisches Linksherzversagen, Aortenklappen-Stenose, chronische Aortenklappen-Insuffizienz, Mitralklappen-Stenose				
4. Erhöhter Blutfluß	leicht erhöht	normal	normal	leicht erhöht
Klinische Formen: Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt, persistierender Ductus arteriosus, High-output cardiac failure (Thyreotoxikose), Lebererkrankung, chronische Anämie				
MPAP = mittlerer Pulmonalerteriendruck, MPCWP = mittlerer pulmonalkapillärer Verschußdruck, PVR = pulmonaler Gefäßwiderstand, PAEDP-PCWP = Differenz zwischen pulmonalerteriell und pulmonalkapillärem enddiastolischem Druck				

oxidsynthetase (eNOS) und Prostazyklinsynthetase vermindert [4, 5]. Endothelin, ein potenter Vasokonstriktor, ist jedoch in der Lunge von Patienten mit pulmonaler Hypertonie überexprimiert [6]. Dies deutet auch auf eine Dysregulation der natürlichen Drucksenkungsmechanismen im pulmonalerteriellen Gefäßbett hin.

Die konzeptionelle Verschiebung in der Pathogenese der pulmonalen Hypertonie von einem vasokonstriktiven zu einem vasoproliferativen Prozeß hat zu einer parallelen Veränderung im Therapieansatz geführt [3]. Bis in die Mitte der Neunziger Jahre wurden Vasodilatoren, speziell Kalzium-Kanalblocker, in der Therapie des Lungenhochdruckes breit eingesetzt, wobei sich heute zeigt, daß nur ein kleiner Teil der Patienten von diesen Medikamenten profitiert hat. Es wird immer klarer, daß eine effektive Therapie der PAH ohne Einfluß auf das Vascular Remodelling nicht zum Ziel führt. Neuere Substanzen mit antiproliferativer Aktivität, wie Prostazykline, Endothelinrezeptor-Antagonisten oder Vasoaktives Intestinales Peptid (VIP), eröffnen neue Optionen für die Therapie der PAH [7–10].

Genetische Ursachen der PPH sind nicht bekannt, die Krankheit kann jedoch familiär gehäuft auftreten. In diesem Zusammenhang konnten verschiedene Mutationen im „bone morphogenetic protein receptor II“ (BMPRII) Gen bei Patienten mit familiärer PPH (bei 60 %), aber auch bei PPH-Patienten ohne familiäre Anamnese (sporadische PPH, bei 25 %) identifiziert werden. Die Liganden für diesen Rezeptor – „bone morphogenetic proteins“ (BMPs) – sind Mitglieder der TGF-β-Familie und sind für Differenzierung, Proliferation und Apoptose für viele Zelltypen wichtig [7, 8, 11–13]. Darüber hinaus zeigten molekulargenetische Untersuchungen (Oligonukleotid-Microarray) bei Patienten mit PPH deutliche Unterschiede zwischen der familiären Form der primär pulmonalerteriellen Hypertonie und der sporadisch auftretenden Form der PPH.

Appetitzügler, Lösungsmittel, Drogen, Autoimmunerkrankungen und Infektionen können Schädigungsmuster

der Gefäße auslösen, die zu ähnlichen oder gleichartigen Gefäßverengungen und zur Mediahypertrophie führen. Dies läßt für alle progredienten Formen der PH eine – zumindest partiell – gemeinsame molekulare Pathologie vermuten.

Risikofaktoren

Epidemiologische und demographische Untersuchungen belegen, daß ein gesicherter Zusammenhang zwischen dem weiblichen Geschlecht und der Häufigkeit des Auftretens einer primären PH (PPH) besteht. In Evian wurde daher versucht, eine generelle Einteilung der Assoziationswahrscheinlichkeiten verschiedener, klinisch beobachteter Risikofaktoren in sichere, sehr wahrscheinliche, mögliche und unwahrscheinliche Faktoren vorzunehmen (Tabelle 3). Diese Einteilung basiert auf der Häufigkeit des Auftretens der Risikofaktoren bei klinisch gesicherter PPH und auf ihrer wahrscheinlichen Kausalität.

Ein als **sicher** erachteter Risikozusammenhang beruht dabei entweder auf Daten einer prospektiv durchgeführten Untersuchung oder auf der gemäß epidemiologischer Kriterien gegebenen Eindeutigkeit des Zusammenhangs. Die sicheren Risikofaktoren werden im Rahmen der Krankheitsentwicklung auch als kausal angesehen.

Als **sehr wahrscheinliche** Risikofaktoren werden solche definiert, deren Zusammenhang mit der Erkrankung auf großen, methodisch einwandfreien Fallsammlungen bzw. -studien oder einer generellen Übereinstimmung unter Fachkollegen basiert.

Mögliche Risikofaktoren beruhen in der Regel auf Fallstudien, Patientenregistern oder auf der Meinung von Fachkollegen.

Als **unwahrscheinlich** werden dabei alle die Faktoren eingestuft, für die in keiner kontrollierten Untersuchung ein Zusammenhang nachgewiesen werden konnte.

Diagnostisches Vorgehen bei pulmonaler Hypertonie

Schlüssel zur Diagnose einer pulmonalen Hypertonie sind eine ausführliche Anamnese und eine sorgfältige physikalische Krankenuntersuchung (Tabelle 4). Das häufigste Symptom ist die Belastungsdyspnoe. Die Belastungstoleranz nimmt sukzessive ab und wird durch Dyspnoe und Schwindel limitiert. Orthopnoe kann sowohl bei prä- als auch postkapillären pulmonalen Hypertonien gefunden werden. Die paroxysmale nächtliche Dyspnoe ist jedoch diagnostisch für eine pulmonalvenöse Hypertonie. Anamnestisch sollte der vorangegangenen Medikation, Drogen (legale und illegale) und der Familienanamnese besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Diagnostische Evaluierung

Die Ziele der diagnostischen Abklärungen sind:

- a) eine möglichst eindeutige Zuordnung innerhalb des derzeit gültigen Klassifikations-Schemas und
- b) eine Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung.

Dies wird durch die heute verfügbaren Diagnosetechniken weitgehend gewährleistet.

Neben Anamnese und klinischer Untersuchung sind ein EKG (Zeichen einer Hypertrophie des rechten Ventri-

Tabelle 3: Risikofaktoren für Primäre Pulmonale Hypertonie (Evian, 1998)

Medikamente

Sicherer Zusammenhang

- Aminorex
- Fenfluramin
- Dex-Fenfluramin
- Rapsöl

Sehr wahrscheinlich

- Amphetamine
- L-Tryptophan

Möglich

- Metamphetamine
- Kokain
- Antitumoröse Chemotherapeutika

Unwahrscheinlich

- Antidepressiva
- Orale Kontrazeptiva
- Rauchen (Zigaretten)

Demographische und medizinische Risiko-Faktoren

Sicherer Zusammenhang

- Weibliches Geschlecht

Möglich

- Schwangerschaft
- Systemische Hypertonie
- Schilddrüsenerkrankungen

Unwahrscheinlich

- Übergewicht

Assoziation mit Erkrankungen

Sicherer Zusammenhang

- HIV-Infektion

Sehr wahrscheinlich

- Lebererkrankungen mit portaler Hypertonie
- Östrogentherapie
- Kollagenosen
- Kongenitale systemisch-pulmonale Shunts

Tabelle 4: Symptome und Zeichen einer Pulmonalen Hypertonie

Symptome

- Belastungsdyspnoe
- Schwindel
- Synkopen
- Pektanginöse Schmerzen
- Hämoptysen
- Raynaud-Syndrom

Zeichen

- Erweiterte Jugularvenen
- Prominenter Herzspitzenstoß über dem rechten Herzen
- Betonung der pulmonalen Komponente des zweiten Herztones (P_2)
- Rechtsbetonter dritter Herzton (S_3)
- Insuffizienzgeräusch der Trikuspidalklappe
- Hepatomegalie
- Periphere Ödeme

kels) und eine Thorax-Radiographie (Durchmesser der Pulmonalarterien, rechts- bzw. linksventrikuläre Vergrößerung) obligat. Patienten mit Symptomen, Zeichen, elektrokardiographischen oder radiologischen Befunden sollten einer 2D-Echokardiographie mit Doppler-Fluß-Darstellung unterzogen werden. Die Echokardiographie ist ambulant einsetzbar und die wichtigste, hinreichend verlässliche Untersuchungsmethode, um eine pulmonale Hypertonie (Trikuspidal-Insuffizienz, Bestimmung des pulmonalarteriellen Druck-Peaks) festzustellen und andere zugrunde liegende kardiale Erkrankungen auszuschließen.

Bei allen Patienten mit dokumentierter PH sollte schon bei der **Erstuntersuchung** neben einer umfassenden labormedizinischen Abklärung auch eine Rechtsherz-Einschwemmkatheteruntersuchung durchgeführt werden; dies nicht nur, um die Diagnose einer pulmonalen Hypertonie zu bestätigen, sondern auch um einerseits eine hämodynamische Klassifikation zu ermöglichen und andererseits neben der klinischen (Tabelle 5) auch eine hämodynamische Evaluation des Schweregrades der PH zu erhalten (mild: MPAP 25–40 mmHg, moderat: MPAP 41–55 mmHg, schwer: MPAP > 55 mmHg). Ein wesentlicher Grund für dieses Vorgehen hängt mit der Einschränkung des Echokardiogramms zusammen, hinsichtlich der Bestimmung wesentlicher prognostischer Parameter (wie Herzminutenvolumen und gemischt-venöse Sauerstoff-Sättigung), sowie der unzureichenden Möglichkeit, die Effektivität akut wirksamer Vasodilatoren bei der Erstuntersuchung mittels Echokardiogramm verlässlich zu testen.

Zur weiteren Eingrenzung der unterschiedlichen Formen einer PH werden Lungenfunktions-Test, Ventilations-Perfusions-Szintigraphie, Pulmonalisangiographie und Computertomographie verwendet. Umstritten ist derzeit noch der Einsatz eines Computertomogramms im sogenannten Spiral-Modus, das die Darstellung des „Mosaikperfusions“-Charak-

ters zur Abgrenzung von chronisch thromboembolischer PH ermöglichen soll. In Abbildung 1 wird ein Algorithmus zur Evaluierung der pulmonalen Hypertonie dargestellt.

Test auf vaskuläre Reaktivität

Es wird grundsätzlich empfohlen, daß alle Patienten mit manifester pulmonalerarterieller Hypertonie bei der Erstuntersuchung mittels Rechtsherzkatheter hinsichtlich ihrer pulmonalvaskulären Gefäßreaktivität getestet werden. Hierbei sollen kurzwirksame Vasodilatoren (Tabelle 6) verwendet werden.

Trotz unterschiedlicher Auffassungen besteht inzwischen Einigkeit darüber, daß der Test auf vaskuläre Reaktivität erst bei einer Senkung des mittleren pulmonalarteriellen Drucks um **mindestens 10 mmHg** bei gleichzeitigem Anstieg des Herzzeitvolumens (HZV) oder bei gleichbleibendem Druck und bei einer Senkung des pulmonalvaskulären Widerstands (PVR) **um mehr als 25 %** als positiv bewertet werden kann. Bei der Patientengruppe mit positivem Ansprechen kann eine Therapie mit oral applizierten Kalziumkanalblockern (s. Therapie) versucht werden. Bei geringerer Vasoreaktivität ist ein positives Ansprechen auf diese Therapie als unwahrscheinlich anzusehen.

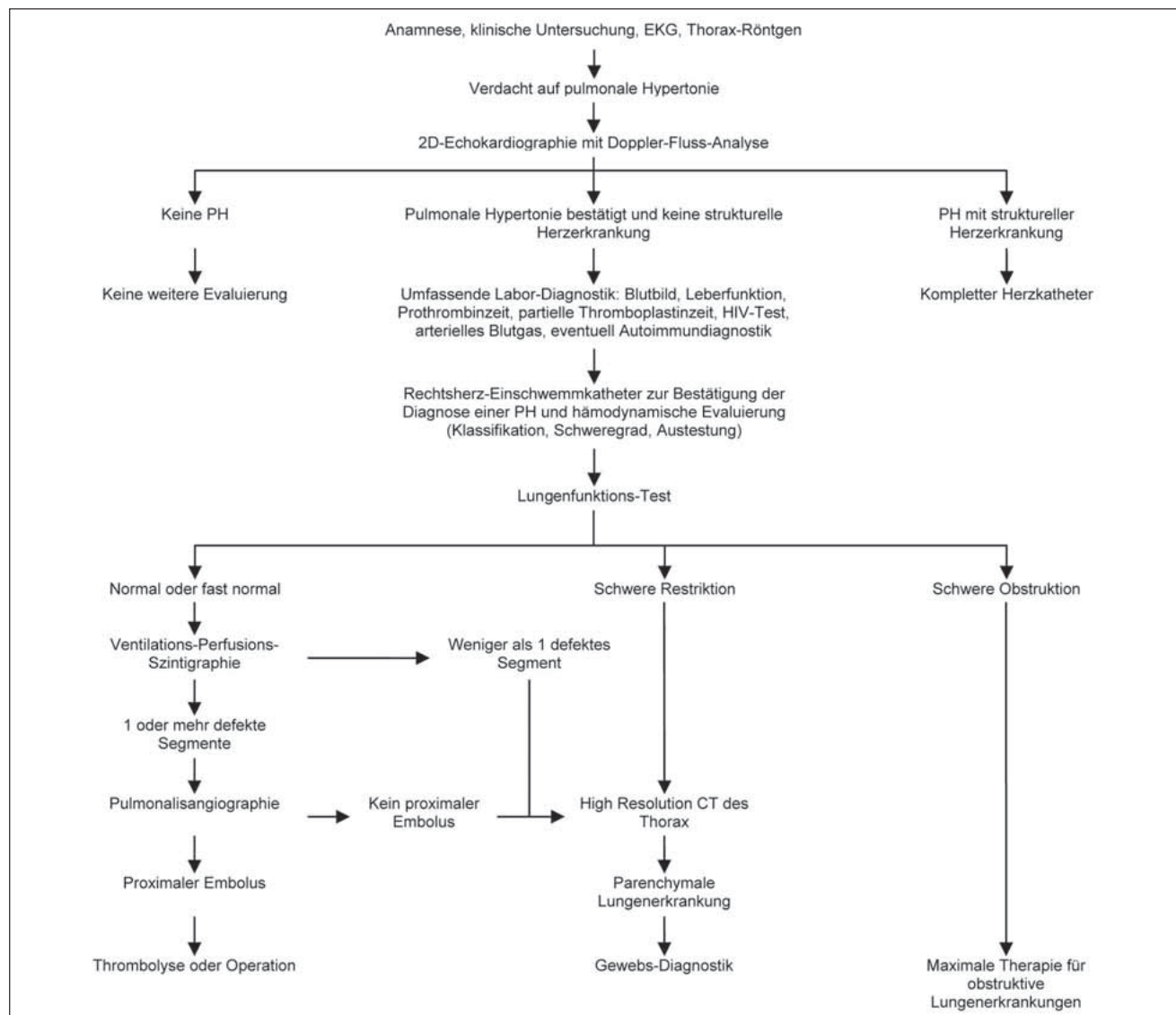


Abbildung 1: Evaluierung der Diagnose einer pulmonalen Hypertonie

Tabelle 5: Klinischer Schweregrad der Pulmonalen Hypertonie*

Schweregrad (Klasse) I der PH: Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität, keine Symptome der Erkrankung, wie z. B. Müdigkeit, Schwäche, Dyspnoe bei Belastung oder thorakales Druck- bzw. Schmerzempfinden.

Schweregrad (Klasse) II der PH: Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Bereits die normale tägliche Tätigkeit führt zu Symptomen der Erkrankung. In Ruhe besteht völliges Wohlbefinden.

Schweregrad (Klasse) III der PH: Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Bereits sehr leichte Tätigkeiten, die unterhalb des normalen täglichen Tätigkeitsniveaus liegen, führen zu Symptomen der Erkrankung. In Ruhe besteht weiterhin Wohlbefinden. In diesem Stadium ist die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung des pulmonalarteriellen Blutes bereits unter 60 % gesunken. Es besteht dringender therapeutischer Handlungsbedarf.

Schweregrad (Klasse) IV der PH: Manifeste Insuffizienz des rechten Herzens mit Unfähigkeit, eine körperliche Aktivität durchzuführen. Bereits in Ruhe sind Symptome der Erkrankung vorhanden. In diesem Stadium ist die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung des pulmonalarteriellen Blutes bereits unter 50 % gesunken. Es besteht Lebensgefahr durch Rechtsherzversagen innerhalb von Wochen bis Monaten.

* Modifizierte Klassifikation der New York Heart Association für kardiale Erkrankungen

Tabelle 6: Austestung der vaskulären Reaktivität

Substanz	Applikation	Dosis	Halbwertszeit
Stickstoffmonoxid (NO)	Inhalativ	5–40 ppm	15–30 s
Adenosin	Intravenös	50–200 ng kg ⁻¹ min ⁻¹	5–10 s
Prostazyklin/Ilomedin	Inhalativ	25 µg	30 min.

Therapieprinzipien der pulmonalen Hypertonie

Die Therapie der pulmonalen Hypertonie ist komplex, kontrovers und potentiell gefährlich. Patienten sollten an einem spezialisierten Zentrum behandelt werden. Die Therapieziele sind je nach Diagnose:

- a) die Beseitigung einer bekannten Ursache, wie beispielsweise eines hämodynamisch wirksamen Vorhofseptumdefektes oder einer chronischen pulmonalarteriellen Embolisation und
- b) eine langfristige pulmonalarterielle Drucksenkung mittels Anwendung möglichst selektiv pulmonal wirkender Vasodilatoren.

Alle früher als „sekundär“ bezeichneten pulmonalarteriellen Hypertonieformen können auch nach Beseitigung des auslösenden Zustands fortbestehen. Die Ergebnisse der Grundlagenforschung und der Untersuchungen zur Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie belegen übereinstimmend, daß nur Substanzen, die eine Beeinflussung des strukturellen und funktionellen Defektzustands der pulmonalarteriellen Widerstandsgefäße im Sinne einer Annäherung an den ursprünglichen physiologischen Zustand gestatten, eine langfristige Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie ermöglichen. Insofern ist es nicht ganz richtig, von vasodilatierenden Pharmaka zu sprechen, da die Drucksenkung durch die heute schon verfügbaren Präparate (z. B. Prostazyklin) nur einen Teil ihrer biologischen Wirkung darstellt. Bei Prostazyklin ist beispielsweise trotz seiner eindrucksvollen pulmonalarteriellen Drucksenkung in der Langzeittherapie der gefäßerweiternde Effekt der Substanz akut meist nicht meßbar. Hingegen führt die langfristige Anwendung zu einer Wiederherstellung der Gefäßreaktivität gegenüber Stickstoffmonoxid (NO).

Vor diesem Hintergrund müssen sich alle Therapiekonzepte – ungeachtet der Frage einer primären oder sekundären pulmonalarteriellen Hypertonie – hinsichtlich ihrer Wirksamkeit gegenüber jenem Krankheitsbild bewähren, das mit hoher Wahrscheinlichkeit die Summation der Pathologie einer pulmonalen Hypertonie darstellt, der „primären“ oder unerklärten pulmonalen Hypertonie (PPH).

Die derzeit etablierten Therapieprinzipien der PPH wurden zu Beginn der achtziger Jahre entwickelt, als erstmals über die Möglichkeit einer intravenösen Prostazyklin-Langzeittherapie berichtet wurde. Diese Entwicklung wurde durch die WHO-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie ermöglicht, die erstmalig eine Definition der PPH erlaubt, durch routinemäßige Rechtsherzkatheter-Untersuchungen, sowie durch die systematische Erfassung des natürlichen Verlaufes der Erkrankung. Unverändert gilt – auch nach Etablierung des transthorakalen Echokardiogramms zur Kontrolle der Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie –, daß die Therapieeinstellung von Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie eine Messung der pulmonalen Hämodynamik mittels Rechtsherz-Einschwenkkatheter voraussetzt. Dies gilt trotz der Tatsache, daß auch die Messung der Drücke und des Herzzeitvolumens mittels Katheter lediglich ein Surrogat für die Perfusion der pulmonalarteriellen Widerstandsgefäße darstellt.

Der Katheter im Rahmen der Therapiebeurteilung ist vor allem unverzichtbar wegen der Bestimmung des Herzzeitvolumens, der gemischt-venösen Sauerstoff-Sättigung des pulmonalarteriellen Blutes und der Ermittlung des pulmonalarteriellen Widerstands, die einen größeren prognostischen Stellenwert als der systolische Pulmonalarteriendruck und die echokardiographische Beurteilung der Herzhöhlen besitzen.

Aktuelle Therapie der primären pulmonalen Hypertonie (PPH)

Konservative Therapieformen (Tab. 7)

Prostazyklin und seine Analoga

Zahlreiche Einzelberichte und inzwischen auch zwei kontrollierte Langzeituntersuchungen konnten belegen, daß Prostazyklin Lebensqualität und Überlebensrate bei Patienten mit PPH deutlich verbessert. Mittlerweile ist die Therapie mit permanent infundiertem Prostazyklin (Epoprostenol; Flolan®) über einen Dauerkatheter bzw. die mehrmalige tägliche inhalative Gabe von Iloprost (Ilomedin®) bereits in mehreren Ländern als Therapie bei PPH üblich geworden. Alternativ stehen seit kurzem die subkutane Dauerinfusionstherapie mit Remodulin® (Treprostinil, Uniprost) sowie die experimentelle orale Gabe von Beraprost zur Verfügung. Als unterstützende Therapie ist der – zur Zeit ebenfalls noch experimentelle – Einsatz von Phosphodiesterase-5 (PDE5) Hemmern (Sildenafil; Viagra®) sinnvoll. Hierdurch wird der Abbau von zyklischem Adenosin-Monophosphat (cAMP), einem der wichtigsten Intermediärprodukte von Prostazyklin und seinen Analoga, effektiv gehemmt und dadurch eine intensivere und längere Wirkung des Wirkstoffs erreicht.

Als neueste inhalative Therapieform bietet sich die Verwendung des derzeit ebenfalls noch experimentellen Wirkstoffes Vasoaktives Intestinales Peptid (VIP) bzw. seiner Analoga an.

Im Vergleich zu einer als Standardtherapie definierten Dauertherapie mit Antikoagulantien vom Coumarin-Typ, Diuretika und Kalzium-Blockern steigert eine Therapie mit permanent infundiertem Epoprostenol die mittlere Überlebensrate von Patienten mit PPH von 4,3 Jahren auf 12 Jahre im Vergleich zu 6,5 Jahren nach Transplantation. Als prinzipielle Nachteile einer permanenten, zentral-venös applizierten Infusionstherapie mit Epoprostenol sind vor allem die Dosisbegrenzung durch systemische Hypotonie, die Gefahr septischer Komplikationen und das Phänomen des Wirkungsverlustes bei Dauertherapie (Tachyphylaxie) anzuführen.

Eine weitere prospektiv kontrollierte Untersuchung mit permanent subkutan infundiertem Prostazyklin (Uniprost) konnte inzwischen ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Leistungsfähigkeit von Patienten mit PPH belegen. Daten zum Langzeitüberleben fehlen hier noch.

Inzwischen wurde die subkutane Applikationsform des länger wirksamen, modifizierten Prostazyklins (Uniprost) in den USA zur Therapie der PH sowie in Europa die inhalative Applikation eines weiteren Prostazyklin-Derivats (Iloprost) empfohlen. Prinzipiell sind ähnliche biologische Wirkungen zu erwarten wie bei der i.v.-Gabe von Prostazyklin. Vorteilhaft ist in beiden Fällen, daß septische Komplikationen durch das Fehlen der intravenösen Gabe vermieden werden können. Als Problem beider Applikationsformen ist jedoch die ausreichende Dosierung anzusehen, wobei für Iloprost gilt, daß die Häufigkeit der Inhalation deutlich von der Halbwertszeit des Medikaments bestimmt wird und die pharmakologisch wirksame Menge der applizierten Substanz bei schwereren Formen der PH zu sehr kurzen Inhalationsintervallen zwingt. Für Uniprost gilt, daß die Applikation relativ einfach ist, jedoch – auch hier in Abhängigkeit von der pro Zeit applizierten Menge des Wirkstoffes – zu lokalen Unverträglichkeitsreaktionen (bis hin zu ausgeprägten Schmerzzuständen) führen kann. Generell sind diese Nebenwirkungen als zahlenmäßig begrenzt anzusehen, allerdings feh-

len angesichts der zwar signifikanten, aber nur verhältnismäßig gering ausgeprägten Verbesserung der Leistungsfähigkeit der Patienten in der für die Zulassung relevanten Untersuchung verlässliche Daten mit höheren Infusionsraten.

Offenbar ist durch die Kombination der intravenösen mit der inhalativen Applikation von Prostazyklin bzw. Prostazyklin-Derivaten eine höhere Wirkstoffkonzentration pro Zeit applizierbar bei nicht gesteigerter lokaler oder systemischer Nebenwirkungsrate.

Endothelin-1-A/B-Rezeptorantagonisten

Vor wenigen Monaten wurde zudem der erste Endothelin-1-A/B-Rezeptorblocker Bosentan (Tracleer®) nach den USA auch in Europa zugelassen. Die Wirkstärke des Präparats hinsichtlich der Verbesserung einer pulmonal-arteriellen Hypertonie ist im wesentlichen der von Prostazyklin gleichzustellen, wobei ein erheblicher Vorteil der Substanz in der oralen Verfügbarkeit bei zweimaliger Anwendung pro Tag liegt. Als prinzipiell einschränkend ist bei Dosierungen von mehr als 250 mg pro Tag die – allerdings reversible – Leberzellschädigung anzusehen. Bei Dosierungen zwischen 2 mal 62,5 mg und 2 mal 125 mg pro Tag ist das Verhältnis zwischen Wirkung und Nebenwirkung jedoch eindeutig vorteilhaft für die Behandlung mit Bosentan. Da jedoch Patienten bereits auf eine Tages-Gesamtdosis von 125 mg angesprochen haben, erhebt sich auch hier die Frage nach einer Kombinationstherapie unter Verwendung möglichst verträglicher unterschiedlicher Wirkstoffe.

Kalziumantagonisten

Etwa 15–25 % aller Patienten mit PPH zeigen neben Strukturveränderungen der pulmonalen Widerstandsgefäße und vermehrter Thrombosierungsneigung eine unabhängig gesteigerte Vasokonstriktion, die gut auf eine akute Testung von inhaliertem Stickstoffmonoxid (NO) oder intravenös appliziertem Adenosin anspricht. Obwohl kontrollierte Studien hinsichtlich dieses Therapieansatzes weiterhin fehlen, hat sich empirisch gezeigt, daß diese Patienten bei fehlendem Hinweis auf Rechtsherzversagen und Blutdruckabfall im Großkreislaufsystem mit Kalzium-Kanalblockern (in der Regel Diltiazem, Nifedipin oder Amlodipin) therapiert werden können. Es empfiehlt sich jedoch unter dieser Therapie, regelmäßige Kontrollen des pulmonal-arteriellen Druckverhaltens durchzuführen, da ein großer Prozentsatz dieser Patienten im weiteren Verlauf eine Resistenz gegenüber Kalzium-Kanalblockern entwickelt.

Antikoagulantien

Intravaskuläre Thrombosierung ist ein häufiges Phänomen bei PPH. Übereinstimmend hiermit konnte in allerdings meist unkontrollierten Untersuchungen gezeigt werden, daß eine Dauer-Antikoagulation mit Coumarin-Derivaten die Überlebenszeit bei Patienten mit PPH verlängert. Auch hier gilt, daß diese Therapie trotz des Fehlens eindeutiger Daten fester Bestandteil der Therapie pulmonalarterieller Hypertonieformen geworden ist.

Chirurgische Therapieformen

Bis Anfang der neunziger Jahre stellte die 1981 erstmals vorgestellte bilaterale Lungentransplantation oder die Herz-Lungen-Transplantation die einzige Möglichkeit dar, das Leben von Patienten mit schwerer pulmonalarterieller Hypertonie und drohendem Rechtsherzversagen zu retten. Der Vorteil des Verfahrens besteht in der unmittelbaren postoperativen Wiederherstellung des regulären pulmo-

Tabelle 7: Prinzipielle medikamentöse Therapieoptionen bei pulmonal-arterieller Hypertonie

1. Kalzium-Kanalblocker

Diltiazem, oral

Nifedipin, oral

2. Prostazyklin und Analoga

Epoprostenol, intravenös

Iloprost, inhalativ, intravenös

Uniprost, subkutan

Beraprost, oral

3. Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Bosentan, oral

4. Phosphodiesterase-Inhibitoren (PDE5-Inhibitoren)

Sildenafil, oral

5. Neurohumorale Transmitter

Vasoaktives Intestinales Peptid (VIP)

6. Andere vasodilatative Substanzen

Dihydralazin, oral

Urapidil, oral

7. Begleittherapie

Coumarine, oral

Digitalis, oral

Diuretika, oral

ACE-Hemmer

Sauerstoff, inhalativ

nalarteriellen Blutflusses mit progredienter Normalisierung der Rechtsherzfunktion. Im Gegensatz zu einzelnen Fällen mit sekundärer pulmonalarterieller Hypertonie bei granulomatösen Lungenerkrankungen ist bei der PPH ein Wiederauftreten der Grunderkrankung nicht zu erwarten. Als grundsätzliches Problem der Lungentransplantation sind jedoch die weiterhin unzureichende Zahl von Spendern und die aufgrund der heterologen Spenderorgane regelmäßig zu beobachtende chronische Abstoßungsreaktion (Bronchiolitis obliterans) anzusehen. Durch die hierdurch hervorgerufene mittlere Überlebenszeit von 6,5 Jahren bei Ersttransplantation wird die konservative Therapieoption vor dem Hintergrund der ständig steigenden Überlebenszeiten und der guten Lebensqualität inzwischen als echte Alternative zur Lungentransplantation erachtet.

Eine weitere, akut lebensverlängernde Möglichkeit bei schwerster pulmonalarterieller Hypertonie, bei der weder eine Transplantation noch eine Prostazyklin-Therapie rasch genug durchführbar sind, ist die atriale Septostomie im Rahmen einer Thorakotomie oder im Rahmen einer Katheterisierung. Verbesserungen der Belastbarkeit und des Überlebens wurden beobachtet. Die Verbesserung der Hämodynamik geht allerdings zu Lasten der arteriellen Sauerstoffkonzentration.

Überlegungen zum therapeutischen Vorgehen auf der Basis des Schweregrades

Alle Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie werden beim Fehlen von Kontraindikationen antikoaguliert. Bei Patienten, die bei der so genannten Akut-Testung (inhalatives NO; Adenosin i.v., Prostazyklin) mittels Rechtsherzkatheterisierung eine Senkung des mittleren pulmonalarteriellen Drucks von mindestens 10 mmHg bei fehlendem systemischem Blutdruckabfall oder zumindest eine Senkung des Lungengefäßwiderstands um 25 % gegenüber dem Ausgangswert in Ruhe zeigen, kann – unter Berücksichtigung der Kontraindikationen – der Versuch einer Therapie mit oral applizierten Kalziumkanal-Blockern unternommen werden. Der Effekt der Therapie sollte durch vierteljährliche Herzultraschall-Kontrollen überprüft werden. Die Akuttestung mittels der kurz wirksamen Vasodilatoren NO oder Adenosin vermeidet dabei die Probleme der ausgeprägten und potentiell gefährlichen Senkung des systemischen Blutdrucks.

Eine manifeste pulmonalarterielle Hypertonie sollte mit Vasodilantien behandelt werden. Eine Zulassung zur Therapie der pulmonalen Hypertonie in Österreich besitzen derzeit (Stand: März 2003) nur Flolan® und Tracleer®. International (USA) gilt dies derzeit nur für Flolan®, Remodulin® und Tracleer®. Daher sind diese Substanzen derzeit als primäre Option für eine vasodilatorische Therapie der PH anzusehen.

Schlußbemerkung

Die Grundlagen-Forschung hat in den letzten Jahren verschiedene Therapiemöglichkeiten hervorgebracht, die eine Lungentransplantation maßgeblich verzögern können. Deren sinnvoller Einsatz setzt die differenzierte diagnostische Abklärung, wie etwa die Erfassung der pulmonalen Hämodynamik, Gerinnungssituation und humoraler Faktoren wie etwa auch Vasoaktives Intestinales Peptid voraus. Die Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie, vor allem der schweren (und das sind heute leider immer noch die meisten Fälle), verlangt stark differenzierte apparative Voraussetzungen und einen Zugang zu mehreren, derzeit möglichen Therapieoptionen.

Literatur:

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343–9.
2. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352: 719–25.
3. Rubin LJ. Therapy of pulmonary hypertension: the evolution from vasodilators to antiproliferative agents. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1308–9.
4. 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.
5. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 70–5.
6. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328: 1732–9.
7. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB 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.
8. Barst RJ. Recent advances in the treatment of pediatric pulmonary artery hypertension. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 331–45.
9. Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003; 361: 1533–44.
10. Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R, Raderer M, Stiebellehner L, Vonbank K et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2003; 111: 1339–46.
11. Eddahibi S, Morrell N, d'Ortho MP, Naeije R, Adnot S. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 1559–72.
12. Humbert M, Deng Z, Simonneau G, Barst RJ, Sitbon O, Wolf M et al. BMPR2 germline mutations in pulmonary hypertension associated with fenfluramine derivatives. *Eur Respir J* 2002; 20: 518–23.
13. Rudarakanchana N, Flanagan JA, Chen H, Upton PD, Machado R, Patel D et al. Functional analysis of bone morphogenetic protein type II receptor mutations underlying primary pulmonary hypertension. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 1517–25.

OA Dr. med. Ventzislav Petkov

Geboren 1960 in Pernik, Bulgarien. Medizinstudium von 1979 bis 1986 an der Medizinischen Hochschule in Sofia. 1987–2001 Assistenzarzt an der Abteilung für Pulmologie, AKH Wien. Seit 1995 Facharzt für Innere Medizin. Seit 2001 Oberarzt an der Abteilung für Pulmologie, AKH Wien. Klinische und wissenschaftliche Spezialisierung auf dem Gebiet der pulmonalen Hypertonie.



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