

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Aktuelle Aspekte der Pulmonalen Hypertonie

Renner MK, Lang I

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology* 2010; 17
(7-8), 293-299

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

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

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

Aktuelle Aspekte der Pulmonalen Hypertonie

M. K. Renner, I. Lang

Kurzfassung: Im Februar 2008 fand in Dana Point, Kalifornien, das „4th World Symposium on Pulmonary Hypertension“ statt, im Rahmen dessen internationale Experten über die neuesten Erkenntnisse auf dem Gebiet der Pulmonalen Hypertonie (PH) diskutierten. Neu ist zum einen die Definition des Lungenhochdrucks. Eine PH besteht ab einer Erhöhung des invasiv gemessenen pulmonalarteriellen Mitteldrucks (mPAP) auf Werte von > 25 mmHg in Ruhe. Werte < 20 mmHg gelten als normal, bei Werten zwischen 21 und 25 mmHg soll künftig von einer grenzwertigen PH („Borderline PH“) gesprochen werden. Die bisherige ergänzende Definition der PH – ein Anstieg des mPAP auf Werte > 30 mmHg bei Belastung – wurde fallen gelassen. Auch in der Klassifikation der PH gibt es geringe Änderungen. Schistosomiasis und chronische hämolytische Anämien wurden in die Gruppe der assoziierten Formen der pulmonalarteriellen Hypertonie miteingebunden. Die pulmonalvenöse Er-

krankung – Veno-occlusive Disease – ist aus Gruppe 1 herausgefallen und wurde jetzt als Gruppe 1' extra klassifiziert, weil sie sich klinisch von den anderen Formen der pulmonalarteriellen Hypertonie unterscheidet. Auf dem Gebiet der Grundlagenforschung kommt man vom Konzept der PH als eine rein vasokonstriktorische Erkrankung immer mehr ab. Lungenhochdruck stellt vielmehr eine Erkrankung auf Basis von pathologischem Remodelling dar. Dies wirkt sich auch auf die Entwicklung und den Einsatz neuer Medikamente aus, die dieses Remodelling beeinflussen.

Abstract: Update on Pulmonary Hypertension. In February 2008, the 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension was held in Dana Point, California, where international experts on pulmonary hypertension discussed new findings in the area of pulmonary hypertension.

It was decided to introduce new thresholds for mean pulmonary arterial pressure with < 21 mmHg = normal, 21–25 mmHg = borderline, and > 25 mmHg = manifest PH. During exercise, PA pressure is strongly age-dependent. Therefore exercise values were left out of the definition. Some changes were done concerning the classification of pulmonary hypertension. In the new classification, schistosomiasis and chronic hemolytic anemia appear as separate entities in the subgroup of PAH associated with identified diseases. It was decided to place pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis in a separate group, distinct from but very close to Group 1 (now called Group 1'). Finally, the focus shifted from thinking of PAH as a vasoconstrictive disease to an angioproliferative process, with efforts directed at identifying the mechanisms responsible for this proliferative vascular response. **J Kardiologie 2010; 17 (7–8): 293–9.**

■ Einleitung

Obwohl die Krankheit „Pulmonalarterielle Hypertonie“ bereits vor über 100 Jahren beschrieben wurde, gibt es bis heute keine umfassende Erklärung der Pathogenese, und auch die Aussicht auf eine kurative Therapie dieser Erkrankung ist derzeit nicht gegeben. Die idiopathische Form (iPAH) führt unbehandelt innerhalb von 3 Jahren zum Tod.

Intensive Forschungsarbeit und zahlreiche klinische Studien haben zu einem besseren Verständnis dieser Erkrankung und zu neuen Therapieansätzen geführt, wobei eine Verzögerung der Progression und die Steigerung der Lebensqualität des Patienten im Vordergrund stehen. Die Pulmonale Hypertonie (PH) ist zwar eine seltene Erkrankung, dennoch kann sie Menschen jeden Alters betreffen und ist mit sehr verschiedenen internen Erkrankungen assoziiert. Aufgrund fehlender Frühsymptome wird PH oft erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Der folgende Übersichtsartikel beinhaltet aktuelle Aspekte zu Klassifikation, Diagnose und Therapie der Pulmonalen Hypertonie.

■ Definition

Von einer PH spricht man, wenn der Mitteldruck im pulmonalarteriellen System (mPAP) in Ruhe 25 mmHg überschreitet. Werte < 20 mmHg gelten als normal, bei Werten zwischen 21 und 25 mmHg soll künftig von einer grenzwertigen Pulmonalen Hypertonie („Borderline PH“) gesprochen wer-

den. Die bisherige ergänzende Definition der PH – ein Anstieg des mPAP auf Werte > 30 mmHg bei Belastung – wurde fallen gelassen. Vor allem ältere Menschen erreichen unter Belastung relativ häufig solch hohe Werte, ohne dass sie Lungenhochdruck haben. Als Folge des erhöhten Lungendrucks resultieren eine erhöhte Druckbelastung des rechten Herzens und später oft eine Rechtsherzinsuffizienz.

■ Epidemiologie und Klassifikation

Der Prototyp der PH, die idiopathische pulmonale Hypertonie (iPAH), ist mit einer Prävalenz von 1–2 pro einer Million eine äußerst seltene Erkrankung. Laut einem aktuellen französischen Register beträgt die Prävalenz allerdings 15 pro einer Million. Die idiopathische PAH betrifft häufiger Frauen als Männer. Die hereditären Formen der PAH (hPAH) sind statistisch mit Mutationen im „bone morphogenetic protein receptor II“- (*BMPRII*) Gen assoziiert. Wesentlich häufiger sind assoziierte Formen der PH, dazu gehören PAH assoziiert mit kongenitalen Herzerkrankungen, Bindegewbserkrankungen, Medikamenten und Giftstoffen, Hämoglobinopathien und myeloproliferativen Erkrankungen. Diese assoziierten Formen werden aufgrund des schleichenden Auftretens und der unspezifischen Symptomatik spät diagnostiziert. Früher unterschied man zwischen einer primären (idiopathischen) und einer sekundären Form der PH. Dieses Konzept wurde aber aufgrund neuer Erkenntnisse über die Pathophysiologie, Molekularbiologie und Klinik der PH 2003 im Rahmen des 3. WHO-Symposiums über Pulmonale Hypertonie, das in Venedig abgehalten wurde, verlassen. Die „Venedig-Klassifikation“ unterscheidet 5 Hauptgruppen, wobei die sogenannte primäre PH (PPH) heute als idiopathische PAH (iPAH) bezeichnet wird. Während des 4. Weltsymposiums über PH, das 2008 in Dana Point, Kalifornien, USA, abgehalten wurde, entschied eine internationale Expertenkonferenz, die generelle Philosophie und Organisation dieser „Venedig-Klassifika-

Eingelangt am 1. September 2009; angenommen am 2. Oktober 2009.

Aus der Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Maria-Klara Renner, Abteilung für Kardiologie, Klinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: maria.renner@meduniwien.ac.at

Tabelle 1: Aktuelle klinische Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie (Dana Point, 2008)

1. Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH)

- 1.1. Idiopathische PAH (iPAH)
- 1.2. Hereditäre PAH (hPAH)
 - 1.2.1. BMPR2
 - 1.2.2. ALK1, endoglin (mit oder ohne hereditäre hämorrhagische Teleangiectasien)
 - 1.2.3. Unbekannt
- 1.3. assoziiert mit Medikamenten und Giftstoffen
- 1.4. assoziiert mit
 - 1.4.1. Bindegewbserkrankungen
 - 1.4.2. HIV-Infektion
 - 1.4.3. Portaler Hypertonie
 - 1.4.4. Kongenitalen Herzerkrankungen
 - 1.4.5. Schistosomias
 - 1.4.6. Chronischer hämolytischer Anämie
- 1.5. Persistierende Pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen

1' Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)

2. Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des linken Herzens

- 2.1. Systolische Dysfunktion
- 2.2. Diastolische Dysfunktion
- 2.3. Klappenerkrankungen

3. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

- 3.1. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- 3.2. Interstitielle Lungenerkrankung
- 3.3. Andere Lungenerkrankungen mit gemischter restriktiver und obstruktiver Komponente
- 3.4. Schlafapnoesyndrom
- 3.5. Alveoläre Hypoventilation
- 3.6. Chronische Höhenkrankheit
- 3.7. Anlagebedingte Fehlbildungen

4. Chronisch thromboembolische Pulmonale Hypertonie (CTEPH)

5. Pulmonale Hypertonie unklarer multifaktorieller Mechanismen

- 5.1. Hämatologische Erkrankungen: Myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
- 5.2. Systemische Erkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Langerhanszell-Histiozytose: Lymphangioliomyomatose, Neurofibromatose, Vaskulitis
- 5.3. Metabolische Erkrankungen: Glykogenspeicherkrankheiten, Gaucher-Erkrankung, Schilddrüsenerkrankungen
- 5.4. Andere (Tumor, Mediastinitis, dialysepflichtige chronische Niereninsuffizienz)

ALK1: activin receptor-like kinase type 1; BMPR2: bone morphogenetic protein receptor type; HIV: human immunodeficiency virus

tion“ beizubehalten (Tab. 1). Dennoch wurden basierend auf Publikationen der vergangenen 5 Jahre leichte Modifikationen durchgeführt, die vor allem die Gruppe 1 der Venedig-Klassifikation, die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH), betreffen. Diese Untergruppe beinhaltet die idiopathische, hereditäre und assoziierte Form der PAH. PAH assoziiert mit Schistosomiasis und chronischer hämolytischer Anämie stellen nun eigene Untergruppen der assoziierten Form der PAH dar. Außerdem wurde beschlossen, die pulmonale venookklusive Erkrankung und pulmonale kapilläre Hämangiomatose als eigene Gruppe der PH zu klassifizieren, allerdings sehr nahestehend zur Gruppe 1 (deshalb Gruppe 1').

■ Pathogenese

Die PH ist durch pulmonalarterielle Drucksteigerung und progressive Obliteration des Gefäßbettes charakterisiert. Daraus resultiert eine rechtsventrikuläre Hypertrophie und/oder Dilatation, später eine Rechtsherzinsuffizienz und Tod durch Rechtsherzversagen. Forschungsschwerpunkt der vergangenen Jahre ist die Entschlüsselung einer Vielzahl von pathogenetischen Mechanismen sowohl auf molekularer als auch

auf genetischer Ebene. Die Basis aktueller Therapieansätze stellt ein Ungleichgewicht zwischen Vasokonstriktion und Vasodilatation dar, wobei ein Ungleichgewicht zwischen Proliferation und Apoptose einen immer höheren Stellenwert bekommt.

Histologisch werden Veränderungen in allen 3 Schichten der pulmonalarteriellen Gefäßwand beobachtet: konzentrische Intimaproliferation, Hypertrophie der Media und Fibroblastenproliferation der Adventitia. Typisch sind außerdem „plexiforme Läsionen“ (glomerulumentartige Endothelzellwucherungen) und Thromben *in situ*. Diese „Panvaskulopathie“ betrifft hauptsächlich kleine Pulmonalgefäße, die sogenannten Widerstandsgefäße. Bei hereditärer PH konnten verschiedene Mutationen im „bone morphogenetic protein receptor II“- (*BMPR II*-) Gen nachgewiesen werden. Diese Mutationen treten bei hereditärer PAH (bei 60 %) und bei der sporadischen Form der PAH (in 25 % der Fälle) auf [1]. Die Liganden für diesen Rezeptor sind Mitglieder der TGFβ-Familie und sind für Differenzierung, Proliferation und Apoptose vieler Zelltypen wichtig. Activin-like kinase 1- (*ALK I*-) Mutationen, die bei Patienten mit hereditären hämorrhagi-

schen Teleangiectasien und PAH beschrieben wurden, scheinen auch eine entscheidende Rolle bei der Differenzierung und Stabilisierung von Blutgefäßen zu spielen [2]. Auch Mutationen im Serotonin-Transporter-Protein (5-HTT) können zur Erkrankung beitragen. Der Zusammenhang zwischen diesen Mutationen und den histologischen Veränderungen ist aber noch unklar. Auch der pathogenetische Effekt von Appetitzüglern, Drogen, Autoimmunerkrankungen und Infektionen (1.3. in der Dana-Point-Klassifikation), die zu ähnlichen morphologischen und histologischen Veränderungen führen, muss noch geklärt werden. Zukünftige Therapieoptionen könnten außerdem eine Inhibierung der Pyruvatdehydrogenase-Kinase (PDK), des antiapoptotischen Proteins Survivin, einiger Transkriptionsfaktoren, wie z. B. von HIT-1 („hypoxia inducible factor 1 alpha“) und NFAT („nuclear factor activating T lymphocytes“) sowie eine Aktivierung der spannungsabhängigen Kaliumkanäle darstellen. Auch eine Hemmung der Angiogenese und Stammzelltherapie könnten in Zukunft in der Therapie der PH eine Rolle spielen.

■ Diagnostik

Schlüssel zur Diagnose sind eine ausführliche Anamnese und eine sorgfältige klinische Krankenuntersuchung. Zur Abklärung sollten die Betroffenen an ein spezialisiertes Zentrum überwiesen werden. Einem Screening sollten nur Patienten unterzogen werden, bei denen das Risiko, eine PH zu entwickeln, deutlich erhöht ist. Dazu gehören Patienten mit bekannter BMPR2-Mutation, Sklerodermie und Patienten mit portaler Hypertonie, die für eine Lebertransplantation evaluiert werden.

Ziele der diagnostischen Evaluierung

Funktionelle Beurteilung des Schweregrades

Die funktionelle Klassifikation erfolgt anhand der NYHA-Klassen I–IV. Patienten, die sich bei Diagnosestellung im Stadium NYHA I bzw. II befinden, haben eine mittlere Überlebensdauer von 6 Jahren verglichen mit einem mittleren Überleben von 2,5 Jahren bzw. 6 Monaten in bereits fortgeschrittenen Stadien NYHA III und IV. Eine weitere Möglichkeit bietet der 6-Minuten-Gehtest („6 Minute Walk Distance“, 6 MWD), der einen guten prognostischen Aussagewert besitzt und in vielen Studien als primärer Endpunkt dient. Die maximale Sauerstoffaufnahme (peak VO_2), die während einer Fahrradergometrie bestimmt wird, stellt ebenfalls einen unabhängigen Prädiktor der Mortalität dar [3].

Zuordnung zu einer der PH-Gruppen

Um jedem Betroffenen die optimale Therapiestrategie zu gewähren, sind eine exakte Diagnostik und eine richtige Zuordnung zu einer der 5 Hauptgruppen unerlässlich.

Klinik

Beschwerden treten meist schleichend auf und manifestieren sich erst bei einem Verlust von über 60 % des Pulmonalgefäßbettes. Dyspnoe (vor allem belastungsabhängige Atemnot) ist zwar ein häufiges Früh-, aber kein Leitsymptom. Müdigkeit, Thoraxschmerzen, rezidivierende Synkopen unter Belastung und bei Hustenattacken, Hämoptysen (bei allen Formen einer pulmonalen Hypertonie möglich) und Schwindel sind weitere Symptome.

Status

Der Auskultationsbefund der Lunge ist meistens unauffällig. Beobachtet werden Tachykardie, Zyanose, hebende Pulsationen des rechten Ventrikels links parasternal oder im Epigastrium und gestaute Jugularvenen. Der 2. Herzton ist betont, ein pansystolisches Herzgeräusch ist als Hinweis auf Trikuspidalinsuffizienz zu hören. Gelegentlich ist eine Pulmonalinsuffizienz auskultierbar.

Labor

Die Blutgasanalyse ist im Frühstadium unauffällig, später ist pO_2 erniedrigt, pCO_2 erhöht, später erniedrigt, und HCO_3 erhöht. Das rote Blutbild zeigt im fortgeschrittenen Stadium einer PH assoziiert mit kongenitaler Herzerkrankung oder Hypoxämie eine Polyglobulie und einen Hämatokrit $> 50\%$. Bei der iPAH korrelieren sowohl atriales natriuretisches Peptid (ANP) als auch „Brain Natriuretic Peptide“ (BNP) mit dem Überleben, wobei BNP und NT-BNP unabhängige Mortalitätsprädiktoren darstellen [4]. Auch erhöhte Harnsäure- (aufgrund eines gestörten oxidativen Metabolismus) und erhöhte Troponin-T-Werte (aufgrund rechtsventrikulärer Ischämie) korrelieren mit einer schlechten Prognose [5, 6]. Derzeit finden pro-BNP-Werte den verbreitetsten Gebrauch als Biomarker. Sie korrelieren mit Vergrößerung und reduzierter Funktion des rechten Ventrikels.

EKG

Das EKG hat in der Diagnostik der PH eine Spezifität und Sensitivität von 70 bzw. 55 %. Die EKG-Zeichen der Rechtsventrikeldysfunktion sind Rechtsschenkelblock, Zeichen einer Rechtsherzhypertrophie ($R > S$ in V1) und Zeichen der rechtsventrikulären Repolarisationsstörung („right ventricular strain“).

Lungenröntgen

Typisch sind abrupte Kaliberschwankungen der Pulmonalgefäße mit dilatierten zentralen Pulmonalarterien und Verlust peripherer Blutgefäße. Außerdem kann im Thoraxröntgen eine Vergrößerung des rechten und/oder linken Ventrikels beobachtet werden.

Ventilations-/Perfusions-Scan der Lunge (V/Q-Scan)

Der V/Q-Scan ist für die Diagnose der CTEPH (chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie) wichtig. Diese Form der PH (Gruppe 4 der Dana-Point-Klassifikation) entsteht durch einzelne oder multiple Lungenembolien. Normalerweise lösen sich diese pulmonalen Thromboembolien völlig auf, bei Patienten mit CTEPH hingegen ist die Resolution gestört, die Lungengefäße bleiben verschlossen und führen zu einer Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf. Ein segmental positiver V/Q-Scan ist diagnostisch für CTEPH.

Transthorakale Echokardiographie (TTE)

Die TTE ist sehr wichtig für die Diagnose der PH und stellt auch eine gute Screening-Methode dar. Parameter zur Beurteilung einer PH sind interventrikuläre Septumbewegungen, rechtsventrikuläre Masse, Dicke der rechtsventrikulären Wand und Trikuspidalregurgitationen. Der Tei-Index, auch bekannt als „myocardial performance index“ (MPI), kann mittels PW-Doppler bestimmt werden. Er umfasst systolische und diastolische Zeitintervalle, indem isovolumetrische Rela-

xations- und Kontraktionszeit in Beziehung zur Ejektionszeit gesetzt werden. Außerdem können durch die TTE Shunt-Vitien erkannt werden. Auch der Ausschluss von anderen kardialen Erkrankungen ist durch eine TTE möglich. Wenn andere Ursachen wie Linksherzerkrankung und fortgeschrittene Lungenerkrankungen ausgeschlossen worden sind, sollten alle Patienten mit unklarer Dyspnoe und einem geschätzten rechtsventrikulären Druck von > 40 mmHg einer weiterführenden PH-Abklärung zugeführt werden.

Computertomographie (CT)

Die Spiral-CT-Untersuchung mit intravenöser Kontrastmitteldgabe stellt eine aussagekräftige Diagnosemöglichkeit dar. Vor allem für die Beurteilung des Lungenparenchyms und der herznahen Lungengefäße ist das CT sehr gut geeignet.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Mittels MRT können Größe und Funktion des rechten Ventrikels sehr genau und mit hoher Reproduzierbarkeit bestimmt werden. Die RV-Funktion ist ein wichtiger prognostischer Parameter. Eine RV-Funktionsstörung kann durch die Kriterien Schlagvolumen ≤ 25 ml/m², RV enddiastolisches Volumen ≥ 84 ml und LV enddiastolisches Volumen ≤ 40 ml/m² mittels MR bestimmt werden [7].

Rechtsherzkatheter

Die Diagnose einer PH kann nur durch einen positiven Rechtsherzkatheterbefund erstellt werden. Durch Messung des Lungengefäßwiderstandes („pulmonary vascular resistance“, PVR), des Herzindex („cardiac index“, CI) und des Vorhofmitteldrucks („mean right atrial pressure“, mRAP) können Aussagen über den Schweregrad und damit die Prognose des(r) Betroffenen getroffen werden. Basierend auf derzeitigen Daten sind die Parameter CI, mRAP und mPAP unabhängige Überlebensprädiktoren, wobei bedacht werden muss, dass mit herabgesetzter Rechtsventrikelfunktion auch der mPAP sinkt.

Eine komplette Rechtsherzkatheteruntersuchung sollte eine Messung des pulmonalkapillären Verschlussdrucks („pulmonary capillary wedge pressure“, PCWP) mittels Katheterballon in verschiedenen Abschnitten des Lungengefäßsystems beinhalten. Dadurch kann eine PH aufgrund einer Linksherzerkrankung (Dana-Point-Klassifikation 2) ausgeschlossen werden. Sollte eine optimale Messung des PCWP nicht möglich sein oder angezweifelt werden, kann auch der enddiastolische linksventrikuläre Druck (LVEDP) bestimmt werden. Eine primäre Messung des LVEDP wird außerdem bei Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine linksventrikuläre Ursache der Symptomatik (z. B. Orthopnoe) empfohlen. Häufigste Komplikationen der Rechtsherzkatheteruntersuchung sind Hämatome an der Einstichstelle, Pneumothorax, Arrhythmien sowie hypotone Episoden durch vasovagale Reaktionen während der vasoaktiven Testung.

Hämodynamische Austestung

Grundsätzlich werden alle Patienten mit dokumentierter pulmonaler Hypertonie mittels Rechtsherzkatheter hinsichtlich ihrer pulmonalvaskulären Gefäßreaktivität untersucht. Die akute Reaktion auf Vasodilatoren korreliert gut mit der zugrundeliegenden Pulmonalgefäßmorphologie und stellt somit

einen wichtigen prognostischen Parameter dar. Als „Responder“ werden diejenigen Patienten angesehen, bei denen der pulmonal-arterielle Mitteldruck (mPAP) um mindestens 10 mmHg unter 40 mmHg abfällt. Zur medikamentösen Provokation werden Substanzen mit kurzer Halbwertszeit (z. B. inhalatives Stickoxid, NO) empfohlen. Ungefähr 10 % aller Erwachsenen mit idiopathischer PAH sind Responder. Bei diesen Patienten ist eine hochdosierte Kalziumkanal-Blockertherapie indiziert. Echte Responder haben mit einem 5-Jahres-Überleben von fast 95 % eine ausgezeichnete Prognose [8].

Pulmonalisangiographie

Für Patienten mit CTEPH stellt die chirurgische Thrombendarterektomie eine Heilungsmöglichkeit dar. Um diese Operation zu planen, ist eine Pulmonalarterienangiographie unumgänglich.

■ Therapie (Abb. 1)

Therapieziele der PH sind eine Verbesserung der Symptomatik, der Lebensqualität und des Überlebens. Zur Beurteilung des Behandlungserfolgs werden Veränderungen der funktionellen Kapazität (6-Minuten-Gehtest, Ergometrie etc.) und der Hämodynamik herangezogen.

Konventionelle Therapie

Antikoagulation

Thromben in den kleinen Widerstandsgefäßen der Lunge sind ein häufiges Phänomen bei PH. Basierend auf einer prospektiven und 2 retrospektive Studien wird eine orale Antikoagulation aller Patienten mit iPAH empfohlen [9, 10]. Als Zielwert empfiehlt die „European Society of Cardiology“ eine INR von 1,5–2,5. Bezüglich der Antikoagulation bei assoziierten Formen der PAH gibt es nur wenige Daten. Nach internationalem Expertenkonsensus wird diesen Patienten erst in fortgeschrittenem Stadium der Erkrankung (z. B. Patienten unter kontinuierlicher i. v.-Therapie) eine Antikoagulation empfohlen.

Diuretika

Diuretika werden zur Behandlung der Rechtsherzinsuffizienz verwendet, die bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf zu Aszites und peripheren Ödemen führen kann. Durch ihre aldosteronantagonisierende Wirkung werden kaliumsparende Diuretika bevorzugt, die einmal täglich verabreicht werden. Patienten sollten körperliche Anstrengung meiden, da diese zur dramatischen Steigerung des Pulmonalgefäßdrucks führen kann.

Glykoside

Glykoside werden zur Prävention von atrialen Arrhythmien eingesetzt. Bis jetzt konnte noch kein positiv-inotroper Effekt auf den rechten Ventrikel von Digitalis und Dobutamin gezeigt werden.

Spezifische Vasodilatoren

Kalziumkanal-Blocker

Nur bei Patienten mit Responderstatus werden Kalziumkanal-Antagonisten empfohlen. Der Erfolg der Behandlung muss konsequent dokumentiert werden. Wenn Patienten, die per definitionem als „akute Responder“ bezeichnet werden, unter

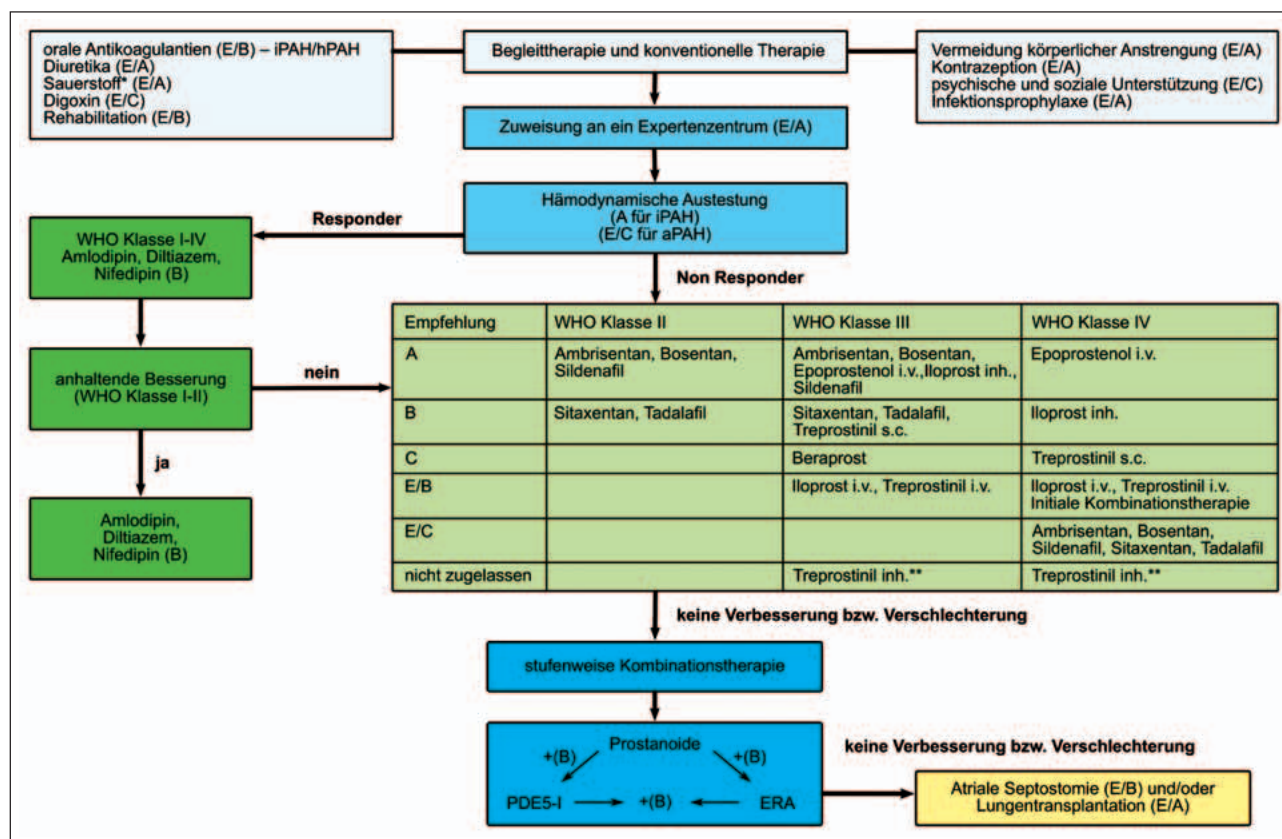


Abbildung 1: Therapiealgorithmus der PH. Medikamente mit dem gleichen Evidenzgrad sind in alphabetischer Reihenfolge gelistet. Nicht alle Substanzen sind in Österreich erhältlich oder zugelassen. Empfehlungsstärken sind in Tabelle 2 angeführt.

* Die Sauerstoffsättigung sollte mindestens 92 % betragen ** Wird derzeit geprüft

aPAH: assoziierte pulmonal-arterielle Hypertension; ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonist; hPAH: hereditäre pulmonal-arterielle Hypertonie; iPAH: idiopathische pulmonal-arterielle Hypertonie; i.v.: intravenös; PAH: pulmonal-arterielle Hypertonie; PDE-5: Phosphodiesterase Typ 5; s. c.: subkutan; WHO: World Health Organization.

Tabelle 2: Grad der Empfehlung

A	Starke Empfehlung
B	Mäßige Empfehlung
C	Schwache Empfehlung
D	Negative Empfehlung
I	Keine Empfehlung möglich (inkonklusiv)
E/A	Starke Empfehlung, allerdings nur auf Expertenmeinung basierend
E/B	Mäßige Empfehlung, allerdings nur auf Expertenmeinung basierend
E/C	Schwache Empfehlung, allerdings nur auf Expertenmeinung basierend
E/D	Negative Empfehlung, allerdings nur auf Expertenmeinung basierend

Kalziumkanal-Blockertherapie nicht die funktionellen Stadien I oder II erreichen, sollte eine alternative oder zusätzliche PAH-Therapie angedacht werden.

Prostazyklinanaloga

Prostanoiden haben vasodilative, antiproliferative, antiinflammatorische und antikoagulatorische Wirkung. Prostanoiden können als intravenöse oder subkutane Dauerinfusion, oral oder inhalativ angewendet werden. Heute versucht man, als First-line-Therapie orale Medikationen einzusetzen. Wichtig ist aber, den Zeitpunkt nicht zu verpassen, an dem ein Patient zusätzlich oder alternativ ein Prostanoid benötigt. Im aktuel-

len Therapiealgorithmus sind Prostanoiden für Patienten in den NYHA-Stadien III und IV und für Patienten mit rechtsventrikulärer Dekompensation vorgesehen.

- **Epoprostenol (Flolan®)** wird intravenös verabreicht. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit wird es ambulant mithilfe einer tragbaren Infusionspumpe, die mit einem permanenten Zentralvenenkatheter in Verbindung steht, verabreicht. Die Dosis kann nach Bedarf und Verträglichkeit verändert werden, limitierend ist hier das Auftreten von Nebenwirkungen wie gastrointestinale Symptome, Kopfschmerzen, Kieferschmerzen, Durchfall, Flush, Übelkeit, Gelenkschmerzen oder Hypotonie. Üblicherweise wird unter stationären Bedingungen mit einer Dosis von 2 ng/kg/min begonnen und abhängig von Symptomen der PAH und Nebenwirkungen auftitriert. Nach Meinung der meisten Experten beträgt die optimale Dosis einer chronischen Therapie 25–40 ng/kg/min, wobei eine individuelle Adaptierung erfolgen soll. In einer randomisierten Open-label-Studie konnte bei Patienten mit iPAH in den NYHA Stadien III und IV eine signifikante Verbesserung sowohl des primären Endpunkts 6 MWD als auch der sekundären Endpunkte Hämodynamik und Lebensqualität erzielt werden [11]. Auch bei PAH assoziiert mit Sklerodermie konnte eine Verbesserung der funktionellen Kapazität und der Hämodynamik durch i. v. Epoprostenol gezeigt werden [12].
- **Inhalatives Iloprost (Ilomedin®)** hat sich in der Praxis nicht durchgesetzt. Ein Grund dafür dürfte sein, dass Iloprost

wegen der kurzen Halbwertszeit in 90-minütigen Intervallen eingenommen werden muss. Es ist seit 2004 für die funktionellen Klassen NYHA III und IV zugelassen.

- Treprostinil (Remodulin®) wird subkutan verabreicht. Die Wirkung ist ähnlich gut wie die seines Benzidinanalogons Epoprostenol, bei Treprostinil sind vor allem Schmerzen an der Einstichstelle therapielimitierend. Derzeit werden inhalative und orale Darreichungsformen erprobt. Subkutanes Treprostinil ist seit 2002 für die funktionellen Klassen NYHA II, III und IV zugelassen.
- Beraprost ist ein oral aktives Prostazyklinanalogon, das bei leichter PAH (NYHA-Klasse I–II) angewendet wird. In den USA und Europa hat sich das Medikament aufgrund schlechter Wirksamkeit nicht durchgesetzt, in Japan ist es allerdings für die Therapie der PAH zugelassen.

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA)

Endothelin ist ein starker Vasokonstriktor, der bei PH-Patienten vermehrt gebildet wird und zu Vasokonstriktion und Remodelling führt. Endothelin stimuliert außerdem die Proliferation von glatten Muskelzellen der Pulmonalgefäße. Zwei Endothelin-Rezeptoren sind bekannt (ET-A und ET-B), deren Blockade zu Gefäßerweiterung ohne Reflextachykardie und zur Verbesserung der endothelialen Funktion führt. Die Menge an Endothelin-1 im Plasma korreliert mit Schweregrad und Prognose der Erkrankung.

- Bosentan (Tracleer®) ist ein „dualer ERA“, d. h. es blockiert den Endothelin-Rezeptor A und B. Studien haben gezeigt, dass Bosentan die körperliche Belastbarkeit, Hämodynamik und möglicherweise das Überleben von Patienten mit PH verbessert. Allerdings trat bei 6 % der Patienten eine reversible Erhöhung der Leberenzymwerte auf, weshalb monatliche Kontrollen der Transaminasen empfohlen werden. Auch bei Patienten mit Eisenmangel-Syndrom konnte eine Verbesserung der Hämodynamik und funktionellen Kapazität erzielt werden. (BREATHE-5-Studie) [13]. Erste Daten einer Open-label-Studie bei HIV-Patienten zeigen eine klinische Besserung unter Bosentan [14] und auch bei Patienten mit CTEPH belegen präliminäre Daten eine Besserung unter Bosentan [15].
- Sitaxentan: In der placebokontrollierten randomisierten Studie STRIDE-1 („Sitaxentan to Relieve Impaired Exercise“) verbesserte der selektive Endothelin-A-Rezeptorblocker Sitaxentan die funktionelle Kapazität (6 MWD) und die funktionelle Klasse nach 12 Wochen Therapie [16]. Sitaxentan inhibiert das Enzym CYP2C9 P450, ein Leberenzym, das in den Abbau von Coumarinderivaten involviert ist, weshalb es unter Therapie zu einer Erhöhung des INR-Werts und der Prothrombinzeit kommen kann. Die darauf folgende STRIDE-2-Studie verglich Placebo mit 50 mg Sitaxentan, 100 mg Sitaxentan oder open label Bosentan [17]. Erhöhte Leberwerte (um das 3-Fache der Norm) wurden bei 6 % der Placebogruppe, 5 % der 50-mg-Sitaxentan, 3 % der 100-mg-Sitaxentan und 11 % der Bosentangruppe beobachtet. Derzeit ist Sitaxentan in den EU-Staaten, Kanada und Australien zugelassen.
- Ambrisentan (Volibris®): Auch Ambrisentan inhibiert selektiv den Endothelin A-Rezeptor. In der ARIES-1 (5 mg bzw. 10 mg vs. Placebo) und in der ARIES-2-Studie (2,5 mg bzw. 5 mg vs. Placebo) konnte die Wirksamkeit von Ambrisentan durch eine Verbesserung der 6-Minuten-

Gehstrecke bzw. durch eine Verlängerung der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung („time to clinical worsening“) belegt werden [18]. Ambrisentan ist seit Juni 2007 für PAH-Patienten in den funktionellen Klassen NYHA II und III zugelassen.

Eine Erhöhung der Leberwerte um das 3-Fache des oberen Normwerts tritt bei ca. 10 % der Patienten mit Bosentan-Therapie, ca. 4 % bei Sitaxentan und in ca. 2 % bei Ambrisentan auf. Diese Daten basieren allerdings auf randomisierten Studien mit ganz unterschiedlichen Patientenpopulationen, die Zahlen stellen also nur Schätzungen dar.

Phosphodiesterase-Inhibitoren (PDE-Hemmer)

Sildenafil (Revatio®) ist ein PDE-5-Hemmer, der zur Behandlung der erektilen Dysfunktion entwickelt wurde (Viagra®). Durch eine Erhöhung der intrazellulären Konzentration von zyklischem GMP (cGMP) wird der Tonus der glatten Gefäßmuskulatur herabgesetzt. In klinischen Studien konnten eine bessere Leistungsfähigkeit und Hämodynamik unter Therapie gezeigt werden [19]. Seit Februar 2006 ist Sildenafil zur Behandlung der PAH in Österreich zugelassen.

Therapie der „Nicht-PAH-Pulmonalen Hypertonie“ (non-PAH PH)

Die postkapilläre Form, d. h. die Pulmonale Hypertonie assoziiert mit erhöhtem linksventrikulärem Füllungsdruck, ist die häufigste PH-Form (postkapilläre PH). Dazu gehören alle Erkrankungen, die zu einem erhöhten LVEDP führen, d. h. reduzierte systolische Funktion, diastolische Funktionsstörung und Klappenvitien. Hierbei soll eine Behebung bzw. Therapie der Grunderkrankung angestrebt werden. Eine spezifische Therapie kann aber in sehr seltenen Fällen indiziert sein, wenn die zugrundeliegende Erkrankung optimal therapiert, der PCWP normal oder minimal erhöht, der pulmonal vaskuläre Widerstand signifikant erhöht ist und durch eine PAH-spezifische Therapie eine Verbesserung des klinischen Zustands des Patienten möglich erscheint. Diese Form der PH wird als „unproportionale PH“ bezeichnet, d. h. größer als der erhöhte linksventrikuläre Füllungsdruck bzw. die Lungenkrankung vermuten lässt. Vor einer generellen Behandlung dieser Patienten mit PAH-spezifischer Therapie soll aber gewarnt werden, bis klinische Studien ein Benefit für diese Patienten belegen. Mögliche Nebenwirkungen von PAH-spezifischer Therapie bei diesen Patienten stellen Wassereinlagerungen, pulmonale Ödeme und Ventilations-Perfusions-Mismatch dar [20].

Chirurgische Therapieformen

Atriale Septostomie

Die Herstellung dieses Rechts-Links-Shunts ist bei Rechts-herzversagen und Synkopen trotz maximaler konservativer Therapie indiziert. Ziel ist eine Senkung des rechtsventrikulären enddiastolischen Druckes. Die Maßnahme kann auch als Überbrückung zu anderen Therapieformen genutzt werden.

Pulmonale Thrombendarrektomie (PEA)

Die PEA stellt für Patienten mit CTEPH die Therapie der Wahl dar. Bei dieser Operation werden der Thrombus und ein Teil der Gefäßmedia vom Pulmonalgefäß abpräpariert.

Lungentransplantation

Wenn sich der Zustand eines Patienten trotz maximaler medikamentöser Therapie nicht bessert, stellt die Lungentransplantation eine weitere Option dar. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt dabei bei 45 %.

Aufgrund der Komplexität sowohl der Erkrankung als auch der Therapie sollten Patienten mit PAH engmaschig kontrolliert werden. Bei Patienten in früheren Stadien der Erkrankung mit oraler Therapie sind Kontrollen alle 6 Monate empfohlen. Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, v. a. diejenigen mit parenteraler oder Kombinationstherapie, sollten alle 3 Monate in spezialisierten Zentren beobachtet werden.

Literatur:

1. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001; 345: 325–34.
2. Cogan D, Vnencak-Jones CL, Phillips JA 3rd, et al. Gross BMPR2 gene rearrangements constitute a new cause for primary pulmonary hypertension. *Genet Med* 2005; 7: 169–74.
3. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106: 319–24.

4. Fijalkowska A, Kurzyńska M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1313–21.
5. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 487–92.
6. Torbicki A, Kurzyńska M, Kuca P, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844–8.

7. van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007; 28: 1250–7.
8. 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.
9. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–11.
10. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580–7.
11. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, 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.
12. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, 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.
13. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114: 48–54.
14. Sitbon O, Gressin V, Speich R, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary ar-

- terial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1212–7.
15. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNopEtable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127–34.
16. Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 441–7.
17. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, Naeije R, Galie N; STRIDE-2 Study Group. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2 049–56.
18. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) study 1 and 2 (abstr). *Circulation* 2008; 117: 3010–9.
19. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148–57.
20. Hoeper MM, Barberà JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, Martinez FJ, Naeije R, Olschewski H, Pepke-Zaba J, Redfield MM, Robbins IM, Souza R, Torbicki A, McGoon M. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (1 Suppl): S85–S96.

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