

Update: Pulmonale Hypertension



Dr. Maria-Klara Renner, Univ.-Prof. Dr. Irene Lang

Im Februar 2008 fand in Dana Point, Kalifornien, das „4th World Symposium on Pulmonary Hypertension“ statt, in dessen Rahmen internationale Experten über die neuesten Erkenntnisse auf dem Gebiet der Pulmonalen Hypertension (PH) diskutierten.

Obwohl diese Krankheit 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 drei Jahren zum Tod.

Der folgende Übersichtsartikel beinhaltet Epidemiologie, Diagnose und Therapie der Pulmonalen Hypertension mit besonderer Berücksichtigung der Änderungen seit „Dana Point 2008“.

Definition

Von einer pulmonalen Hypertension spricht man, wenn der Mitteldruck im pulmonal-arteriellen System (mPAP) in Ruhe 25 mmHg überschreitet. Werte bis 20 mmHg gelten als normal, bei Werten zwischen 21 mmHg und 25 mmHg soll künftig von einer grenzwertigen pulmonalen Hypertonie (Borderline PH) gesprochen werden. Die bisherige ergänzende Definition der PH – ein Anstieg des mPAP auf Werte über 30 mmHg bei Belastung – wurde wegen fehlender Evidenz vorläufig fallen gelassen. Als Folge des erhöhten Lungendrucks resultieren eine erhöhte Druckbelastung des rechten Herzens und später eine Rechtsherzinsuffizienz.

Klassifikation

Auch in der Klassifikation gibt es Änderungen. Zum Zeitpunkt des ersten Weltkongresses über Lungenhochdruck 1973 in Genf unterschied man eine primäre (idiopathische) und eine sekundäre Form der PH. Dieses Konzept wurde aber nach den WHO-Symposien 1993 in Evian und 2003 in Venedig aufgrund neuer Erkenntnisse über Pathophysiologie, Molekularbiologie und Klinik der PH verlassen. Die „Venedig-Klassifikation“ unterscheidet fünf Hauptgruppen, wobei die sogenannte primäre pulmonale Hypertension (PPH) heute als idiopathische pulmonal-arterielle Hypertension (iPAH) bezeichnet wird.

Während des vierten Weltsymposiums in Dana Point entschied eine internationale Expertenkonferenz, das Konzept dieser „Venedig Klassifikation“ beizubehalten (Tabelle 1). Dennoch wurden basierend auf Publikationen der letzten fünf Jahre leichte Modifikationen durchgeführt, die vor allem die Gruppe 1 der Venedig-Klassifikation, die pulmonal-arterielle Hypertension (PAH) betreffen. In dieser Gruppe werden neben der idiopathischen PAH, die hereditäre Form, die Drogen- und toxininduzierte Form und die assoziierten Formen unterschieden.

Epidemiologie

Der Prototyp der PH, die idiopathische pulmonal-arterielle Hypertension (iPAH), ist mit einer Prävalenz von ein bis zwei pro einer Million eine äußerst seltene Erkrankung. Die idiopathische PAH betrifft häufiger Frauen als Männer. Wesentlich häufiger sind assoziierte

Formen der PH. Alle Formen werden aufgrund des schleichenden Auftretens und der unspezifischen Symptomatik spät diagnostiziert.

Pathogenese

Die PH ist durch pulmonal-arterielle Drucksteigerung und progressive Obliteration des Gefäßbettes charakterisiert. Daraus resultiert eine rechtsventrikuläre Hypertrophie und/oder Dilatation, später eine Rechtsherzinsuffizienz und Tod durch Rechtsherzversagen.

Histologisch werden Veränderungen in allen drei Schichten der pulmonal-arteriellen Gefäßwand beobachtet: konzentrische Intimaproliferation, Hypertrophie der Media und Fibroblastenproliferation der Adventitia. Typisch sind außerdem „plexiforme Läsionen“ (glomeruläre Endothelzellwucherungen) und Thromben in den kleinen Pulmonalgefäßen. Bei familiärer PH konnten verschiedene Mutationen im „bone morphogenetic protein receptor II-Gen“ (BMPRII) nachgewiesen werden. Diese Mutationen treten bei familiärer PAH (bei 60%) und bei der sporadischen Form der PAH (in 25% der Fälle) auf. Die Liganden für diesen Rezeptor sind Mitglieder der TGFβ-Familie und sind für Differenzierung, Proliferation und Apoptose vieler Zelltypen wichtig. Auch Mutationen im Serotonin-Transporter-Protein können zur Erkrankung beitragen.

Der Zusammenhang zwischen diesen Mutationen und den histologischen Veränderungen ist aber noch unklar. Auch der pathogenetische Effekt von Appetitzüglern, Drogen, Autoimmunerkrankun-

gen und Infektionen (Gruppe 1.2), die zu ähnlichen morphologischen und histologischen Veränderungen führen, muss noch geklärt werden.

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 Hypertension, die für eine Lebertransplantation evaluiert werden.

Ziele der diagnostischen Evaluierung

Funktionelle Beurteilung des Schweregrades

Die funktionelle Klassifikation erfolgt anhand der NYHA-Kasse I-IV (New York Heart Association). Patienten, die sich bei Diagnosestellung im Stadium NYHA I bzw. II befinden, haben eine mittlere Überlebensdauer von sechs Jahren verglichen mit einem mittleren Überleben von 2,5 Jahren bzw. sechs Monaten in bereits fortgeschrittenen Stadien NYHA III und IV.

Eine weitere Möglichkeit bietet der Sechs-Minuten-Gehtest (6 Minute Walk Distance, 6 MWD), der einen guten prognostischen Aussagewert besitzt. Die maximale Sauerstoffaufnahme (peak VO₂), die während einer Fahrradergometrie bestimmt wird, stellt ebenfalls einen unabhängigen Prädiktor der Mortalität dar.

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 fünf 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 Frühsymptom, 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 zweite 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 pO₂ ernied-

rigt, pCO₂ erhöht, später erniedrigt, und HCO₃ erhöht. Das rote Blutbild zeigt im fortgeschrittenen Stadium einer PH assoziiert mit kongenitaler Herzerkrankung oder Hypoxämie eine Polyglobulie und einen Hämatokrit > 50%.

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 Kaliberschwan- kungen der Pulmonalgefäße mit dilatier- ten zentralen Pulmonalarterien und Ver-

Tabelle 1

Aktuelle klinische Klassifikation der Pulmonalen Hypertension (Dana Point, 2008)
1. Pulmonal-arterielle Hypertension (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 Teleangiektasien)
1.2.3. Unbekannt
1.3. assoziiert mit Medikamenten und Giftstoffen
1.4. assoziiert mit
1.4.1. Bindegewebserkrankungen
1.4.2. HIV-Infektion
1.4.3. Portaler Hypertension
1.4.4. Kongenitalen Herzerkrankungen
1.4.5. Schistosomias
1.4.6. Chronischer hämolytischer Anämie
1.5. Persistierende Pulmonale Hypertension beim Neugeborenen
1* Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)
2. Pulmonale Hypertension bei Erkrankungen des linken Herzens
2.1. Systolische Dysfunktion
2.2. Diastolische Dysfunktion
2.3. Klappenerkrankungen
3. Pulmonale Hypertension bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie
3.1. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
3.2. Interstitielle Lungenerkrankung
3.3. Andere Lungenerkrankungen mit gemischter restriktiver and obstruktiver Komponente
3.4. Schlafapnoesyndrom
3.5. Alveoläre Hypoventilation
3.6. Chronische Höhenkrankheit
3.7. Anlagebedingte Fehlbildungen
4. Chronisch thromboembolische Pulmonale Hypertension (CTEPH)
5. Pulmonale Hypertension 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)

lust 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 Hypertension) 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 pulmonalen Hypertension sind interventrikuläre Septumbewegungen, rechtsventrikuläre Masse, Dicke der rechtsventrikulären Wand und Trikuspidalregurgitationen. 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 über 40 mmHg einer weiterführenden PH-Abklärung zugeführt werden.

Computertomographie (CT)

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

Rechtsherzkatheter

Die endgültige Diagnose einer Pulmonalen Hypertension kann nur durch einen Rechtsherzkatheter gestellt 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 die Prognose des(r) Betroffenen getroffen werden.

Hämodynamische Austestung

Grundsätzlich werden alle Patienten mit einer dokumentierten Pulmonalen Hypertension mittels Rechtsherzkatheter hinsichtlich ihrer pulmonal-vaskulären Gefäßreaktivität untersucht. Als Responder werden diejenigen Patienten angesehen, bei denen der pulmonal-arterielle Mitteldruck (mPAP) um mindestens 10 mmHg unter 40 mmHg abfällt. Ungefähr 10% aller Erwachsenen mit idiopathischer PAH sind Responder. Bei diesen Patienten ist eine hochdosierte Kalziumkanalblocker-Therapie indiziert. Echte Responder haben mit einem Fünf-Jahres-Überleben von fast 95% eine ausgezeichnete Prognose.

Pulmonalisangiographie

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

Therapie

Eine wesentliche Neuerung seit Dana Point betrifft den Therapiealgorithmus: Erstmals wird nun auch für Patienten, die sich im funktionellen Stadium NYHA II befinden, eine gezielte Therapie empfohlen.

Therapieziele der PH sind eine Verbesserung der Symptomatik, der Lebensqualität und des Überlebens. Zur Beurteilung des Behandlungserfolgs werden Veränderungen der funktionellen Kapazität (Sechs-Minuten-Gehtest, Ergometrie etc.) und der Hämodynamik herangezogen. Eine wichtige Neuerung aus Dana Point ist, dass bei unzureichendem Ansprechen auf eine Monotherapie der Kombinationstherapie ein wesentlich höherer Stellenwert zugerechnet wird als in früheren Empfehlungen. Das ist allerdings durch Studien immer noch wenig belegt.

Konventionelle Therapie

Antikoagulierung

Thromben in den kleinen Widerstandsgefäßen der Lunge sind ein häufi-

ges Phänomen bei PH. Basierend auf einer prospektiven und zwei retrospektiven Studien wird eine orale Antikoagulation aller Patienten mit iPAH empfohlen. 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 Aldosteron antagonistische Wirkung werden Kalium sparende 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

Kalziumkanalblocker

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

Prostazyklinanaloge

Prostanoide haben vasodilative, anti-proliferative, antiinflammatorische und antikoagulatorische Wirkung. Prostanoide können als intravenöse oder subkutane Dauerinfusion, oral oder inhalativ angewendet werden. Heute versucht man, als First-line-Therapie orale Medi-

kationen einzusetzen. Wichtig ist aber, den Zeitpunkt nicht zu verpassen, an dem ein Patient zusätzlich oder alternativ ein Prostanoid benötigt. Im aktuellen Therapiealgorithmus sind Prostanoid 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 mit Hilfe 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, Gelenkschmerzen oder Hypotonie.

Inhalatives **Iloprost (Ilomedin®)** hat sich in der Praxis nicht durchgesetzt. Ein Grund dafür dürfte sein, dass Iloprost wegen der kurzen Halbwertszeit in 90minütigen Intervallen eingenommen werden muss.

Treprostinil (Remodulin®) wird subkutan verabreicht. Die Wirkung ist ähnlich gut wie die seines Benzidinanalogons Epoprostenol, bei Treprostinil sind vor allem Schmerzen an der Einstichstelle Therapie limitierend. Derzeit werden inhalative und orale Darreichungsformen erprobt.

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 einer schlechten Balance zwischen Nebenwirkungsspektrum und Wirksamkeit nicht durchgesetzt, in Japan ist es allerdings für die Therapie der PAH zugelassen (Dorner).

Endothelinrezeptor-Antagonisten (ERA)

Endothelin ist ein starker Vasokonstriktor, der bei PH Patienten vermehrt gebildet wird und zu Vasokonstriktion und Remodeling führt. Zwei Endothelinrezeptoren sind bekannt (ET-A und ET-B), deren Blockade zu Gefäßerweiterung ohne Reflextachykardie und zur Verbesserung der endothelialen Funktion führt.

Bosentan (Tracleer®) ist ein „dualer ERA“, d.h. es blockiert den Endothelinrezeptor A und B. Studien haben gezeigt, dass Bosentan die körperliche Belastbarkeit, Hämodynamik und möglicherweise das Überleben von Patienten mit PH verbessert. Allerdings trat bei 6–11% der Patienten eine reversible Erhöhung der Leberenzymwerte auf, weshalb monatliche Kontrollen der Transaminasen empfohlen werden.

Selektive ERA – **Sitaxentan (Thelin®)** und **Ambrisentan (Volibris®)** –, die nur den ET-A-Rezeptor blockieren, sind in Österreich bereits zugelassen.

Phosphodiesterase-Inhibitoren (PDE-Hemmer)

Sildenafil (Viagra®) ist ein PDE-5-Hemmer, der zur Behandlung der erektilen Dysfunktion entwickelt wurde. 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 gezeitigt werden.

Chirurgische Therapieformen

Atriale Septostomie

Die Herstellung dieses Rechts-Links-Shunts ist bei Rechtsherzversagen 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 Thrombendarterektomie (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 Fünf-Jahres-Überlebensrate nach der ISHLT-Datenbank (International Society for Heart and Lung Transplantation) liegt dabei bei circa 50%.

*Dr. Maria-Klara Renner
Univ.-Prof. Dr. Irene Lang
Univ.-Klinik für Innere Medizin II
Abteilung für Kardiologie
Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien
maria.renner@meduniwien.ac.at
irene.lang@meduniwien.ac.at*