

Chronische pulmonale Hypertonie

Claudia Tüller, Laurent P. Nicod

Klinik und Poliklinik für Pneumologie, Bern



Quintessenz

- Die pulmonale Hypertonie (PH) umfasst Krankheiten, die durch verschiedene pathophysiologische Mechanismen zu einer Druckerhöhung im Lungenkreislauf und somit zu einer Rechtsherzbelastung führen.
- Eine Echokardiographie zur Beurteilung von Morphologie und Funktion des rechten Ventrikels und zur Messung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks ist die Screeninguntersuchung der Wahl.
- Die häufigsten Ursachen einer PH in der Praxis dürften Linksherzinsuffizienz und chronische obstruktive Lungenerkrankungen sein. Therapeutisch wird in erster Linie die Grundkrankheit behandelt.
- Für die seltenen pulmonalarteriellen Hypertonien stehen seit einigen Jahren verschiedene sehr teure medikamentöse Therapien zur Verfügung. Eine sorgfältige Diagnostik mittels Rechtsherzkatheter und Ursachensuche ist vor Einleitung einer solchen Therapie zwingend notwendig.
- Die chronische thromboembolische PH entsteht auf dem Boden rezidivierender, oft unbemerkter Lungenembolien und wird wahrscheinlich zu selten erkannt. Nebst der pulmonalen Thrombendarterektomie kommen hier ebenfalls spezifische medikamentöse Therapien in Frage.
- Die Abklärung und Behandlung von Patienten mit PH sollte durch interdisziplinäre PH Zentren in enger Zusammenarbeit mit den Hausärzten erfolgen.

Summary

Chronic pulmonary hypertension

- *Pulmonary hypertension comprises a group of diseases in which various pathophysiological mechanisms trigger a rise in the pressure of the pulmonary arteries and secondarily an overload in the right heart.*
- *Echocardiography is the screening method of choice to evaluate right ventricular morphology and function and measure systolic pulmonary artery pressure.*
- *In practice the commonest causes of pulmonary hypertension are left heart failure and chronic obstructive lung diseases. Therapy is primarily targeted at these underlying disorders.*
- *To treat the rare pulmonary artery hypertension (PAH) very costly but effective drugs have become available in the last few years. Before initiating such treatments for PAH, careful diagnosis by way of right heart catheterisation and a search for causative factors is essential in order to differentiate between pre- and post-capillary pulmonary hypertension.*
- *Chronic thromboembolic pulmonary hypertension is secondary to recurrent, often unrecognized pulmonary emboli and is probably under-diagnosed. Here the therapeutic arsenal consists not only of thromboendarterectomy but also of newly available specific drugs.*
- *Investigations and treatment for patients with pulmonary hypertension should be in the hands of multidisciplinary PH centres in close cooperation with the patients' physicians.*

Hintergrund

Die Lungenstrombahn ist charakterisiert durch hohen Fluss und geringen Widerstand. Dank Rekrutierung von pulmonalen Kapillaren und Vasodilatation bleibt der pulmonalarterielle Druck auch bei Zunahme des Herzminutenvolumens bis zu einem gewissen Grad im Normbereich. Vorgänge, die zu einer Druckerhöhung im Lungenkreislauf führen, sind in Tabelle 1 dargestellt. Unabhängig von der Ursache führt die chronische Druckerhöhung im Lungenkreislauf zu einer Hypertrophie des rechten Ventrikels. Der folgende Verlust der Kontraktilität wird initial über Dilatation und somit durch Erhöhung der Vorlast zur Erhaltung des Schlagvolumens kompensiert. Die Erhöhung des Füllungsdrucks und das abnehmende Herzminutenvolumen führen zu einer klinisch fassbaren Rechtsherzinsuffizienz. Die klinische Klassifikation der PH wurde 2003 anlässlich des «Third World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension» revidiert (Tab. 2) [1]. Die Einteilung erfolgte nach der vermuteten primären pathophysiologischen Ursache für die Erhöhung des pulmonalen Widerstands. In der Praxis am häufigsten angetroffen werden wohl Patienten mit einer PH im Rahmen von Linksherzerkrankungen (Gruppe 2) oder einer Lungenerkrankung bzw. einer chronischen Hypoxämie (Gruppe 3). Gruppe 2 ist charakterisiert durch eine Erhöhung des linksatrialen Drucks. Die Erhöhung des pulmonalen Widerstandes bei Gruppe 3 ist in erster Linie auf die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion, bedingt durch die alveoläre Hypoxie, zurückzuführen, wobei diese im Verlauf zu einem Remodeling der Pulmonalgefässe führen kann. Pulmonalarterielle Hypertonien (PAH, Gruppe 1) sind in der Gesamtbevölkerung selten. Pathophysiologisch sind diese Erkrankungen durch ein Remodeling der Pulmonalgefässe charakterisiert. Dieses führt durch Muscularisierung von distalen, präkapillären Ästen der Pulmonalarterien, durch Proliferation und Hypertrophie der glatten Muskelzellen in den Arteriolen, durch die Proliferation von Fibroblasten in der Adventitia sowie die Bildung einer verdickten Neointima und von plexiformen Läsionen zu einer Verengung oder Obstruktion der pulmonalen Strombahn. Eine chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH, Gruppe 4)

Tabelle 1. Mechanismen einer Druckerhöhung im Lungenkreislauf.

Ohmsches Gesetz	
$U = R \times I \rightarrow PAP_{\text{mean}} = PVR \times HMV + LAP$	
$U = \text{Spannung} \approx (PAP_{\text{mean}} - LAP) \quad R = \text{Widerstand} \approx PVR \quad I = \text{Fluss} \approx HMV$	
Erhöhung des PAP_{mean} durch	
Zunahme des PVR	pulmonal-arterielle Hypertonie, Lungenparenchymerkrankung, Thromboembolie
Zunahme des HMV	Shunts, hyperzirkulatorische Zustände
Zunahme des LAP	Linksherzerkrankungen
Definition Pulmonale Hypertonie	
PAP_{mean} in Ruhe	>25 mm Hg
PAP_{mean} bei Belastung	>30 mm Hg
PAP_{mean} = mittlerer pulmonalarterieller Druck	LAP = linksatrialer Druck
PVR = pulmonal-vaskulärer Widerstand	HMV = Herzminutenvolumen

Tabelle 2. Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonien nach [1] und relative Häufigkeit in der Bevölkerung [+ bis +++].

1. Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) [+]
Idiopathisch
Familiär
Assoziiert mit
– Bindegewebserkrankungen
– kongenitalen Shunts
– portaler Hypertonie
– HIV-Infektion
– Medikamenten und Toxinen
– anderen (Schilddrüsenerkrankungen, Hämoglobinopathien, Splenektomie usw.)
Assoziiert mit venöser/kapillärer Beteiligung
– pulmonale veno-okklusive Erkrankung
– pulmonal-kapilläre Hämangiomatose
– persistierende PH des Neugeborenen
2. Pulmonale Hypertonie mit Linksherzerkrankungen [+++]
Atriale oder ventrikuläre Erkrankungen
Klappenerkrankungen
3. Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Lungenerkrankungen/Hypoxämie [++]
COPD
Interstitielle Lungenerkrankungen
Schlafassoziierte Atemstörungen
Alveoläre Hypoventilation
Höhenassoziiert
Entwicklungsbedingte Veränderungen
4. Pulmonale Hypertonie assoziiert mit chronisch thrombotischen/embolischen Erkrankungen (CTEPH) [+]
Thromboembolische Verlegung der proximalen Pulmonalarterien
Thromboembolische Verlegung der distalen Pulmonalarterien
Nichtthrombotische Lungenembolien (Tumor, Parasiten, Fremdkörper)
5. Verschiedene Erkrankungen
Sarkoidose, Histiozytose, Lymphangioliomyomatose, Kompression der Pulmonalgefässe

entwickelt sich bei 1–4% der Patienten mit akuten Lungenembolien. Etwa 60% der Patienten mit CTEPH haben jedoch eine blande Vorgeschichte bezüglich Lungenembolien. Pathophysiologisch führen die unvollständige Revaskularisation des Gefässbettes und möglicherweise auch eine In-situ-Thrombosierung zu einer Verminderung des Gefässbettdurchmessers. Die Druck- und Volumenbelastung der noch perfundierten Gefässe kann in diesen einen Prozess auslösen, der ähnlich wie bei der PAH schlussendlich zu einer Arteriopathie und zu weiterem Druckanstieg in der Lunge führt. Die Gruppe 5 umfasst extrem seltene Krankheiten, die in noch selteneren Fällen durch verschiedene Mechanismen zu einer PH führen können.


Die Häufigkeit der pulmonalen Hypertonie (PH) in der Schweiz kann anhand der Registerdaten der Schweizerischen Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie (SGPH) geschätzt werden. In den Jahren 1999–2004 wurden insgesamt 250 Patienten mit PH erfasst, wobei Patienten mit Linksherzproblematik als Ursache für eine PH ausgeschlossen sind. Dies entspricht einer Prävalenz für PH von 25 pro Million erwachsener Einwohner. Da in den Registern kaum alle betroffenen Patienten erfasst werden, dürfte es sich bei diesen Zahlen um eine konservative Schätzung handeln.

Diagnostik

Der erste Schritt zur Diagnose einer PH ist, daran zu denken. Die klinische Präsentation von betroffenen Patienten ist zu Beginn meist unspektakulär. Häufigste Initialsymptome sind Atemnot bei Anstrengung, verstärkte Müdigkeit und Anstrengungsintoleranz. Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung können Palpitationen, Thoraxschmerzen und periphere Ödeme hinzukommen. Zeichen der Rechtsherzbelastung im EKG (P-pulmonale, partieller oder kompletter Rechtsschenkelblock, Steil- oder Rechtstyp) oder eine rechtsbetonte Kardiomegalie und verbreiterte Pulmonalarterien im Thoraxröntgenbild können Hinweise auf eine PH sein. Die transthorakale Echokardiographie ist die wichtigste Screeninguntersuchung bei Verdacht auf PH. Die Morphologie und Funktion des rechten Ventrikels kann beurteilt und der systolische pulmonalarterielle Druck (PAPsys) bestimmt werden (Norm <40 mm Hg, bei stark adipösen oder älteren Patienten eher höher). Die Echokardiographie kann auch Hinweise auf eine mögliche Ätiologie der PH wie Mitralklappenerkrankungen, intrakardiale Shunts oder Linksherzinsuffizienz geben. Das Vorliegen einer PH muss mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung bewiesen werden, da die Echokardiographie falsch hohe (seltener falsch tiefe) pulmonalarterielle Druckwerte ergeben kann. Die Rechtsherzkatheteruntersuchung erlaubt die

Tabelle 3. Abklärungen bei pulmonaler Hypertonie.

Untersuchung	Fragestellung
Anamnese	Appetitzügler, Kokain, Amphetamine, Chemotherapeutika Familiäres Auftreten Bindegewebserkrankungen, Lebererkrankungen HIV-Infektion, Thrombosen/Lungenembolien
Status	Akzentuierter 2. Herzton, periphere Ödeme
EKG	P-pulmonale; partieller oder kompletter Rechtsschenkelblock; Steil- oder Rechtstyp; kann normal sein
Thoraxröntgenbild	Rechtsbetonte Kardiomegalie; verbreiterte Pulmonalarterien; Hinweise auf obstruktive oder restriktive Pneumopathie; kann normal sein
Echokardiographie	Morphologie und Funktion des rechten Ventrikels; Messung des systolischen pulmonalarteriellen Drucks; Linksherzerkrankungen, Intrakardiale Shunts als Ursache der PH
Lungenfunktionsprüfung	Obstruktive oder restriktive Ventilationsstörung Einschränkung der Diffusionskapazität
Arterielle Blutgasanalyse (ABGA)	Hypoxämie; Indikation für Heimsauerstofftherapie; Alveoläre Hypoventilation
Rechtsherzkatheter	Vorhandensein und Schweregrad der PH; Linkskardiale Komponente; Vasoreaktivitätstest: Responder oder Non-responder
Ventilations/Perfusions-Szintigraphie	Hinweise für chronische Thromboembolie
CT Thorax mit Kontrastmittel und HRCT	Zentrale, segmentale oder subsegmentale Lungenembolien Emphysem, Fibrose
Labor	ANA (Scl 70, RNP, Anti-Zentromer-AK) HIV-Test, Leberwerte Schilddrüsenfunktion
Abdomenultraschall	Portale Hypertonie
Respiratorische Polygraphie	Schlafassoziierte Atemstörung; nächtlicher Sauerstoffbedarf
6-Minuten-Gehtest	Ausmass der Leistungslimitierung; Sauerstoffbedarf bei Belastung

direkte Messung des pulmonalarteriellen Drucks und des Herzminutenvolumens, und somit die Berechnung des pulmonalvaskulären Widerstands. Eine postkapilläre Ursache (Linksherzproblematik) der PH kann ebenfalls ausgeschlossen werden, und ein Vasoreaktivitätstest gibt Hinweise auf ein mögliches Ansprechen auf Kalziumantagonisten. Ist die PH bestätigt, so muss nach möglichen Ursachen gesucht werden (Tab. 3 )

Behandlung der PH

Bis vor einigen Jahren waren die therapeutischen Optionen bei PH sehr limitiert. Nebst allgemeinen Massnahmen wie der Vermeidung von kreislaufbelastenden Situationen und Aufenthalten in Höhen über 2000 m ü.M., einer Basisbehandlung mittels Sauerstoff, Diuretika und oraler Antikoagulation und der Behandlung der Grundkrankheit, insbesondere bei COPD- und Herzinsuffizienzpatienten, standen in speziellen Fällen noch Kalziumantagonisten zur Verfügung. **Basistherapie:** Eine *orale Antikoagulation* mit Ziel-INR 2,0–3,0 ist bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie, mit CTEPH oder mit ei-

nem erhöhten Risiko für ein thromboembolisches Geschehen (Vorhofflimmern) indiziert. Ziel ist, eine weitere Verschlechterung der pulmonalen Hämodynamik durch In-situ-Thrombosierung des verengten Gefässbetts oder Lungenembolien zu verhindern. Die Datenlage hierzu ist allerdings spärlich. Für Patienten mit einer PH im Rahmen einer Lungenerkrankung oder einer anderen seltenen Erkrankung gibt es keine Studien zu diesem Thema, und Daten zu Thrombozytenaggregationshemmung als Alternative zur oralen Antikoagulation fehlen ebenso. Bei Flüssigkeitsretention kommen *Diuretika* zum Einsatz. Die Dosierung muss an die Klinik und die Symptomatik angepasst werden, und der Elektrolythaushalt sowie die Nierenfunktion sind zu überwachen. Übermässige Diuretikatherapie führt durch Senkung des rechtsventrikulären Preloads zu einer Verschlechterung der Herzfunktion und sollte vermieden werden. In Analogie zu Patienten mit einer PH aufgrund einer Lungenerkrankung wird auch bei anderen Ätiologien eine *Heimsauerstofftherapie* bei PaO₂-Werten <60 mm Hg empfohlen, wobei es dazu keine Langzeitdaten gibt. Die Therapie sollte so erfolgen, dass die Sauerstoffsättigung in Ruhe, bei Belastung und im Schlaf >90% ist.

Behandlung der Grundkrankheit: Bei Patienten mit einer HIV-Infektion wird vermutet, dass die Behandlung mit einer antiretroviralen Therapie (HAART) den pulmonalvaskulären Widerstand günstig beeinflussen kann. Allerdings ist die HAART als alleinige Therapie für eine PH im Zusammenhang mit einer HIV-Infektion ungenügend. Bei PH aufgrund einer Linksherzinsuffizienz steht die konventionelle Behandlung der Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmern und Diuretika noch im Vordergrund. Die Therapie der Grunderkrankung ist bei COPD-Patienten ebenfalls sehr wichtig. Je tiefer das FEV₁ ist, umso häufiger liegt eine zusätzliche PH vor (40% bei FEV₁ <1000 ml, 70% bei FEV₁ <600 ml). Diese ist bei COPD-Patienten meist nur wenig ausgeprägt, mit einem mittleren pulmonalarteriellen Druck zwischen 20 und 35 mm Hg. Nur etwa 5% der COPD-Patienten haben eine schwere PH. Doch schon die Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks auf >20 mm Hg beeinflusst die Prognose dieser Patienten negativ. Um den Abfall des FEV₁ zu verlangsamen, muss zwingend ein Rauchstopp erfolgen. Die Reduktion der Überblähung mittels inhalativer Betastimulatoren oder Anticholinergika dürfte auf die kardiale Funktion eine günstige Auswirkung haben. Exazerbationen, welche oft mit einem deutlichen Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks einhergehen, müssen mit Bronchodilatoren, Antibiotika und Steroiden behandelt werden. Patienten mit COPD und Zeichen der Rechtsherzbelastung bzw. Polyzythämie qualifizieren bei einem PaO₂ <60 mm Hg für eine Heimsauerstofftherapie. Bei Patienten mit Leberzirrhose/portaler Hypertonie ist die

Lebertransplantation oft die einzige therapeutische Option. Eine portopulmonale Hypertonie, wie sie bei 3–4% der Lebertransplantationskandidaten vorkommt, ist ein erheblicher Risikofaktor für den postoperativen Verlauf. Bei Vorliegen einer unbehandelten mittelschweren bis schweren PH ist eine Lebertransplantation kontraindiziert. Kann der mittlere pulmonalarterielle Druck mittels spezifischer Therapie auf Werte um 35 mm Hg gesenkt werden, ist eine Lebertransplantation möglich und führt in den meisten Fällen zu einer Normalisierung der Hämodynamik.

Die spezifische Behandlung der PH mit *Kalziumantagonisten* kostet knapp 2000 Franken pro Jahr in Maximaldosierung. Sie ist indiziert bei Patienten mit idiopathischer pulmonalarterieller Hypertonie (IPAH) und einem positiven Vasoreaktivitätstest (Responder) [2]. Dies sind etwa 10–20% der IPAH-Patienten. Die benötigten hohen Dosierungen der Kalziumantagonisten – bis zu einer Tagesdosis von 240 mg Nifedipin – werden nicht von allen Patienten toleriert, und sind mit Nebenwirkungen wie Beinödemen oder Hypotonie behaftet. Eine Therapie mit Kalziumantagonisten bei anderen Formen der PH und bei Non-Respondern im Vasoreaktivitätstest ist nicht empfohlen.

Neuere medikamentöse Therapien

Mitte der 1990er Jahre wurden die ersten grösseren Studien publiziert, die die spezifische Therapie gewisser Formen der PH mit *Prostacyclin* bzw. *Prostacyclinanaloga* untersuchten. Prostacyclin wird im Gefässendothel produziert und hat vasodilatatorische sowie antiproliferative Effekte und hemmt die Plättchenaggregation. Die heute in der Schweiz am häufigsten angewendete Substanz ist das Iloprost, welches inhaliert werden kann [3]. Intravenöse (Epoprostenol) und subkutane (Treprostinil) Anwendungsformen kommen nur in seltenen Fällen zum Einsatz, vor allem dann, wenn trotz maximal ausgebauter anderweitiger medikamentöser Therapie eine Verschlechterung stattfindet. Inhaliertes Iloprost verbessert die 6-Minuten-Gehstrecke, die NYHA-Klasse und die Lebensqualität von Patienten mit PAH und CTEPH. Die Therapie erfolgt mittels speziellem Ultraschallvernebler mit sechs bis neun Inhalationen pro Tag und kostet 58 000 bis 116 000 Franken pro Jahr. Wegen der Applikationsform und den nun erhältlichen Alternativen werden Prostacycline zunehmend als Zweitlinientherapie eingesetzt.

Die ersten randomisierten plazebokontrollierten Studien mit dem *Endothelinrezeptorblocker* Bosentan sind 2001/2002 erschienen [4]. Das Molekül Endothelin-1 wird in erster Linie von Endothelzellen produziert und wirkt via Endothelinrezeptoren A und B auf die glatten Muskelzellen der Gefässe. Die Wirkung ist vasokonstrik-

tiv und proliferativ, und man nimmt an, dass Endothelin-1 in der Pathophysiologie verschiedener Formen der PH eine grosse Rolle spielt. Seit den ersten grösseren klinischen Versuchen mit Bosentan, welche eine Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke, der NYHA-Klasse und der Hämodynamik nach 12 bzw. 16 Wochen zeigte, wird diese Substanz regelmässig zur Behandlung von PH-Patienten eingesetzt (Therapiekosten 60 000 Franken pro Jahr, Stand 1/08). Die Zulassung ist aktuell noch auf Patienten der NYHA-Klassen III und IV mit pulmonalarterieller Hypertonie beschränkt. Neuere Studien mit Bosentan zeigen einerseits einen längerfristigen Benefit (6–12 Monate) bezüglich Gehstrecke und NYHA-Klasse, andererseits konnte die Wirksamkeit auch bei anderen Formen der PH gezeigt werden. So ist die Behandlung der CTEPH mit Bosentan eine Alternative zur pulmonalen Thrombendarterektomie, insbesondere wenn eine solche aufgrund der Lage der Thromben nicht möglich ist, mit zu hohem Risiko behaftet ist oder vom Patienten abgelehnt wird [5]. Aufgrund der guten Datenlage übernehmen die meisten Krankenkassen die Kosten dieser Therapie. Die Daten zu Bosentan bei PH im Rahmen von Linksherzinsuffizienzen zeigen widersprüchliche Resultate, so dass hier noch weitere Studien abgewartet werden müssen.

Sildenafil, ein selektiver *Phosphodiesterase-5-Inhibitor*, stellt eine ebenfalls in Tablettenform verfügbare Alternative zu Bosentan in der Behandlung der PH dar. Phosphodiesterase-5-Inhibitoren verhindern den Abbau von cGMP, was die Wirkung von endogenem NO, einem potenten Vasodilatator, verlängert. In drei randomisierten kontrollierten Studien, welche zwischen 2004 und 2006 erschienen sind, konnte die Wirksamkeit von Sildenafil bei Patienten mit idiopathischer PAH, PAH im Rahmen von Bindegewebskrankungen und im Rahmen kongenitaler Herzerkrankungen auf die 6-Minuten-Gehstrecke, die Hämodynamik und die NYHA-Klasse gezeigt werden [6]. Seit 2007 ist Sildenafil (Revatio®) für obengenannte Indikationen mit Atemnot NYHA III kassenpflichtig (Kosten 12 000 bis 36 000 Franken pro Jahr je nach Dosierung).

Analog zu Bosentan gibt es inzwischen auch Studien bei Patienten mit CTEPH, die eine positive Wirkung von Sildenafil auf die Gehstrecke und den pulmonalvaskulären Widerstand zeigen [7]. Eine kürzlich erschienene Studie untersuchte die Wirkung von Sildenafil bei Patienten mit einer PH im Rahmen einer Linksherzinsuffizienz. Nach zwölf Wochen konnte eine Verbesserung der Hämodynamik, der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität gezeigt werden. Für einen routinemässigen Einsatz von Sildenafil in diesem Rahmen ist die Datenlage allerdings noch ungenügend.

Die Kombination obgenannter spezifischer Medikamente ist ebenfalls möglich und scheint aufgrund der verschiedenen Angriffspunkte der

Substanzen auch pathophysiologisch sinnvoll. Eine Studie, die den Einsatz dieser drei Medikamente bei PAH-Patienten nach einem fixen Algorithmus untersuchte, konnte 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten von 93%, 83% und 80% zeigen [8]. Verglichen mit historischen Kontrollgruppen stellt dies eine deutliche Verbesserung dar.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, der limitierten Indikationen sowie der hohen Kosten einer spezifischen Therapie sollte diese nur von auf PH spezialisierten Zentren initiiert werden. Dies gilt besonders auch für Kombinationstherapien der obgenannten Medikamente. Auf der Homepage der Schweizerischen Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie (www.sgph.ch) sind Adressen der entsprechenden Spezialisten erhältlich.

Chirurgische Therapien

Eine therapeutische Option bei CTEPH – neben der erwähnten medikamentösen Therapie – ist die pulmonale Thrombendarterektomie [9]. Der Eingriff ist möglich, wenn die organisierten Thromben in den proximalen Pulmonalarterien, den Lobärarterien und proximalen Anteilen der Segmentarterien sind, und keine ausgeprägten Gefässobliterationen weiter peripher bestehen. Der pulmonalvaskuläre Widerstand sollte nur mässig bis mittelschwer erhöht sein, und es sollten keine relevanten Komorbiditäten vorliegen. Die Mortalität dieses Eingriffs beträgt in Zentren mit grosser Erfahrung knapp 7%. In der Schweiz wurde dieser Eingriff bisher an den Universitätskliniken Zürich, Basel, Lausanne und Genf mehrfach erfolgreich durchgeführt, zum Teil in Zusammenarbeit mit Prof. E. Mayer von der Johannes Gutenberg Universitätsklinik in Mainz. Die Lungentransplantation ist bei Patienten mit PAH und persistierender Dyspnoe NYHA III oder IV trotz maximaler medikamentöser Therapie eine Option. Die Alterslimite ist je nach Zentrum bei 60 bzw. 65 Jahren; Kontraindikationen sind eine relevante Niereninsuffizienz, eine HIV-Erkrankung, ein Malignom in den letzten zwei Jahren, HBsAG-Positivität und eine histologisch bewiesene aktive Hepatitis C.

Ausblick

Diagnostik/Screening: Schon jetzt gibt es die Empfehlung, gewisse Risikopopulationen regelmässig auf das Vorhandensein für eine PAH zu

untersuchen. Bei Patienten mit Sklerodermie wird eine jährliche Echokardiographie empfohlen. Vor einer Lebertransplantation oder bei einer HIV-Infektion und Dyspnoesymptomatik sollte ebenfalls eine Echokardiographie erfolgen. Bei familiären Formen der PAH empfiehlt sich eine genetische Abklärung und Beratung an einem spezialisierten Zentrum. Es gibt Zentren, die bei Angehörigen von PAH-Patienten oder bei Patienten mit Sklerodermie eine anstrengungsinduzierte PH mittels Stressechokardiographie suchen. Es ist allerdings nicht klar, ob damit Patienten identifiziert werden können, die im Laufe der Zeit eine PH in Ruhe entwickeln, oder ob es sich um eine physiologische Normvariante handelt. Bei Hochleistungssportlern lässt sich zum Beispiel regelmässig eine anstrengungsinduzierte PH nachweisen. Sollte es sich herausstellen, dass die anstrengungsinduzierte PH eine Vorstufe der PH in Ruhe ist, so wäre eine weitere interessante Frage, ob sich eine solche durch frühzeitige Behandlung mit Kalziumantagonisten oder anderen spezifischen Medikamenten verhindern liesse.

Therapien: Es existiert eine grosse Zahl von Fallbeschreibungen oder Pilotstudien, die verschiedene Substanzen und ihre Wirksamkeit bei PAH in vivo oder in vitro untersuchen. Dazu gehören Simvastatin, welches antiproliferativ und anti-thrombotisch wirksam sein soll, SSRIs, Tyrosin-Kinase-Inhibitoren und viele andere. Eine sehr gute Übersicht über potentielle neue Therapeutika findet sich auf der Homepage der Schweizerischen Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie (www.sgph.ch). Eine interessante nichtmedikamentöse Therapieoption ist die Rehabilitation von PH-Patienten. Eine Studie konnte zeigen, dass eine stationäre Rehabilitation dieser Patienten bezüglich 6-Minuten-Gehstrecke und Lebensqualität eine den medikamentösen Therapien vergleichbare Wirkung zeigt [10]. Ob dieser Effekt langfristig anhält, ob eine tatsächliche hämodynamische Verbesserung stattfindet, oder ob «nur» einer Dekonditionierung entgegengewirkt wird, ist noch offen.

Management: Die PH ist eine seltene Erkrankung, und die therapeutischen Möglichkeiten werden immer komplexer. Gerade Kombinationstherapien oder Therapien mit kontinuierlich intravenöser oder subkutaner Applikation erfordern grosse Erfahrung. Die Behandlung solcher Patienten durch Spezialisten in akkreditierten PH-Zentren in enger Zusammenarbeit mit den Hausärzten wird künftig für die Erhaltung einer hohen Behandlungsqualität unumgänglich sein.

Literatur

- 1 Simmoneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Card.* 2004;43:5S–12S.
- 2 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.
- 3 Olschewski H, Simmoneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ et al. Inhaled Iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347:322–9.
- 4 Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346:896–903.
- 5 Hoeper MM, Kramm T, Wikens H. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2005;128:2363–7.
- 6 Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005;353:2148–57.
- 7 Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, El Feghali E, Schmehl T, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007;30:922–37.
- 8 Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welter T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2005;26:858–63.
- 9 Hoeper MM, Mayer E, Simmoneau G, Rubin LJ. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Review. *Circulation.* 2006;113:2011–20.
- 10 Derliz M, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, et al. Exercise and Respiratory Training Improve Exercise Capacity and Quality of Life in Patients with Severe Chronic Pulmonary Hypertension. *Circulation.* 2006;114:1482–9.

Korrespondenz:

Dr. med. Claudia Tüller

Klinik und Poliklinik

für Pneumologie

Inselspital

CH-3010 Bern

claudia.tueller@insel.ch