

H. Olschewski F. Reichenberger
M. M. Hooper A. Schmeisser
M. M. Borst D. Schranz
R. Ewert I. Schulze-Neick
E. Grünig H. Wilkens
F.-X. Kleber J. Winkler
B. Kopp H. Worth
C. Opitz

Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie

Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
Bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie
G. Ertl, D. Andresen, M. Böhm, M. Borggrefe, J. Brachmann,
F. de Haan, A. Osterspey, S. Silber, H. J. Trappe, außerdem
G. Arnold, H. M. Hoffmeister, E. Fleck

Erarbeitet von der Arbeitsgemeinschaft Pulmonale Hypertonie, federführend Horst Olschewski, in Zusammenarbeit mit

- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (H.O., M.H., R.E., F.R., H.W., J.W., H.W.)
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (M.B., E.G., F.K., C.O., A.S.)
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie e.V. (D.S., I.S.)
- PH e.V., Selbsthilfe- und Förderverein (B.K.)

Diese Leitlinie ist eine Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Kardiologie (DGPK), die den gegenwärtigen Erkenntnisstand wiedergibt und Ärzten und ihren Patienten die Entscheidungsfindung erleichtern soll. Eine Leitlinie ersetzt nicht die ärztliche Evaluation des individuellen Patienten und die Anpassung der Diagnostik und Therapie an dessen spezifische Situation.

Die Entwicklung Evidenz-basierter Leitlinien ist durch eine systematische Aufarbeitung und Zusammenstellung der besten verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz gekennzeichnet. Die Herleitung des in der Leitlinie vorgeschlagenen Vorgehens ergibt sich allein aus der wissenschaftlichen Evidenz von Studien, wobei randomisierte, kontrollierte Studien bevorzugt werden. Der Zusammenhang zwischen der jeweiligen Empfehlung und der zugehörigen Evidenz-Stufe ist gekennzeichnet.

■ Empfehlungsgrade

- I Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist.
- II Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme
 - IIa Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme
 - IIb Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt
- III Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht möglich oder nicht heilsam und im Einzelfall schädlich ist.

Online publiziert: 7. Mai 2007

Horst Olschewski, MD (✉)
Professor of Medicine
Dept. of Pulmonology
University Clinic of Internal Medicine
Medical University Graz
Auenbruggerplatz 20
8036 Graz, Austria

Evidenzgrade

- A Daten aus mehreren ausreichend großen, randomisierten Studien oder Metaanalysen
- B Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen nicht randomisierten Studien
- C Konsensus-Meinung von Experten basierend auf Studien und klinischer Erfahrung

Vorbemerkungen/Wozu diese Leitlinie?

Die schwere pulmonale Hypertonie ist eine seltene Erkrankung („orphan disease“). Sie schränkt die körperliche Belastbarkeit und die Lebenserwartung erheblich ein und ist zurzeit noch nicht kausal zu behandeln. Die Kenntnisse zur Genetik, Pathogenese, Pathophysiologie und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie haben entscheidend zugenommen. Das dokumentiert sich unter anderem in den beiden Weltkonferenzen für pulmonale Hypertonie (Evian 1998 und Venedig 2003). Wirksame Medikamente wurden gezielt entwickelt, ihr Stellenwert bei den verschiedenen Formen der Erkrankung ist jedoch unterschiedlich gut evaluiert.

Leichtere Formen der pulmonalen Hypertonie sind deutlich häufiger. Sie betreffen in erster Linie Patienten mit chronischen Erkrankungen der Lungen und/oder des linken Herzens. Es handelt sich in beiden Fällen nicht um eine PAH und die primäre Therapie besteht obligatorisch in der optimierten Behandlung der entsprechenden Grunderkrankung und ggf. einer Hypoxämie. Es gibt keinerlei Beleg dafür, dass bei diesen Krankheiten die gezielten Medikamente für die PAH wirksam sind. Sie können sogar deutliche negative Effekte haben. Insgesamt muss vor ihrem Einsatz außerhalb der zugelassenen Indikation gewarnt werden. Darauf wird in dieser Leitlinie mehrfach hingewiesen.

Zuverlässige und unabhängige Informationen zur Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie sind aus folgenden Gründen besonders wichtig:

1. Die Diagnostik ist komplex und erfordert vielfach eine interdisziplinäre Zusammenarbeit.
2. Die Therapie bezieht nicht nur medikamentöse, sondern auch interventionelle und chirurgische Verfahren ein.
3. Die gezielten Therapieverfahren sind kostspielig und relativ risikoreich. Die korrekte Indikationsstellung entscheidet oftmals über den Therapieerfolg. Dabei spielen die Zuordnung der Erkrankung zu gewissen Indikationsgruppen und der Schweregrad der Erkrankung eine große Rolle.

Zur Diagnostik und Therapie der Erkrankung besteht Informationsbedarf bei Fachärzten für Pneumologie, Kardiologie, Kinderkardiologie, bei Internisten, Kinderärzten und Allgemeinärzten. Darüber hinaus besteht Informations- und Orientierungsbedarf bei den Kostenträgern und ihren medizinischen Beratern, die meist keine eigene Erfahrung mit den gezielten Therapieverfahren haben.

Die vorliegende Leitlinie wurde in Kooperation von Experten für pulmonale Hypertonie aus den Fächern Kardiologie, Kinderkardiologie und Pneumologie verfasst, wobei Patientenvertreter und die Mitglieder spezieller Arbeitsgruppen der genannten Fachgesellschaften einbezogen wurden. Die Bewertung von Evidenzniveaus orientiert sich an den internationalen Vorgaben.

Die auch für die Zukunft erwartete dynamische Entwicklung wird eine regelmäßige Aktualisierung dieser Leitlinie erforderlich machen. Dies sollte spätestens alle fünf Jahre erfolgen.

Definitionen und Nomenklatur

Pulmonale Hypertonie

Eine pulmonale Hypertonie liegt nach der ESC-Definition vor, wenn in Ruhe ein pulmonaler Mitteldruck von 25 mmHg oder bei Belastung von 30 mmHg überschritten wird [15]. Diese Werte gehen zurück auf eine WHO-Definition aus dem Jahre 1975. Die systematisch erfassten Normwerte, die überwiegend in deutschsprachigen Journals publiziert wurden, bleiben dabei unberücksichtigt. Tatsächlich wird bei gesunden Personen in Ruhe ein pulmonaler Mitteldruck von 20 mmHg und bei Belastung (60 Watt) von 30 mmHg nur in seltenen Fällen überschritten [21]. Der pulmonale Mitteldruck steigt mit dem Alter und mit dem Body-Mass-Index leicht an, überschreitet aber nicht die genannten Werte. Der in der deutschsprachigen Literatur gebräuchliche Begriff der „latenten pulmonalen Hypertonie“ beschreibt einen in Ruhe normalen Druck, der bei körperlicher Belastung überschießend ansteigt.

Der pulmonale Druck hat für Patienten mit Lungenerkrankheiten und Linksherzerkrankungen eine große prognostische Bedeutung. Für die Prognose bei PAH ist allerdings die Einschränkung der Kreislaufreserve entscheidend, die aus der Höhe des pulmonalen Perfusionswiderstandes und der rechtsventrikulären Adaptation resultiert.

■ Cor pulmonale

Das Cor pulmonale ist definiert als eine Vergrößerung des rechten Ventrikels, die sich sekundär bei Erkrankungen von Lungen oder Thorax sowie von Störungen der pulmonalen Ventilation oder Zirkulation entwickelt. Primäre Linksherzerkrankungen und Herzvitien sind aus dieser Definition ausgeschlossen. Der Bezug auf die Vergrößerung des rechten Ventrikels geht zurück auf eine WHO-Definition aus dem Jahre 1961.

■ Eisenmenger-Syndrom

Unter einem Eisenmenger-Syndrom versteht man ein angeborenes Vitium mit Links-Rechts-Shunt, bei dem in Folge einer massiven Steigerung des pulmonal-vaskulären Widerstands eine Shuntumkehr in einen überwiegenden Rechts-Links-Shunt eingetreten ist. Ein Eisenmenger-Syndrom kann in jeder Altersgruppe auftreten.

■ Rechtsherzinsuffizienz

Es gibt keine allgemeingültige Definition aus der Literatur. Hier wird der Begriff der manifesten Rechtsherzinsuffizienz verstanden als ein Zustand mit einem erhöhten rechtsventrikulären Füllungsdruck ($RAP > 9 \text{ mmHg}$) in Ruhe und/oder einem erniedrigten Herzzeitvolumen ($CI < 2,5 \text{ l/min/m}^2$) in Folge einer eingeschränkten rechtsventrikulären Funktion. Ein verminderter rechtsventrikulärer Füllungsdruck (Volumenmangel) ist allerdings auszuschließen. Bei einer latenten Rechtsherzinsuffizienz sind die Funktionsparameter unter Ruhebedingungen normal, aber unter Belastung steigt das Herzzeitvolumen nicht adäquat an und/oder der Füllungsdruck ist erhöht.

■ Rechtsherzdekompensation

Auch hierfür gibt es keine allgemeingültige Definition aus der Literatur. Hier wird der Begriff der Rechtsherzdekompensation verstanden als ein Zustand mit manifestem rechtsventrikulären Vorwärts- oder Rückwärtsversagen. Dabei ist häufig der Herzindex $< 1,5 \text{ l/min/m}^2$, der rechtsatriale Druck $> 18 \text{ mmHg}$ und die gemischt venöse O_2 -Sättigung $< 50\%$. Das letztgenannte Zeichen ist nur bei einer systemisch arteriellen O_2 -Sättigung $> 90\%$ sicher verwertbar.

■ Diagnostische Klassifikation

Die Evian-Klassifikation aus dem Jahr 1998 stellt die Grundlage für die Venedig-Klassifikation von 2003 dar (Tab. 1). Während seit der WHO-Konferenz 1973 die Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer pulmonaler Hypertonie üblich war, werden nunmehr fünf Krankheitsgruppen unterschieden. Die Gruppe „pulmonal arterielle Hypertonie“ (PAH) wird der „pulmonalen Hypertonie bei Linksherzerkrankungen“, den „Erkrankungen der Lungen/Hypoxie“ und der „chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie“ gegenübergestellt. In einer fünften Gruppe werden seltene Krankheiten mit direktem Befall der Lungengefäße subsumiert. In der Venedig-Konferenz wurden folgende Änderungen gegenüber der Evian-Klassifikation beschlossen: Die primäre pulmonale Hypertonie (PPH) wurde in „idiopathische bzw. familiäre PAH“ umbenannt, die pulmonal veno-okklusive Erkrankung und die pul-

Tab. 1 Revidierte Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Venedig 2003)

1 Pulmonal arterielle Hypertonie

- 1.1 Idiopathisch (IPAH)
- 1.2 Familiär (FPAH)
- 1.3 Assoziiert mit (APAH)
 - 1.3.1 Kollagenosen
 - 1.3.2 Kongenitalen systemisch-pulmonalen Shuntvitien
 - 1.3.3 Portale Hypertension
 - 1.3.4 HIV-Infektion
 - 1.3.5 Drogen/Medikamente
 - 1.3.6 Andere (Schilddrüsenerkrankungen, Glykogenspeicherkrankheiten, M. Gaucher, hereditäre Teleangiektasie, Hämoglobopathien, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie)
- 1.4 Assoziiert mit signifikanter venöser/kapillärer Beteiligung
 - 1.4.1 Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD)
 - 1.4.2 Pulmonal kapilläre Hämangiomatose
- 1.5 Persistierende pulmonale Hypertonie der Neugeborenen

2 Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung

- 2.1 Linksatriale oder linksventrikuläre Erkrankungen
- 2.2 Linksseitige Klappenerkrankungen

3 Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Hypoxie

- 3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- 3.2 Interstitielle Lungenerkrankung
- 3.3 Schlafapnoesyndrom
- 3.4 Erkrankungen mit alveolärer Hypoventilation
- 3.5 Höhenbewohner
- 3.6 Pulmonale Entwicklungsstörungen

4 Pulmonale Hypertonie aufgrund chronischer thrombotischer und/oder embolischer Erkrankungen

- 4.1 Thromboembolie der proximalen Lungenarterien
- 4.2 Obstruktion der distalen Lungenarterien
- 4.3 Lungenembolie (Tumor, Parasiten, Fremdkörper)

5 Sonstiges

- Sarkoidose, Histiozytose X, Lymphangioleiomyomatose, Gefäßkompression von außen (Lymphknoten, Tumor, fibrosierende Mediastinitis)

Nach [14]. Diese Einteilung wurde während der 3. PAH-Weltkonferenz beschlossen und ersetzt die Evian-Klassifikation aus dem Jahre 1998.

Tab. 2 Risikofaktoren für PAH

Medikamente und Toxine	
Aminorex und Fenfluramin/Dexfenfluramin	– gesichert
Toxisches Rapsöl	– gesichert
Amphetamine	– sehr wahrscheinlich
L-Tryptophan	– sehr wahrscheinlich
Cocain und „Crack“-Cocain	– möglich
Chemotherapie	– möglich (PVOD)
Orale Kontrazeptiva	– unwahrscheinlich*
Antidepressiva	– unwahrscheinlich
Rauchen	– unwahrscheinlich
Demographische und medizinische Faktoren	
Weibliches Geschlecht	– definitiv
HIV-Infektion	– definitiv
Portale Hypertension	– sehr wahrscheinlich
Kollagenosen	– sehr wahrscheinlich
Kongenitaler Links-Rechts-Shunt	– sehr wahrscheinlich
Schwangerschaft	– möglich
Systemisch-arterielle Hypertonie	– möglich
Schildrüsenerkrankungen	– möglich
PAH-Weltkonferenz, Venedig 2003, modifiziert nach [14].	

* zu Einschränkungen siehe Diagnostische Klassifikation

monal kapilläre Hämangiomatose in die PAH-Gruppe überführt, und einige hämatologische, endokrinologische und hereditäre Krankheiten wurden der PAH zugerechnet.

Risikofaktoren für die Entstehung einer PAH wurden in Tabelle 2 bewertet. Eine Bedeutung oraler Kontrazeptiva ist demnach unwahrscheinlich. Das gilt allerdings nur für Frauen im gebärfähigen Alter. Für postmenopausale Frauen mit genetischer Disposition für PAH könnten Hormonpräparate ein Manifestationsrisiko darstellen.

Schweregrad und Prognose

Seit der Evian-Konferenz gilt für die Beurteilung des funktionellen Schweregrades eine modifizierte NYHA-Klassifikation, die in der Venedig-Konferenz unverändert übernommen wurde [5] (Tab. 3). Diese ist aber bei Grund- bzw. Begleitkrankheiten schwierig anwendbar, wenn beispielsweise schwere rheumatische Beschwerden vorliegen, außerdem bei Kindern vor dem achten Lebensjahr und bei sehr alten oder gebrechlichen Patienten.

Bei guter rechtsventrikulärer Funktion und einem pulmonalen Mitteldruck bis 35 mmHg bzw. einem systolischen Druck bis 50 mmHg liegt in der Regel eine leichte pulmonale Hypertonie vor. Oberhalb dieser Werte ist die pulmonale Hypertonie mindestens mittelschwer. Eine schwere pulmonale Hypertonie liegt dann vor, wenn eine rechtsventrikuläre Insuffizienz besteht (zentraler Venendruck > 9 mmHg, in Ruhe reduziertes Herzzeitvolumen). Dies ist mit

Tab. 3 Funktioneller Schweregrad der pulmonalen Hypertonie

Klasse 1	Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
Klasse 2	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
Klasse 3	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
Klasse 4	Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit Unfähigkeit, irgendwelche körperlichen Belastungen ohne Beschwerden auszuführen. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt.

Nach Evian-Konferenz 1998, bestätigt durch Venedig-Konferenz 2003 [5]

einer schlechten Prognose assoziiert [45]. Auch andere hämodynamische Parameter sind von prognostischer Bedeutung. Die größte Relevanz haben eine erniedrigte zentral venöse Sauerstoffsättigung (<60%) bzw. eine arteriovenöse Sauerstoffdifferenz von mehr als 6,5 ml/100 ml [47] bei normaler Hämoglobinkonzentration. Bei einem zentral venösen Druck über 20 mmHg besteht die Gefahr eines rechtsventrikulären Versagens innerhalb weniger Wochen bis Monate [8].

Die rechtsventrikuläre Adaptation ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren bei pulmonaler Hypertonie. Je ausgeprägter sie ist, desto höher kann der pulmonale Druck werden und desto besser ist die Prognose. Das erklärt, warum die isolierte Be trachtung des pulmonalen Drucks allenfalls geringe prognostische und funktionelle Bedeutung hat [45].

Bei Kindern ohne posttrikuspidale Kommunikation erfolgt die hämodynamische Einteilung der Schweregrade nach dem Verhältnis aus pulmonal arteriellem und systemischem Mitteldruck. Ein Verhältnis <0,5 entspricht in der Regel einer leichten pulmonalen Hypertonie. Ein Verhältnis von 0,5 bis 1 entspricht einer mittelschweren und ein Verhältnis >1 einer schweren Form.

Zur Quantifizierung der körperlichen Leistungsfähigkeit und zur Prognoseabschätzung hat sich insbesondere der 6-Minuten-Gehtest bewährt (C, I). Eine Gehstrecke unter ca. 380 m unter Therapie spricht für eine deutlich eingeschränkte mittelfristige Prognose [45], ebenso wie eine Gehstrecke unter ca. 330 m vor Therapie [30]. Auch die maximale Sauerstoffaufnahmekapazität und der maximale systolische Blutdruck unter Belastung haben bei Patienten mit PAH prognostische Bedeutung (C, IIa) [47].

Unter den klinisch chemischen Parametern haben erhöhte Werte der natriuretischen Peptide (BNP, NT-proBNP, C, IIa), der Harnsäure (C, IIa) und des Troponin T (C, IIa) eine negative prognostische Bedeutung.

Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

Idiopathische und familiäre PAH (früher PPH)

Die idiopathische PAH (IPAH) ist dadurch definiert, dass alle anderen in Tabelle 1 genannten Auslöser bzw. Erkrankungen ausgeschlossen sind bzw. ein Zusammenhang damit unwahrscheinlich ist. Sind in einer Familie mindestens zwei Mitglieder betroffen, spricht man von einer familiären PAH (FPAH). IPAH und FPAH sind ansonsten nicht zu unterscheiden.

Die IPAH bzw. FPAH sind seltene Erkrankungen, die zusammen eine Inzidenz von 1–3 Fällen pro eine Million Einwohner und Jahr haben. Die Lebenserwartung beträgt ohne spezifische Therapie im Median knapp drei Jahre nach Diagnosestellung [8]. Frauen erkranken etwa doppelt so häufig wie Männer mit einer besonderen Häufung in den ersten Monaten nach einer Entbindung. Bisher wurden zwei Gendefekte beschrieben, die mit einer PAH assoziiert sind. Mutationen im Bone Morphogenetic Protein Rezeptor-2 (BMPR-2) auf Chromosom 2q33 [9] führen bei ca. 20% der Betroffenen zu einer PAH. Die Vererbung ist bei Erwachsenen autosomal dominant mit unvollständiger Penetranz. Eine Familienuntersuchung sollte daher auch bei einer scheinbar „sporadischen“ PAH erfolgen. Auch Defekte im ALK-1-Gen können, neben der hereditären Teleangiektasie (M. Osler-Rendu-Weber), eine pulmonale Hypertonie verursachen, welche klinisch einer IPAH bzw. FPAH ähnelt.

Idiopathische PAH im Kindesalter

Das Auftreten der Erkrankung im Kindesalter ist sehr selten. In Deutschland leben derzeit schätzungsweise 40 Kinder, bei denen eine IPAH diagnostiziert wurde. Die kindliche Form der Erkrankung scheint sich in genetischer Hinsicht von der adulten Form zu unterscheiden [20].

PAH assoziiert mit Links-Rechts-Shunt

Eine IPAH kann zufällig mit einem Links-Rechts-Shunt kombiniert sein, der Shunt kann aber auch der PAH zu Grunde liegen. Dies ist im Einzelfall nicht sicher unterscheidbar. Das war einer der Gründe, warum die WHO-Konferenz von Evian den Begriff der „sekundären“ pulmonalen Hypertonie verlassen und stattdessen von „assozierten“ Erkrankungen gesprochen hat. Kapitel 6 ist dieser Krankheitsgruppe gewidmet.

PAH assoziiert mit Kollagenosen

Das Auftreten einer PAH ist eine gefürchtete Komplikation der Kollagenosen, von der besonders Patienten mit Sklerodermie und Mischkollagenose (Inzidenz 10–20%), seltener mit systemischem Lupus erythematoses (Inzidenz 3–5%) betroffen sind. Während bei der diffus progressiven Sklerodermie mit Scl70-Autoantikörpern die pulmonale Hypertonie meist erst mit zunehmender Lungenfibrose auftritt, wird bei der limitierten Sklerodermie (früher CREST-Syndrom) mit Centromer-Autoantikörpern die pulmonale Hypertonie überwiegend ohne interstitielle Lungenbeteiligung beobachtet.

PAH assoziiert mit portaler Hypertonie

Fortgeschrittene Lebererkrankungen mit Indikation zur Lebertransplantation sind mit einem erheblichen Risiko für die Entstehung eines hepatopulmonalen Syndroms (HPS) oder einer portopulmonalen Hypertonie assoziiert. Ein hepatopulmonales Syndrom ist durch ein erhöhtes Herzzeitvolumen, schwere Gasaustauschstörungen und einen meist erniedrigten pulmonal vaskulären Widerstand (PVR) bei schwerer Leberfunktionsstörung definiert. Bei der porto-pulmonalen Hypertonie (portoPH) liegt definitionsgemäß ein erhöhter PVR vor. Das Herzzeitvolumen ist initial häufig erhöht, in schweren Fällen aber erniedrigt. Das hepatopulmonale Syndrom kann eine eigenständige Indikation zur Lebertransplantation darstellen (C, I). Es bildet sich nach der Transplantation vielfach vollständig zurück. Ungünstiger ist die Prognose der Lebertransplantation bei portopulmonaler Hypertonie und extrem schlecht bei einem mittleren Pulmonalisdruck (mPAP) > 50 mmHg [26].

PAH assoziiert mit HIV-Infektion

Die Prävalenz einer PAH bei HIV-Infektion wird auf 0,5% geschätzt, entsprechend einer jährlichen Inzidenz von 0,1%. Sie ist in diesem Kollektiv somit etwa 600fach höher als in der Normalbevölkerung. Es besteht keine klare Beziehung zum Schweregrad der HIV-Infektion und zur Therapie. Die histologischen Veränderungen an den Pulmonalgefäßen entsprechen denen bei der idiopathischen PAH. Der Pathomechanismus ist nicht bekannt.

PAH assoziiert mit Drogen/Appetitzüglern

Nach der Zulassung von Aminorex als Appetitzügler in der Schweiz, Österreich und Deutschland stieg die

Inzidenz der pulmonalen Hypertonie im Jahre 1967 sprunghaft an. Dieses Phänomen verschwand 1972, nachdem die Substanz vom Markt genommen wurde. Das Risiko einer pulmonalen Hypertonie stieg unter Aminorex gegenüber der Kontrollbevölkerung 52fach. Auch die modernen Appetitzügler Dexfenfluramin und Fenfluramin (Phen/Fen) stellen einen Risikofaktor für pulmonale Hypertonie dar (10- bis 20faches Risiko).

Andere assoziierte Erkrankungen

Schildrüsenerkrankungen, insbesondere die Autoimmunthyreoiditis, Glykogenspeicherkrankheiten, M. Gaucher, hereditäre Teleangioktasis (M. Osler), Hämoglobinopathien, myeloproliferative Erkrankungen und Splenektomie sowie weitere sehr seltene Erkrankungen sind mit pulmonaler Hypertonie assoziiert. Die Pathomechanismen sind ungeklärt.

■ Hämoglobinopathien

Unter den Hämoglobinopathien hat die Sichelzellerkrankung die größte Bedeutung, gefolgt von der Thalassämie. Bei beiden Erkrankungen wird ein jährliches echokardiographisches Screening empfohlen.

Mögliche Pathomechanismen sind Hyperzirkulation, nächtliche Hypoxämie, transfusionsbedingte Hämosiderose, Leberzirrhose und Autosplenektomie sowie rezidivierende Thromboembolien. Bei der Thalassämia intermedia wird eine pulmonale Hypertonie in bis zu 60% der Fälle beschrieben und ist somit häufiger als bei der Thalassämia major.

■ Thrombozytenerkrankungen

Eine pulmonale Hypertonie kann gelegentlich im Rahmen von Thrombozytosen auftreten. Als Ursache werden thrombotische und thromboembolische Ereignisse, pulmonale Vasokonstriktion durch Freisetzung thrombozytärer Mediatoren und die mechanische Verlegung des Kapillarbettes vermutet. Auch eine Thrombozytose nach Splenektomie wird in Verbindung mit PH gebracht, wobei die Splenektomie selbst ein Risiko für die Entwicklung einer PH darstellt.

■ Myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie und Knochenmarktransplantation

Beziehungen zwischen chronischen Myelosen und pulmonaler Hypertonie sind bekannt. Teilweise ist dies assoziiert mit Thrombozytosen und bestimmten Therapien (Mitomycin C, Interferon), teilweise aber auch mit chronischer Thrombopenie. Die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation, insbesondere nach allogener Transplantation, wurde beschrieben. Dies

betrifft offenbar insbesondere die infantile Osteopetrosis.

■ Hereditäre Teleangioktasis (M. Osler-Rendu-Weber)

Die Mutation des ALK1-Gens kann zur hereditären Teleangioktasis (M. Osler), zur PAH und zur Kombination beider Phänotypen führen, während Endoglin-Mutationen ein geringeres Risiko für eine PAH aufweisen. Weitere mögliche Manifestationsfaktoren bei AV-Malformationen sind ein hepatischer Shunt und die systemische Hyperzirkulation.

PAH bei pulmonal veno-okklusiver Erkrankung und pulmonal kapillärer Hämangiomatose

Die pulmonal veno-okklusive Erkrankung (PVOD) und die pulmonal kapilläre Hämangiomatose (PCH) gehen mit einer schweren pulmonalen Hypertonie einher, welche letztlich entscheidend für die Prognose der Patienten ist. Die genaue Inzidenz dieser Erkrankungen ist nicht bekannt. Schätzungsweise kommt auf zehn Fälle von IPAH ein Fall von PVOD bzw. PCH. Das Geschlechtsverhältnis m/w liegt bei 1:1 bis 2:1. Das Erkrankungsalter liegt meist vor dem 30. Lebensjahr.

Ein Auftreten einer PVOD und PCH wurde in Assoziation mit Knochenmarktransplantation, Chemotherapien, insbesondere Mitomycin C, Virusinfekten und Kollagenosen beschrieben. Eine genetische Verwandtschaft mit der IPAH ist anzunehmen. Die Prognose gilt als sehr schlecht, es gibt jedoch auch Einzelfälle mit einem Verlauf über mehrere Jahre ohne wesentlichen Progress. Eine Therapie mit Prostaglycin kann zu einem schweren Lungenödem, teilweise mit Todesfolge führen.

Die Beschwerden entsprechen in erster Linie denen der IPAH, allerdings besteht zuweilen Orthopnoe.

Der Nachweis der Erkrankung gelingt letztlich nur durch eine offene Lungenbiopsie, die in einem in der Pathologie der pulmonalen Hypertonie erfahrenen Zentrum beurteilt wird. Allerdings ist eine offene Lungenbiopsie bei fortgeschrittener Erkrankung sehr risikoreich, so dass man sich meist auf indirekte Hinweise verlassen muss. Eine PVOD gilt als wahrscheinlich, wenn im hochauflösenden CT der Lunge (HR-CT) verdickte interlobuläre Septen und/oder zentrilobuläre Verschattungen vorhanden sind und/oder sich solche Zeichen nach dem Start einer gezielten Therapie der PAH entwickeln. Häufig finden sich zusätzlich vergrößerte Lymphknoten mediastinal, zuweilen Pleuraergüsse bzw. ein Perikarderguss.

PAH bei persistierender pulmonaler Hypertonie der Neugeborenen (PPHN)

Die PPHN stellt ein inhomogenes Krankheitsbild dar, welches idiopathisch, aber auch assoziiert mit intrauteriner Hypoxämie, Einnahme von Cyclooxygenaseinhibitoren durch die Mutter oder postnatal z.B. im Rahmen einer Mekoniumaspiration auftritt. Eine schwere Hypoxämie resultiert aufgrund einer interstitiellen Lungenbeteiligung und eines Rechts-Links-Shunts (Ductus arteriosus Botalli und zuweilen Foramen ovale). Die Prognose ist kritisch und die Therapie erfordert intensivmedizinische Maßnahmen inklusive einer Beatmung. Wenn bei Einsatz moderner Beatmungskonzepte keine Stabilisierung erreicht werden kann, ist eine inhalative Therapie mit NO indiziert und zugelassen (A, I). Gegebenenfalls wird eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) erforderlich (C, IIb). Wenn unter diesen Maßnahmen die akute Krankheitsphase überlebt wird, ist die weitere Prognose gut.

■ Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen

Diese Form der pulmonalen Hypertonie ist definitionsgemäß die Folge einer Erkrankung des linken Herzens. Am bedeutsamsten sind die systolische oder diastolische Linksherzinsuffizienz, die Mitralklappenstenose, seltener das Cor triatriatum oder Pulmonalvenenstenosen. Jede dieser Störungen bedingt im Sinne einer chronischen „Stauung“ einen erhöhten Pulmonalvenen- und -kapillardruck. In der Folge steigt zwangsläufig auch der pulmonal arterielle Druck an. Dieser Mechanismus bedingt die so genannte „passive“ Komponente der pulmonalen Druckerhöhung. Zusätzlich kann eine „aktive“ Komponente in Form einer präkapillären Gefäßengstaltung sowie vaskulärer Umbauprozesse den pulmonal arteriellen Druck erhöhen. Das besondere Merkmal der aktiven Komponente ist der Anstieg des Druckgradienten zwischen den Pulmonalarterien und den Pulmonalvenen (transpulmonaler Gradient, TPG).

Linksherzerkrankungen/Mitralvitien

Je gravierender die funktionelle Einschränkung (NYHA-Klasse), desto häufiger findet man eine pulmonale Hypertonie. Ein erhöhter Druck der Pulmonalarterien (PAP) ist ein starker Prädiktor für eine ungünstige Prognose einer Linksherzinsuffizienz. Fortgeschrittene Erkrankungen können Charakteristika einer pulmonal arteriellen Hypertonie aufweisen (Anstieg des TPG bei gleichzeitigem Abfall des pulmonal venösen Drucks). Die pulmonal vaskuläre Widerstandserhöhung kann zunächst noch vollständig

oder weitgehend reversibel sein. Bei fortgeschrittenen Erkrankungen nimmt die Reagibilität gegenüber Vasodilatatoren ab.

Pulmonale Hypertonie nach Hochfrequenzablation

Vorhofnahe Stenosen der Lungengefäße nach Radiofrequenzablation von supraventrikulären Rhythmusstörungen sind in 5–26% der behandelten Fälle beschrieben worden. Sie können zum kompletten Verschluss einer Pulmonalvene führen. Bei geeigneter Technik lässt sich diese Komplikation weitgehend vermeiden. Der Nachweis erfolgt mittels transösophagealer Dopplerechokardiographie (C, IIa), Multislice-Computertomographie (C, IIa), Kernspintomographie (C, I) oder angiographisch (C, I). Die Perfusionsszinigraphie kann helfen, die Verteilung der Stenosen innerhalb der Lungen zu klären (C, IIb). Der Einsatz von Vasodilatantien zur Senkung des präkapillären Widerstands bei unzureichendem Abfluss über die Venen ist nicht indiziert (C, III).

Prognostische Bedeutung

Ein erhöhter pulmonal arterieller Druck geht bei Linksherzinsuffizienz mit einer signifikant verschlechterten Prognose einher. Dabei ist eine Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion ein unabhängiger negativer prognostischer Parameter.

■ PH assoziiert mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) sind die häufigste Ursache einer pulmonalen Hypertonie (PH) sowie eines chronischen Cor pulmonale in den Industrienationen. Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, d.h. $FEV_1 < 1,0 \text{ l}$, Hypoxämie und Hyperkapnie beträgt die Prävalenz der PH 30–50% [46], wenn ein Normalbereich $\leq 20 \text{ mmHg}$ zugrundegelegt wird. Der mittlere Pulmonaldruck (mPAP) liegt häufig zwischen 20 und 25 mmHg. Weniger als 10% der Patienten entwickeln einen mPAP $> 40 \text{ mmHg}$.

Bei der COPD hat selbst eine leichte pulmonal arterielle Druckerhöhung prognostische Bedeutung. Schon bei mPAP-Werten über 18 mmHg steigt die Rate der Hospitalisierungen. Bei Vorliegen von mPAP-Werten $> 45 \text{ mmHg}$ werden sehr selten die nächsten fünf Jahre überlebt.

Die Langzeitsauerstofftherapie beeinflusst den Verlauf der PH bei COPD. Im Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTT) kam es unter kontinuierlicher Sauerstofftherapie nach sechs Monaten zu einem Ab-

fall (aber nicht zu einer Normalisierung) von PAP und PVR.

Bei COPD können die Symptome einer PH durch die Grunderkrankung überlagert werden. Wie bei anderen Formen der PH sind indirekte Tests wie Lungenfunktion, Blutgasanalysen, EKG oder Röntgenuntersuchungen weder ausreichend sensitiv noch genügend spezifisch für die Diagnose einer PH. Die Echokardiographie ist die wichtigste Screening-Untersuchung (C, I), deren Aussagekraft allerdings durch eingeschränkte Schallbedingungen bei Patienten mit Emphysem erheblich eingeschränkt sein kann. In unklaren Fällen kann eine Rechtsherzkatheteruntersuchung, ggf. mit Belastung, erforderlich werden (C, I).

Schlafapnoe-Syndrome

Bei Patienten mit schlafbezogener Atemstörung und beim Adipositas-Hypoventilationssyndrom kann eine PH auftreten, die wahrscheinlich durch die intermittierende alveoläre Hypoxie bedingt ist. Diese Form der PH ist selten schwer. Umgekehrt geht eine schwere pulmonale Hypertonie häufig mit einer zentralen oder kombinierten Schlafapnoe einher.

Interstitielle Lungenerkrankungen

Die Datenlage zur PH bei interstitiellen Lungenerkrankungen ist spärlich. Ein pathogenetischer Zusammenhang zwischen alveolärer Hypoxie und PH wird vermutet in Kombination mit proliferativen und entzündlichen Vorgängen. Die PH-Inzidenz ist offenbar höher bei granulomatösen Erkrankungen wie der Histiocytosis X und der Sarkoidose. Klinisch führt die PH zumeist zu einer Zunahme der Dyspnoe sowie zu einer Verschlechterung des Gas austausches, die nicht durch eine Verschlechterung der Lungenfunktion erklärt werden kann (C, I). Die Echokardiographie stellt die wichtigste Screening-Untersuchung (C, I) dar, die in unklaren Fällen oder bei möglicher therapeutischer Konsequenz durch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung ergänzt werden sollte (C, I). Das BNP trägt zum Screening und Nachweis einer Rechtsherzbelastung bei (C, IIa).

Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

Die Entwicklung einer chronischen thromboembolischen pulmonalen Hypertonie nach einer oder mehreren Lungenembolien ist mit 3,8% selten [34], aber angesichts der großen Zahl von Lungenembolien wahrscheinlich die häufigste Ursache der schweren pulmonalen Hypertonie, abgesehen von der

Schistosomiasis. Sie wird offenbar häufig nicht oder erst in fortgeschrittenem Stadium erkannt. Die Anamnese unterscheidet sich häufig nicht von der IPAH, abgesehen davon, dass bei etwa der Hälfte der Patienten ein thromboembolisches Ereignis in der Vorgeschichte bekannt ist. Aufgrund der Möglichkeit einer chirurgischen pulmonalen Endarterektomie (PEA) mit Entfernung von organisierten Thromben aus der A. pulmonalis sollte bei jedem Patienten mit pulmonaler Hypertonie die Diagnose einer CTEPH und ggf. die Möglichkeit einer PEA in einem auf diesem Gebiet sehr erfahrenen chirurgischen Zentrum überprüft werden.

Schistosomiasis

Weltweit betrachtet gilt die Schistosomiasis als die häufigste Ursache einer schweren pulmonalen Hypertonie. Allein in Brasilien wird die Zahl der Betroffenen auf zwei Millionen geschätzt. Die Erkrankung wird meist im 3.-4. Lebensjahrzehnt manifest und ist schleichend progredient. Bisher wurden keine Therapieversuche bei dieser Erkrankung publiziert.

Sonstige Erkrankungen

Für Sarkoidose und Histiocytosis X siehe 3.4.2

Fibrosierende Mediastinitis

Die fibrosierende Mediastinitis ist durch eine exzessive fibrotische Reaktion des Mediastinums charakterisiert, die zur Kompression von Atemwegen, Gefäßen und anderen mediastinalen Strukturen führt. Dabei kann es zur Beteiligung sowohl der Pulmonalarterien als auch der Pulmonalvenen kommen. Der Nutzen einer medikamentösen Therapie ist nicht belegt.

Adenopathie/Tumoren

Tumoren mit Sitz im hinteren Mediastinum und große mediastinale Lymphknotenpakete können zuweilen durch Einengung oder Infiltration der Pulmonalgefäße zu einer pulmonalen Zirkulationsstörung führen. Eine venöse Obstruktion führt zu einem Lungenödem des entsprechenden Lungenabschnitts, das bildgebend einer *Lymphangiomatosis carcinomatosa* ähnelt. Meist handelt es sich um weit fortgeschrittene maligne Krankheitsbilder, so dass keine spezielle Therapie der pulmonalen Hypertonie in Betracht kommt. Sarkome der Arteria pulmonalis können sich wie eine CTEPH darstellen. Typischerweise gehen sie vom Pulmonalhauptstamm aus.

Morbus Behcet

Der M. Behcet ist eine rezidivierende entzündliche Erkrankung, die mit oralen und genitalen Ulzera und einer Beteiligung verschiedener innerer Organe einhergeht. Ein Drittel der Patienten haben eine Gefäßbeteiligung, die von einer Vaskulitis bis zu arteriellen und venösen Thrombosen reichen kann. Eine Vaskulitis der Pulmonalarterien kann zu einer schweren pulmonalen Hypertonie mit Aneurysmenbildung und lebensbedrohlichen Komplikationen führen. Abhängig vom Ausmaß der Erkrankung besteht die Indikation zu einer Therapie mit Steroiden, Immunsuppressiva und bei Befall großer Gefäße mit drohenden Komplikationen ggf. zu einer chirurgischen Intervention (C, IIa).

Diagnostische Maßnahmen

Die diagnostischen Maßnahmen werden beispielhaft für die Befunde und das Vorgehen bei IPAH beschrieben.

Anamnese und körperliche Untersuchung liefern erste richtungweisende Befunde (Tab. 4 und 5). Da-

Tab. 4 Anamnese bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie

- Aktuelles Beschwerdebild?
- Funktioneller Schweregrad?
- Beginn der Beschwerden u. erstes Symptom?
- Beschwerdeverlauf?
- Hinweise auf familiäre Erkrankung?
- Medikamente/Drogen?
- Thromboembolie in der Vorgeschichte?
- Sonstige Risikofaktoren?
- Sonstige Erkrankungen?

Die aufgeführten Informationen sollten vollständig erhoben werden

Tab. 5 Körperliche Untersuchung bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie

- 2. Herzon/Herzgeräusche/Galopp rhythmus?
Zyanose – zentral/peripher?
- Hinweise auf Dekompensation?
Halsvenenstau?
Leberpuls?
Aszites/Foetor hepaticus/Ikterus/periphere Ödeme?
- Hinweise auf Ursache der PH?
Deutlicher hepatojugularer Reflux? (PHLV)
Teleangiektasien/Sklerodaktylie? (SS)
Frenulumverdickung/Mundverkleinerung? (SS)
Pulmonale Rasselgeräusche? (PHLV/LUNG)
Thrombosezeichen? (CTEPH)

PHLV: pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen, SS: systemische Sklerose, LUNG: Lungenerkrankung, CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

Tab. 6 Empfehlung zum echokardiographischen Screening auf das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie

- | | |
|---|---|
| ■ Präsymptomatisch bei | <ul style="list-style-type: none"> – Familienmitgliedern bei gesicherter IPAH – Patienten mit Sklerodermie oder Mischkollagenose (jährlich) – Patienten mit portaler Hypertension (vor Lebertransplantation) |
| ■ Bei Auftreten von Symptomen wie Dyspnoe, Müdigkeit etc. bei | <ul style="list-style-type: none"> – aktueller oder früherer Appetitzögereinnahme – Patienten mit Leberzirrhose – Patienten mit HIV-Infektion – Patienten mit vorangegangener Lungenembolie – Z.n. Splenektomie – Vorliegen einer Kollagenose (außer Sklerodermie und Mischkollagenosen) – Patienten mit anderen Lungenerkrankungen, bei denen die Lungefunktion die klinische Progredienz nicht ausreichend erklärt |

Modifiziert nach Venedig-Konferenz 2003 [43]

nach sollte man sich an dem diagnostischen Algorithmus (Abb. 1) orientieren, der zum Ausschluss einer pulmonalen Hypertonie, zur Behandlung einer Grundkrankheit, zur Kontrolle in einem Jahr oder zur Katheteruntersuchung mit pharmakologischer Testung führt. Diese stellt die Voraussetzung für die Anwendung des Therapiealgorithmus (Abb. 9) dar. Angesichts der niedrigen Inzidenz der idiopathischen PAH sollten Diagnostik und Therapieführung unbedingt in Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Zentrum erfolgen, um die dort vorhandene Erfahrung zu nutzen. Bei asymptomatischen Patienten wird eine pulmonale Hypertonie meist durch eine technische Untersuchung diagnostiziert, die aus einem anderen Anlass oder zum gezielten Screening durchgeführt wurde. Ein Screening wird bei bestimmten Risikofaktoren bzw. Erkrankungen empfohlen (Tab. 6).

Anamnese

Der Wert einer gezielten Anamnese ist unbestritten (C, I), obwohl die frühen Symptome der pulmonalen Hypertonie wie Belastungsdyspnoe, Leistungsintoleranz oder Müdigkeit uncharakteristisch sind und über lange Zeit falsch interpretiert wurden (Tab. 7). Synkopen unter körperlicher Belastung können als Erstmanifestation der Erkrankung auftreten. Bis zur Vorstellung in einer Spezialambulanz vergehen in aller Regel mehrere Monate bis Jahre. Der Familienanamnese kommt angesichts einer möglichen familiären PAH eine besondere Bedeutung zu.

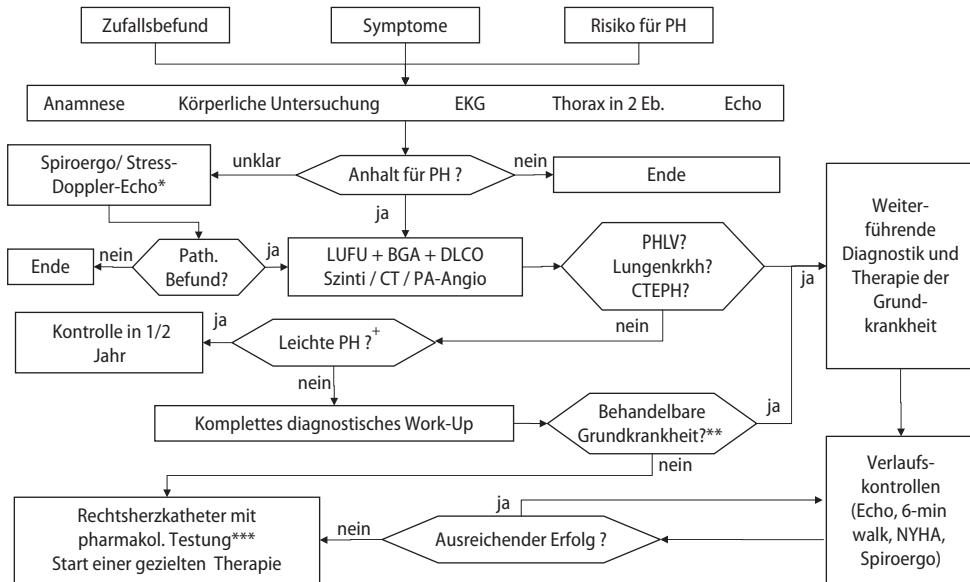


Abb. 1 Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie. Die erste Zeile beschreibt den Anlass, der zur Diagnostik einer pulmonalen Hypertonie führt, die zweite Zeile beschreibt die fünf Untersuchungsmethoden, die stets anzuwenden sind. Ergibt sich ein Anhalt für eine pulmonale Hypertonie, so folgen Untersuchungen zur Ätiologie, die im positiven Fall eine weiterführende Diagnostik und Therapie erfordern (z.B. Lungenembolie, Klappenvitium, Kardiomyopathie). Wird keine behandelbare Grundkrankheit festgestellt, folgt eine Rechtsherzkatheruntersuchung mit pharmakologischer Testung des Druck- und Widerstandsverhaltens unter kurzwirksamen pulmonalen Vasodilatoren. Diese stellt die Grundlage für die weiteren Therapieentscheidungen. * In dafür ausgestatteten Zentren. Alternativ kann ein Ein-

schwemmkkatheter mit Belastung verwendet werden. **Die PAH in Assoziation mit Sklerodermie, HIV-Infektion oder Herzvitien ist durch Behandlung der Grundkrankheit nicht ausreichend zu beeinflussen. Eine gezielte Therapie der PAH sollte durch die weitere Diagnostik nicht verzögert werden. *** gilt besonders für IPAH, sollte in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. ⁺ NYHA I (-II) und systolischer PAP <50 mmHg oder Vmax <3,5 m/s über Trikuspidalinsuffizienzjet. LUFU: Lungenfunktion, BGA: Blutgasanalyse aus arteriellem oder arterialisierterem Blut, DLCO: CO-Diffusionskapazität, PHLV: pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen, CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

Tab. 7 Häufigkeit typischer Beschwerden bei idiopathischer bzw. familiärer PAH

	Als erstes Symptom	Bei Diagnose
Luftnot bei Belastung	60%	98%
Müdigkeit	20%	73%
Thorakale Schmerzen	7%	47%
Schwächeanfälle	12%	41%
Beinödeme	3%	33%

Nach [37]

Körperliche Untersuchung

PAH

Die körperliche Untersuchung ist eine unabdingbare Basismaßnahme, welche Hinweise auf einen erhöhten pulmonalen Druck, eine Rechtsherzdekompensation und auf zugrunde liegende Erkrankungen liefern kann (C, I). Patienten mit IPAH befinden sich meist in einem guten Ernährungszustand und zeigen erst spät, wenn überhaupt, eine Muskelatrophie bzw. Kachexie. Charakteristisch ist ein betonter 2. Herzton durch eine Akzentuierung der Pulmonalkompo-

nente. Häufig fällt ein verstärkter venöser Doppel puls über dem Jugulum auf. Ein systolisches Geräusch mit punctum maximum über dem 3.-5. ICR links parasternal ohne charakteristische Ausstrahlung ist meist Ausdruck einer Trikuspidalklappeninsuffizienz. Ein diastolisches Decrescendo-Geräusch findet sich bei einer signifikanten Pulmonalklappeninsuffizienz infolge einer pulmonalen Hypertonie. Bei schweren Krankheitsbildern sind eine vertiefte Atmung sowie ein acetonartiger Foetor anzutreffen. Galopprhythmus, Halsvenenstauung, Ödeme und Aszites weisen auf eine rechtsventrikuläre Dekompensation hin (C, I). Die Auskultation der Lunge ist bei IPAH fast immer unauffällig.

Ursächliche bzw. assoziierte Erkrankungen

Bereits die körperliche Untersuchung kann auf solche Erkrankungen hinweisen (Tab. 5). Bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie ist manchmal ein systolisches Geräusch über den okkludierten Lungenabschnitten auskultierbar.

Haut- bzw. Schleimhautveränderungen (Teleangiektasien, subkutane Verkalkungen, Uhrglasnägel, Trommelschlegelfinger, Sklerodaktylie, Frenulumver-

Tab. 8 Stellenwert spezifischer diagnostischer Maßnahmen zur differentialdiagnostischen Abklärung einer pulmonalen Hypertonie

DD	Spezielle Diagnostik	Weiterführende Diagnostik
Familiäre Form	gezielte Familienanamnese	Stress-Echo der erstgrad. Verwandten
Autoimmunkrankheiten	Antinukleäre Antikörper/Extrahierbare Kernantigene/ Urindiagnostik	Breischluck/Kapillarmikroskopie Schirmer-Test, Thrombozyten-AK Haut-/Schleimhautbiopsie
Chronische Virusinfektion	Serologie auf HIV/CMV/Hepatitis B/C	Viruslast
Links-Rechts-Shunt	Kontrast-Echokardiographie	TEE/Cardiac MRT Angiographie
Leberkrankheiten	Labor OB Sono + Doppler Pfortader	Ösophago-Gastroskopie Leberbiopsie
Lungenkrankheiten	Lungenfunktion/Blutgasanalyse/ CO-Diffusion/HR-CT	BAL/VATS *
PVOD	HR-CT, BAL	VATS *
PHLV	EKG/Belastungs-EKG Echokardiographie	Koronarangiographie/LV Angiographie Cardiac MRT
CTEPH	Perfusionsszintigraphie Mehrzeilen-Spiral-CT	Pulmonalisangiographie/Venendiagnostik/ Thrombophiliediagnostik
sonstige Krankheiten	Differentialblutbild/BAL Schilddrüsenfunktion und Schilddrüsen-Antikörper	spezifische Tests/Histologie

PVOD: pulmonale veno-okklusive Erkrankung, PHLV: PH bei Linksherzerkrankung, CTEPH: chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, HIV: humanes Immundefizienz-Virus, CMV: Cytomegalievirus, HR-CT: „high-resolution“ CT der Lunge, OB Sono: Oberbauchsonographie, BAL: bronchoalveolare Lavage, TEE: transösophageale Echokardiographie, cardiac MRT: Kernspintomographie des Herzens, LV: linksventrikular, VATS: Videoassistierte thorakoskopische Biopsie * bei schwerer pulmonaler Hypertonie sehr risikoreich

dickung) können auf eine Leber- oder Lungenkrankheit, ein kongenitales Vitium oder eine Kollagenose mit assoziierter PAH hinweisen (C, I).

Bei der Linksherzinsuffizienz sind klinisch meist charakteristische Symptome und Befunde vorhanden wie Orthopnoe, feuchte Rasselgeräusche und Zeichen der pulmonal venösen Stauung in der Röntgen-Thorax-Aufnahme (besonders Kerley-B-Linien). Sehr typisch ist der hepato-juguläre Reflux. Bei fortgeschrittenener pulmonaler Hypertonie treten dann zusätzlich Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz auf und die Symptome des kongestiven Rückwärtsversagens des linken Ventrikels (z.B. Orthopnoe) können hinter denen der systemisch venösen Stauung in den Hintergrund treten (C, I).

Bevor eine gezielte Therapie eingeleitet wird, ist eine systematische Diagnostik zum Nachweis oder Ausschluss von ursächlichen oder assoziierten Erkrankungen erforderlich (Tab. 8).

■ Technische Untersuchungen

EKG

Das EKG zählt zu den technischen Basisuntersuchungen bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie (C, I). Während bei einer latenten oder leichten pulmona-

len Hypertonie im Ruhe-EKG meist keine charakteristischen Auffälligkeiten bestehen, finden sich bei behandlungsbedürftiger PAH in 83% der Fälle pathologische Befunde. Typisch sind ein Rechts- oder überdrehter Rechtstyp mit tiefem S in V₅₋₆, ein inkompletter oder kompletter Rechtsschenkelblock, charakteristische (schaufelartige) deszendierende ST-Streckenveränderungen meist in V₂₋₄ und horizontale ST-Senkungen in II, III, aVF (Abb. 2).

Bei Kindern finden sich folgende Zeichen der rechtsventrikulären Hypertrophie: Rechtslagetyp, p-dextrokardiale, erhöhtes R in V_{1-V3}, tiefes S in V_{4-V6}. Inkompletter oder kompletter Rechtsschenkelblock kommen vor. Im Alter unter zehn Jahren stellt ein konkordantes T in V_{1-V3} eine Repolarisationsstörung dar. Findet sich eine zusätzliche T-Negativierung in V₅ und V₆, muss mit einer ausgeprägten Rechtsherzhypertrophie gerechnet werden (C, IIa).

Echokardiographie

Die Echokardiographie besitzt von allen nichtinvasiven Methoden die höchste Sensitivität und Spezifität und ist die wichtigste Screening-Methode (A, I) (Abb. 3). Gut kompensierte oder latente pulmonale Hypertonien entgehen jedoch leicht der Diagnose. Andererseits können bei fortgeschrittenen Lungen-

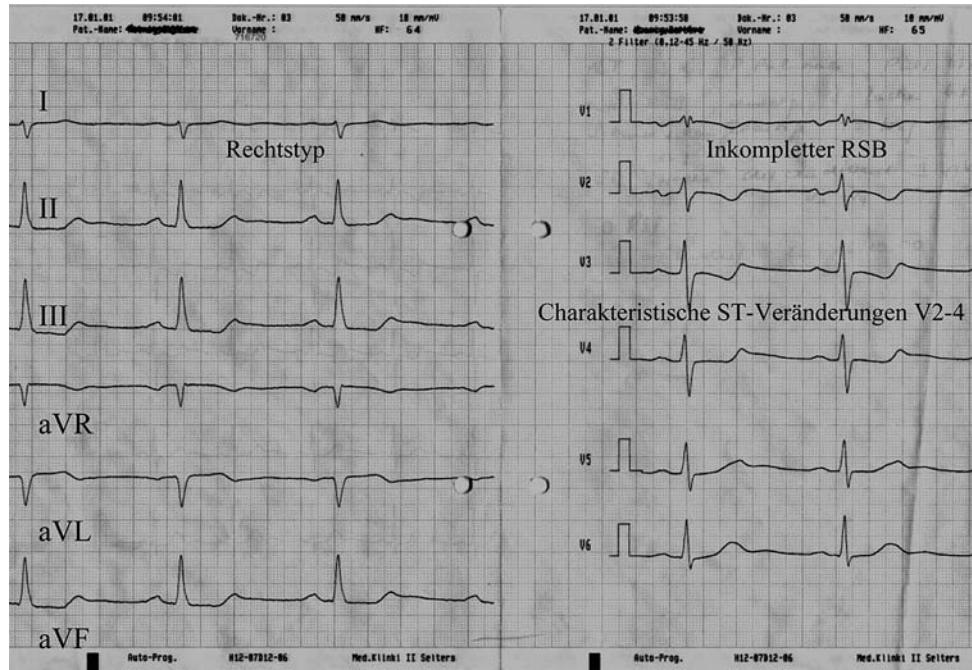
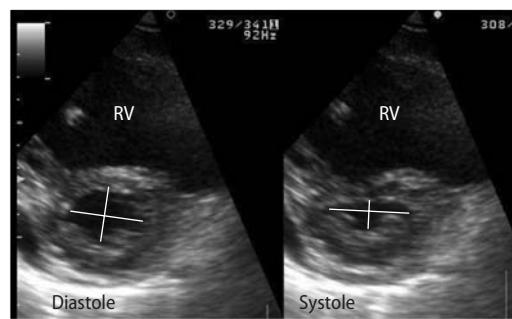
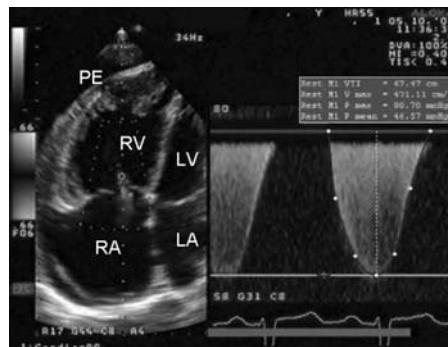
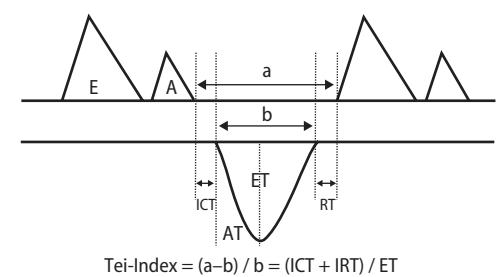


Abb. 2 EKG bei pulmonaler Hypertonie. 32-jährige Frau mit IPAH. Die typischen Befunde sind markiert. Es finden sich ein Rechtstyp (sehr häufig), ein inkompletter Rechtsschenkelblock (häufig), charakteristische bogenförmig des-

zendierende ST-Streckensenkungen über der Vorderwand (häufig) und horizontale ST-Streckensenkungen über der Hinterwand (seltener)



			Normwerte
Vmax	m/s	4,7	< 2,5
PASP	mmHg	89 + RAP	< 25 + RAP
AT-PA	ms	41	> 100
ET-PA	ms	243	> 300
Tei-Index	ms	0,94	< 0,4
LVecS		2,8	0,9–1,1
LVecD		1,6	0,6–1,4

Abb. 3 Echokardiographie bei pulmonaler Hypertonie. Patientin mit IPAH. Rechts oben: In der langen Achse ist die Dilatation von rechtem Vorhof (RA) und rechtem Ventrikel (RV) und die Kompression von linkem Vorhof (LA) und linkem Ventrikel (LV) zu erkennen. Über den Trikuspidalregurgitationsjet lässt sich nach der vereinfachten Bernoulli-Formel der maximale systolische Druck-

gradient (Δp) zwischen RV und RA schätzen. Die Summe aus Δp und RAP entspricht dem systolischen pulmono-arteriellen Druck (PASP). Es liegt ein Perikarderguss (PE) vor dem rechten Ventrikel vor. Links unten: In der kurzen Achse ist die Impression des LV durch den RV zu erkennen (LV-Exzentrizität). Die Kompression nimmt während der Systole zu

erkrankungen in bis zu 50% falsch positive Befunde erhoben werden. Die dopplersonographische Messung des Trikuspidalrefluxjets mit Schätzung des systolischen Drucks in der Pulmonalarterie ist für die Formulierung der Diagnose einer pulmonalen Hypertonie von herausragender Bedeutung (Normal: <2,8 m/s, leichte PH: 2,8–3,4 m/s, mittelgradige PH: >3,4 m/s). Eine Angabe des geschätzten systolischen PA-Drucks ohne Dokumentation des geschätzten RA-Drucks ist missverständlich. Zur Frühdiagnostik der PAH könnte sich die Messung des Trikuspidalrefluxjets unter Belastung eignen (C, IIa), wenn man die Erfahrungen mit asymptotischen Genträgern zugrundelegt [19].

Typische **morphologische** Veränderungen bei klinisch manifester pulmonaler Hypertonie sind ein hypertrophierter und dilatierter rechter Ventrikel, ein abgeflachtes Ventrikelseptum (ggf. mit paradoxer Bewegung), ein dilatierter rechter Vorhof und eine dilatierte Vena cava inferior mit vermindertem inspiratorischem Kollaps. Diese RV- und Septumveränderungen beeinflussen die Geometrie des linken Ventrikels und können mit dem Exzentritäts-Index (enddiastolisch und endsystolisch) quantifiziert werden. Aufgrund der gegenüber dem LV komplexeren Geometrie ist die Ejektionsfraktion des RV schwieriger zu bestimmen. Trotz RV-Dilatation und deutlich verminderter RV-EF kann das Schlagvolumen noch weitgehend erhalten sein. Dabei ist der RV sensitiver gegenüber Nachlastveränderungen als der LV.

Als wesentliche Komponente der systolischen Funktion kann das Ausmaß der longitudinalen Verkürzung des RV quantifiziert werden. Dieser als TAPSE (tricuspid anular plane excursion) beschriebene Parameter korreliert bei PAH mit der RVEF und besitzt bei herzinsuffizienten Patienten prognostische Relevanz. Die mit dem gepulsten Gewebedoppler bestimmte systolische Geschwindigkeit der freien rechtsventrikulären Wand korreliert bei herzinsuffizienten Patienten mit der RV-Funktion und der Prognose. Ebenfalls verändert finden sich Parameter der diastolischen Funktion, insbesondere für die Relaxation und Compliance des linken Ventrikels. So wurde eine Umverteilung der LV-Füllung zugunsten der späten Diastole mit konsekutiven Veränderungen der maximalen Füllungsgeschwindigkeiten und Zeitintervalle bei PH beschrieben. Positive Therapieeffekte bei Patienten mit PH konnten mit signifikanten Verbesserungen des transmitralen Flussprofils (peak E velocity, E/A ratio, time-velocity integral) assoziiert werden. Bestimmte echokardiographische Parameter besitzen prognostische Bedeutung bei der IPAH (B, IIa). In prospektiven Studien korrelierte der LV-Exzentritäts-Index signifikant mit dem Ausmaß der hämodynamischen Veränderungen und der Leistungseinschränkung. Darüber hinaus

bildete er Therapieeffekte ab und war mit der Prognose assoziiert. Ebenfalls signifikant assoziiert mit der Hämodynamik, der Leistungskapazität und der Prognose von PH-Patienten war der Index der rechtsatrialen Fläche sowie der Nachweis eines Perikardergusses. In einer Gruppe von 81 Patienten mit IPAH wurde unter klinischen, echokardiographischen und hämodynamischen Variablen das Vorhandensein eines Perikardergusses als stärkster unabhängiger Prognosefaktor beschrieben [35]. Die Verschlechterung der globalen rechtsventrikulären Pumpfunktion kann auch anhand von charakteristischen Zeitintervallen abgeschätzt werden. Ein erhöhter Tei-Index (Abb. 3) [48], ist mit einer schlechten Prognose assoziiert. Für den pulmonalen Druck selbst wurde bei therapiebedürftiger PAH, anders als bei COPD und Linksherzerkrankungen, keine prognostische Bedeutung nachgewiesen.

Eine Vergrößerung der linksseitigen Herzhöhlen, insbesondere des linken Vorhofs, in der Echokardiographie, eine eingeschränkte systolische oder diastolische linksventrikuläre Funktion, sowie eine schwere Dysfunktion der Aorten- bzw. Mitralklappe sprechen für eine pulmonal venöse Druckerhöhung als Ursache der PH (C, IIa).

Spiroergometrie

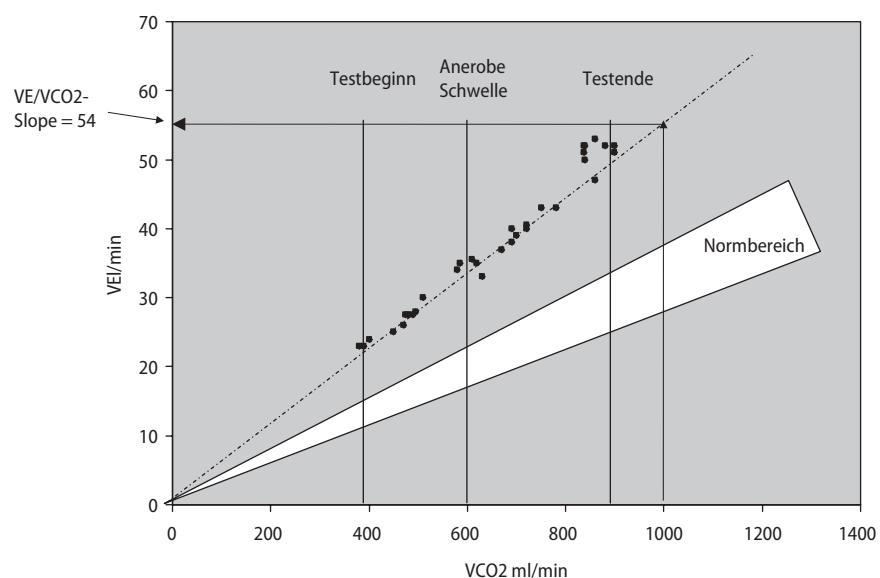
Die Spiroergometrie dient zur Beurteilung von Schweregrad, Prognose und Verlauf und kann wichtige Hinweise zur Ätiologie der PH geben. Das Belastungsprotokoll (Fahrrad- oder Laufbandergometer) sollte so gewählt werden, dass die Belastungsdauer zwischen 8 und 15 min beträgt. Neben der Abschätzung der maximalen Sauerstoffaufnahme (peakVO₂), die prognostisch bedeutend ist [47], werden VE/VCO₂-Quotient, Blutdruckverhalten und SaO₂ sowie endexspiratorischer versus arterieller CO₂-Partialdruck unter Belastung beurteilt.

Bei PH ist typischerweise der Anstieg des Sauerstoffpulses (VO₂/HR) unter Belastung vermindert ebenso wie der Abfall des VE/VCO₂-Quotienten. Dadurch steigt die Beziehung von Ventilation vs. CO₂-Abgabe (VE/VCO₂-Slope) steiler an (Abb. 4). Entsprechende Veränderungen wurden bei IPAH, persistierender PAH nach Korrektur von Links-Rechts-Shunt-Vitien und bei CTEPH dokumentiert.

Sechs-Minuten-Gehtest

Der 6-Minuten-Gehtest (6-minute walk test, 6-MWT) ist derzeit das wichtigste Maß für die körperliche Belastbarkeit bei PAH (A, I). Er misst die in sechs Minuten zurückgelegte Gehstrecke bei einem Tempo, das dem Patienten noch angenehm ist. Dadurch unterscheidet sich seine Aussage von der eines Aus-

Abb. 4 Spiroergometrie bei PAH. Der VE/VCO₂-Slope ist deutlich steiler als normal, verläuft aber linear als Hinweis darauf, dass es unter der Belastung nicht zu einem Rechts-Links-Shunt über das offene Foramen ovale (PFO) kommt



belastungstests. Der 6-MWT war primärer Endpunkt zahlreicher Therapiestudien bei PAH [13, 33, 40, 42]. Zu Zielpunkten der Therapie s. Pulmonale Hypertonie.

Spiroergometrie und 6-Minuten-Gehtest werden als komplementäre Methoden zur differenzierten Beurteilung der Leistungskapazität von Patienten mit PH eingesetzt.

Bildgebende Verfahren

Abhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung sollte eine Stufendiagnostik erfolgen (s. Abb. 1). Zur Basisdiagnostik jeder pulmonalen Hypertonie gehört die Thoraxröntgenaufnahme in zwei Ebenen (C, I). Typische Befunde bei symptomatischer PH sind ein dilatiertes Pulmonalsegment und dilatierte zentrale Pulmonalarterien (Abb. 5), eine verlängerte sternale Kontaktfläche und ein verbreiterter Transversaldurchmesser des Herzens. Die Lungenfelder sind bei

PAH meist normal. Eine interstitielle Zeichnungsvermehrung weist auf fibrosierende Lungenerkrankungen hin. Differentialdiagnostisch muss die pulmonale veno-okklusive Erkrankung bzw. pulmonalkapilläre Hämangiomatose bedacht werden. Pleura-assoziierte Narbenzüge weisen auf eine CTEPH hin und Emphysemzeichen auf eine obstruktive Lungenerkrankung. In all diesen Fällen ist eine gezielte weiterführende Diagnostik erforderlich.

Zur weiterführenden Diagnostik gehören die folgenden, einander ergänzenden Verfahren.

Die Perfusionsszintigraphie dient v.a. zum Ausschluss einer CTEPH. Sie zeigt bei der PAH meist eine homogene oder diffus inhomogene Belegung, während segmentale Defekte bei der PVOD aber keiner anderen PAH auftreten (C, I) (Abb. 6). Die Sensitivität der Szintigraphie bezüglich der CTEPH ist hoch. Bei normaler Ventilations-Perfusionsszintigraphie ist eine CTEPH sehr unwahrscheinlich. Die Spezifität wird durch SPECT-Technik verbessert (C, I).

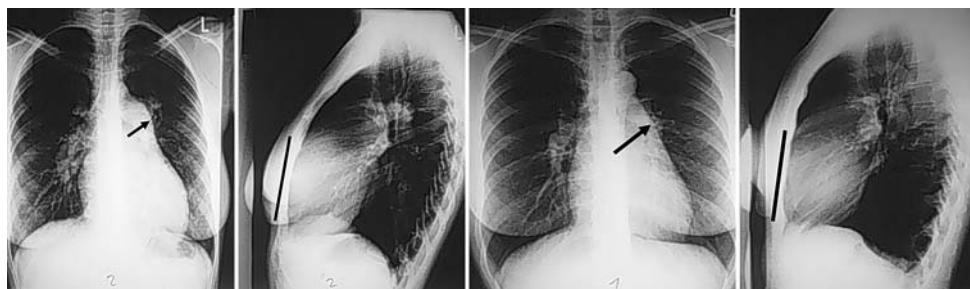


Abb. 5 Thorax in zwei Ebenen. Links: 28-jährige Patientin mit Vorhofseptumdefekt-assozierter pulmonaler Hypertonie. Rechts: 48-jährige Patientin mit IPAH. In beiden Fällen findet sich ein dilatiertes Pulmonalsegment in der

a.p. Aufnahme (Pfeil) und eine verlängerte sternale Kontaktfläche des Herzens in der seitlichen Aufnahme (Balken). Häufig ist außerdem eine dilatierte rechte untere Pulmonalarterie (Durchmesser >12 mm) zu erkennen

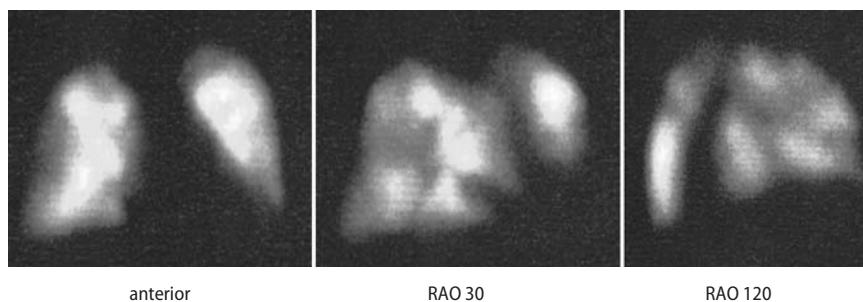


Abb. 6 Perfusionsszintigraphie bei CTEPH. Dargestellt sind beide Lungen von anterior und die rechte Lunge in anteriorer (RAO) und posteriorer (RPO) obliquen Position. Man erkennt, dass nur noch in Segment 2, 3, 4, 8 und 10

eine Perfusion verblieben ist. Die Segmente 1, 5, 6, 7 und 9 sind durch keilförmige Perfusionsdefekte gekennzeichnet

Eine *Computertomographie* des Thorax sollte in Spiraltechnik mit zusätzlichen HR-Schnitten durchgeführt werden (Abb. 7). Der Nachweis einer CTEPH in den Segmentarterien gelingt mit einer Sensitivität von 65–70%. Okklusionen der subsegmentalen Pulmonalarterien sind nur mit dem Multislice-CT zuverlässig nachweisbar (A, I). Die HR-CT dient zum Ausschluss interstitieller Lungenerkrankungen. Das Lungenparenchym ist bei der PAH unauffällig. Eine Mosaikperfusion ist pathognomonisch für die CTEPH und lässt sich anhand der landkartenartigen scharfen Begrenzung der verdichteten Bezirke von den milchglasartigen Verdichtungen bei interstitiellen Lungenerkrankungen abgrenzen (C, I). Bei der seltenen pulmonal kapillären Hämangiomatose und der PVOD finden sich in der HR-CT zentrilobuläre interstitielle Verdichtungen, verbreiterte interlobuläre Spalten und vergrößerte mediastinale Lymphknoten.

Die *Pulmonalisangiographie* ist zur Diagnostik einer PAH bzw. zum Ausschluss einer CTEPH heute meist nicht mehr erforderlich (C, I). Für die Operationsplanung bei CTEPH (Abb. 7) ist sie dagegen obligatorisch (seitengetrennt in mindestens zwei Ebenen) (C, I), sollte aber spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben.

Die *Kernspintomographie* konkurriert zunehmend mit der Angio-CT, der Angiographie und der Szintigraphie in der bildgebenden Diagnostik der PH, erreicht aber noch nicht die gleiche Detailauflösung (B, I). Sie übertrifft dagegen die Echokardiographie in der quantitativen Analyse der rechtsventrikulären Funktion und der Muskelmasse und gilt diesbezüglich als Goldstandard (C, I).

Katheteruntersuchung

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung wird bei mindestens mittelschwerer PH empfohlen, sofern nicht zuvor eine behandelbare Grundkrankheit abzuklären ist (C, I) (Abb. 1).

Sie wird üblicherweise mit einem Ballon-Einschwemmkatheter (Swan-Ganz) oder einem endoffenen Multipurpose-Katheter durchgeführt. Der pulmonal-venöse Druck wird durch Messung des Drucks in der Pulmonalarterie distal von einer Okklusion des Blutflusses abgeschätzt (pulmonary artery wedge pressure, PAWP). Bei unsicherer PAWP-Registrierung muss gelegentlich der linksatriale bzw. der enddiastolische linksv ventrikuläre Druck direkt bestimmt werden. Stets sollten systolischer, diastolischer und mittlerer pulmonal arterieller Druck, pulmonal-arterieller Verschlussdruck (PAWP), systolischer und enddiastolischer rechtsventrikulärer Druck, rechtsatrialer Mitteldruck (RAP), systolischer und diastolischer systemischer Druck dokumentiert werden (C, I). Atemmanöver und ein „dip-plateau“-Phänomen bei erhöhten Füllungsdrücken weisen auf restriktive oder konstriktive Herzerkrankungen hin (C, I).

Die Oxymetrie sollte mindestens die systemisch und die pulmonal-arterielle Sauerstoffsättigung beinhalten. Zum Ausschluss bzw. zur Quantifizierung von intrakardialen Shunts wird ferner die Sauerstoffsättigung in der oberen und unteren Hohlvene sowie ggf. im linken Vorhof und den Pulmonalvenen bestimmt.

Das Herzzeitvolumen wird nach der Thermodilutionsmethode oder nach dem Fickschen Prinzip bestimmt.

Die wichtigsten Prognoseparameter für Diagnose und Therapie sind RAP, Herzzeitvolumen und gemischtvenöse SO₂ (B, I) [8].

Eine Linksherzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie ist angezeigt bei V.a. Erkrankung des linken Herzens bzw. ab dem 45. Lebensjahr, bei geplanter Lungentransplantation oder pulmonaler Endarterektomie (C, I).

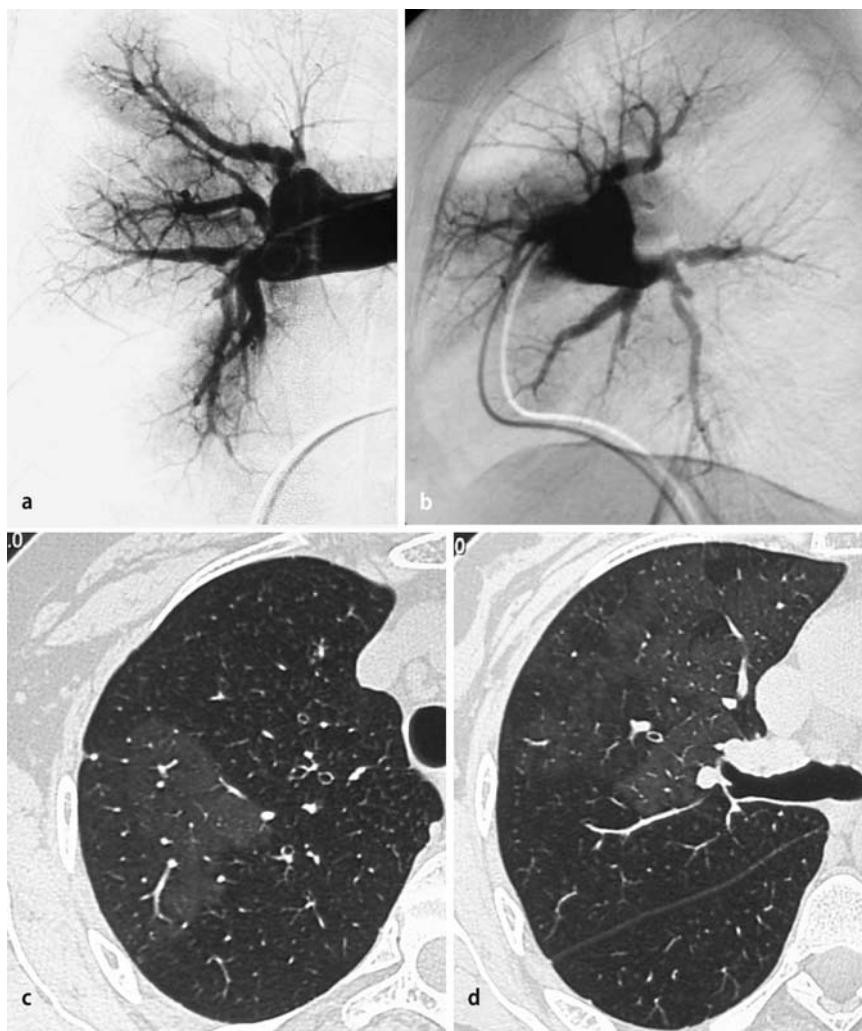


Abb. 7 Pulmonalisangiographie und HR-CT. 44-jährige Patientin mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH), die nach Abschluss der Diagnostik erfolgreich pulmonalsendarterektomiert wurde. A und B: Die Pulmonalisangiographie in zwei Ebenen zeigt, dass in der rechten Lunge nur noch die Segmente 2, 3, 4, 5 und 6 teilweise perfundiert werden

und alle anderen Segmente verschlossen sind. Auch die verbliebenen Segmentarterien weisen teilweise hochgradige abgangsnahen Stenosen auf. B und C: Das hochauflösende CT der Lunge (HRCT) stellt die verbliebenen perfundierten Areale als eine landkartenartige Dichteanhebung dar (Mosaikperfusion). (Bildmaterial: Prof. Rau, Radiologie, Uniklinik Gießen)

Pharmakologische Testung

Die pharmakologische Testung des pulmonalen Druck- und Widerstandsverhaltens unter kurzwirksamen Vasodilatantien sollte in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Sie wird im Rahmen der Katheteruntersuchung vor Beginn einer gezielten medikamentösen Therapie der PAH empfohlen (C, I) (Abb. 1). Sie hilft, Patienten zu identifizieren, die von einer hochdosierten Therapie mit Calciumantagonisten profitieren („Responder“) [38] und die mit unerwünschten Wirkungen auf potente Vasodilatoren reagieren (systemischer Blutdruckabfall, Gasausstauschstörungen). Als Responderkriterien wurden von der ESC-Taskforce die akute Abnahme des PAP

um ≥ 10 mmHg mit Erreichen eines PAP von ≤ 40 mmHg ohne Abnahme des Herzminutenvolumens definiert. Diese Definition geht auf retrospektive Daten aus einem großen Expertenzentrum zurück, die größtenteils auf einer NO-Testung beruhen [44]. Bei Verwendung von Adenosin und Prostacyclin gelten auch eine Senkung des PVR um $\geq 20\%$ und des PAP um ≥ 10 mmHg als Responderkriterien (C, IIa) [43]. Entscheidend ist die Frage, ob ein in der Testung als „Responder“ klassifizierter Patient langfristig erfolgreich mit einem Calciumantagonisten behandelt werden kann (klinischer Responder). Das trifft nur für ca. 50% der akuten pharmakologischen Responder zu.

Als Testsubstanzen werden inhalatives Stickstoffmonoxid (NO, 10–50 ppm über 5–10 min) und/oder inhalatives Iloprost (Ventavis®, 2,5–7,5 µg) verwendet. Die Testung mit Calciumantagonisten wird ausdrücklich nicht empfohlen (C, III).

Im Säuglings- und Kleinkindalter gilt die Absenkung des Quotienten aus PAP/SAP um >20% als Responderkriterium und findet sich bei bis zu 40% der Patienten [3]. Die Indikation zur Behandlung mit einem Calciumantagonisten wird aber häufig von der zusätzlichen Senkung des Mitteldruckverhältnisses von PAP/SAP unter 0,4 abhängig gemacht (B). Patienten mit PAH bei angeborenen Herzfehlern werden auch zur Prüfung der Operabilität getestet (s. PAH assoziiert mit kongenitalen systemisch-pulmonalen Shuntvitien).

Weitere Untersuchungen

Ein Screening auf zirkulierende Autoantikörper wird empfohlen (C, I). Bei IPAH und FPAH finden sich häufig niedrig-titrige Autoantikörper (ANA). Ihnen kommtt meist keine diagnostische Bedeutung zu. Vermehrt finden sich Schilddrüsenautoantikörper, die häufig mit einer Hypothyreose assoziiert sind. Der Nachweis von SSA-, SCL-70-Zentromer- oder hochtitrigen DNS-Antikörpern deutet auf eine Kollagenose hin, hochtitrige Cardiolipin-Antikörper eher auf eine CTEPH.

Die Lungenfunktionsuntersuchung bei IPAH zeigt im Mittel eine leichte Restriktion und eine leichte peripherie Atemwegsobstruktion [29], ist aber oft auch völlig normal. Der unspezifische Provokations-test fällt häufig positiv aus und führt zur Fehldiagnose eines Asthma bronchiale. Der PaCO₂ ist meistens erniedrigt (im Mittel um 30 mmHg), während der PaO₂ individuell sehr unterschiedlich ist. Die CO-Diffusionskapazität ist im Mittel auf 60–80% des Solls reduziert. Werte unter 50% des Solls weisen auf eine Lungenkrankheit bzw. Kollagenose hin.

Die Polysomnographie wird bei klinischen Hinweisen auf Schlafapnoe-Syndrom (Tagesmüdigkeit, Atempausen) empfohlen (C, I). Sie erlaubt den Nachweis einer intermittierenden nächtlichen alveolären Hypoxie, welche der PH zugrunde liegen könnte. Umgekehrt weisen Patienten mit IPAH oft eine nächtliche zentrale oder gemischte Schlafapnoe auf, was zu falschen Schlussfolgerungen führen kann.

■ Verlaufskontrollen bei pulmonaler Hypertonie

Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie bedürfen der regelmäßigen Kontrolle durch ein erfahrenes Zentrum (C, I). Die Untersuchungsintervalle sollten 3–6 Monate betragen (Abb. 9).

Wichtige Kontrollparameter:

Parameter mit prognostischer Relevanz sind die NYHA-Klasse (C, I), der 6-min-Gehtest (C, I) [30; 45], bestimmte echokardiographische und spiroergometrische Befunde. Auch anamnestische Episoden einer rechtsventrikulären Dekompensation haben eine ungünstige prognostische Bedeutung (C, I). Die Bestimmung der natriuretischen Peptide könnte in Zukunft eine wichtige Rolle spielen. Die echokardiographische Bestimmung des systolischen PAP trägt nur wenig zur Verlaufsbeurteilung bei (s. Echokardiographie). Herzkateterkontrollen sind sinnvoll, wenn weitreichende therapeutische Entscheidungen, wie z.B. die Umstellung der Therapie oder die Listung für eine Transplantation, getroffen werden sollen (C, IIa). Hier besitzen RAP, Herzindex und SvO₂ die größte Aussagekraft.

■ Therapie

Eine Heilung der pulmonalen Hypertonie ist bis heute nicht möglich. Die gezielten Therapieverfahren haben aber eine bedeutsame Verbesserung der Lebenserwartung, der körperlichen Belastbarkeit und der Lebensqualität möglich gemacht. Die konkrete Therapie eines Patienten mit pulmonaler Hypertonie richtet sich nach der zugrundeliegenden Krankheit, dem Schweregrad, der erwarteten Prognose, der Verfügbarkeit sinnvoller Maßnahmen (z.B. Lungentransplantation), wirtschaftlichen Gesichtspunkten und angesichts der teilweise belastenden und risiko-reichen Therapieverfahren nicht zuletzt auch nach der Vorgeschichte und den Erwartungen des Patienten. Voraussetzung für eine effektive Therapie ist die fundierte Information der Patienten und ihrer Angehörigen über die Krankheit und die Therapiemöglichkeiten. Informationsmaterial dazu wird unter anderem vom Selbsthilfe- und Förderverein „PH e.V.“ bereitgestellt (Adresse s. Anhang).

■ Allgemeine Hinweise zum Verhalten

Körperliche Aktivität

Generell wird empfohlen, solche Belastungen zu vermeiden, die zu Dyspnoe, thorakalen Schmerzen oder Schwindel/Synkopen führen (C, I). Dennoch wird regelmäßige körperliche Aktivität, ggf. sogar ein speziell abgestimmtes körperliches Training empfohlen (B, IIa), nachdem eine prospektive randomisierte Studie einen Nutzen nachweisen konnte [28].

Sexuelle Aktivität

Die Prävalenz sexueller Funktionsstörungen bei Patienten mit PH ist nicht bekannt. Es gibt derzeit keine Gründe, von subjektiv gut tolerierter sexueller Aktivität abzuraten. Zur Prävention und Bewältigung möglicher sexueller Dysfunktion könnte es hilfreich sein, den Patienten auf dieses Thema anzusprechen.

Aufenthalt in den Bergen

Patienten mit chronischem Cor pulmonale wird von einem Aufenthalt in großen Höhen abgeraten (C, I). Bereits ein kurzzeitiger Aufenthalt in einer Höhe >2000 m kann zu einer deutlichen Verschlechterung der rechtsventrikulären Funktion führen. Eine Höhe bis 1200 m gilt als unproblematisch (C, I).

Flugreisen

Flugreisen stellen für Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen und theoretisch für jeden Patienten mit pulmonaler Hypertonie ein Risiko dar (der Kabinendruck entspricht einer Höhe von 2000–2500 m). Die entsprechende alveolare Hypoxie und die Hypoxämie können durch Sauerstoffgabe kompensiert werden. Der PH e.V. stellt Informationsmaterial bezüglich der Sauerstoffversorgung bei verschiedenen Fluggesellschaften zur Verfügung.

Hydrotherapie/Sauna

Für die PAH gibt es bisher keine Untersuchungen, die das Risiko und die hämodynamischen Veränderungen bei Hydrotherapie oder Sauna beschreiben. Es wird empfohlen, dass generell Wärme- und Kälteanwendungen in moderater Weise erfolgen und keinesfalls Beschwerden wie Luftnot oder Kopfschmerzen provoziert werden (C, I).

■ Supportive Therapie

Zur supportiven Therapie gehören Maßnahmen, die für alle Formen der pulmonalen Hypertonie gelten. Sie zielen auf das Wohlbefinden und die Lebenserwartung der Patienten, wurden aber nie in kontrollierten Studien untersucht. Dennoch gilt teilweise der höchste Grad der Empfehlung (Tab. 9).

Aderlass

Für einen Aderlass spricht die akute Verbesserung der Rheologie, dagegen sprechen der Verlust von Sauerstofftransportkapazität, die Depletion der körpereigenen Eisenspeicher und die negativen Effekte einer

Tab. 9 Empfehlung für sonstige Maßnahmen bei PAH

Behandlung	Grad der Empfehlung	Evidenzgrad
Antikoagulation	I*	C
Diuretika	I	C
Digitalis	II b	C
Sauerstoff	II a **	C
Calciumantagonisten	I ***	C
Ballonatrioseptostomie	II a	C
Lungentransplantation	I	C

*Gilt nur für IPAH und APAH bei Kollagenosen. **Nach den Empfehlungen zur Langzeitsauerstofftherapie [27]. ***Nur bei IPAH mit Responderkriterien auf akut wirksame Vasodilatoren

Mikrozytose auf die Rheologie. Beim Eisenmenger-Syndrom wird die Korrektur einer Polyglobulie erst dann empfohlen, wenn ein Hyperviskositätssyndrom mit meist neurologischen Symptomen (Kopfschmerzen, Sehstörungen, TIA) auftritt (C, II a). Ein prophylaktischer Aderlass wird allenfalls bei Überschreiten eines Hkt >65%–70% bzw. Hb >205 g/l empfohlen (C, II a).

Antikoagulation

Für Patienten mit I- und FPAH gilt eine Indikation zur Antikoagulation (INR-Bereich 1,5 bis 2,5; für Patienten mit prothrombotischen Risikofaktoren 2,5 bis 3,5) (C, I). Das Gleiche gilt für Kollagenose-, HIV- und Appetitzügler-assoziierte PAH sowie für die PVOD und die PCH. Bei portopulmonaler Hypertonie und beim Eisenmenger-Syndrom wird die Indikation zurückhaltender gestellt (C, II b). Für die Gruppe der Lungenerkrankungen/Hypoxie liegt nur ausnahmsweise eine Indikation zur Antikoagulation vor (C, III). Klar ist hingegen die Empfehlung, Patienten mit CTEPH lebenslang zu antikoagulieren (Ziel INR 2,5–3,5), so lange keine Kontraindikationen vorliegen (C, I). Zum prognostischen Effekt von Thrombozytenaggregationshemmern (z. B. Acetylsalicylsäure und Clopidogrel) liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Diuretika

Viele Patienten mit pulmonaler Hypertonie benötigen ein Diuretikum (C, I). Langwirksame, kaliumsparende Wirkstoffe (Aldosteronantagonisten) sind gegenüber Schleifendiuretika zu bevorzugen (C, I). Bei Rechtsherzinsuffizienz und erhöhtem zentralvenösem Druck sind häufig jedoch Schleifendiuretika notwendig (C, I).

Digitalispräparate

Zu diesen Medikamenten gibt es keine einheitliche Empfehlung (C, IIb). Bei tachykardem Vorhofflimmern/-flattern sind sie das Mittel der Wahl (C, I).

Sauerstoff

Die Indikation für eine Langzeitsauerstofftherapie richtet sich nach den in der S3-Leitlinie der DGP formulierten Kriterien [27]. Treten nächtliche O₂-Entsättigungen bis unter 85% auf, so kann dies eine eigenständige Indikation für eine nächtliche O₂-Therapie darstellen (C, IIa). Bei Eisenmenger-Syndrom wird keine generelle Empfehlung für Sauerstoff abgegeben (B, IIb).

Antibiotika/Impfungen

Eine frühzeitige antibiotische Therapie bei bakteriellen Infekten wird empfohlen und dient zur Vermeidung einer rechtsventrikulären Dekompensation (C, I). Jährliche Influenza-Schutzimpfungen werden generell empfohlen (C, I).

Kontrazeption

Für Frauen mit pulmonaler Hypertonie, die sich im gebärfähigen Alter befinden, wird generell eine zuverlässige Kontrazeption empfohlen, weil Schwangerschaft und Entbindung mit einem sehr hohen Risiko für eine rechtsventrikuläre Dekompensation verbunden sind (C, I). Das Risiko einer hormonellen Kontrazeption bei Frauen im gebärfähigen Alter, die durchgehend antikoaguliert sind, erscheint nicht relevant. Bei Therapie mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten wird wegen möglicher Arzneimittelinteraktionen mit den Kontrazeptiva die Anwendung einer zusätzlichen oder alternativen Verhütungsmethode empfohlen (C, I).

■ Medikamente ohne Nutzen

Bei allen Patienten mit eingeschränktem Herzzeitvolumen sind Betablocker zu vermeiden, sofern der pulmonalen Hypertonie keine Linksherzinsuffizienz zugrunde liegt (C, III) (s. Linksherzerkrankungen). Calciumantagonisten sind bei „Non-Respondern“ nicht indiziert (C, III) (s. unten). Für ACE-Hemmer, Angiotensin-Antagonisten und Nitrate bzw. Mol-sidomin liegen keine positiven Langzeitdaten vor. Patienten mit systemischer Hypotonie profitieren meist unmittelbar vom Absetzen solcher Medikamente.

■ Medikamente für die gezielte Therapie der PAH

Tabelle 10 gibt einen Überblick über die Evidenzlage zu Medikamenten, die in randomisierten kontrollierten Studien gezielt für die PAH untersucht wurden.

Hochdosis-Calciumantagonisten

Hochdosierte Calciumantagonisten können bei I- oder FPAH mit starker pulmonaler Vasoreaktivität zu einer sehr guten langfristigen Verbesserung der Hämodynamik und der Belastbarkeit führen [38] (C, I). Kandidaten dafür sind aber nur solche Patienten, die im Rahmen der pharmakologischen Testung die „Responder“-Kriterien erfüllen (s. Pharmakologische Testung, Abb. 8). Die Dosis wird nach Wirksamkeit und Verträglichkeit individuell titriert. Zum Einsatz kommen meist Nifedipin (120–240 mg/Tag), Diltiazem (360–900 mg/Tag) oder Amlodipin (15–30 mg/Tag). Meist wird damit ein PAP zwischen 20 und 40 mmHg und NYHA Klasse I–II erreicht.

Die probatorische Gabe von Calciumantagonisten ohne Vasoreagibilitätsprüfung wird nicht empfohlen (C, III).

Intravenöses Prostacyclin

Intravenöses Prostacyclin (Epoprostenol, Flolan®) wird in vielen Ländern als Standardtherapie der schweren PAH eingesetzt (A, I), spielt aber in Deutschland praktisch keine Rolle, da es nicht zugelassen und außerordentlich teuer ist (Tab. 10). Eine offene kontrollierte Studie über drei Monate zeigte einen signifikanten Effekt auf Hämodynamik, Belastbarkeit und Überleben zugunsten der behandelten Patienten [6]. Eine weitere Studie bei Sklerodermie-assozierter PAH zeigte einen positiven Effekt auf die Belastbarkeit [1]. Häufige Nebenwirkungen der intravenösen Epoprostenoltherapie sind Kiefer-, Bein- und Kopfschmerzen sowie Übelkeit, Durchfälle und Aszites. Schwerwiegend können septische und thrombotische Komplikationen des zentralvenösen Zugangs sowie die akute Unterbrechung der Zufuhr durch Ausfall der Pumpe oder Dislokation des Katheters sein. Die Dosis nach mehr als zwei Jahren Therapie liegt meist zwischen 40 und 60 ng/kg/min.

Intravenöses Iloprost

Intravenöses Iloprost, ein stabiles Prostacyclin-Analogon, ist eine Alternative zum intravenösen Epoprostenol (Tabelle 10) und wird in Deutschland trotz des niedrigen Evidenzniveaus bevorzugt (C, IIa). Es hat aufgrund seiner chemischen Stabilität erhebliche praktische Vorteile gegenüber Epoprostenol und bie-

Tab. 10 Gezielte Therapie der PAH

Substanz	Applikation	Übliche Dosierung	Zulassungsstatus	Evidenzgrad	Empfehlungsgrad
Bosentan (Tracleer®)	Per os	2×62,5–2×125 mg/Tag	EMEA (PAH, NYHA III); FDA (PAH, NYHA III+IV)	In 2 RCT (doppelblind) Verbesserung des 6-MWT, eine davon mit Untersuchung der Hämodynamik (Verbesserung) (A)	I **
Iloprost (Ventavis®)	Inhalativ	15–45 µg/Tag	EMEA (PPH, NYHA III); FDA (PAH, NYHA III–IV); Australien (PAH + CTEPH, NYHA III–IV)	In zwei RCT (doppelblind) Verbesserung des klinischen primären Endpunkts und des 6-MWT. Nicht-kontrollierte Studien hinweisend auf Wirksamkeit und Verträglichkeit. Hinweise auf Verbesserung des Überlebens (A)	I ***
Sildenafil (Revatio®)	Per os	60 mg/Tag (bis 240 mg)	EMEA (PAH, NYHA III); FDA (PAH)	In zwei RCT (doppelblind) Verbesserung des 6-MWT. Nichtkontrollierte Studien hinweisend auf Wirksamkeit (A)	I
Sitaxsetan (Thelin®)	Per os	100 mg/Tag	EMEA (PAH, NYHA III)	In zwei RCT (doppelblind) Verbesserung des 6-MWT. In einer Studie primärer Endpunkt erreicht (A)	I
Epoprostenol (Flolan®)	Intravenös	10–50 ng/kg/ min	einige EU Länder, nicht D (PPH, NYHA III–IV); FDA (PAH, NYHA III–IV)	In einer RCT (offen, IPAH) Verbesserung von Hämodynamik, 6-MWT und Überleben. Nicht-kontrollierte Studien hinweisend auf verbessertes Überleben (IPAH). Bei APAH-SS RCT (offen) verbesserte 6-MWT (A)	I *
Iloprost (Ilomedin®)	Intravenös	2–6 ng/kg/min	Neuseeland (PPH und SPH)	In mehreren nichtkontrollierten Studien vergleichbare Wirkungen und Nebenwirkungen wie intravenöses Epoprostenol. Praktische Vorteile (C)	IIa
Treprostinal (Remodulin®)	sc oder iv	10–100 ng/kg/min	EMEA (IPAH, NYHA III); FDA (PAH, NYHA II–IV)	In einer RCT (doppelblind) Verbesserung des 6-MWT. Kein Überlebensvorteil (B)	IIa *
Beraprost (Procyclin®, Dorner®)	Per os	4×60–120 µg/Tag	Japan und Korea (PPH und SPH)	In einer RCT (doppelblind) Verbesserung des 6-MWT nach 3 Monaten. In zweiter RCT nach 12 Monaten keine Verbesserung vs. Placebo. Nichtkontrollierte Studien aus Japan hinweisend auf Wirksamkeit. (B)	II b *

EMEA: European Medicines Agency (Zulassungsbehörde für Arzneimittel in der Europäischen Union, deren Zulassungen auch in Deutschland gelten), D: Deutschland, FDA: Food & Drug Administration (Zulassungsbehörde für Arzneimittel in den USA), PPH: primäre pulmonale Hypertonie, heute ersetzt durch „idiopathische bzw. familiäre PAH“, SPH: sekundäre pulmonale Hypertonie, nicht mehr gebräuchlicher Begriff für alle Formen der pulmonalen Hypertonie mit bekanntem Auslöser oder ursächlicher Grundkrankheit. RCT: randomisierte kontrollierte Studie, 6-MWT: 6-min-Gehtest, APAH-SS: Sklerodermie-assoziierte PAH.

* In Deutschland nicht verkehrsfähig. ** Für NYHA IV gilt (B, IIa). *** Für APAH und CTEPH gilt (B, IIa).

tet einen Vorteil bei unbeabsichtigten Therapieunterbrechungen. Die Dosis liegt meist zwischen 1 und 5 ng/kg/min, in Einzelfällen bis 10 ng/kg/min.

Inhalatives Iloprost

Inhalatives Iloprost wird seit Mitte der 90er Jahre in Deutschland für die Therapie der pulmonalen Hypertonie verwendet. Eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Studie auf europäischer Ebene (Aerosolized Iloprost Randomized, AIR) bei Patienten mit PAH und CTEPH im funktionellen NYHA-Stadium III–IV bestätigte die klinische Wirksamkeit und eine

gute Verträglichkeit [33] (zur Zulassung siehe Tabelle 10). Die Applikation des Iloprost-Aerosols erfolgt über spezielle empfohlene Verneblersysteme. Die Dosierung liegt zwischen 6×2,5 µg und 9×5 µg/Tag.

Beraprost

Dieses oral verfügbare stabile Prostacyclin-Analogen besitzt in Japan und Korea eine Zulassung für die Therapie der „primären und sekundären“ pulmonalen Hypertonie. Dieser Zulassung lagen jedoch keine Studiendaten zugrunde, die westlichen Standards genügten. In Europa wurde eine doppelblinde rando-

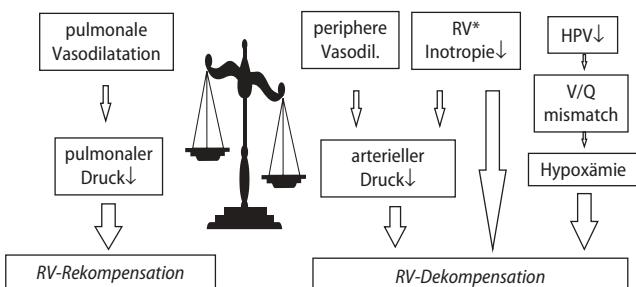


Abb. 8 Nutzen und Risiko von Calciumantagonisten bei pulmonaler Hypertonie. Nur wenn der Calciumantagonist eine ausgeprägte pulmonale Vasodilatation auslöst, sinkt der pulmonale Druck und der Patient profitiert. Steht die systemische Vasodilatation im Vordergrund, sinkt der systemische Druck und es droht das Rechtsherzversagen. HPV: Hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion. V/Q mismatch: Ventilations-Perfusions-Verteilungsstörungen. * Negativ inotrope Effekte auf den rechten Ventrikel: Verapamil > Diltiazem > Nifedipin = Amlodipin > Felodipin

misierte Studie bei 130 Patienten mit PPH und sekundären pulmonalen Hypertonieformen durchgeführt, die eine marginale, aber statistisch signifikante Verbesserung der Gehstrecke im 6-min-Gehetest zeigte [13]. In einer weiteren Studie konnte allerdings nach zwölf Monaten kein Unterschied zwischen Beraprost und Placebo festgestellt werden [4]. Relativ häufig treten gastrointestinale und systemische Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Gliederschmerzen) auf. Derzeit ist Beraprost weder in Europa noch in den USA zugelassen.

Treprostinil

Das subkutan oder intravenös infundierbare Prostanoid Treprostinil wurde in einer großen weltweiten randomisierten Doppelblindstudie mit subkutaner Applikation geprüft. Dabei zeigte sich nach zwölf Wochen eine geringe, aber signifikante Zunahme der Gehstrecke um 16 m [42]. Weder diese Studienphase noch die Langzeitbeobachtung über ein Jahr zeigte einen Überlebensvorteil der behandelten Patienten vs. Placebo [42]. Eine Subgruppenanalyse zeigte einen signifikanten Therapieeffekt für die Kollagenose-assoziierte PAH. Die Therapie ist in den USA und Frankreich zugelassen für die PAH, NYHA II-IV. Die praktische Anwendung wird durch die häufigen und teilweise ausgeprägten lokalen Nebenwirkungen eingeschränkt. Subkutanes Treprostinil spielt in Deutschland derzeit praktisch keine Rolle. Die FDA und die EMEA haben Treprostinil auch zur iv-Dauertherapie bei PAH zugelassen, wenn die subkutane Applikation zu intolerablen Nebenwirkungen führt.

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Der Endothelin-Rezeptor-Antagonist Bosentan (Blockade des ETA- und ETB-Rezeptors) zeigte in zwei randomisierten Doppelblindstudien einen signifikanten Therapieeffekt bei Patienten mit idiopathischer pulmonal-arterieller Hypertonie und Sklerodermie-assozierter PAH im NYHA-Stadium III und IV [40]. Bosentan ist seit 2002 in Europa zugelassen (PAH, NYHA III) – in den USA beinhaltet die Zulassung auch das Stadium IV. Das spezielle Problem der Medikation besteht in einer Hepatotoxizität (reversible Hemmung der Gallensalz-Transportpumpe), die allerdings nur in ca. 10% der Fälle auftritt und bei 3–5% der Patienten zum Absetzen des Medikamentes zwingt. Eine Kontrolle der Transaminasen sollte monatlich erfolgen, um ggf. eine Dosisanpassung rechtzeitig in Erwägung ziehen zu können. Bosentan sollte nicht bei Patienten mit vorbestehender schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B oder C) eingesetzt werden. Unter Bosentan kommt es zu einer Enzyminduktion, von der u.a. Phenprocoumon (Marcumar) und andere Vitamin-K-Antagonisten ebenso wie Kontrazeptiva und Sildenafil betroffen sind. Zu beachten sind Ödembildungen in bis zu 10% der Patienten und die teratogenen Eigenschaften der Substanz. Das Medikament sollte nicht mit Ciclosporin A oder Glibenclamid kombiniert werden. In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde ein signifikanter Nutzeffekt bei Patienten mit Eisenmenger-Syndrom nachgewiesen [11]. In kleineren Fallserien wurde über positive Effekte bei HIV-assozierter PAH und bei portopulmonaler Hypertonie bei Leberzirrhose im Child-Stadium A berichtet. Fallserien weisen darauf hin, dass eine Kombination von Bosentan mit Sildenafil und inhalativen bzw. oralen Prostanoiden sicher und effektiv ist (C, IIa).

ET_A-selektive Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

ET_A-selektive Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Sotaxsentan, Ambrisentan) wurden in großen klinischen Studien in der Indikation PAH geprüft. Zu Sotaxsentan liegen zwei publizierte Phase-III-Studien vor, die jeweils einen signifikanten Effekt des Medikamentes auf den 6-Minuten-Gehetest zeigten [2, 5], während der primäre Endpunkt nur in einer der beiden Studien erreicht wurde. Die Sicherheit und Wirksamkeit sind ähnlich zu Bosentan einzuschätzen (A, I). Eine Zulassung in Europa (PAH, NYHA III) erfolgte Ende 2006. Zum Ambrisentan liegen die Ergebnisse von drei positiven Phase-III-Studien vor, die aber erst zum Teil publiziert wurden [10]. Eine Zulassung liegt noch nicht vor.

Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5i)

Eine kleinere randomisierte kontrollierte Doppelblindstudie aus Indien zeigte einen hochsignifikanten Effekt von Sildenafil auf die Belastbarkeit und die Lebensqualität von IPAH-Patienten [41]. Eine weltweite, große doppelblinde Studie bei ausgewählten Formen der PAH (SUPER-1) [12] zeigte ebenfalls eine signifikante Wirksamkeit. In Europa liegt eine Zulassung von Sildenafil in der Indikation PAH, NYHA III und in den USA und Kanada für die PAH vor (Revatio®). Fallserien weisen auf günstige Effekte in Kombination mit Prostanoiden [16] und Bosentan [22] hin. Die therapeutische Wirksamkeit von PDE5i betrifft möglicherweise auch die pulmonale Hypertonie im Rahmen von interstitiellen Lungenerkrankungen [18] sowie die nichtoperative chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie [17]. Die empfohlene Dosierung für Sildenafil bei PAH beträgt 20 mg, dreimal täglich. Es gibt keine ausreichenden Langzeiterfahrungen mit der zugelassenen Dosis. Viele der vor der Zulassung auf Sildenafil eingestellten Patienten erhalten eine höhere Dosis. Die Effekte einer Dosisreduktion wurden nicht untersucht. Von einer Dosisreduktion bei eingeschränkter pulmonaler Hämodynamik wird abgeraten, weil eine Verschlechterung möglich ist, die das Leben bedrohen kann.

Der PDE5i Tadalafil befindet sich in klinischer Prüfung in der Indikation PAH.

Kombinationstherapie

In vielen Fällen führt erst eine Kombination verschiedener Medikamente zu einem ausreichenden klinischen Ergebnis [24].

Es ist zu erwarten, dass Kombinationstherapien mit dem Ziel einer dauerhaften Verbesserung der pulmonalen Hypertonie der zukünftige Standard in der Therapie der pulmonalen Hypertonie sein werden, allerdings stehen kontrollierte Studien noch aus. Eine primäre Kombinationstherapie wird allenfalls bei dekompensierter Rechtsherzinsuffizienz mit beginnendem oder drohendem Multiorganversagen empfohlen (C, IIa) (Abb. 9).

■ Sonstige gezielte Maßnahmen

Atriale Septostomie

Eine angeborene Shuntverbindung zwischen dem großen und kleinen Kreislauf stellt einen Überlebensvorteil bei pulmonaler Hypertonie dar. Auch ein sekundär generierter Vorhofseptumdefekt (atriale Septostomie) kann die Symptome und die Prognose verbessern (C, IIa). Die Prozedur erfolgt in Katheter-

technik, wobei heutzutage ein Ballonkatheter transseptal platziert und im Vorhofseptum schrittweise aufdilatiert wird, bis die systemisch-arterielle O₂-Sättigung eindeutig abfällt (maximal 10%).

Durch die Atrioseptostomie steigt der Sauerstofftransport trotz des Abfalls der arteriellen O₂-Sättigung an und langfristig verbessert sich in vielen Fällen die rechtsventrikuläre Funktion (A) [36]. Allerdings ist der Eingriff risikoreich, insbesondere dann, wenn bereits eine manifeste rechtsventrikuläre Dekompensation und eine erniedrigte arterielle O₂-Sättigung vorliegen (A).

Lungentransplantation

Die Lungentransplantation spielt weiterhin eine Rolle für Patienten, die nicht oder nicht ausreichend auf medikamentöse Maßnahmen ansprechen (C, I). Die Transplantation bei IPAH zeigt eine Mortalitätsrate von bis zu 25% in den ersten Wochen nach dem Eingriff und erreicht nach einem Jahr 35–40%. Auch in den letzten Jahren sind die Transplantationsergebnisse mit einem mittleren Überleben von vier Jahren international weitgehend unverändert geblieben.

■ Besonderheiten bei assoziierten bzw. zugrunde liegenden Erkrankungen

Allgemein gilt, dass die Therapie einer Grundkrankheit Vorrang vor einer gezielten Therapie der pulmonalen Hypertonie hat (C) und dass die Datenevidenz für eine gezielte Therapie der pulmonalen Hypertonie gering ist. Evidenzbasierte Zulassungen sind in Deutschland kaum vorhanden. Die Rechtslage zur Verordnung von Medikamenten, die nur im Ausland zugelassen sind, ist im Fluss. Es wird empfohlen, in solchen Fällen vor der Verordnung in Kontakt mit dem Kostenträger zu treten bzw. die Rechtsberatung durch den PH e.V. Selbsthilfe- und Förderverein in Anspruch zu nehmen.

PAH bei Bindegewebserkrankungen

Für Patienten mit Sklerodermie-assozierter PAH wird eine primäre Therapie mit Bosentan oder Sildenafil empfohlen (B, I). In schweren Fällen können alternativ bzw. zusätzlich Prostanoiden notwendig sein (B, I). Die Datenlage zu PAH bei anderen Bindegewebserkrankungen ist äußerst spärlich. Hier wird das gleiche Vorgehen wie bei Sklerodermie empfohlen, wenn keine wirksame Therapie der Grundkrankheit möglich ist (C, IIa). Die Vasoreagibilitätsprüfung ergibt nur in Ausnahmefällen (<5%) eine dauerhafte Indikation für Calciumantagonisten

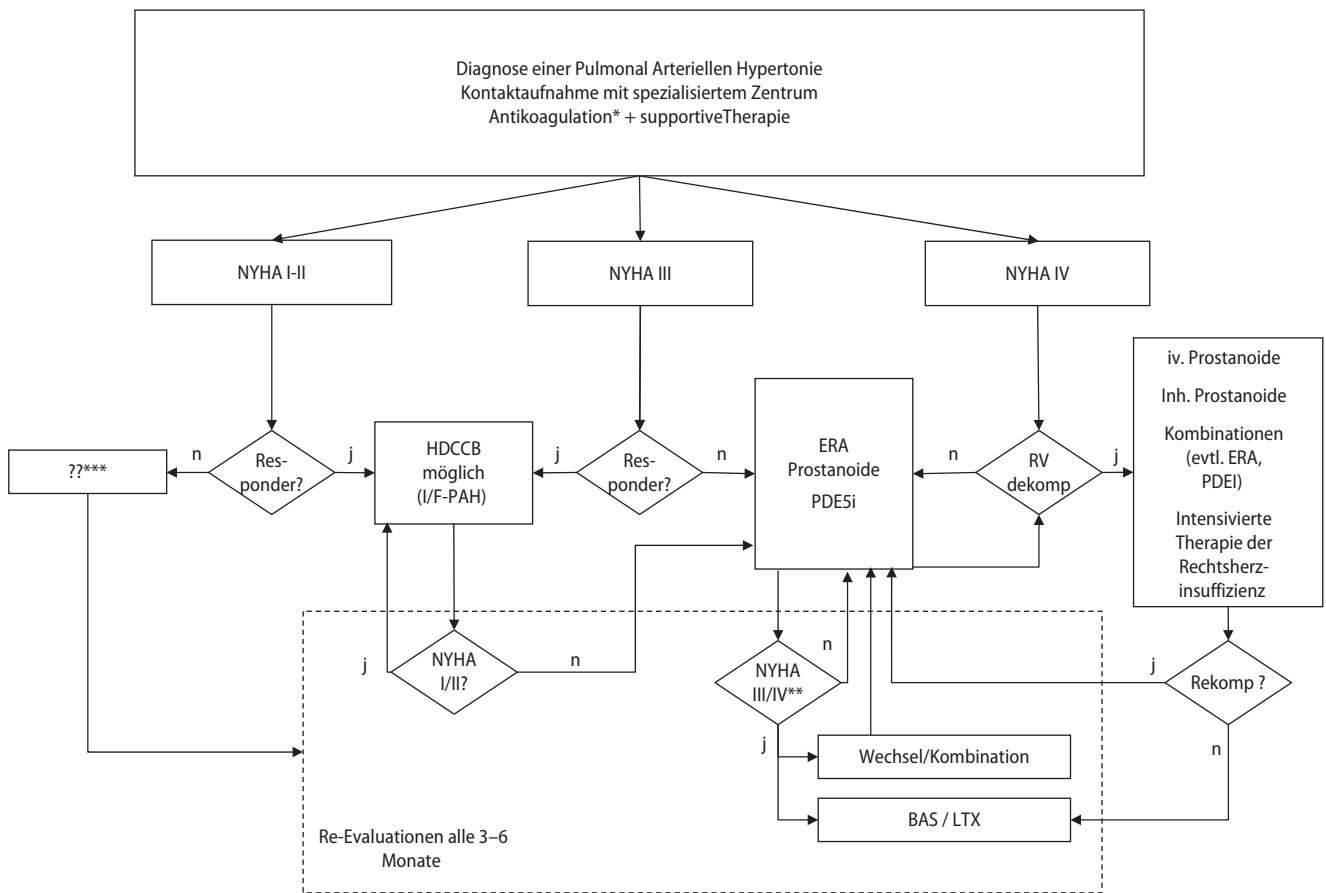


Abb. 9 Therapiealgorithmus für die gezielte Therapie der pulmonalen Hypertonie. Nach kompletter Diagnostik und Einleitung der supportive Maßnahmen richtet sich die gezielte Therapie nach dem klinischen Schweregrad und dem Ansprechen auf kurz wirksame Vasodilatantien. Unter der laufenden Therapie erfolgt eine Re-Evaluation und eine erneute Entscheidung über die Therapiefortsetzung. I/F-PAH: idiopathische oder familiäre PAH, BAS: Ballon-

Atrioseptostomie, LTX: Lungentransplantation. Entscheidungen: j, ja, n, nein. HDCCB: hoch dosierte Calciumantagonisten, ERA: Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, PDE5i: Phosphodiesterase-5-Inhibitoren. * Empfehlung gilt für IPAH und APAH bei Kollagenose. Bei anderen Formen Einzelfallentscheidung. ** In die Entscheidung gehen auch Daten wie der 6-min-Gehtest ein. *** Derzeit kein zugelassenes Präparat in Europa

(C, III). Daher ist hier die pharmakologische Testung nicht obligat.

Für Patienten mit Sklerodermie bzw. SLE und therapierefraktärer pulmonaler Hypertonie ohne schwere Beteiligung innerer Organe kann bei fehlenden Kontraindikationen eine Lungentransplantation erwogen werden (C).

PAH bei kongenitalen Vitien

Die Datenlage ist sehr gering. Frühere Langzeitdaten beziehen sich auf kontinuierlich intravenös appliziertes Epoprostenol [39] (C, IIa). Eine randomisierte kontrollierte Studie hat die Effektivität von Bosentan nachgewiesen [11]. Epoprostenol ist in Deutschland nicht zugelassen. Somit ist Bosentan für diese Patientengruppe die Therapie der ersten Wahl (B, IIa). Formal gilt die Zulassung allerdings auch für Silde-

nafil und Treprostinil. Die Therapie von Patienten mit komplexen Vitien sollte ausschließlich durch Spezialisten erfolgen. Das Kompetenznetz „Angeborene Herzfehler“ hat einen Schwerpunkt auf prospektive Behandlungsstrategien gelegt. Für grund-sätzliche Überlegungen bei angeborenen Shuntvitien (s. PAH assoziiert mit kongenitalen systemisch-pulmonalen Shuntvitien).

Portopulmonale Hypertonie (PortoPH) und hepatopulmonales Syndrom

Für die PortoPH gibt es keine Therapiedaten aus kontrollierten Studien, wenngleich Fallserien auf günstige Effekte einer Prostacyclintherapie, Bosentan und inhalativen Iloprosttherapie hinweisen (jeweils C, IIb). Für einen Therapieversuch mit Bosentan ist Voraussetzung, dass keine schwere Leberfunktions-

störung vorliegt. Eine Antikoagulation ist bei erhöhtem Blutungsrisiko problematisch und nur individuell zu entscheiden. Calciumantagonisten kommen bei Patienten mit PortoPH praktisch nicht in Betracht (C). Die Therapie der PortoPH sollte ausgewiesenen Zentren für pulmonale Hypertonie vorbehalten bleiben.

Für das hepatopulmonale Syndrom, bei dem eine erhebliche pulmonal arterielle Druckerhöhung vorliegen kann, gibt es keine medikamentösen Therapieempfehlungen. Betablocker können indiziert sein, um der Hyperzirkulation entgegenzuwirken (C). Die Lebertransplantation ist geeignet, die Oxygenierungsstörungen zu beseitigen (C, IIa).

PAH bei HIV-Infektionen

Hier liegen ebenfalls keine Daten aus kontrollierten randomisierten Studien vor. Es gibt Kasuistiken und Fallserien, die eine therapeutische Effektivität von intravenösem Prostacyclin, inhalativem Iloprost und Bosentan nahe legen (jeweils C, IIa).

Linksherzerkrankungen

Unter optimierter, leitliniengerechter Therapie der schweren Herzinsuffizienz kann in vielen Fällen nicht nur der PA-Druck, sondern auch der vermeintlich fixiert erhöhte PVR wieder gesenkt werden (C, I). Auch nach Herztransplantation und Mitralklappenersatz kommt es zumindest zu einer partiellen Normalisierung des PVR (C, I).

Eine gezielte Behandlung der schweren pulmonalvaskulären Widerstandserhöhung bei Linksherzinsuffizienz unter optimaler konventioneller Therapie ist nicht etabliert. Auch PDE3-Hemmer oder Dobutamin, als „bridging“ zu einer Herztransplantation eingesetzt, führen nicht zuverlässig zu einer Senkung des transpulmonalen Gradienten.

Pulmonal-selektive Vasodilatatoren wie NO oder inhalative Prostanoiden sind wegen der Gefahr der Steigerung des pulmonalen Kapillardrucks und der Vorlast des linken Ventrikels mit konsekutivem Lungenödem grundsätzlich nicht indiziert. Die FIRST-Studie zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie bei schwerer Linksherzinsuffizienz zeigte eine erhöhte Mortalität unter i.v. Epoprostenol (PGI_2) [7]. Studien mit dem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Bosentan bei chronischer Linksherzinsuffizienz (NYHA-Stadium III und IV) zeigten keine positiven Ergebnisse und wurden u.a. wegen intolerabler Transaminasenerhöhung abgebrochen. Ob der Calcium-Sensitizer Levosimendan langfristig den PVR senkt, wurde noch nicht untersucht. Nitrate bzw. Molsidomin haben keine anerkannte Indikation zur Senkung des PVR und werden nicht empfohlen (C, III).

Herztransplantation und Reversibilitätstest

Laut „Richtlinien zur Organtransplantation gemäß § 16 Transplantationsgesetz“ vom 28.2.2003 gilt eine fixierte pulmonale Hypertonie mit einem PVR von $>240 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ bzw. einem TPG von $>15 \text{ mmHg}$ als Kontraindikation zur orthotopen Herztransplantation beim Erwachsenen. In diesem Fall wird empfohlen, vor der Listung einen Reversibilitätstest durchzuführen. Dieser gilt nur dann als positiv, wenn sowohl PVR als auch TPG signifikant sinken. Zur Testung eignen sich Prostanoiden wie Epoprostenol, Alprostadil und Iloprost sowie NO, Nitroprussidnatrium und Nitroglycerin (C, IIa).

Werden die formalen Kriterien für eine Listung nicht erreicht, kann im Einzelfall in enger Abstimmung zwischen Kardiologen, Anästhesisten und Kardiochirurgen dennoch die Indikation zur Herztransplantation gestellt werden (C, IIb). Eine halbjährliche Kontrolle der pulmonalen Hämodynamik (Echo und/oder Einschwemmkathester) während der Wartezeit auf die Transplantation wird empfohlen.

Atemwegserkrankungen/Hypoxie

■ Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Therapeutisch steht bei COPD-assozierter PH die kontinuierliche (zumindest $>16 \text{ Std/Tag}$) Sauerstofftherapie ganz im Vordergrund. Nur für diese Therapie wurde ein Überlebensvorteil bei COPD nachgewiesen (A, I). Ansonsten sollte die COPD nach den aktuellen Empfehlungen der DGP behandelt werden. Patienten mit schlafbezogenen Atemstörungen und nächtlichen Sättigungsabfällen profitieren häufig von einer nichtinvasiven Beatmung (C, IIa).

Der Einsatz von Vasodilatantien wie Calciumantagonisten, Prostanoiden, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und Phosphodiester-Inhibitoren ist bei COPD-assozierter PH nach derzeitigem Kenntnisstand nur selten indiziert (C, IIb).

COPD-Patienten mit schwerer PH ($mPAP >40 \text{ mmHg}$), die keine weiteren PH-assoziierten Erkrankungen haben, leiden möglicherweise an einer IPAH und die COPD ist eine Zweiterkrankung. Es gelten die Empfehlungen für die PAH mit Einschränkung (C, IIa). Beim Einsatz von gezielten PAH-Medikamenten ist in dieser Konstellation eine besonders engmaschige Kontrolle von klinischer Effizienz, Lungenfunktion und Blutgasen erforderlich.

■ Schlafapnoe Syndrom

Therapeutisch steht die Therapie der Grunderkrankung, also der schlafbezogenen Atemstörung, der Adipositas oder ggf. der PH ganz im Vordergrund. Zu einer medikamentösen Therapie der PH bei schlafbezogenen Atemstörungen gibt es nahezu keine Daten.

■ Interstitielle Lungenerkrankungen

Eine gezielte Therapie der PH bei interstitiellen Lungenerkrankungen ist noch nicht etabliert. Bei leichter bis mittelschwerer PH ($mPAP < 35 \text{ mmHg}$, keine Einschränkung der rechtsventrikulären Funktion) steht die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund. Bei schwerer PH ($mPAP > 35 \text{ mmHg}$ und/oder Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz) bestimmt die PH häufig das klinische Bild, so dass ein gezielter Therapieversuch mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Prostanoiden oder Phosphodiesterase-5-Inhibitoren trotz der spärlichen Datenlage gerechtfertigt sein kann [18, 32] (C, II b). Dies sollte allerdings Expertenzentren vorbehalten sein.

Chronisch thromboembolische Form der pulmonalen Hypertonie

Therapeutisch steht die lebenslange Antikoagulation mit einem Ziel-INR von 2,5–3,5 an erster Stelle (C, I). Wenn nach mehr als drei Monaten einer solchen Therapie noch immer eine pulmonale Hypertonie im NYHA-Stadium III–IV vorliegt, sollte in einem erfahrenen Zentrum die Indikation zur Pulmonalisendarteriektomie (PEA) evaluiert werden (C, I). Dies kann im Einzelfall auch im NYHA-Stadium I–II indiziert sein (C, II b).

■ Pulmonalisendarteriektomie (PEA)

Dieser Eingriff weist in spezialisierten Zentren gute Ergebnisse bei einem Operationsrisiko von 5–10% auf [25] (C, I). Einer Operation zugänglich ist organisiertes Material, dessen proximales Ende auf der Pulmonalis-Hauptstamm- oder -Segment-Ebene beginnt. Die PEA desobliteriert auch die peripheren Gefäße und erreicht dadurch eine deutliche Besserung von Hämodynamik, Belastbarkeit und vermutlich auch der Prognose.

Kommt eine solche Operation nicht in Frage, so bieten sich medikamentöse Therapieansätze wie bei der PAH an, wobei nur eine kontrollierte Studie dieses Kollektiv eingeschlossen hat [33]. Nur für inhaliertes Iloprost liegt eine Zulassung in dieser Indikation vor und dies auch nur in Australien (C, II b).

■ Ballonangioplastie der CTEPH

Die Ballonangioplastie bei CTEPH-bedingten Gefäßstenosen führte in einer kleinen Fallserie zu einer klinischen und hämodynamischen Besserung, allerdings teilweise kompliziert durch Reperfusionsödem und Lungenblutung. Die Kriterien für die Patientenselektion und das optimale periinterventionelle Management sind bislang nicht geklärt (C, II b).

■ Dekompensierte pulmonale Hypertonie

Patienten mit Rechtsherzdekompensation wurden seit der offenen kontrollierten randomisierten Studie mit Epoprostenol [6] nie wieder in kontrollierte Studien eingeschlossen. Die Lebenserwartung ohne gezielte Therapie liegt im Mittel bei etwa vier Wochen. Neben den allgemeinen intensivmedizinischen Maßnahmen müssen drei Therapieprinzipien umgesetzt werden: 1. Behebung der auslösenden Ursache für die Dekompensation, soweit vorhanden, eruierbar und möglich; 2. rechtsventrikuläre Nachlastsenkung durch möglichst selektive pulmonal arterielle Vasodilatation und 3. gezielter Einsatz von positiv inotropen und/oder peripher-vasokonstriktorisch wirksamen Substanzen.

Mögliche behebbare Auslöser sind Medikamenten-Non-Compliance, interkurrente Infektionen oder Herzrhythmusstörungen sowie die Überwässerung. Infektionen sollten bei PAH-Patienten grundsätzlich großzügig und ggf. intravenös antibiotisch behandelt werden.

Die pulmonale Vasodilatation sollte rasch einsetzen und möglichst effektiv sein. Am häufigsten werden intravenöse Prostanoide (Epoprostenol oder Iloprost) eingesetzt. Beide Substanzen müssen individuell und einschleichend dosiert werden. Für Iloprost liegt die intravenöse Anfangsdosis zumeist bei 0,5 ng/kg/min. Diese Dosis wird in 30- bis 60-minütigen Abständen um 0,1–0,2 ng/kg/min gesteigert, bis die erwünschte Wirkung erreicht ist (meist ein ausreichendes Herzzeitvolumen bzw. eine gemischt-venöse Sättigung von >60%) oder bis Nebenwirkungen eine weitere Eskalation verhindern. Alternativ kann inhalatives Iloprost eingesetzt werden, welches aufgrund seiner pulmonalen Selektivität weniger Risiken birgt [31]. Auch inhalatives Stickstoffmonoxid (NO) kann in einer solchen Situation eingesetzt werden, allerdings spricht nur ein Teil der Patienten (<20%) darauf an. Auch Bosentan und/oder Sildenafil wurden in Einzelfällen erfolgreich eingesetzt.

Positiv inotrope Substanzen sind indiziert, wenn die o.g. Therapiekonzepte nicht ausreichend wirksam sind, der systemische Blutdruck nicht ausreicht oder eine kritische Organischämie droht. Je nach hämodynamischer Situation können Adrenalin, Dopamin, Dobutamin oder sogar Noradrenalin allein oder in Kombination indiziert sein. Wenig Erfahrung gibt es mit Phosphodiesterase-3/4-Inhibitoren wie Milrinon oder Enoximon sowie mit Levosimendan.

Ohne Nutzen sind Nitrate, Calciumantagonisten und Betablocker (C, III).

Reanimationsmaßnahmen sind nur in Ausnahmefällen erfolgreich und zwar noch am ehesten dann, wenn ein akuter Auslöser rasch identifiziert und beseitigt werden kann [23]. Möglicherweise hat der

Einsatz intravenöser Prostanoide (z.B. Iloprost als intravenöser Bolus von 10–50 µg alle 5–10 min) im Rahmen der Reanimation von Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie günstige Wirkungen [23].

PAH assoziiert mit kongenitalen systemisch-pulmonalen Shuntvitien

Prätrikuspidal einmündende Links-Rechts-Shunts (partielle Lungenvenenfehlmündung, Sinus-Venosus-Defekt, Vorhofseptumdefekt vom Secundum- oder Primum-Typ) führen primär zu einer reinen Volumenbelastung der Lungenstrombahn, während große posttrikuspidal einmündende Shunts auf Ventrikelsebene (Ventrikelseptumdefekt) oder Arterienebene (aortopulmonales Fenster, offener Ductus arteriosus) häufig bereits primär zu einer Druckbelastung führen. Erstere führt bei einem Teil der Patienten, meist in der 3.–4. Lebensdekade, zu einer Erhöhung des pulmonalen Widerstands. Bei erhöhtem linksventrikulären enddiastolischen Druck z.B. wegen hypoplastischem Ventrikelcavum oder Mitralseptose kann allerdings auch bei prätrikuspidalen Shunts schon im Säuglingsalter eine schwere pulmonale Hypertonie im Systemdruckniveau auftreten. Eine nicht-drucktrennende posttrikuspidale Kommunikation führt häufig bereits innerhalb der ersten Lebensjahre zum Eisenmenger-Syndrom.

Häufigste Krankheitsbilder

Vorhofseptumdefekt

Ein kleiner Vorhofseptumdefekt definiert sich durch $Qp/Qs < 1,5$, vorausgesetzt, dass der PVR normal ist. Er führt nicht zu einer Vergrößerung des rechten Vorhofs und rechten Ventrikels. Die betroffenen Patienten können lebenslang symptomfrei bleiben.

Beträgt $Qp/Qs > 1,5$, kann dies zu einem vergrößerten rechten Vorhof und Ventrikel, oftmals assoziiert mit einer paradoxen interventrikulären Septumbewegung, führen. Bei erwachsenen Patienten beträgt der Durchmesser des ASDII meist > 20 mm. Wenn damit ein erhöhter PVR assoziiert ist, führt dies zu einer Verkleinerung von Qp/Qs . Nach der 3.–4. Lebensdekade muss in 30% der Fälle mit einer pulmonalen Widerstandserhöhung und in der Folge mit der Entwicklung einer Eisenmenger-Reaktion gerechnet werden.

Das klinische Bild ist charakterisiert durch respiratorische Infektneigung im Säuglings- und Kleinkindesalter, Leistungs- und Konditionsschwäche im

jugendlichen und jungen Erwachsenenalter bis hin zu Dyspnoe und Herzrhythmusstörungen.

Ventrikelseptumdefekt

Kleine Ventrikelseptumdefekte (VSD) sind gekennzeichnet durch ein umschriebenes aber lautes Systolikum bedingt durch einen hohen systolischen Druckgradienten zwischen linkem und rechtem Ventrikel ($PAP/SAP < 0,2$, sog. „drucktrennende“ Defekte) und $Qp/Qs < 1,5$. Handelt es sich dabei um einen muskulären VSD, kommt es im Kindesalter relativ häufig und selbst im Erwachsenenalter noch gelegentlich zum spontanen Verschluss.

Bei moderatem Ventrikelseptumdefekt beträgt $Qp/Qs > 1,5$ und es besteht ein deutlicher Druckgradient zwischen beiden Ventrikeln.

Beim großen Ventrikelseptumdefekt besteht primär nur ein kleiner Druckgradient zwischen den Ventrikeln. Fehlt eine Obstruktion im rechtsventrikulären Ausflusstrakt, so führt dies obligatorisch zur pulmonalen Hypertonie. Ohne schwere pulmonal-arterielle Gefäßwiderstandserhöhung liegt $Qp/Qs > 2,5$.

Persistierender Ductus arteriosus (PDA)

Hier wird unterschieden zwischen dem „stillen“ (auskultatorisch nicht hörbaren) PDA und dem moderaten und großen PDA. Moderate, vor allem aber große PDA führen unbehandelt meist zum Eisenmenger-Syndrom. Erfolgt eine Korrektur erst jenseits der ersten beiden Lebensjahre, resultiert bei großen PDA meist eine schwere pulmonal-vaskuläre Widerstandserhöhung, die eine operative oder interventionelle Korrektur nicht mehr zulässt. Shuntvitien mit pulmonaler Hypertonie aber ohne weitere Begleitfehlbildungen können bei einer balancierten Ventrikelmorphologie in der Regel korrigierend operiert werden (C, I).

Therapie

Korrekturoperation

Vor dem achten Lebensmonat, besser innerhalb der ersten sechs Lebensmonate sollten Korrekturoperationen bei großem Links-Rechts-Shunt mit einem pulmonalen Druck im Systemdruckniveau erfolgen (C, I). Als Palliativmaßnahme ist ein pulmonal arterielles Banding im Einzelfall indiziert (C, IIa). Als medikamentöse Therapiemaßnahmen vor einer Operation sind zur Beeinflussung einer Shuntbedingten Herzinsuffizienz Betablocker, ACE-Inhibitoren, Schleifendiuretika und Aldosteronantagonisten und eine Digitalistherapie meist in der beschriebenen Reihenfolge indiziert (C, IIa, siehe kinderkardiologische Leitlinie „Herzinsuffizienz“).

Vor dem zweiten Lebensjahr sollten korrigierende Operationen bei Shuntvitien mit posttrikuspidaler Kommunikation und einem PAP/SAP-Verhältnis $>0,5$ erfolgen. Bei älteren Kindern mit PAP/SAP $>0,5$ kann eine Operation angeboten werden, wenn unter $O_2 + NO$ der PVR/SVR-Quotient $<0,4$ abfällt. Dies entspricht in aller Regel einem PVR $<350-600 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$. Ist eine korrigierende Operation aus Gründen eines erhöhten Lungengefäßwiderstandes oder aus anatomischen Gründen (z.B. ventrikuläre Hypoplasie) nicht möglich, wird eine Palliation in Form eines pulmonal arteriellen Bandings zur Drosselung der Druck- und Volumenbelastung des pulmonalen Kreislaufs angestrebt.

Bis zum sechsten Lebensjahr werden Vitien mit einer reinen Volumenbelastung der Lungengefäße mit gutem Langzeitergebnis operativ oder interventionell korrigiert.

Eine Korrektur im Erwachsenenalter kommt meist bei prätrikuspidalen Links-Rechts-Shunts in Frage, die bisher übersehen wurden. Die Indikation ist eine klinische Symptomatik in Verbindung mit einem Links-Rechts-Shunt $>50\%$ ($Qp/Qs >1,5$) und/oder rechtsventrikulärer Dilatation. Häufig ist ein interventionell korrigierendes Vorgehen möglich. Wenn sich bereits ein deutlich erhöhter pulmonal-vaskulärer Widerstand entwickelt hat (PVR $>560-640 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$) wird ein Verschluss wegen des stark erhöhten Operationsrisikos und schlechter postoperativer Prognose nicht empfohlen. In diesen Fällen sind ggf. experimentelle Therapien indiziert, wie der Einsatz eines unidirektionalen Patches als Ventilmechanismus in Defektposition, die Durchführung von nur partiellen Verschlüssen bzw. die interventionelle Implantation von ASD-Devices („Lochschirm“) als Überlauf, oder ein primäres operativ durchgeführtes pulmonales Banding der Pulmonalarterie („Batista-Operation“) (C, IIb). Auch der Einsatz gezielter Medikamente für die PAH zur Senkung des PVR, mit dem Ziel, das Risiko einer korrigierenden Operation zu senken bzw. diese zu ermöglichen, zählt zu den experimentellen Therapien.

Auch bei zeitgerechter Korrekturoperation ist in 1–5% der Fälle mit einem ausbleibenden Abfall des postpartalen Lungengefäßwiderstandes zu rechnen.

Konservative Therapie/Transplantation

Allgemeine Maßnahmen

Außer beim ASDII besteht bei allen nicht operierten Shuntvitien eine Indikation zur lebenslangen Endokarditisprophylaxe. Eine Antikoagulation mit INR = 1,5–2,0 wird empfohlen, sofern keine Hämoptyseen oder aorto-pulmonale Kollateralen vorliegen (C, IIb). Der Wert einer Langzeitsauerstofftherapie ist nicht gesichert.

Gezielte medikamentöse Therapie

Wenn trotz frühzeitiger Korrektur oder nach später Korrektur des Vitiums eine PAH auftritt, gelten die Ausführungen in Diagnostische Maßnahmen. Für hochdosierte Calciumantagonisten, intravenöses Epoprostenol und Iloprost, orales Bosentan und Sildenafil sowie inhalatives Iloprost gibt es positive Erfahrungen, die teilweise in kleineren Fallserien beschrieben wurden. Eine intravenöse Dauertherapie wurde teilweise schon vor dem ersten Lebensjahr begonnen und über viele Jahre erfolgreich fortgeführt. Speziell für Kinder wurden keine Medikamente in randomisierten kontrollierten Studien getestet. Eine offene Therapiestudie untersuchte die Sicherheit von Bosentan bei Kindern und fand keine Bedenken gegen die Anwendung, die nicht auch auf Erwachsene zutreffen würden.

Lungen/Herz-Lungentransplantation

Bei Versagen der gezielten Therapie der PAH kann eine Lungen- oder Herz-Lungentransplantation indiziert sein. Die Lebenserwartung danach beträgt 50% nach 3,7 Jahren.

Pharmakologische Testung

Die Bestimmung der pulmonal-vaskulären Dilatationsreserve („pharmakologische Testung“) wird bei Shuntvitien aus praktischen Gründen meist anhand der Relation des pulmonalen zum systemischen Gefäßwiderstand (Rp/Rs) oder der des Gefäßdruckes (PAP/SAP) beurteilt. Das Kriterium, ob unter O_2 und NO ein PVR/SVR $<0,4$ erreicht wurde, hat offenbar prognostische Relevanz für das operative Resultat. Dieses Kriterium gilt allerdings nur für nicht-druckübertragende Shuntvitien.

Überlegungen vor geplanter Herztransplantation

Eine Herztransplantation gilt bezüglich eines erhöhten Lungengefäßwiderstandes bis zu einem PVRI von $240 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ als unproblematisch („cut-off“-Wert $480 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$) und kann in Abhängigkeit von Alter, präkapillärer Rest-Reaktivität sowie prospektivem postoperativen Einsatz der extrakorporalen Membranoxygenierung und unter individueller Abwägung bei Säuglingen und Kleinkindern mit einem PVRI $>640 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ möglich sein. Als erweiterte Alternative kommt nur eine Herz-Lungentransplantation in Frage, die allerdings kaum angeboten wird.

Management der früh postoperativen pulmonal arteriellen Hypertonie

Shuntvitien mit pulmonaler Hypertonie und einem erhöhten PVR bedürfen einer optimalen Kooperation

zwischen Kinderherzchirurgie, Kardioanästhesie und Kinderkardiologie. Zur raschen Senkung des pulmonal-vaskulären Widerstands sind die Hyperventilation als rasch verfügbare Basismaßnahme und NO inhalativ (2–80 ppm) etabliert. Als experimentelle Behandlungsverfahren wurden erfolgreich in kleinen Serien eingesetzt: Sildenafil oral bzw. intravenös, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten intravenös, Iloprost inhalativ oder intravenös und die Induktion eines Hypometabolismus (Kühlung, Relaxierung).

Zusammenfassung

Trotz aller Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie zeichnet sich noch keine Heilung dieser schweren Erkrankung ab. Für eine Gruppe dieser Erkrankungen, die pulmono-arterielle Hypertonie wurden aber mehrere gezielte Medikamente zur Besserung der Hämodynamik und der Symptome zugelassen, nachdem ihre Wirksamkeit in kontrollierten, meist doppelblindeten Studien nachgewiesen wurde.

Bosentan wird als orale Therapie verabreicht. Es ist in Europa in der Indikation PAH, NYHA III zugelassen, in den USA und Kanada in der Indikation PAH, NYHA III und IV. **Inhalatives Iloprost** ist in Europa in der Indikation IPAH (früher PPH), NYHA III zugelassen. In Australien besteht eine Zulassung in der Indikation PAH und nichtoperable CTEPH im NYHA-Stadium III und IV, in den USA für die PAH, NYHA III-IV. **Epoprostenol** wird als intravenöse Dauerinfusion verabreicht. Es ist in den USA und Kanada zur Therapie der PAH im NYHA-Stadium III und IV zugelassen. Eine ähnliche Zulassung besteht auch in verschiedenen europäischen Ländern, nicht aber in Deutschland. **Intravenöses Iloprost** ist in Neuseeland zur Therapie der primären und sekundären pulmonalen Hypertonie zugelassen. Es hat aufgrund seiner chemischen Stabilität deutliche praktische Vorteile gegenüber Epoprostenol. **Treprostinal** wird als subkutane Dauerinfusion verabreicht. Es ist in den USA und Kanada, Frankreich und Israel in der Indikation PAH, NYHA II-IV zugelassen. Es ist auch für die intravenöse Applikation zugelassen, wenn eine lokale Unverträglichkeit besteht. **Beraprost** wird in Tablettenform verabreicht. Es ist in Japan in der Indikation primäre und sekundäre pulmonale Hypertonie zugelassen. In westlichen Ländern besteht keine Zulassung, nachdem uneinheitliche Daten zur Wirksamkeit vorgelegt wurden. **Sildenafil** ist in den USA und Kanada und seit November 2005 auch in Europa in der Indikation PAH zugelassen. Mehrere weitere Medikamente befinden sich in der klinischen Entwicklung. Eine sequentielle Kom-

binationstherapie aus Bosentan und inhalativem Iloprost erwies sich als effektiv, kleinere Fallserien weisen auf günstige Effekte einer „add-on“-Strategie hin.

Nach einer gründlichen Diagnostik bezüglich der Ursache, des Schweregrades und der akuten Reversibilität erfolgt eine optimierte supportive und eine gezielte Therapie, welche die Zulassungssituation, den individuellen Fall, die Therapierisiken, Nebenwirkungen, Wirksamkeit und Geschwindigkeit des Wirkungseintritts, die Verfügbarkeit, Erfahrungen und die Kosten berücksichtigt. Es wird empfohlen, dass vor dem Start solcher Therapien ein erfahrenes Zentrum konsultiert wird, besser der Patient in einem solchen Zentrum mitbetreut wird.

Für die anderen Formen der pulmonalen Hypertonie gibt es noch keine zugelassenen Therapien. Ein Wirksamkeitsnachweis fehlt auch für viele Subgruppen der PAH. Bei Linksherzerkrankungen mit pulmonaler Hypertonie sind die gezielten Medikamente für die PAH sogar mit einem erheblichen Risiko für eine Verschlechterung verbunden. Dies gilt auch für die PAH-Formen mit signifikanter venöser oder kapillärer Beteiligung.

Für die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie gibt es ein erfolgreiches operatives Verfahren, das mit vertretbarem Risiko zu hervorragenden Resultaten führen kann. Medikamentöse Therapien zeichnen sich für diese Erkrankung ebenfalls ab, befinden sich aber noch am Anfang der Entwicklung.

Die klinischen Fragen der nächsten Jahre werden sich darauf konzentrieren, welche Auswirkungen diese Therapien auf die Prognose haben und ob auch Patienten mit anderen als den klinisch geprüften Formen der pulmonalen Hypertonie in gleichem Maße von der Therapie profitieren. Außerdem wird es um die Frage gehen, welchen Effekt die Kombination verschiedener Medikamente hat. Diese Entwicklung muss kontrolliert verlaufen und sollte sehr kritisch verfolgt werden, nicht zuletzt wegen der hohen Kosten, welche diese Medikamente verursachen. Zu den weiteren Aufgaben gehört die Prüfung der Frage, ob eine frühzeitige Diagnose der Erkrankung etabliert werden kann und ob die Patienten hiervon profitieren. Insofern kommt einer systematischen Erfassung der gegenwärtigen Therapie eine besondere Bedeutung zu. Hierzu unternimmt die pharmazeutische Industrie derzeit erhebliche Anstrengungen. Die Beurteilung bestimmter Therapieformen ist dabei aber kritisch von der Perspektive und den Interessen des Sponsors abhängig. Insofern würde einer unabhängigen Erfassung in einem nationalen oder internationalen Register für Pulmonale Hypertonie eine besondere Bedeutung zukommen.

Literatur

1. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD et al (2000) Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 132: 425–434
2. Barst RJ, Langleben D, Badesch D et al (2006) Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 47: 2049–2056
3. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP (1999) Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 99:1197–1208
4. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V et al (2003) Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 41:2119–2125
5. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sifton O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S (2004) Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43 (12 Suppl):A0S–47S
6. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al (1996) A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 334: 296–302
7. Califf RM, Adams KE, McKenna WJ et al (1997) A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Follan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 134:44–54
8. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al (1991) Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 115:343–349
9. Deng Z, Morse JH, Slager SL et al (2000) Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 67:737–744
10. Galie N, Badesch D, Oudiz R et al (2005) Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 46:529–535
11. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis N et al (2005) Breathe-5: Bosentan improves hemodynamics and exercise capacity in the first randomized placebo-controlled trial in Eisenmenger physiology. *Chest* 128:496S
12. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al (2005) Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 353:2148–2157
13. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al (2002) Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 39:1496–1502
14. Galie N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ (2004) Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43, 12 Suppl S:81S–88S
15. Galie N, Torbicki A, Barst R et al (2004) Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 25(24):2243–2278
16. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT et al (2003) Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 42: 158–164
17. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F et al (2003) Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 167:1139–1141
18. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F et al (2002) Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 360(9337):895–900
19. Grunig E, Janssen B, Mereles D et al (2000) Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene. *Circulation* 102: 1145–1150
20. Grunig E, Köhler R, Miltenberger-Miltényi G et al (2004) Primary Pulmonary Hypertension in Children May Have a Different Genetic Background than in Adults. *Pediatr Res* 56:571–578
21. Gurtner HP, Walser P, Fässler B (1975) Normal values for pulmonary hemodynamics at rest and during exercise in man. *Progr Respir Res* 9:295–315
22. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J (2004) Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 24:1007–1010
23. Hoeper MM, Galie N, Murali S et al (2002) Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 165:341–344
24. Hoeper MM, Markeych I, Spiekermann E, Welte T, Niedermeyer J (2005) Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 26:858–863
25. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J et al (2004) Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43, 12 Suppl S:73S–80S
26. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA et al (2004) Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl* 10: 174–182
27. Magnussen H, Goeckenjan G, Kohler D et al (2001) Leitlinien zur Sauerstoff-Langzeit-Therapie. *Pneumologie* 55:454–464
28. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S et al (2006) Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 114:1482–1489
29. Meyer FJ, Ewert R, Höper MM et al (2002) Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax* 57:473–476
30. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T et al (2000) Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 161, 2 Pt 1:487–492
31. Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T et al (2000) Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group. *Ann Intern Med* 132:435–443
32. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D et al (1999) Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 600–607
33. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al (2002) Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 347:322–329
34. Pengo V, Lensing AW, Prins MH et al (2004) Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 350:2257–2264

35. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW et al (2002) Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 39:1214–1219
36. Reichenberger F, Pepke-Zaba J, McNeil K, Parameshwar J, Shapiro LM (2003) Atrial septostomy in the treatment of severe pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 58:797–800
37. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al (1987) Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 107:216–223
38. Rich S, Kaufmann E, Levy PS (1992) The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 327:76–81
39. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ (1999) Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 99:1858–1865
40. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al (2002) Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 346:896–903
41. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS (2004) Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 43:1149–1153
42. Simonneau G, Barst RJ, Galie N et al (2002) Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 165:800–804
43. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ et al (2004) Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43, 12 Suppl S:S–12S
44. Sitbon O, Humbert M, Jais X et al (2005) Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 111:3105–3111
45. Sitbon O, Humbert M, Nunes H et al (2002) Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 40:780–788
46. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholmjanahary J, Ehrhart M (1981) Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 36:752–758
47. Wensel R, Opitz CF, Anker SD et al (2002) Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 106:319–324
48. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB (1998) Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 81:1157–1161

Anhang

Kontaktadressen:

PH e.V., Selbsthilfe- und Förderverein, Rheinstetten, Deutschland.
 Bundesgeschäftsstelle (Postanschrift)
 Wormser Straße 20, 7687 Rheinstetten
 Tel.: 072 42 / 95 26 66
 Fax: 072 42 / 95 26 67
 Homepage: <http://www.phev.de>

Für Familienuntersuchungen:

PD Dr. Bart Jansen, Humangenetisches Institut
 Im Neuenheimer Feld 366
 69120 Heidelberg
 Tel.: 06221-56-5151
 Fax: 06221-56-5155
 Homepage:
<http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Janssen-B.8327.0.html>