

Ursachen, Diagnose und Therapie

Die Pulmonale Hypertonie

Die meisten Artikel über das Thema beginnen in etwa wie folgt: „Die Pulmonale Hypertonie ist eine seltene, oft erst spät diagnostizierte und auch heute noch oft tödlich verlaufende Krankheit“. Dieser Satz ist leider, abgesehen von seiner letzten Aussage, nach wie vor richtig.

Im Folgenden möchte ich vor allem bezüglich der zweiten Aussage auf die Krankheit Pulmonale Hypertonie (PH) eingehen. Es soll vor allem ein Appell an die Hausärzte und Hausärztinnen sein, denn sie sind es, welche die Diagnose PH im Grunde genommen rasch und insbesondere ohne irgendwelche speziellen Hilfsmittel stellen können.

Ursachen der Pulmonalen Hypertonie

Die PH als intrinsische Krankheit des Lungenkreislaufs ist tatsächlich selten. Ihre Inzidenz beträgt etwa 5 Neu-Erkrankungen pro 1 Million Einwohner pro Jahr. In der Internationalen WHO-Klassifikation wird sie in die Pulmonale Arterielle Hypertonie (PAH, Gruppe



Prof. Dr. Dr. h.c.
Rudolf Speich
Zürich

1) und die Chronische Thromboembolische Pulmonale Hypertonie (CTEPH, Gruppe 4) eingeteilt. Davon abgegrenzt werden müssen die weitaus häufigeren Ursachen für eine PH, nämlich Erkrankungen des linken Herzens (Gruppe 2) und der Lungen (Gruppe 3), sowie die vielen selteneren exotischen Ursachen (Gruppe 5).

Die Frühform der PAH ist gekennzeichnet durch eine vermehrte Vasokonstriktion, die durch verschiedene gut charakterisierte Signalwege hervorgerufen wird (Abb. 1). Was aber diesen krankhaften Zustand der Lungengefäße hervorruft, bleibt unklar. Man stellt sich heute vor, dass es infolge verschiedener Risikofaktoren zusammen mit einer genetisch bedingten erhöhten Anfälligkeit zu einer Schädigung des Endothels kommt, wodurch alle diese Signalkaskaden pathologisch verändert werden. Dies führt zu einer irreversiblen Verengung und Verdickung der Lungengefäße infolge einer vermehrten Proliferation von Muskelzellen und Bindegewebe.

Das Paradigma der PAH ist die idiopathische Form. Weniger als 5% davon sind genetisch bedingt. Die grösste Gruppe aber ist die PAH assoziiert mit anderen Erkrankungen beziehungsweise Risikofaktoren.

Die wichtigsten Risikofaktoren für eine PAH sind: 1) Sklerodermie (10–15%), 2) Kongenitale Links-Rechts-Shunts (Eisenmenger-Syndrom), 3) Portale Hypertonie (bis zu 7%), 4) HIV-Infektion (200-faches Risiko), 5) Medikamente/Toxine, vor allem Anorektika (25-faches Risiko, heute aber zum Glück selten), 6) Schistosomiasis (600-faches Risiko, d.h. angesichts der Prävalenz der Infektion mit mehreren Millionen Betroffenen die weitaus häufigste Ursache für eine PAH).

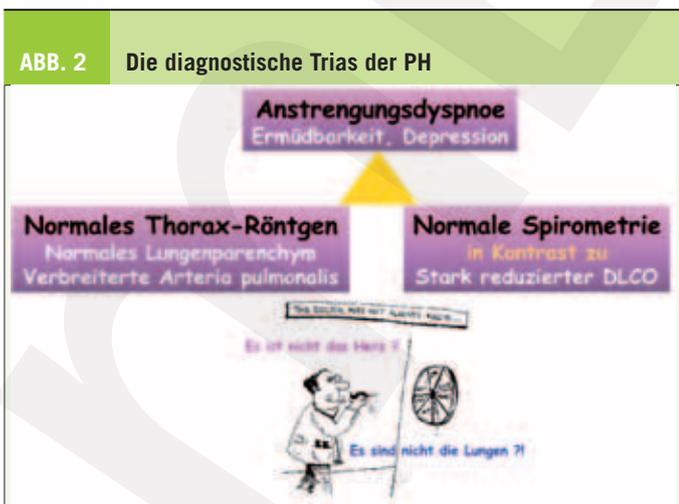
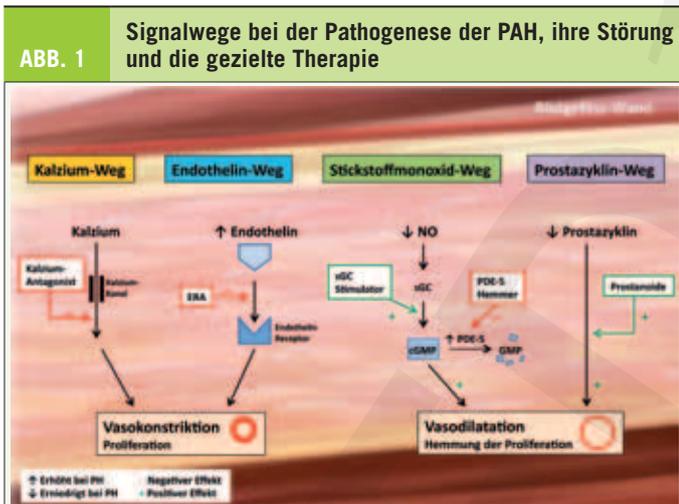


ABB. 4 Abklärungs-Algorithmus bei Verdacht auf PH

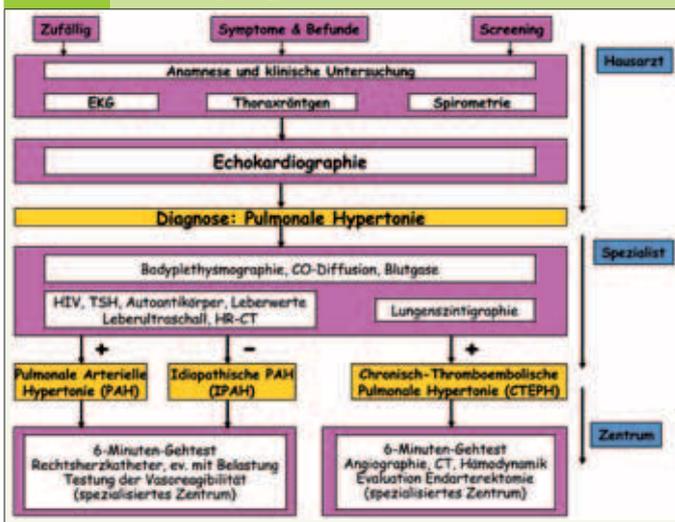


ABB. 5 Verdachtsdiagnose PH im Thoraxröntgenbild

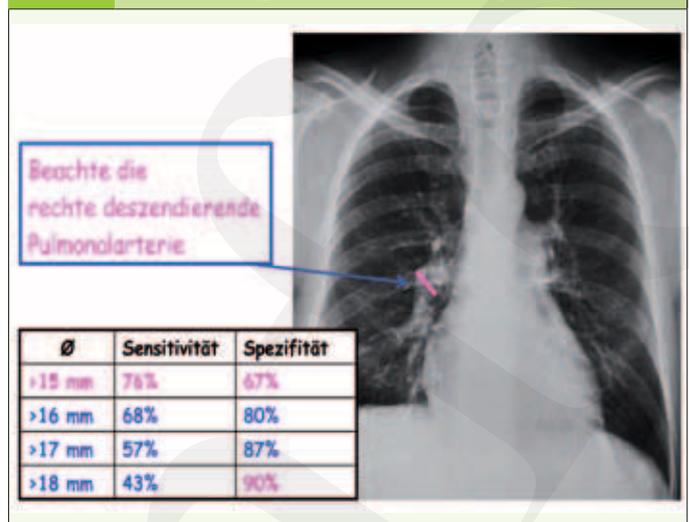
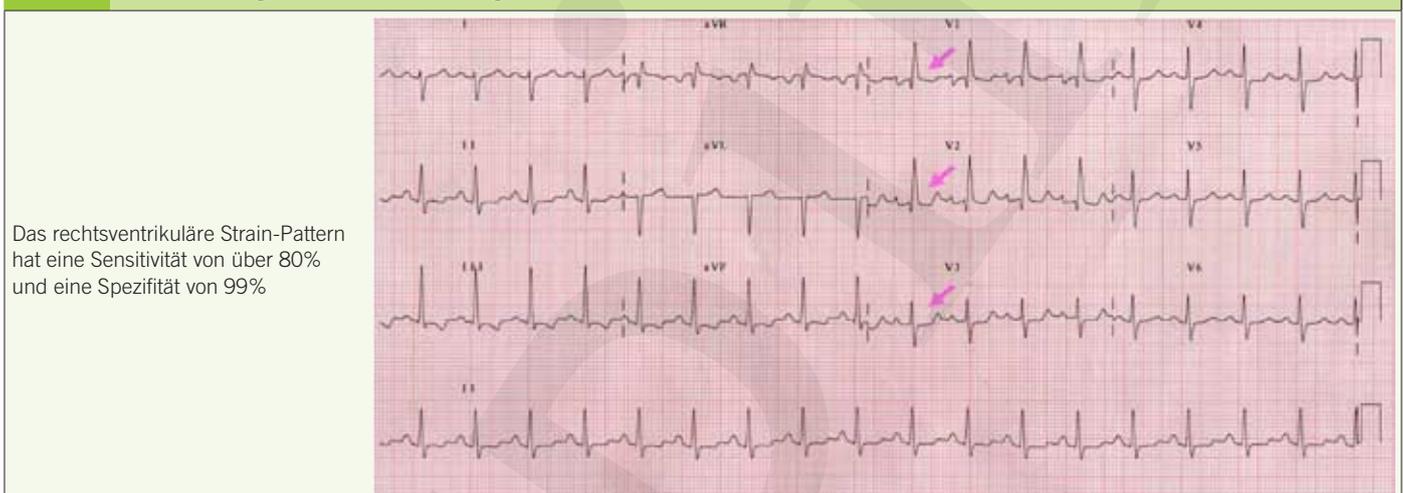


ABB. 6 Verdachtsdiagnose PH im Thoraxröntgenbild



Diagnose der Pulmonalen Hypertonie

Die Klinik der PH ist gekennzeichnet durch die Trias: 1) Anstrengungsdyspnoe, 2) „normales“ Thoraxröntgen und 3) normale Spirometrie (Abb. 2). Die Diagnose einer PH wird leider auch heute noch häufig verpasst, die durchschnittliche Latenz vom Auftreten der ersten Beschwerden bis zur Diagnose beträgt immer noch deutlich über zwei Jahre. Gründe dafür sind (Abb. 3):

- 1) die oft unspezifischen Symptome wie rasche Ermüdbarkeit, pektanginöse Thoraxschmerzen, Schwindel, Synkope, Müdigkeit, Depression, Zunahme an Gewicht und Bauchumfang, periphere Ödeme
- 2) die oft übersehenen Befunde wie lauter P2, 4. Herzton, heben der rechter Ventrikel, Halsvenenstauung, Trikuspidalinsuffizienz, Pulmonalinsuffizienz (Graham-Steel-Geräusch), periphere Ödeme und Aszites
- 3) die Seltenheit beziehungsweise der geringe Bekanntheitsgrad des Krankheitsbildes

Der Abklärungsgang bei unklarer Anstrengungsdyspnoe ist geradlinig (Abb. 4): 1) einfache Spirometrie zum Ausschluss einer

obstruktiven oder restriktiven Lungenerkrankung, 2) Thoraxröntgen zum Ausschluss von Veränderungen des Lungenparenchyms und dann 3) die Echokardiographie, womit die Vermutungs-Diagnose einer PH weiter untermauert werden kann. Gleichzeitig können mittels Echokardiographie linksseitige Herzkrankheiten oder Herzvitien erkannt werden.

Nun kommen zwei wichtige Punkte dazu, die zusammen mit der bereits suggestiven klinischen Trias, die Diagnose PH eigentlich bereits in der Praxis mit grosser Wahrscheinlichkeit stellen lassen, nämlich die Beachtung der für die PH charakteristischen Befunde im Thoraxröntgen und EKG (Abb. 5 und 6).

Entscheidend aber ist, dass die definitive Diagnose einer PH nach wie vor durch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung gestellt werden muss, weil Sensitivität und Spezifität des Echos lediglich je 80–90% betragen, und nur so die Erhöhung des mittleren pulmonal-arteriellen Drucks >25 mmHg zu bestimmen ist sowie das Herzminutenvolumen als wichtigster prognostischer Parameter und die akute Vasoreagibilität ermittelt werden können. Bezüglich der weiteren Diagnostik und Therapie halte ich mich bewusst kurz,

weil es meine Überzeugung ist, dass diese an einem dem internationalen Standard entsprechenden PH-Zentrum durchgeführt werden muss.

Nach Sicherung der Diagnose PH erfolgt eine Lungenperfusionsszintigraphie zur Abgrenzung einer PAH von einer CTEPH. Im letzteren Fall wird eine Pulmonalisangiographie zur Evaluation einer allfälligen pulmonalen Endarterektomie durchgeführt, und zwar im Zentrum, wo die Operation durchgeführt wird. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu betonen, dass im Gegensatz zur Diagnostik der akuten Thromboembolie die Computertomographie für den Ausschluss einer CTEPH ungenügend ist, da sie in etwa 20% der Fälle als normal befundet wird.

Therapie der Pulmonalen Hypertonie

Der Therapie-Algorithmus bei PH ist heute klar definiert. In erster Linie geht es darum festzustellen, ob eine operable CTEPH vorliegt. In diesen Fällen kann die pulmonale Endarterektomie in 80–90% praktisch zu einer Normalisierung der pulmonalen Hämodynamik führen, so dass diese Patienten nur noch eine Dauerantikoagulation benötigen. Die Operation ist aber sehr komplex und wird weltweit nur an wenigen Orten durchgeführt. Dabei werden bei einem 20 bis 30 Minuten dauernden totalen Kreislaufstillstand die Lungenarterien beider Seiten bis auf ihre Subsegmente „ausgeschält“, und so quasi wieder normale Perfusionsverhältnisse hergestellt. Die Letalität ist aber auch an erfahrenen Zentren mit ungefähr 5% beträchtlich. In Zürich wurden bisher über 20 Operationen mit zum internationalen Standard vergleichbaren Resultaten durchgeführt.

Die Behandlungsansätze bei PAH stützen sich auf die wichtigsten drei pathogenetischen Faktoren, nämlich durch den verlangsamten Blutfluss bedingte in situ Thrombosierung, Vaskonstriktion und Proliferation (histologisch Intimafibrose, Medialhyperplasie und plexiforme Läsionen).

Neben der symptomatischen Therapie der Rechtsherzinsuffizienz mit Diuretika und allenfalls Digoxin, stützt sich die Basistherapie der PAH auch heute noch auf eine Dauerantikoagulation. Ihr Nutzen bei der idiopathischen PAH ist zwar nicht durch randomisierte Studien, aber in grossen Fallserien belegt. So wurde damit zum Beispiel vor der Ära der modernen spezifischen Therapie die Überlebenszeit bei PAH praktisch verdoppelt.

Die spezifische Vasodilatortherapie der PAH und der nicht-operablen CTEPH ist „pathophysiologisch“ und zielt auf die bekannten vier involvierten Signalwege (Abb. 1). Der Einsatz von Kalziumantagonisten als Erstlinientherapie der PAH kommt nur bei den sehr wenigen Patienten (<5%) in Frage, die bei der Vasoregibilitätstestung im Rechtsherzkatheter ihre Hämodynamik praktisch normalisieren. Die Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) blockieren das bei der PAH aufregulierte Endothelin-System. Sie gehören heute zum Standard der Vasodilatortherapie der PAH und der nicht-operablen CTEPH.

Der Stickstoffmonoxid-Signalweg kann heute durch zwei Medikamentengruppen günstig beeinflusst werden. Einerseits hemmen die Phosphodiesterase-5-Hemmer den Abbau der vasodilatatorisch wirkenden Substanz zyklisches Guanosinmonophosphat, und andererseits kann durch Riociguat die Bildung dieser Substanz direkt stimuliert werden.

Die Prostaglandine waren eigentlich abgesehen von der Lungentransplantation die erste verfügbare Therapieoption der PAH. Leider können sie bisher aus verschiedenen Gründen nur paren-

teral verabreicht werden. Eine elegante, heute leider viel zu selten angewandte Therapieoption ist die Inhalation von Iloprost. Allerdings ist die maximal mögliche Dosierung nach oben limitiert.

Deshalb erfolgt die Dritt-Linien-Therapie heute mittels Treprostinil, entweder kontinuierlich subkutan analog einer Insulintherapie, oder über eine komplett subkutan implantierbare intravenöse Infusionspumpe.

Die erste eigentlich am entscheidenden Krankheitsprozess angreifende Therapie ist das antiproliferativ wirksame Imatinib. Seine Wirksamkeit ist in Studien dokumentiert, leider wurde aber seine Markteinführung aus verschiedenen Gründen verunmöglicht. Dank der Möglichkeit eines off-label-Einsatzes haben wir in der Schweiz glücklicherweise Zugang zu diesem Medikament. So konnten wir in Zürich unseres Wissens weltweit zum ersten Mal drei Patienten in eine Remission der PAH, sprich Normalisierung der Hämodynamik unter einer weitergeführten oralen Zweierkombinationstherapie, bringen.

Mit einer solchen Strategie liegt das 10-Jahres-Überleben bei uns um die 90%. Seit etwa 10 Jahren mussten wir keinen Patienten mit PAH mehr lungentransplantieren.

Ceterum Censeo

Leider verunmöglicht das mittlerweile sattsam bekannte Jekami bei der Therapie von seltenen Krankheiten und komplexen chirurgischen Eingriffen eine optimale Betreuung von vielen Patienten mit PH. Dies obwohl die Anforderungen an ein PH-Zentrum heute in den offiziellen Guidelines klar definiert sind. Während zum Beispiel international etwa 60% der Fälle mit CTEPH endarterektomiert werden, sind es in der Schweiz gerade deren 14%. Auch ist es unwahrscheinlich, dass die Schweizer Patienten mit PAH einen derart günstigeren Verlauf haben, dass im weltweiten Vergleich nur halb so viele eine parenterale Prostanoidtherapie benötigen.

Prof. Dr. Dr. h.c. Rudolf Speich

UniversitätsSpital, 8091 Zürich
rudolf.speich@usz.ch

+ **Interessenkonflikt:** Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Die PH ist wahrscheinlich nicht so selten wie man denkt. Fast jeder praktizierende Arzt wird einmal in seiner Tätigkeit eine solche Diagnose stellen
- ◆ Dabei ist es entscheidend, an die PH zu denken, und bei Vorliegen von charakteristischem Trias, Atemnot, quasi-normalem Röntgen und normaler Spirometrie jeden Patienten zu einer Echokardiographie zu schicken
- ◆ Die Vermutungsdiagnose kann sogar in der Praxis mit einfachen Methoden wie Thoraxröntgen und EKG mit einer sehr hohen Genauigkeit gestellt werden
- ◆ Im Verdachtsfall sollte auch bei normaler Echokardiographie ein symptomatischer Patient in einem PH-Zentrum weiter evaluiert werden
- ◆ Die heutigen therapeutischen Optionen verbessern Überleben und vor allem auch die Lebensqualität beträchtlich. Eine Lungentransplantation ist deshalb kaum mehr notwendig
- ◆ Die föderalistische Organisation des Gesundheitswesens in der Schweiz führt wie bei anderen seltenen bzw. komplexen Krankheiten und Operationen zu einer krassen Unterversorgung vieler Patienten