

# Pulmonale arterielle Hypertonie

## Neue spezifische Therapien verbessern die Prognose

*Die Prognose bei pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) war bis vor wenigen Jahren noch äusserst schlecht. Unspezifische Symptome bei Erkrankungsbeginn, aber auch die fehlende Sensibilisierung in der Praxis – viele Ärzte ziehen das Vorliegen einer PAH oft gar nicht in Betracht – verzögern die richtige Diagnose oft um Monate bis Jahre. Mittlerweile stehen mehrere spezifische Therapieoptionen zur Verfügung, die, frühzeitig eingesetzt, die Prognose und Lebensqualität der Betroffenen deutlich verbessern. Ein von Actelion organisiertes Satellitensymposium im Rahmen des ACC 2009 in Orlando hat zur entsprechenden Sensibilisierung wesentlich beigetragen.*

Der Begriff pulmonale Hypertonie umfasst eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die zu einer progredienten Erhöhung des pulmonal-arteriellen Drucks und des pulmonalen Gefässwiderstands führen, die schliesslich in eine Rechtsherzinsuffizienz münden. Definitionsgemäss liegt der pulmonale arterielle Mitteldruck in Ruhe über 25 mmHg, während der mittlere pulmonale Verschlussdruck oder linksventrikuläre enddiastolische Druck weniger als 15 mmHg sowie der pulmonale Gefässwiderstand weniger als 3 Wood-Einheiten beträgt. Nach der derzeit gültigen WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2003 unterscheidet man folgende Gruppen der pulmonalen Hypertonie:

- idiopathische (früher: primäre) PAH, familiäre PAH, PAH in Verbindung mit Kollagenosen, angeborenen Herzfehlern, portaler Hypertension, HIV, Medikamenten/Drogen und andere
- PAH bei Linksherzerkrankungen
- PAH bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxämie (z.B. COPD, interstitielle Lungenerkrankungen, Schlafapnoesyndrom)
- PAH in Folge chronischer thrombotischer und/oder embolischer Prozesse
- sonstige Formen, die zum Beispiel bei Kompression der Lungengefässe durch Tumoren oder gutartige Lymphknotenvergrösserungen (Sarkoidose) verursacht werden.

In der Praxis ist am häufigsten eine PAH in Verbindung mit Linksherzerkrankungen anzutreffen. Alle Erkrankungen, die den Füllungsdruck im linken Herzen ansteigen lassen, können zur PAH führen. Dazu zählen Erkrankungen der Mitral- oder Aortenklappe, systemische Hypertonie, systolische oder diastolische linksventrikuläre Dysfunktion, konstriktive Perikarditis, restriktive Kardiomyopathie so-

wie Kardiomyopathie bei Adipositas. Hinweise auf eine Linksherzerkrankung sind paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Orthopnoe, Vorhofflimmern (selten bei Patienten mit PAH), Fehlen einer Rechtsablenkung der Herzachse im EKG, Hypertrophie des linken Vorhofs, Vergrösserung des rechten Vorhofs sowie systemische Hypertonie, Diabetes, koronare Herzkrankheit in der Anamnese oder Übergewicht.

### **An die Möglichkeit einer PAH denken**

Die Frühsymptome einer PAH sind unspezifisch und nur schwer von denen anderer Erkrankungen wie der Lunge oder des Herzens abzugrenzen, weshalb oft Monate bis sogar Jahre vergehen können, bis die Diagnose PAH gestellt wird. Doch gerade eine frühe Diagnose ist prognostisch von Bedeutung. Dyspnoe und unspezifische Abgeschlagenheit (Fatigue), insbesondere bei jüngeren Patienten, sind die beiden häufigsten initialen Beschwerden. Als weitere Frühsymptome können Thoraxschmerzen, Schwindel, Synkopen, Palpitationen und Beinödeme als Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz auftreten (1).

### **Rechtsherzkatheter bleibt Goldstandard zur Diagnostik**

Die Echokardiografie ist die wichtigste nicht invasive Untersuchung bei Verdacht auf PAH und zur Screening-Methode geeignet. Typische Zeichen in der Echokardiografie sind ein vergrösserter rechter Ventrikel, eine paradoxe Septumbewegung sowie eine Trikuspidalinsuffizienz, deren Ausmass gut mit dem systolischen Pulmonalarterien- druck korreliert. Die Doppler-Echografie erlaubt bereits auch eine erste relativ zuverlässige Abschätzung des pulmonal-arteriellen Drucks. Doch vor allem bei Patienten

mit bekannter Lungenerkrankung können ungenaue Ergebnisse zur falschpositiven Diagnose einer PAH führen (2). Eine Sicherung der Diagnose PAH ist daher nur mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung möglich.

**Bessere Prognose durch spezifische Therapien (Vasodilatoren)**

Wie wichtig die richtige Diagnose ist, wird auch im Vortrag von Michael D. McGoon von der Mayo Clinic klar. Da sich die Therapiestrategien zwischen rechtem und linkem Herz erheblich unterscheiden, spricht McGoon sogar von zwei völlig unterschiedlichen Universen. «Ist die Diagnose falsch, so ist auch die Behandlungsstrategie falsch», so der Referent.

Die Therapie der PAH richtet sich primär nach der Ursache und erfordert, wenn möglich, die Behandlung der Grundkrankheit (z.B. bei Linksherzerkrankungen).

Heute kennt man drei verschiedene Pathomechanismen, die bei der Entstehung einer PAH eine wichtige Rolle spielen und als therapeutische Angriffspunkte für spezifische Therapien dienen: Ein relativer Mangel an Stickstoffmonoxid und Prostazyklin sowie die Überexpression von Endothelin. Das Ungleichgewicht zwischen den gefäßverengenden und gefäßerweiternden Mediatoren führt zu Vasokonstriktion und mündet als gemeinsame Endstrecke in den strukturellen Umbau (Remodelling) der Pulmonalgefäße.

Der Stickstoffmonoxid-Signalweg bietet die Grundlage für den Einsatz von Kalziumantagonisten und dem Phosphodiesterase-5-Inhibitor Sildenafil (Revatio®), der seit 2005 auch zur Behandlung der PAH zugelassen ist. In der Zulassungsstudie SUPER-1 (Sildenafil Use for Pulmonary Arterial Hypertension) mit 278 Patienten wurde eine dosisabhängige Verbesserung des primären Studienendpunkts – der körperlichen Belastbarkeit gemessen an der Sechsminuten-Gehstrecke (Abbildung 1) – sowie eine Verbesserung der Hämodynamik, der WHO/NYHA-Klasse und der Lebensqualität gegenüber Plazebo nachgewiesen (3). Orale Kalziumantagonisten sind bei PAH nur dann längerfristig erfolgreich, wenn eine sehr gute Vasoreaktivität vorliegt. Dies ist allerdings nur bei einer kleinen Gruppe der Patienten mit idiopathischer PAH der Fall, sodass die Rate der Langzeit-Responder gerade einmal bei 6 Prozent liegt (4).

Der Prostazyklinsignalweg kann mittels Prostaglandinanaloga günstig beeinflusst werden. Ausreichende Langzeitdaten dazu gibt es zu Epoprostenol (Flolan®) (5) und Trepostinil (6). In beiden Studien ergaben sich ein signifikanter Überlebensvorteil (Abbildung 2) sowie eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit, Symptomatik und Hämodynamik.

Die Endothelin-Rezeptorantagonisten stellen die dritte Wirkstoffklasse dar. Endothelin wird bei der PAH vermehrt gebildet und fördert die Vasokonstriktion und das Remodelling der Pulmonalgefäße. Bosentan (Tracleer®) ist der

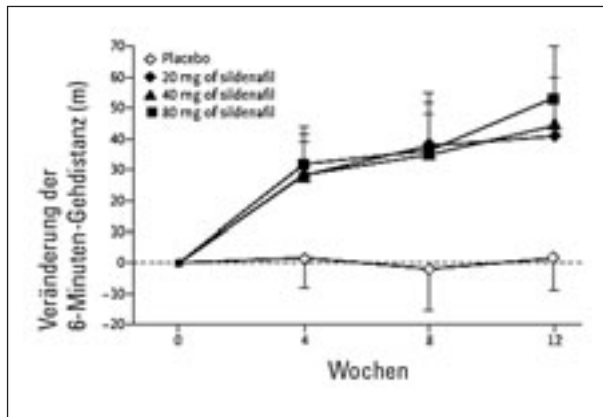


Abbildung 1: Dosisabhängige Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke unter Sildenafil in der SUPER-1-Studie (nach [3]).

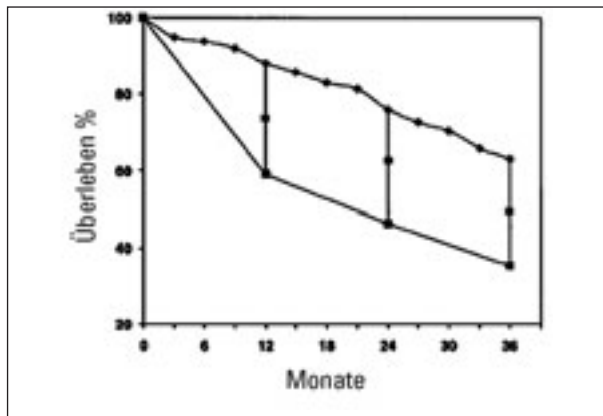


Abbildung 2: Signifikante Überlebensverlängerung unter Epoprostenol verglichen mit der erwarteten Überlebensrate aufgrund historischer Daten. Untere Linie: erwartetes Überleben; obere Linie: beobachtetes Überleben;  $p < 0,001$  (nach [5]).

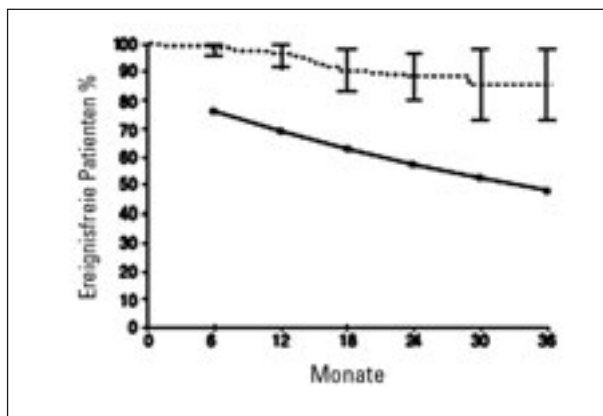


Abbildung 3: Signifikant verlängertes Überleben mit Bosentan im Vergleich zur erwarteten Überlebensrate einer historischen Kontrolle. Untere Linie: erwartetes Überleben; obere Linie: beobachtetes Überleben; die 99,9%-Konfidenzintervalle der Kaplan-Meier-Schätzungen berühren die Kurve des erwarteten Überlebens zu keinem Zeitpunkt und belegen Signifikanz (nach [7]).

## Take home messages

- Das Vorliegen einer PAH wird von vielen Ärzten oft gar nicht in Betracht gezogen. Ein geschärftes Bewusstsein dafür ist Voraussetzung für eine möglichst frühe Diagnose.
- Die Frühsymptome sind unspezifisch und diskret. Dyspnoe und Leistungsabfall sind die beiden häufigsten.
- Die Echokardiografie ist die wichtigste Untersuchung bei Verdacht auf PAH. Die Sicherung der Diagnose erfolgt mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung.
- Neue spezifische Therapien wie zum Beispiel der Endothelin-Rezeptorantagonist Bosentan, mit einfacher oraler Anwendbarkeit, verbessern die Prognose und Lebensqualität der Betroffenen.

erste Vertreter dieser Gruppe, der in Europa zur Erstlinienbehandlung der primären PAH zugelassen wurde und peroral eingenommen wird. Gemäss vorliegender Evidenz (7, 8) verbessert Bosentan die körperliche Leistungsfähigkeit gemessen am Sechs-Minuten-Gehtest und wirkt sich positiv auf die pulmonale Hämodynamik aus. Darüber hinaus verringert Bosentan das Risiko für eine klinische Verschlechterung und verbessert langfristig das Überleben (*Abbildung 3*).

**Gerhard Emrich**

## Literatur:

1. Rich S et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216–223.
2. Arcasoy SM et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 735–740.
3. Nazzareno G et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *NEJM* 2005; 353: 2148–2157.
4. Sitbon O et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ* 2005; 111: 3105–3111.
5. McLaughlin V et al. Survival in Primary Pulmonary Hypertension. The Impact of Epoprostenol Therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477–1482.
6. Barst RJ et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J* 2006; 28: 1195–1203.
7. McLaughlin V et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 244–249.
8. Provencher S et al. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 589–595.

**Interessenlage:** Die Berichterstattung erfolgte mit Unterstützung von Actelion, 4123 Allschwil.

**Satellitensymposium** «Challenges and Controversies in Clinical Cardiology: The Left vs Right», veranstaltet von Actelion anlässlich des ACC 2009 in Orlando.