

Fort- und Weiterbildung

Praxisorientiertes Lernen in der Pneumologie



Aktuelle Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie

M. M. Hoepfer

Abteilung Pneumologie (Leiter Prof. Dr. med. T. Welte),
Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

428

Weiterbildungsziele

In diesem Beitrag sollen folgende Weiterbildungsziele vermittelt werden:

- | | |
|--|---|
| ■ 1. Einleitung | 3.2 Prostanoid |
| ■ 2. Klassifikation und Diagnostik der pulmonalen Hypertonie | 3.3 Endothelin-Rezeptor-Antagonisten |
| 2.1 Symptome und Befunde | 3.4 Phosphodiesterase-5-Inhibitoren |
| 2.2 Diagnostische Strategie | 3.5 Praktisches Vorgehen bei PAH |
| 2.3 Klassifikation | ■ 4. Pulmonale Hypertonie bei COPD |
| 2.4 Festlegung des Schweregrads und Therapieplanung | ■ 5. Pulmonale Hypertonie bei Lungenfibrose |
| ■ 3. Therapie der pulmonalen Hypertonie | ■ 6. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie |
| 3.1 Pulmonal arterielle Hypertonie | ■ 7. Ausblick |

Zusammenfassung

Krankheitsverständnis und Therapie der pulmonalen Hypertonie haben sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Für die pulmonal arterielle Hypertonie stehen mittlerweile mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-5-Inhibitoren und Prostanoiden drei wirksame Substanzklassen zu Verfügung. Gleichzeitig werden auch Therapieverfahren für andere Formen der pulmonalen Hypertonie entwickelt. Entsprechend wichtig sind heute ein möglichst frühzeitiges Erkennen einer pulmonalen Hypertonie sowie die korrekte diagnostische Klassifikation als Voraussetzung einer gezielten und effektiven Behandlung. Dieser Artikel beschreibt moderne diagnostische Strategien sowie aktuelle Therapieprinzipien für die aus Sicht des Pneumologen wichtigsten Formen der pulmonalen Hypertonie. Die anschließenden CME-Fragen beziehen sich ausschließlich auf praxisrelevante Inhalte.

1. Einleitung

Auf kaum einem Gebiet kardiopulmonaler Erkrankungen wurden in den letzten Jahren so wesentliche Fortschritte erzielt wie auf dem Feld der pulmonalen Hypertonie. Mit der Einführung von Prostanoiden, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren konnte der therapeutische Nihilismus der vergangenen Jahre *ad acta* gelegt werden. Allerdings gilt dies im Wesentlichen für die relativ seltene pulmonal arterielle Hypertonie (PAH), während die Frage nach der geeigneten Behandlung anderer Formen der pulmonalen Hypertonie noch unbeantwortet ist. Dieser Artikel beschreibt die aktuelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie, das geeignete diagnostische Vorgehen, sowie aktuelle Therapieempfehlungen für die aus Sicht des Pneumologen wichtigsten Formen der pulmonalen Hypertonie.

2. Klassifikation und Diagnostik der pulmonalen Hypertonie

Die aktuelle Klassifikation der pulmonalen Hypertonie umfasst 5 Gruppen (Tab. 1): 1. Pulmonal arterielle Hypertonie; 2. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen; 3. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxämie; 4. Chronisch thromboembolische Erkrankungen, und 5. verschiedene, meist sehr seltene, Formen der pulmonalen Hypertonie. Diese Einteilung beruht auf klinischen und therapeutischen Kriterien, und eine klare diagnostische Zuordnung ist im Einzelfall unverzichtbar. Unter praktischen Gesichtspunkten kann das diagnostische Vorgehen eingeteilt werden in das Erkennen einer pulmonalen Hypertonie, gefolgt von der ätiologischen Zuordnung, der Festlegung des Schweregrads und der Therapieplanung. Entscheidende Voraussetzung für die korrekte und möglichst frühzeitige Diagnose und gleichzeitig nach wie vor der größte Schwachpunkt in dieser Kette ist das „Daran-Denken“.

2.1 Symptome und Befunde

Führendes Leitsymptom einer pulmonalen Hypertonie ist die progrediente Belastungsdyspnoe, häufig verbunden mit Abgeschlagenheit, körperlicher Schwäche und rascher Ermüdbarkeit. Die häufigste initiale Fehldiagnose (bei ca. 30% aller Patienten) ist ein Asthma bronchiale, obwohl eine progrediente Belastungsdyspnoe keinesfalls ein typisches Asthma-Symptom darstellt. Weitere Symptome einer pulmonalen Hypertonie sind pektanginöse Thoraxschmerzen, v.a. bei körperlicher Belastung, Palpitationen und Synkopen, die jeweils wiederum häufig zu Fehldiagnosen führen (beispielsweise koronare Herzerkrankung, Prinz-Metal-Angina, psychovegetative Beschwerden, Epilepsie u.a.). Typisch für eine pulmonale Hypertonie ist eine deutliche Zunahme der Luftnot beim Bücken. Die Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz mit gestauten

■ Entscheidende Voraussetzung für die korrekte und möglichst frühzeitige Diagnose und gleichzeitig nach wie vor der größte Schwachpunkt in dieser Kette ist das „Daran-Denken“.

■ Leitsymptom progrediente Belastungsdyspnoe. Die häufigste initiale Fehldiagnose (bei ca. 30% aller Patienten) ist ein Asthma bronchiale, wobei das klinische Erscheinungsbild durch die Grunderkrankung maskiert sein kann.

- Chronisch thromboembolische Formen manifestieren sich unter Umständen Monate bis Jahre nach akuten Lungenembolien, in vielen Fällen aber auch gänzlich ohne vorangegangene akute Ereignisse.
- Es finden sich verstärkte präkordiale Pulsationen, eine laute Pulmonaliskomponente und ein systolisches Strömungsgeräusch links parasternal als Ausdruck der meist vorhandenen Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Tab. 1 Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (nach [9])

1. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)
1.1 Idiopathisch (IPAH)
1.2 Familiär (FPAH)
1.3 Assoziiert (APAH) mit:
1.3.1 Bindegeweberkrankungen
1.3.2 Angeborenen Shunt-Vitien
1.3.3 Portaler Hypertonie
1.3.4 HIV-Infektion
1.3.5 Medikamenten und Toxinen
1.3.6 Sonstigen Formen
1.4 PAH in Verbindung mit signifikanter venöser und/oder kapillärer Beteiligung
1.4.1 pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD)
1.4.2 pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)
2. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen
2.1 Linksatriale bzw. linksventrikuläre Herzerkrankungen
2.2 Linksseitige valvuläre Herzerkrankungen
3. Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des respiratorischen Systems und/oder Hypoxämie
3.1 Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen
3.2 Interstitielle Lungenerkrankungen
3.3 Schlafbezogene Atemstörungen
3.4 Hypoventilationssyndrome
3.5 Chronischer Aufenthalt in großen Höhen
3.6 Angeborene Lungenerkrankungen
4. Pulmonale Hypertonie infolge chronischer thrombotischer und/oder embolischer Prozesse
4.1 Obstruktion der proximalen Pulmonalarterien
4.2 Obstruktion der distalen Pulmonalarterien
4.3 Lungenembolien
4.3.1 Tumormaterial
4.3.2 Parasiten
4.3.3 Fremdkörper
5. Verschiedene
5.1 Sarkoidose
5.2 Histiozytosis X
5.3 Kompression der Lungengefäße (Adenopathie oder Tumor, fibrosierende Mediastinitis)

Halsvenen, Ödemen und Aszites bereiten meist keine großen diagnostischen Schwierigkeiten, sind aber immer ein Spätsymptom mit ominöser prognostischer Bedeutung.

Im Prinzip gilt diese Symptomatologie für alle Formen der pulmonalen Hypertonie, wobei das klinische Erscheinungsbild durch die Grunderkrankung maskiert sein kann. Typisch für die pulmonale Hypertonie im Rahmen von Lungen- und Atemwegserkrankungen ist eine deutliche Zunahme der Beschwerden und der Hypoxämie trotz weitgehend unveränderter Lungenfunktion. Chronisch thromboembolische Formen manifestieren sich unter Umständen Monate bis Jahre nach akuten Lungenembolien, in vielen Fällen aber auch gänzlich ohne vorangegangene akute Ereignisse.

Die Diagnose einer pulmonalen Hypertonie wird dadurch erschwert, dass die Mehrzahl der betroffenen Patienten in Ruhe beschwerdefrei ist, und sich unter Umständen nur bei subtiler Betrachtung typische Befunde zeigen. Das Hautkolorit kann unauffällig sein, aber auch eine periphere bzw. gemischte Zyanose zeigen. Besonders charakteristisch, aber nicht obligat, ist eine „Facies mitralis“, die auf eine pulmonale Hypertonie hinweist, und nicht speziell auf ein Mitralvitium. Bei der Untersuchung des Herzens finden sich in wechselnder Ausprägung verstärkte präkordiale Pulsationen, eine laute Pulmonaliskomponente und ein systolisches Strömungsgeräusch links parasternal als Ausdruck der meist vorhandenen Trikuspidalklappeninsuffizienz. Ein diastolisches Strömungsgeräusch links parasternal weist auf eine Pulmonalklappeninsuffizienz hin.

■ Die entscheidende Untersuchung bei Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie ist in der Regel die Echokardiographie. Bei pulmonaler Hypertonie ist fast ausnahmslos eine Trikuspidalinsuffizienz nachweisbar, Trikuspidalrefluxgeschwindigkeit von $< 2,8$ m/s normal; $2,8 - 3,4$ m/s entsprechen einer milden pulmonalen Hypertonie (systolischer RV-Druck $36 - 50$ mm Hg), und ab $3,4$ m/s kann von einer definitiven pulmonalen Hypertonie (systolischer RV-Druck > 50 mm Hg) ausgegangen werden.

■ Eine mittelschwere Obstruktion mit einer Einsekundenkapazität von mehr als ca. 1200 ml erklärt in aller Regel keine pulmonale Hypertonie. Nur etwa 1–2% aller Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD leiden an einer *schweren* pulmonalen Hypertonie.

■ Als Screening-Verfahren für eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie gilt auch heute noch die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie.

Die Untersuchung der Lungen ist zumindest bei PAH unauffällig, während sich bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie gelegentlich Strömungsgeräusche über den okkludierten Gefäßarealen auskultieren lassen, insbesondere unterhalb der Schulterblätter.

2.2 Diagnostische Strategie

Die entscheidende Untersuchung bei Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie ist in der Regel die Echokardiographie, mit deren Hilfe in der Mehrzahl der Fälle entschieden werden kann, ob Hinweise für eine pulmonale Hypertonie vorliegen, die eine weitere Abklärung erforderlich machen. Dabei geht es zunächst um die Beurteilung sämtlicher Herzhöhlen und Herzklappen, ggf. mit einem besonderen Augenmerk auf Größe und Funktion des rechten Ventrikels sowie der Septumbewegungen. Bei pulmonaler Hypertonie ist fast ausnahmslos eine Trikuspidalinsuffizienz nachweisbar, über die mittels Doppler die Refluxgeschwindigkeit bestimmt werden kann, aus der wiederum der Druckgradient zwischen rechtem Ventrikel (RV) und rechtem Vorhof bestimmt werden kann. Nach aktuellen Kriterien gilt eine Trikuspidalrefluxgeschwindigkeit von $< 2,8$ m/s als normal; $2,8 - 3,4$ m/s entsprechen einer milden pulmonalen Hypertonie (systolischer RV-Druck $36 - 50$ mm Hg), und ab $3,4$ m/s kann von einer definitiven pulmonalen Hypertonie (systolischer RV-Druck > 50 mm Hg) ausgegangen werden [1]. Auch wenn zahlreiche Studien eine recht gute Korrelation zwischen Echokardiographie und invasiver Diagnostik zeigen, sind sowohl falsch positive als auch falsch negative Befunde möglich, so dass grundsätzlich auf die indirekten Zeichen der Rechtsherzbelastung (Dilatation von rechter Kammer und rechtem Vorhof, paradoxe Septumbeweglichkeit, vermehrt gefüllte Vena cava inferior) geachtet werden sollte.

2.3 Klassifikation

Zeigt die Echokardiographie klare Hinweise für eine pulmonale Hypertonie, zielt die weitere Abklärung auf die ätiologische Zuordnung, also die diagnostische Klassifikation. Dabei werden zunächst die 3 häufigsten Krankheitsgruppen adressiert, namentlich primäre Herz- bzw. Lungenerkrankungen und chronisch thromboembolische Formen (Gruppen 2–4 entsprechend der aktuellen Klassifikation, Tab. 1). Anamnese und Echokardiographie sind in aller Regel ausreichend um relevante Erkrankungen des linken Herzens bzw. des Klappenapparates nachzuweisen bzw. auszuschließen. Auch schwerwiegende Lungen- bzw. Atemwegserkrankungen werden einer gezielten Diagnostik mittels Röntgen-Thorax, Lungenfunktionsprüfung und Blutgasanalyse nicht entgehen. Allerdings gibt es gelegentlich Schwierigkeiten aufgrund der hohen Inzidenz obstruktiver Lungenerkrankungen und deren Assoziation mit pulmonaler Hypertonie. Eine mittelschwere Obstruktion mit einer Einsekundenkapazität von mehr als ca. 1200 ml erklärt in aller Regel keine pulmonale Hypertonie. Eine schwere pulmonale Hypertonie mit pulmonal-arteriellen Mitteldruckwerten über $35 - 40$ mm Hg in Ruhe wird praktisch nie durch eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung verursacht und erfordert eine weitere Diagnostik und ggf. eine gezielte Therapie (s. u.). Nur etwa 1–2% aller Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD leiden an einer *schweren* pulmonalen Hypertonie. Die betroffenen Patienten sind charakterisiert durch eine hochgradige Belastungsdyspnoe bei zumeist mittelschwerer Atemwegsobstruktion und profunder Hypoxämie trotz Hyperventilation [2]. In solchen Fällen wird man von einer PAH und einer COPD und nicht von einer pulmonalen Hypertonie *durch* eine COPD ausgehen müssen.

Eine chronisch thromboembolische Genese muss bei jeder schweren pulmonalen Hypertonie in Erwägung gezogen werden, selbst wenn keine Lungenembolien aus der Vorgeschichte zu eruieren sind. Als geeignetes Screening-Verfahren gilt auch heute noch die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie, da ein Normalbefund eine chronisch thromboembolische Erkrankung mit hinreichender Sicherheit ausschließt. Zeigen sich hingegen typische segmentale Perfusionsausfälle oder nicht-eindeutige Befunde, ist

- Pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD). Wegweisend sind in der Regel typische Veränderungen im hochauflösenden CT-Thorax, v. a. verdickte subpleurale Septen und fleckförmig angeordnete Milchglasstrübungen. Die Abgrenzung der PVOD von anderen Formen der PAH ist von entscheidender Bedeutung.

- Festlegung des Schweregrads. Besonders geeignet sind 6 min Gehstest, die Spiroergometrie mit Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme, sowie in Zukunft wahrscheinlich auch die Bestimmung von BNP.

- Den Abschluss der Diagnostik und den Beginn der Therapieplanung stellt zumeist die Rechtsherzkatheteruntersuchung dar.

- Ein umfassendes hämodynamisches Profil mit Bestimmung des Herzzeitvolumens und der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung ist erforderlich. Vasoreagibilitätsprüfung bei IPAH.

eine weitere Abklärung mittels Computertomographie in Mehrzeilentechnik und ggf. Pulmonalisangiographie erforderlich (s. u.).

Bleiben die genannten Untersuchungen ohne wegweisendes Resultat, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine PAH vor. In diesen Fällen zielt die weitere Diagnostik zunächst auf die so genannten assoziierten Formen (Tab. 1). Eine idiopathische PAH (IPAH, früher primär pulmonale Hypertonie) liegt vor, wenn auch diese Untersuchungen keine assoziierten Erkrankungen bzw. keine Ursachen der pulmonalen Hypertonie aufdecken.

Eine seltene Form der PAH ist die pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD). Diese unterscheidet sich klinisch und hämodynamisch häufig nicht von der IPAH. Eine profunde Hypoxämie ohne Vorliegen eines Rechts-Links-Shunts kann Hinweise für eine PVOD geben, ist aber nicht obligat. Wegweisend sind in der Regel typische Veränderungen im hochauflösenden CT-Thorax, v. a. verdickte subpleurale Septen und fleckförmig angeordnete Milchglasstrübungen [3]. Eine Häm siderose in der BAL kann weitere Hinweise geben [4]. Eine offene Lungenbiopsie verbietet sich meist angesichts der schweren pulmonalen Hypertonie. Ein fehlendes Ansprechen auf eine gezielte Therapie der pulmonalen Hypertonie mit den weiter unten aufgeführten Substanzen ist immer verdächtig auf eine PVOD. Die oben beschriebenen CT-morphologischen Veränderungen manifestieren sich unter Therapie häufig wesentlich deutlicher; dies gilt vor allem für den Einsatz von intravenösen Prostanoiden. Die Abgrenzung der PVOD von anderen Formen der PAH ist von entscheidender Bedeutung, da die bei anderen Formen der PAH wirksamen Substanzen hier keinen entscheidenden Nutzen haben, und die Erkrankung häufig innerhalb von Wochen bis wenigen Monaten zum Tode führt. Daher sollte schon bei begründetem Verdacht eine dringliche Lungentransplantation erwogen werden.

Tab. 2 gibt einen Überblick über die wichtigsten Verfahren zur diagnostischen Klassifikation einer pulmonalen Hypertonie.

2.4 Festlegung des Schweregrads und Therapieplanung

Nach ätiologischer Zuordnung der pulmonalen Hypertonie ist zur Planung des therapeutischen Vorgehens eine Festlegung des Schweregrads erforderlich. Dazu eignen sich nicht-invasive und invasive Verfahren, die meist in Zusammenschau eingesetzt werden. Zu den nicht-invasiven Verfahren gehören der 6 min Gehstest [5], die Spiroergometrie mit Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme [6], sowie in Zukunft wahrscheinlich auch die Bestimmung von BNP (*brain natriuretic peptide*) bzw. dessen NT-terminalen Fragments (NT-proBNP) [7,8]. Mit diesen Verfahren lassen sich prognostisch relevante Parameter bestimmen, die auch für die weiteren Verlaufskontrollen unter Therapie unentbehrlich sind. Außerdem sollte regelmäßig die funktionelle Klasse entsprechend der modifizierten *New York Heart Association* (NYHA) Klassifikation dokumentiert werden (Tab. 3) [9].

Den Abschluss der Diagnostik und den Beginn der Therapieplanung stellt zumeist die Rechtsherzkatheteruntersuchung dar. Diese sollte grundsätzlich in Kliniken erfolgen, die umfangreiche Erfahrungen mit Patienten mit pulmonaler Hypertonie haben, und je nach klinischer Situation durch weitere Untersuchungen wie z. B. eine Pulmonalisangiographie (bei Hinweisen für eine chronisch thromboembolische Ätiologie bzw. in Vorbereitung auf eine pulmonale Endarterektomie, s. u.) ergänzt werden. Eine reine Druckmessung ist nicht ausreichend, sondern muss durch ein umfassendes hämodynamisches Profil mit Bestimmung des Herzzeitvolumens und der gemischt-venösen Sauerstoffsättigung ergänzt werden. Eine pulmonale Vasoreagibilitätsprüfung gilt zumindest bei IPAH nach wie vor als obligat. Diese so genannte „Testung“ dient außerhalb klinischer Studien einzig und alleine der Frage, ob eine Behandlung mit Kalziumantagonisten möglich ist. Geeignete Substanzen für die Vasoreagibilitätsprüfung sind inhalatives Stickstoffmonoxid (NO), intravenöses Epoprostenol, intravenöses Adenosin oder

Tab. 2 Die wichtigsten Verfahren zur Abklärung und diagnostischen Klassifikation einer pulmonalen Hypertonie

Echokardiographie	Wichtigste „Screening-Untersuchung“ Nachweis/Ausschluss von Erkrankungen des linken Herzens bzw. der Herzklappen
Lungenfunktionsdiagnostik	Nachweis/Ausschluss von Lungen- und Atemwegserkrankungen; erniedrigte DLCO bei Sklerodermie als Hinweis für eine PAH
Ventilations-Perfusions-Szintigraphie	Entscheidendes „Screening“-Verfahren zur Diagnostik einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH); ein Normalbefund schließt eine CTEPH weitgehend aus
CT-Thorax	Nachweis/Ausschluss von Lungenparenchymerkrankungen (Lungenfibrose, Histiozytosis X, Lymphangioliomyomatose, Sarkoidose), wichtige Hinweise für eine pulmonale venookklusive Erkrankung
Angio-CT des Thorax	Weiterführende Untersuchung bei V. a. CTEPH; gelegentlich Hinweise auf kongenitale Anomalien, z. B. Lungenvenenfehlmündungen
Kernspintomographie (MRT) des Herzens bzw. der Lungengefäße	Exzellentes Verfahren zur Beurteilung des rechten Ventrikels (hier meist wissenschaftlichen Fragestellungen vorbehalten); sehr gut geeignet zur Suche nach kongenitalen Herzfehlern; MRT-Angiographie als Alternative zum CT bei V. a. CTEPH
Pulmonalisangiographie	Weiterhin Standard bei V. a. CTEPH im Rahmen der Therapieplanung bzw. Operationsvorbereitung (möglichst nur in spezialisierten Zentren)
Sonographie Abdomen	Stauungszeichen; Hinweise auf Leberumbau bzw. portale Hypertension (bei Erstabklärung grundsätzlich durchzuführen, auch bei unauffälligen Leberparametern)
Weiterführende Labordiagnostik	Antinukleäre Antikörper, anti-SCL70, anti-Centromer bei V. a. Sklerodermie bzw. andere Kollagenosen; weitere Antikörperprofile, Hepatitis-Serologie bei Leberumbauzeichen, HIV-Serologie, TSH aufgrund des gehäufteten Auftretens von Schilddrüsenfunktionsstörungen bei pulmonaler Hypertonie

Tab. 3 Modifizierte New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation für Patienten mit pulmonaler Hypertonie

Schweregrad der pulmonalen Hypertonie

Grad 1: Patienten mit pulmonaler Hypertonie ohne Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit. Normale körperliche Aktivität führt nicht zum Auftreten von Belastungszeichen, Thoraxschmerzen oder Synkopen.

Grad 2: Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit leichten Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit. Sie sind in Ruhe beschwerdefrei. Normale körperliche Aktivität führt bereits zum Auftreten von Belastungszeichen, Thoraxschmerzen oder Synkopen.

Grad 3: Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit erheblichen Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit. Sie sind in Ruhe beschwerdefrei. Bereits geringe körperliche Aktivität führt zum Auftreten von Belastungszeichen, Thoraxschmerzen oder Synkopen.

Grad 4: Patienten mit pulmonaler Hypertonie, die keinerlei körperliche Tätigkeiten ohne Beschwerden verrichten können. Die Patienten weisen Zeichen einer manifesten Rechtsherzinsuffizienz auf. Luftnot und Schwächegefühl können bereits in Ruhe vorhanden sein und werden bei Belastung verstärkt.

■ Als „Responderkriterien“ gilt heute ein Abfall des mittleren pulmonal-arteriellen Drucks um mehr als 10 mm Hg vom Ausgangswert auf weniger als 40 mm Hg bei normalem Herzzeitvolumen.

■ Zu den Basismaßnahmen gehören die allgemein empfohlene Antikoagulation (Ziel-INR 1,5–2,5), die Gabe von Sauerstoff (bei hypoxämischen Patienten), sowie die Behandlung mit Diuretika bei Ödemen bzw. Aszites.

■ Intravenöses Prostazyklin (Epoprostenol) erfordert einen permanenten zentral-venösen Zugang und eine kontinuierliche Medikamentenapplikation. *Ultima Ratio*.

inhalatives Iloprost. Andere Substanzen, v. a. Kalziumantagonisten, Nitrate oder Sauerstoff sind obsolet. Als „Responderkriterien“ gilt heute ein Abfall des mittleren pulmonal-arteriellen Drucks um mehr als 10 mm Hg vom Ausgangswert auf weniger als 40 mm Hg bei normalem Herzzeitvolumen [1,10]. Ein Therapieversuch mit Kalziumantagonisten sollte ausschließlich bei Patienten erfolgen, die diese Kriterien erfüllen.

3. Therapie der pulmonalen Hypertonie

Die aktuellen Behandlungsprinzipien wurden überwiegend für die PAH etabliert, und hier insbesondere für die idiopathischen sowie Sklerodermie-assoziierten Formen. Die bei diesen Erkrankungen vorliegenden Erfahrungen, Daten und Therapieempfehlungen lassen sich keinesfalls ohne Abstriche auf die anderen Formen der pulmonalen Hypertonie übertragen. Im Folgenden wird daher zunächst die Therapie der PAH dargestellt, und anschließend auf die anderen Gruppen eingegangen, nicht ohne explizit darauf hinzuweisen, dass die Therapie der schweren pulmonalen Hypertonie grundsätzlich in Kooperation mit spezialisierten Zentren erfolgen sollte.

3.1 Pulmonal arterielle Hypertonie

In der Behandlung der PAH unterscheidet man Basismaßnahmen von einer gezielten Therapie. Zu den Basismaßnahmen gehören die allgemein empfohlene Antikoagulation (Ziel-INR 1,5–2,5), die Gabe von Sauerstoff (bei hypoxämischen Patienten), sowie die Behandlung mit Diuretika bei Ödemen bzw. Aszites. Nitrate, Betablocker und ACE-Hemmer spielen keine Rolle in der Therapie der PAH und können unter Umständen zu einer klinischen Verschlechterung beitragen.

Die gezielte Therapie zielt auf die Senkung des erhöhten pulmonal-vaskulären Widerstands. Dies kann in seltenen Einzelfällen unter den oben geschilderten Voraussetzungen mit Kalziumantagonisten erreicht werden. In der weitaus überwiegenden Zahl der Fälle sind Kalziumantagonisten nicht indiziert bzw. kontraindiziert, sondern stattdessen Substanzen erforderlich, die weitgehend spezifisch den pulmonalen Vasotonus und das pulmonalvaskuläre Remodelling beeinflussen. Bei den gegenwärtig verfügbaren Substanzgruppen handelt es sich um Prostanoid, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren. Zu den pathophysiologischen Grundlagen der aktuellen Therapieempfehlungen wird auf weiterführende Literatur verwiesen [11–14].

3.2 Prostanoid

Intravenöses Prostazyklin (Epoprostenol) war die erste Substanz, die erfolgreich in der Therapie der PAH eingesetzt wurde [15]. Diese Therapie erfordert einen permanenten zentral-venösen Zugang und eine kontinuierliche Medikamentenapplikation. Der damit verbundene Aufwand sowie die Risiken (septische Komplikationen, Kreislaufversagen bei Unterbrechung der Zufuhr) und die extrem hohen Therapiekosten haben dazu geführt, dass die intravenöse Prostazyklintherapie in Deutschland praktisch nur noch als *ultima ratio* bei Versagen der weiter unten genannten Therapiealternativen eingesetzt wird [16]. Anstelle von Epoprostenol kommt in Deutschland bislang praktisch ausnahmslos das stabile Prostazyklin-Derivat Iloprost zum Einsatz. Allerdings sind bislang weder Epoprostenol noch Iloprost für diese Anwendung in Deutschland zugelassen. Hingegen wurde kürzlich eine europäische Zulassung für Treprostinil, ein weiteres stabiles Prostazyklin-Analogon, ausgesprochen, so dass diese Substanz in Zukunft möglicherweise zunehmend für die intravenöse Therapie der PAH eingesetzt wird bzw. eingesetzt werden muss [17].

Oral und subkutan applizierbare Prostanoid spielen in Deutschland gegenwärtig in der Therapie der PAH keine Rolle. Hingegen ist inhalatives Iloprost seit Jahren in die

- Inhalatives Iloprost ist für die IPAH im funktionellen Stadium NYHA III zugelassen.
- Der Endothelin-Rezeptor-Antagonist Bosentan ist für die PAH im funktionellen Stadium NYHA III zugelassen. Regelmäßige Kontrollen der Transaminasen.
- Der Phosphodiesterase-5-Inhibitor Sildenafil ist für die Therapie der PAH im funktionellen Stadium NYHA III zugelassen.
- Es besteht Einigkeit unter Experten, dass Sildenafil in vielen Fällen bei längerfristiger Anwendung höher als 3×20 mg/Tag dosiert werden muss.
- Für PAH-Patienten in den funktionellen Stadien NYHA I und II gibt es derzeit keine einheitlichen Therapieempfehlungen. Patienten im Stadium NYHA III werden in der Regel zunächst mit Sildenafil oder Bosentan behandelt. Bei hämodynamisch instabilen Patienten ist häufig zunächst eine intravenöse Prostanoidtherapie erforderlich.

Therapie der PAH eingeführt und mittlerweile für die IPAH im funktionellen Stadium NYHA III zugelassen. Iloprost-Aerosol ist in der Regel gut verträglich und führte in einer kontrollierten Studie zu einer Verbesserung von körperlicher Belastbarkeit sowie einer Verminderung von Ereignissen mit klinischer Verschlechterung [18]. Allerdings ist die Langzeit-Effizienz dieser Therapie bislang umstritten [19], und die Verfügbarkeit effektiver Alternativen (s. u.) hat die Behandlung mit Iloprost-Aerosol etwas in der Hintergrund treten lassen.

3.3 Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Der duale Endothelin A/B-Rezeptor-Antagonist Bosentan verbessert bei verschiedenen Formen der PAH körperliche Belastbarkeit, Hämodynamik, Lebensqualität [20–23] sowie wahrscheinlich auch die Langzeit-Prognose [24]. Bei Patienten mit PAH im funktionellen Stadium NYHA III ist eine primäre Therapie mit Bosentan einer intravenösen Prostazyklin-Therapie nicht unterlegen [25]. Bosentan ist für die PAH im funktionellen Stadium NYHA III zugelassen und hat mittlerweile einen festen Platz in der Therapie dieser Erkrankung. Die Substanz ist potenziell hepatotoxisch, so dass regelmäßige Kontrollen der Transaminasen in 4-wöchigen Abständen während der Behandlung erforderlich sind. Bei ca. 10% der exponierten Patienten kommt es zu einem Transaminasenanstieg, und ca. 3% aller Patienten können aus diesem Grunde die Therapie nicht fortsetzen. Nach Dosisreduktion bzw. Absetzen von Bosentan sind diese Veränderungen reversibel.

Die selektiven Endothelin A-Rezeptor-Antagonisten Sitaxsentan [26] und Ambrisentan [27] werden voraussichtlich in Kürze ebenfalls verfügbar sein, wobei der Stellenwert dieser Substanzen im Vergleich zu Bosentan noch unklar ist. Insbesondere für Ambrisentan zeichnet sich allerdings eine geringere Hepatotoxizität ab.

3.4 Phosphodiesterase-5-Inhibitoren

Der Phosphodiesterase-5-Inhibitor Sildenafil ist seit Ende 2004 für die Therapie der PAH im funktionellen Stadium NYHA III zugelassen. Grundlage der Zulassung war eine randomisierte Placebo-kontrollierte Studie, die zeigen konnte, dass bereits eine 3-monatige Sildenafil-Therapie die körperliche Belastbarkeit und Hämodynamik der Patienten signifikant verbessert [28]. In dieser Studie wurde Sildenafil in unterschiedlichen Dosierungen von 3×20 mg, 3×40 mg und 3×80 mg täglich untersucht. Alle drei Dosierungen zeigten nahezu identische Resultate hinsichtlich der Zunahme der 6 min Gehstrecke. Dies hatte zur Folge, dass Sildenafil nur in einer Dosis von 3×20 mg/Tag zugelassen wurde. Allerdings zeigten bereits die hämodynamischen Daten der Studie einen klaren Trend zu größerer Wirksamkeit der höheren Dosierungen. Auch im Langzeitverlauf wurden bislang praktisch nur Dosierungen von 3×50 mg/Tag bis 3×80 mg/Tag eingesetzt, während die Langzeitwirkung von 3×20 gänzlich unbekannt ist. Es besteht Einigkeit unter Experten, dass Sildenafil in vielen Fällen bei längerfristiger Anwendung höher als 3×20 mg/Tag dosiert werden muss [29].

3.5 Praktisches Vorgehen bei PAH

Für PAH-Patienten in den funktionellen Stadien NYHA I und II gibt es derzeit keine einheitlichen Therapieempfehlungen und die Behandlung sollte möglichst innerhalb von klinischen Studien erfolgen. PAH-Patienten im funktionellen Stadium NYHA III werden in der Regel zunächst mit Sildenafil oder Bosentan behandelt. Diese Substanzen sind auch im funktionellen Stadium NYHA IV Therapeutika der ersten Wahl, solange hämodynamische Stabilität vorliegt (allerdings ist keine dieser Therapieformen in Europa für das Stadium IV zugelassen). Bei hämodynamisch instabilen Patienten ist häufig zunächst eine intravenöse Prostanoidtherapie erforderlich bis eine stabile Situation erreicht ist, in der dann ggf. eine Umstellung auf eine weniger invasive Therapie angestrebt werden kann.

- Gut geeignete Verlaufparameter sind der 6 min Gehstest, die maximale Sauerstoffaufnahme, wahrscheinlich die Serum-BNP bzw. NT-proBNP Konzentrationen sowie die (invasiv gemessenen) Parameter der rechtsventrikulären Funktion wie das Herzzeitvolumen, der Druck im rechten Vorhof sowie die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung. Ziel der Therapie ist eine 6 min Gehstrecke von > 380 m [5], eine maximale Sauerstoffaufnahme von > 10,4 ml/min/kg [6], ein Serum-BNP-Spiegel < 180 ng/l [7] bzw. eine Serum-NT-proBNP-Spiegel < ca. 1400 ng/l, ein rechtsatrialer Druck < 10 mm Hg, ein Herzindex > 2,5 l/min/m² und eine gemischt-venöse Sauerstoffsättigung > 60%. Zunehmend kommen Kombinationstherapien zum Einsatz.
- COPD. Der mittlere Pulmonalarteriendruck in Ruhe überschreitet nur in Ausnahmefällen 35 mm Hg.
- Insgesamt steht die pulmonale Hypertonie klinisch selten im Vordergrund, und es ist nicht auszuschließen, dass die Therapie der COPD mit Betamimetika, v. a. aber mit Theophyllin, insbesondere in den früher üblichen hohen Dosierungen, hier zusätzliche nachteilige Effekte hat.

Ganz entscheidend für die Therapie der PAH ist die Festlegung geeigneter Therapieziele. Solche Therapieziele sollten objektiv, aber möglichst wenig invasiv erfassbar sein und gleichzeitig prognostische Bedeutung haben. Einer der am wenigsten geeignete Verlaufparameter ist paradoxerweise der pulmonal-arterielle Druck, der kaum mit der Schwere der Erkrankung und weniger noch mit der Prognose korreliert. Gut geeignete Verlaufparameter sind der 6 min Gehstest, die maximale Sauerstoffaufnahme, wahrscheinlich die Serum-BNP bzw. NT-proBNP Konzentrationen sowie die (invasiv gemessenen) Parameter der rechtsventrikulären Funktion wie das Herzzeitvolumen, der Druck im rechten Vorhof sowie die gemischt-venöse Sauerstoffsättigung. Ziel der Therapie sollte es sein, den Patienten in Bereiche zu bringen, für die eine recht gute Langzeitprognose dokumentiert wurde. Dazu gehören eine 6 min Gehstrecke von > 380 m [5], eine maximale Sauerstoffaufnahme von > 10,4 ml/min/kg [6], ein Serum-BNP-Spiegel < 180 ng/l [7] bzw. eine Serum-NT-proBNP-Spiegel < ca. 1400 ng/l, ein rechtsatrialer Druck < 10 mm Hg, ein Herzindex > 2,5 l/min/m² und eine gemischt-venöse Sauerstoffsättigung > 60% [5].

Bei der Mehrzahl der PAH-Patienten sind weder ein befriedigendes klinisches Resultat noch diese Zielparame-ter langfristig mit einer Monotherapie zu erreichen, so dass zunehmend Kombinationstherapien zum Einsatz kommen [30–32]. Diverse Kombinationen werden derzeit in kontrollierten klinischen Studien untersucht, aber bereits jetzt gibt es Hinweise darauf, dass mittels eines Ziel-orientierten Therapiekonzeptes unter Verwendung verschiedener Kombinationen verbesserte Langzeitergebnisse erzielt werden können, so dass auf eine intravenöse Prostanoidtherapie bzw. auf eine Lungentransplantation nur noch selten zurückgegriffen werden muss [33].

4. Pulmonale Hypertonie bei COPD

Mehr als 20% aller Patienten mit fortgeschrittener COPD entwickeln eine pulmonale Hypertonie, die sich jedoch hinsichtlich Pathophysiologie, Klinik und Therapie fundamental von der PAH unterscheidet. Der mittlere Pulmonalarteriendruck in Ruhe überschreitet nur in Ausnahmefällen 35 mm Hg [34] und die pulmonale Hypertonie schreitet nur sehr langsam fort [35]. Auch wenn die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie bei COPD die Prognose verschlechtert, sterben diese Patienten nur ausgesprochen selten an einem Rechtsherzversagen. Anders als bei der PAH kommt es praktisch nie zu einer fortschreitenden Obliteration der Lungenstrombahn, sondern stattdessen zu einer Vasokonstriktion und Mediahypertrophie [36]. Hinzu kommen eine pulmonal-venöse Druckerhöhung durch diastolische Dysfunktion des linken Ventrikels sowie häufig ein erhöhtes Herzzeitvolumen. Insgesamt steht die pulmonale Hypertonie klinisch selten im Vordergrund, und auch ein dekompensiertes Cor pulmonale geht – anders als das Rechtsherzversagen bei PAH – nur selten mit einem rechtsventrikulären Vorwärtsversagen einher, sondern ist ganz überwiegend durch eine schwere diastolische Dysfunktion des rechten Herzens mit entsprechend erhöhten Füllungsdrücken charakterisiert [37]. Hier spielen nicht nur die pulmonale Hypertonie, sondern auch chronische Hypoxie, Inflammation, endotheliale Dysfunktion, Tachykardie und erhöhtes Herzzeitvolumen eine pathogenetische Rolle, und es ist nicht auszuschließen, dass die Therapie der COPD mit Betamimetika, v. a. aber mit Theophyllin, insbesondere in den früher üblichen hohen Dosierungen, hier zusätzliche nachteilige Effekte hat.

Bislang gibt es keine etablierte Therapie der pulmonalen Hypertonie bei COPD. Kalziumantagonisten können zwar die Pulmonalisdrukke senken, haben aber keinen positiven klinischen Effekt und können den Gasaustausch durch unselektive pulmonale Vasodilatation verschlechtern [38]. Die oben beschriebenen neuen Therapeutika der PAH wurden bislang noch nicht ausreichend bei der COPD-assoziierten pulmonalen Hypertonie untersucht. Aufgrund der völlig unterschiedlichen pathophysiologischen Grund-

■ Aufgrund der völlig unterschiedlichen pathophysiologischen Grundlagen können die Therapieeffekte nicht vorbehaltlos übertragen werden.

■ Pulmonale Hypertonie stellt bei Patienten mit Lungenfibrose ein relevantes medizinisches Problem dar. Die mittlere Lebenserwartung von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) nimmt bereits ab einem systolischen Pulmonalarteriendruck von mehr als 50 mm Hg auf weniger als 1 Jahr ab. Keine etablierte bzw. zugelassene Behandlungsform.

■ Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) ist möglicherweise die häufigste Form der schweren pulmonalen Hypertonie, operative Sanierung mittels pulmonaler Endarterektomie ist möglich.

lagen können die Therapieeffekte nicht vorbehaltlos übertragen werden. Zunächst sind sorgfältige klinische Studien erforderlich. Eine Ausnahme stellen allerdings schon heute die bereits weiter oben beschriebenen Patienten dar, die sowohl an einer COPD als auch an einer schweren pulmonalen Hypertonie mit pulmonal-arteriellen Mitteldrücken über 35–40 mm Hg und erniedrigtem Herzzeitvolumen leiden. Eine derart schwere pulmonale Hypertonie ist außerhalb von Exazerbationen nicht durch eine COPD erklärbar und bedarf der diagnostischen Abklärung entsprechend den oben geschilderten Prinzipien sowie ggf. einer Therapie nach den Richtlinien der PAH.

Möglicherweise ist es ein konzeptioneller Irrtum, die pulmonale Hypertonie des COPD-Patienten mit pulmonal-vasodilatierenden Substanzen behandeln zu wollen. Stattdessen könnte es unter Umständen wesentlich sinnvoller sein, nach Möglichkeiten zu suchen, direkt das Cor pulmonale, also das hypertrophierte und steife Herz des COPD-Patienten zu behandeln.

5. Pulmonale Hypertonie bei Lungenfibrose

Im Vergleich zu COPD-Patienten stellt die pulmonale Hypertonie bei Patienten mit Lungenfibrose ein wesentlich relevanteres medizinisches Problem dar. Entsprechend dringend ist der Bedarf an effizienten Behandlungsmöglichkeiten. Eine kürzlich erschienene Arbeit konnte zeigen, dass die mittlere Lebenserwartung von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) bereits ab einem systolischen Pulmonalarteriendruck von mehr als 50 mm Hg auf weniger als 1 Jahr abnimmt [39]. Die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie bei IPF-Patienten zeigt sich üblicherweise in einer raschen und gravierenden Zunahme der Dyspnoe mit deutlicher Verschlechterung der Oxygenierung trotz unveränderter Lungenfunktion.

Auch für diese Form der pulmonalen Hypertonie gibt es bislang keine etablierte bzw. zugelassene Behandlungsform. Hochdosierte Steroide sind nach eigenen Erfahrungen in dieser Situation unwirksam und Vasodilantien vom Typ der Kalziumantagonisten wegen ihrer negativen Auswirkungen auf den Gasaustausch wahrscheinlich kontraindiziert. Erste Erfahrungen gibt es mit Iloprost-Aerosol und Sildenafil. Iloprost-Aerosol verbessert im Akutversuch bei diesen Patienten die Hämodynamik und den Gasaustausch [40], hat aber nach eigenen Erfahrungen nur einen sehr begrenzten Langzeiteffekt bei Patienten mit IPF und pulmonaler Hypertonie. Sildenafil führt bei IPF-assoziiierter pulmonaler Hypertonie im Akutversuch ebenfalls zu einer Verbesserung der Hämodynamik, die trotz der systemischen Gabe nicht mit einer Verschlechterung der Oxygenierung einhergeht [41]. Langzeitstudien unter kontrollierten Bedingungen fehlen bislang, aber verschiedene Zentren sind bereits dazu übergegangen, Patienten mit IPF und schwerer pulmonaler Hypertonie (mittlerer Pulmonalarteriendruck > 35–40 mm Hg, eingeschränkte Rechtsherzfunktion) mit Sildenafil zu behandeln, in Einzelfällen mit überzeugenden klinischen Resultaten. Allerdings handelt es sich hier ausdrücklich um eine Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation, also um einen *off label use*.

6. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie

Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) ist möglicherweise die häufigste Form der schweren pulmonalen Hypertonie, und für sie gelten völlig andere Therapieprinzipien als für die anderen Formen der pulmonalen Hypertonie [42]. In vielen Fällen ist eine operative Sanierung mittels pulmonaler Endarterektomie möglich [43, 44]. Daher ist es ein wesentlicher Bestandteil der diagnostischen Abklärung einer pulmonalen Hypertonie, eine chronisch thromboembolische Form nachzuweisen

- Ausgeprägte Veränderungen der peripheren Lungenstrombahn, die denen der PAH sowohl pathogenetisch als auch histologisch stark ähneln.

bzw. auszuschließen und ggf. die Operabilität festzulegen. Diese Entscheidung sowie auch die Durchführung der Operation sind letztlich nur an einigen wenigen ausgewiesenen Zentren in Deutschland möglich.

Allerdings hat sich in den letzten Jahren auch gezeigt, dass die rein mechanistische Vorstellung, dass die CTEPH ausschließlich auf postembolische Veränderungen der zentralen Lungenarterien zurückzuführen ist, eine starke Vereinfachung der tatsächlichen Situation darstellt. Gerade bei langjährigen Verläufen kommt es zusätzlich zu den zentralen Läsionen zu ausgeprägten Veränderungen der peripheren Lungenstrombahn, die denen der PAH sowohl pathogenetisch als auch histologisch stark ähneln [42]. Dementsprechend gibt es ein zunehmendes Interesse an medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten der CTEPH, vornehmlich für diejenigen Patienten, die aufgrund einer überwiegend peripheren Lokalisation der vaskulären Veränderungen nicht operabel sind, oder bei denen postoperativ noch eine residuale pulmonale Hypertonie besteht. Erste Fallserien zeigen für diese Patienten sowohl mit Sildenafil [45] als auch mit Bosentan [46–48] viel versprechende Ergebnisse, und eine Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit von Bosentan bei Patienten mit inoperabler CTEPH ist derzeit unterwegs. Auch für diese Indikation gilt, dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt der Einsatz von Bosentan, Sildenafil oder Prostanoiden den Regeln des *off-label use* unterliegt, da es bislang keine zugelassene medikamentöse Therapie der CTEPH gibt.

7. Ausblick

Die schwere pulmonale Hypertonie ist heutzutage eine behandelbare Erkrankung, aber – abgesehen von wenigen Ausnahmen – noch nicht heilbar. Die Fortschritte auf dem Gebiet der PAH mit der Zulassung von drei neuen Substanzgruppen innerhalb der vergangenen 4 Jahre haben die wissenschaftlichen Aktivitäten auf diesem Feld erheblich stimuliert. Es ist zu erwarten, dass in absehbarer Zeit auch die anderen Formen der pulmonalen Hypertonie systematisch untersucht werden. Gleichzeitig werden weitere, viel versprechende neue Substanzgruppen derzeit präklinisch und klinisch untersucht. Um zu gewährleisten, dass Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie auch in Zukunft unmittelbar von den neuesten Behandlungsmöglichkeiten profitieren können, sollte die Therapie dieser Erkrankung weiterhin in Kooperation mit den Schwerpunktzentren erfolgen.

Literatur

- Galie N, Torbicki A, Barst Ret al. 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* 2004; 25: 2243–2278
- Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui Net al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189–194
- Resten A, Maitre S, Humbert Met al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 65–70
- Rabiller A, Jais X, Hamid Aet al. Occult alveolar haemorrhage in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 108–113
- Sitbon O, Humbert M, Nunes Het al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780–788
- Wensel R, Opitz CF, Anker SDet al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106: 319–324
- Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu Met al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865–870
- Leuchte HH, Holzappel M, Baumgartner RAet al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 764–770
- Simonneau G, Galie N, Rubin LJet al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S–12S

- 10 Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–3111
- 11 Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425–1436
- 12 Humbert M, Morrell NW, Archer S et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 13S–24S
- 13 Hoeper MM. Drug treatment of pulmonary arterial hypertension: current and future agents. *Drugs* 2005; 65: 1337–1354
- 14 Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1655–1665
- 15 Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 296–302
- 16 Hoeper MM, Spiekeroetter E, Westerkamp V et al. Intravenous iloprost for treatment failure of aerosolised iloprost in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 339–343
- 17 Gombert-Maitland M, Tapson VF, Benza R et al. Transition from Intravenous Epoprostenol to Intravenous Treprostinil in Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1586–1589
- 18 Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–329
- 19 Opitz CF, Wensel R, Winkler J et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2005; 26: 1895–1902
- 20 Channick RN, Simonneau G, Sitbon O et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119–1123
- 21 Rubin LJ, Badesch DB, Barst R et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903
- 22 Sitbon O, Gressin V, Speich R et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1212–1217
- 23 Hoeper MM, Halank M, Marx C et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 502–508
- 24 McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 244–249
- 25 Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB et al. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax* 2005; 60: 1025–1030
- 26 Barst RJ, Langleben D, Frost A et al. Sildenafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 441–447
- 27 Galie N, Badesch D, Oudiz R et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 529–535
- 28 Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148–2157
- 29 Hoeper MM, Welte T. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2006; 354: 1091–1093; author reply 1091–1093
- 30 Ghofrani HA, Rose F, Schermuly R et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 158–164
- 31 Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004; 24: 1007–1010
- 32 Hoeper MM, Taha N, Bekjarova A et al. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanoids. *Eur Respir J* 2003; 22: 330–334
- 33 Hoeper MM, Markevych I, Spiekeroetter E et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26: 858–863
- 34 Scharf SM, Iqbal M, Keller C et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 314–322
- 35 Kessler R, Faller M, Weitzenblum E et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 219–224
- 36 Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 892–905
- 37 Weitzenblum E, Apprill M, Oswald M et al. Pulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease before and during an episode of peripheral edema. *Chest* 1994; 105: 1377–1382
- 38 Agostoni P, Doria E, Galli C et al. Nifedipine reduces pulmonary pressure and vascular tone during short- but not long-term treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 120–125
- 39 Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka M et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393–2399
- 40 Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 600–607
- 41 Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895–900

- ⁴² Hoyer MM, Mayer E, Simonneau Get al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2011 – 2020
- ⁴³ Dartevelle P, Fadel E, Mussot Set al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23: 637 – 648
- ⁴⁴ Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara Net al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457 – 1462; discussion 1462 – 1464
- ⁴⁵ Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose Fet al. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1139 – 1141
- ⁴⁶ Hoyer MM, Kramm T, Wilkens Het al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2363 – 2367
- ⁴⁷ Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer Net al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2599 – 2603
- ⁴⁸ Hughes R, George P, Parameshwar Jet al. Bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax* 2005; 60: 707

Prof. Dr. med. Marius Hoyer

Medizinische Hochschule Hannover · Abteilung Pneumologie

Carl-Neuberg-Str. 1

30625 Hannover

E-mail: hoyer.marius@mh-hannover.de

Fragen

CME-Fragebogen

- 1** *Welches der folgenden Symptome ist nicht typisch für eine pulmonal arterielle Hypertonie?*
- A Zunehmende Belastungsdyspnoe
 - B Anfallsartige Luftnotattacken
 - C Dyspnoe beim Bücken
 - D Rasche Ermüdbarkeit
 - E Synkopen
- 2** *Welcher der folgenden Befunde spricht eher gegen eine idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie?*
- A Verstärkte präkordiale Pulsationen
 - B Betonte Pulmonaliskomponente des 2. Herztons
 - C Systolisches Strömungsgeräusch im 4. ICR links parasternal
 - D Systolisches Strömungsgeräusch unter der rechten Skapula
 - E Vermehrt gefüllte und pulsierende Halsvenen
- 3** *Für welche der folgenden Indikationen sind Bosentan und Sildenafil aktuell nicht zugelassen?*
- A Idiopathische pulmonale arterielle Hypertonie
 - B Pulmonal arterielle Hypertonie bei Sklerodermie
 - C Inoperable chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
 - D Pulmonal arterielle Hypertonie bei einem HIV positiven Patienten
 - E Pulmonal arterielle Hypertonie bei einem Patienten mit Child-A-Leberzirrhose und portaler Hypertension
- 4** *Welche der folgenden Kontrollen sind bei Patienten unter Bosentan-Therapie erforderlich?*
- A Vierwöchige Elektrolytkontrollen
 - B Vierwöchige Kreatininkontrollen
 - C Vierwöchige Kontrollen der Serum-Transaminasen
 - D Dreimonatige Kontrollen der Schilddrüsenwerte
 - E Dreimonatige Kontrollen des Augenhintergrunds
- 5** *Welches der nachfolgend aufgeführten Verfahren eignet sich üblicherweise am wenigsten zur Verlaufsbeurteilung einer schweren pulmonal arteriellen Hypertonie?*
- A Echokardiographische Bestimmung des pulmonal-arteriellen Drucks
 - B 6 min Gehstest
 - C Bestimmung der maximalen Sauerstoffaufnahme mittels Spiroergometrie
 - D Funktionelle Zuordnung entsprechend der modifizierten NYHA-Klassifikation
 - E Rechtsherzkatheteruntersuchung mit Bestimmung des Herzzeitvolumens
- 6** *Bei einem Patienten mit schwerer pulmonal arterieller Hypertonie (NYHA III-IV) zeigen sich im CT-Thorax subpleurale Linien und über die ganze Lunge disseminiert verteilte fleckförmige, unscharf begrenzte Milchglasstrübungen. Welches ist die richtige therapeutische Entscheidung?*
- A Therapie mit hochdosierten Kalziumantagonisten
 - B Therapie mit Bosentan
 - C Therapie mit Sildenafil
 - D Therapie mit intravenösen Prostanoiden
 - E Sofortige Aufnahme auf eine Lungentransplantationsliste, ggf. mit hoher Dringlichkeit

Fragen

CME-Fragebogen

7 Welche der nachfolgend aufgeführten Substanzen kommt für eine pulmonale Vasoreagibilitätsprüfung bei idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie nicht infrage?

- A Inhalatives Stickstoffmonoxid (NO)
- B Inhalatives Iloprost
- C Orale Kalziumantagonisten, z. B. Nifedipin
- D Intravenöses Adenosin
- E Intravenöses Epoprostenol

8 Ein Patient mit bekannter COPD (FEV₁ zuletzt 700 ml) präsentiert sich im Rahmen einer Exazerbation mit einer respiratorischen Globalinsuffizienz (paCO₂ 75 mm Hg, pH 7,25) und einem dekompensierten Cor pulmonale mit ausgeprägten Ödemen. Im Rechtsherzkatheter zeigt sich ein pulmonal arterieller Mitteldruck von 32 mm Hg in Ruhe sowie eine Herzindex von 4,2 l/min/m². Welche der folgenden Maßnahmen führt am ehesten zu einer klinischen Stabilisierung und kardialen Rekompensation?

- A Hochdosierte Sauerstofftherapie
- B Nicht-invasive Beatmung
- C Gabe von Bosentan
- D Gabe von Sildenafil
- E Überbrückende Therapie mit intravenösem Iloprost

9 Welche der nachfolgenden Aussagen trifft für die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) zu?

- A Es handelt sich um eine seltene Form der pulmonalen Hypertonie.
- B Die CTEPH ist differenzialdiagnostisch nur von Bedeutung, wenn anamnestisch Lungenembolien zu erurieren sind.
- C Der fehlende Nachweis frischer oder älterer Phlebothrombosen schließt eine CTEPH aus.
- D Die Erkrankung kann unter Umständen durch eine pulmonale Endarterektomie kuriert werden.
- E Eine Behandlung mit Antikoagulanzen ist ausreichend, weil sie grundsätzlich zu einer Remission führt.

10 Welche Aussage zu Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) trifft nicht zu?

- A Ein primärer Behandlungsversuch mit Kalziumantagonisten ist grundsätzlich gerechtfertigt.
- B Bosentan oder Sildenafil sind derzeit die am häufigsten verwendeten Substanzen bei der PAH im funktionellen Stadium NYHA III.
- C Eine Antikoagulation wird auch bei nicht-thromboembolischer Genese empfohlen.
- D Betablocker spielen üblicherweise keine Rolle in der Therapie der PAH.
- E Nitrate und Molsidomin haben keine nachgewiesene Wirksamkeit bei PAH und ihr Einsatz wird nicht empfohlen.

Antworten

Antwortbogen

Bitte kopieren, ausfüllen und an die unten angegebene Adresse senden.

A. Angaben zur Person

Name, Vorname, akad. Titel: _____

Straße, Hausnr.: _____ PLZ/Ort: _____

Ich bin Mitglied der Ärztekammer: _____

Jahr meiner Approbation: _____

Ich befinde mich in der Weiterbildung zum: _____

Ich habe eine abgeschlossene Weiterbildung in/für: _____

seit/Jahr der Facharztanerkennung: _____

Spezialisierung innerhalb des Fachgebiets: nein ja, welche? _____

Ich möchte folgende Zusatzbezeichnungen erwerben: _____

Ich habe folgende Zusatzbezeichnungen: _____ seit: _____

Ich bin tätig als:

Assistenzarzt Oberarzt Chefarzt in folgender Klinik: _____

Niedergelassener Arzt, seit _____ im Ballungsraum im ländlichen Raum

Sonstiges (bitte eintragen): _____

Führen Sie in Ihrer Praxis diagnostische und therapeutische Auftragsleistungen im Bereich des Fortbildungsthemas durch?

nein ja, welche? _____

Bieten Sie in der Diagnostik und Therapie im Bereich des Fortbildungsthemas Besonderheiten in Ihrer Praxis/Klinik an?

nein ja, welche? _____

Machen Sie diese ggf. als Praxisbesonderheiten geltend?

nein ja, welche? _____

Ich bin Abonnent: ja nein, der Fragebogen ist aus/von: Zeitschrift

thieme-connect Kollegen der Klinik der Bibliothek Sonstiges

B. Didaktisch-methodische Evaluation

1. Wie viele Patienten diagnostizieren/behandeln Sie im Zusammenhang mit dem Fortbildungsthema pro Jahr? _____

2. Bitte benennen Sie die 3 wichtigsten für Sie noch offenen Probleme in der Diagnostik des Fortbildungsthemas: _____

3. Bitte benennen Sie die 3 wichtigsten für Sie noch offenen Probleme in der Therapie des Fortbildungsthemas: _____

4. Bezüglich der Diagnostik/Behandlung im Rahmen des Fortbildungsthemas

fühle ich mich nach Studium des Beitrages in meiner Strategie bestätigt.

hat sich meine Strategie folgendermaßen verändert – bitte benennen: _____

Online-Teilnahme unter
<http://cme.thieme.de>

Ihr Ergebnis

(wird vom Verlag ausgefüllt)

Sie haben _____ von _____ Fragen

richtig beantwortet und somit

 bestanden und 3 CME-Punkte
erworben nicht bestanden.

Stuttgart, _____

(Stempel/Unterschrift)

zertifiziert durch die Ärztekammer
Nordrhein

5. Wurden aus der Sicht Ihrer täglichen Praxis wichtige Aspekte des Themas
 - a) außer Acht gelassen? nein ja, welche? _____
 - b) zu knapp abgehandelt? nein ja, welche? _____
 - c) überbewertet? nein ja, welche? _____
6. Etwa wieviel Prozent des Beitrages haben Ihnen
 - a) zur Auffrischung bereits bekannten Wissens gedient:
 < 10% < 25% < 50% ≥ 50%
 - b) zur Erweiterung Ihres Spezialwissens gedient:
 < 10% < 25% < 50% ≥ 50%
7. Die Diagnostik/Therapie im Zusammenhang mit dem Fortbildungsthema wird
 - von mir begonnen und vom Hausarzt weitergeführt.
 - von mir begonnen und bis zur endgültigen Diagnosestellung bzw. Therapieeinstellung durchgeführt.
 - Diagnostik, Therapie und Langzeitkontrolle erfolgen durch mich (in Abstimmung mit dem Hausarzt).
 - von mir überwiegend als Auftrags-/Konsiliarleistung erbracht.
8. Für die Diagnostik/Therapie zum Fortbildungsthema ziehe ich regelmäßig andere Fachgruppen hinzu. nein ja, welche? _____
9. Ergeben sich für Sie aus wirtschaftlichen Gründen Limitierungen im Einsatz von im Beitrag genannten Diagnose-/Therapieverfahren?
 nein ja, welche? _____
10. Stehen Ihnen aus logistischen Gründen im Beitrag genannte Diagnose-/Therapieverfahren nicht/nur eingeschränkt zur Verfügung?
 nein ja, welche? _____
11. Die Fragen lassen sich
 - aus dem Studium des Beitrages allein beantworten.
 - nur unter Zuhilfenahme zusätzlicher Literatur beantworten.
12. Ich habe für die Bearbeitung dieser Fragen (inkl. Antwortbogen) _____ Minuten benötigt.

- | | | | | | | | | | | | |
|----------|---|---|---|---|---|-----------|---|---|---|---|---|
| 1 | A | B | C | D | E | 6 | A | B | C | D | E |
| 2 | A | B | C | D | E | 7 | A | B | C | D | E |
| 3 | A | B | C | D | E | 8 | A | B | C | D | E |
| 4 | A | B | C | D | E | 9 | A | B | C | D | E |
| 5 | A | B | C | D | E | 10 | A | B | C | D | E |

C. Lernerfolgskontrolle –(nur eine Antwort pro Frage
ankreuzen)**Erklärung**

Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbst und ohne fremde Hilfe durchgeführt habe.

Ort/Datum _____

Unterschrift _____

**Nichtabonnenten bitte hier
CME-Wertmarke aufkleben bzw.
Abonnenummer eintragen**

Bitte senden Sie den vollständig ausgefüllten **Antwortbogen** und einen an Sie selbst adressierten und ausreichend frankierten Rückumschlag an den Georg Thieme Verlag KG, CME, Joachim Ortleb, Postfach 301120, 70451 Stuttgart. **Einsendeschluss ist der 31. 7. 2007** (Datum des Poststempels). Die Zertifikate werden spätestens 14 Tage nach Erhalt des Antwortbogens versandt. Von telefonischen Anfragen bitten wir abzusehen.

Teilnahmebedingungen der zertifizierten Fortbildung

Für diese Fortbildungseinheit erhalten Sie 3 Fortbildungspunkte im Rahmen des Fortbildungszertifikates der Ärztekammern. Hierfür

- müssen 70% Fragen richtig beantwortet sein.
- müssen die Fragen der Einheiten A bis D des Evaluationsbogens vollständig ausgefüllt sein. Unvollständig ausgefüllte Bogen können nicht berücksichtigt werden!
- muss Ihre Abonnenntenummer im entsprechenden Feld des Antwortbogens angegeben oder eine CME-Wertmarke im dafür vorgesehenen Feld aufgeklebt sein.

CME-Wertmarken

CME-Wertmarken (für Teilnehmer, die die Zeitschrift Pneumologie nicht abonniert haben) können beim Verlag zu folgenden Bedingungen erworben werden: *6er-Pack Thieme-CME-Wertmarken*, Preis 63,- Euro inkl. MwSt., Artikel-Nr. 901916; *12er-Pack Thieme-CME-Wertmarken*, Preis 99,- Euro inkl. MwSt., Artikel-Nr. 901917. Bitte richten Sie Bestellungen an: Georg Thieme Verlag, Kundenservice, Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart.

Datenschutz

Ihre Daten werden ausschließlich für die Bearbeitung dieser Fortbildungseinheit verwendet. Es erfolgt keine Speicherung der Ergebnisse über die für die Bearbeitung der Fortbildungseinheit notwendige Zeit hinaus. Die Daten werden nach Versand der Testate anonymisiert. Namens- und Adressangaben dienen nur dem Versand der Testate. Die Angaben zur Person dienen nur statistischen Zwecken und werden von den Adressangaben anonymisiert verarbeitet.

Wichtige Hinweise

Die CME-Beiträge der Pneumologie wurden durch die Landesärztekammer Nordrhein anerkannt. Die Zeitschrift für Pneumologie ist zur Vergabe der Fortbildungspunkte für diese Fortbildungseinheit berechtigt. Diese Fortbildungspunkte der Landesärztekammer Nordrhein werden von anderen zertifizierenden Ärztekammern anerkannt. Die Vergabe der Fortbildungspunkte ist nicht an ein Abonnement gekoppelt!

Ausschneiden und schicken an: Georg Thieme Verlag,

Kundenservice, Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart

Tel.: 0711/8931-333, Fax: 0711/8931-133, E-mail: Kundenservice@thieme.de

Anschrift privat dienstlich

Titel, Name, Vorname: _____

Straße, Hausnr.: _____

PLZ/Ort: _____

ja, ich bestelle:

Thieme-CME-Wertmarken 6er-Pack, Preis 63,- Euro inkl. MwSt. und Versand, Artikel-Nr. 901916

Thieme-CME-Wertmarken 12er-Pack, Preis 99,- Euro inkl. MwSt. und Versand, Artikel-Nr. 901917

Ort/Datum: _____

Unterschrift/Stempel: _____

Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten!