

Eine Kooperation mit

der niedergelassene

arzt cme

Institut für zertifizierte
medizinische Information
und Fortbildung e.V.

Fortbildung

Update Pulmonale Hypertonie

Prof. Dr. Stephan Rosenkranz,
Herzzentrum Uniklinik Köln

Eine pulmonale Hypertonie (PH), definiert durch einen erhöhten Blutdruck im Lungenkreislauf jedweder Ursache, lässt sich weltweit bei ca. 1 % der Bevölkerung nachweisen, bei älteren Personen (>65 Jahre) beträgt die Prävalenz sogar bis zu 10%.¹ Eine Druckerhöhung im kleinen Kreislauf kann als gemeinsame Konsequenz zahlreicher Erkrankungen angesehen werden, die aufgrund unterschiedlicher, jedoch überlappender Pathomechanismen eine PH und somit eine erhöhte Nachlast für das rechte Herz bedingen können. Unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache geht die Erkrankung meist mit einer deutlich eingeschränkten Lebenserwartung einher. Für die Prognose ist insbesondere der Funktionszustand des rechten Herzens bedeutsam. Das therapeutische Vorgehen hängt ganz wesentlich von einer exakten Diagnosestellung und Klassifikation der PH ab. Die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS) enthalten detaillierte Empfehlungen zu diagnostischem Procedere und therapeutischen Konsequenzen bei verschiedenen Formen des Lungenhochdrucks.² Darüber hinaus hat die Kölner Konsensus Konferenz unter Berücksichtigung länderspezifischer Aspekte spezielle Empfehlungen zur Implementierung der Europäischen

Leitlinien im deutschsprachigen Raum erarbeitet.³

Definition und Klassifikation

Die PH ist definiert durch einen invasiv per Rechtsherzkatheter (RHK) gemessenen pulmonal arteriellen Mitteldruck (PAPmean) ≥ 25 mmHg in Ruhe (Tab. 1).²⁻⁴ Je nachdem, ob eine PH durch die Rückübertragung eines erhöhten linkskardialen Füllungsdrucks (gemessen als linksventrikulärer enddiastolischer Druck [LVEDP] oder pulmonal arterieller Wedge Druck [PAWP]) in die pulmonale Strombahn bedingt ist oder aber infolge einer pulmonal vaskulären Erkrankung auftritt, wird nach hämodynamischen Kriterien zwischen präkapillärer PH (PAWP ≤ 15 mmHg) und postkapillärer PH (PAWP > 15 mmHg) unterschieden. Die klinische Klassifikation unterscheidet zudem fünf pathogenetisch unterschiedliche Formen der PH (Tab. 2).²⁻⁴ Diese Unterteilung ist von enormer Bedeutung, da für die einzelnen Unterformen unterschiedliche therapeutische Konsequenzen resultieren. Während für die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH; Gruppe 1) gezielte medikamentöse Therapien etabliert sind, steht bei allen anderen PH-Formen etwa infolge chronischer Linksherz- (Gruppe 2) oder Lungenerkrankungen (Gruppe 3), aber auch



Sie können auch online teilnehmen unter www.der-niedergelassene-arzt.de/nc/cme
Bei Online-Teilnahme werden Ihre Punkte direkt an die Ärztekammer gemeldet.

| Definitionen | Charakteristika ^a | Klinische Gruppe(n) ^b |
|---|--|---|
| PH | PAPm \geq 25 mmHg | Alle |
| Präkapilläre PH | PAPm \geq 25 mmHg PAWP \leq 15 mmHg | 1. Pulmonal arterielle Hypertonie 3. PH infolge von Lungenerkrankungen 4. Chronisch thromboembolische PH 5. PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus |
| Postkapilläre PH | PAPm \geq 25 mmHg PAWP $>$ 15 mmHg | 2. PH infolge von Linksherzkrankungen 5. PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus |
| Isoliert postkapilläre PH (Ipc-PH) | DPG $<$ 7 mmHg und/ oder PVR \leq 3 WE ^c | |
| Kombiniert postkapilläre und präkapilläre PH (Cpc-PH) | DPG \geq 7 mmHg und/ oder PVR $>$ 3 WE ^c | |

HZV Herzzeitvolumen, DPG diastolischer Druckgradient (diastolischer PAP – PAWP), PAWP pulmonal arterieller Wedge-Druck, PVR pulmonal vaskulärer Widerstand, WE Wood-Einheiten; ^aAlle Werte werden in Ruhe gemessen ^bGemäß Tab. 2 ^cWood-Einheiten werden dyn.sek/cm-5 vorgezogen

Tab. 1: Hämodynamische Definitionen der pulmonalen Hypertonie

(nach Galiè et al., Eur Heart J 2016; 37: 67-119; Rosenkranz et al. Der Kardiologe 2016; 10: 211-221).

infolge chronisch-rezidivierender Lungenembolien (Gruppe 4), jeweils die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund. Die PAH ist neben einem PAPm \geq 25 mmHg durch einen PAWP \leq 15 mmHg und einen pulmonal vaskulären Widerstand (PVR) $>$ 3 Wood-Einheiten charakterisiert.^{2,4} Eine Sonderform stellt die pulmonale venookklusive Erkrankung (PVOD; Gruppe 1') dar, die mit einer ungünstigen Prognose einhergeht und bei geeigneten Patienten in der Regel eine Indikation zur Lungentransplantation darstellt.

Diagnostik

Die Diagnose PH wird auch heute noch meist mit erheblicher Verzögerung und in weit fortgeschrittenen Stadien (WHO/NYHA-Stadium III/IV) gestellt. Im klinischen Alltag wird zudem häufig nicht konsequent zwischen den verschiedenen PH-Formen differenziert, was zu zweifelhaften Therapieentscheidungen und Fehlverordnungen von PAH-Medikamenten führt. Hauptziele der Diagnostik sind daher das frühzeitige Erkennen der Erkrankung und eine exakte Diagnosestellung nach der klinischen Klassifikation (Tab. 2). Eine Schlüsselrolle in der Erkennung und Differenzialdiagnostik der PH spielt die Echokardiographie, zur Diagnosesicherung ist der Rechtsherzkatheter notwendig. Die ESC/ERS-Leitlinien empfehlen zur Abklärung bei Verdacht auf PH einen diagnostischen Algorithmus.

Echokardiographie – In der Regel ergibt sich der echokardiogra-

phische Verdacht auf eine PH aus dem näherungsweise bestimmten systolischen pulmonal arteriellen Druck (PASP), welcher sich durch Messung der Geschwindigkeit des Trikuspidalklappenrefluxjets (TRV), Anwendung der modifizierten Bernoulli-Gleichung (dpmaxTK) und Addierung des abgeschätzten rechsatrialen Drucks ermitteln lässt. Jedoch besteht hierbei im Vergleich zur direkten Messung des PAP per Rechtsherzkatheter eine zum Teil erhebliche diagnostische Unschärfe. Die ESC/ERS-Leitlinien propagieren die Einschätzung der „echokardiographischen Wahrscheinlichkeit“ für eine PH als „niedrig“, „intermediär“ oder „hoch“, und berücksichtigen dabei nicht nur die TRV, sondern auch weitere Zeichen für eine PH („Ventrikel“, „Pulmonalarterie“, „IVC und RA“).² Die Empfehlungen zum weiteren diagnostischen Vorgehen richten sich neben der echokardiographischen Wahrscheinlichkeit für eine PH auch nach dem Vorhandensein klinischer Risikofaktoren für eine PAH oder CTEPH.² Neben der Evaluation des rechten Herzens können insbesondere auch Zeichen einer Linksherzkrankung detektiert werden, welche möglicherweise ursächlich für einen Lungenhochdruck sind (z.B. diastolische LV-Dysfunktion; Mitralklappenstenose/-insuffizienz). Im Rahmen echokardiographischer Verlaufskontrollen sind nicht TRV oder PASP bedeutsam, sondern diejenigen Parameter, welche die Rechtsherzfunktion anzeigen. Zur Verlaufskontrolle und Risikostratifizierung werden

1. Pulmonal arterielle Hypertonie

- 1.1 Idiopathisch
- 1.2 Hereditär
 - 1.2.1 BMPR2-Mutationen
 - 1.2.2 Sonstige Mutationen
- 1.3 Durch Medikamente oder Toxine verursacht
- 1.4 Assoziiert mit:
 - 1.4.1 Bindegewebserkrankungen
 - 1.4.2 Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV)
 - 1.4.3 Portaler Hypertension
 - 1.4.4 Angeborenen Herzfehlern (Table 5)
 - 1.4.5 Schistosomiasis

1'. Pulmonale venookklusive Erkrankung und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose

- 1'1 Idiopathisch
- 1'2 Hereditär
 - 1'2.1 EIF2AK4-Mutation
 - 1'2.2 Sonstige Mutationen
- 1'3 Durch Medikamente, Toxine und Strahlung verursacht
- 1'4 Assoziiert mit:
 - 1'4.1 Bindegewebserkrankungen
 - 1'4.2 HIV-Infektion

1". Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen

2. Pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzkrankungen

- 2.1 Linksventrikuläre systolische Dysfunktion
- 2.2 Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion
- 2.3 Klappenerkrankungen
- 2.4 Angeborene/erworbene Linksherz-Einfluss-/Ausflusstrakt-Obstruktionen und angeborene Kardiomyopathien
- 2.5 Angeborene/erworbene Pulmonalvenostenose

3. Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie

- 3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- 3.2 Interstitielle Lungenerkrankungen
- 3.3 Andere Lungenerkrankungen mit gemischt restriktivem und obstruktivem Muster
- 3.4 Schlafbezogene Atemstörungen
- 3.5 Alveoläre Hypoventilationssyndrome
- 3.6 Chronischer Aufenthalt in großer Höhe
- 3.7 Entwicklungsstörungen der Lunge (Web Tabelle III)^a

4. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie und andere Pulmonalarterienobstruktionen

- 4.1 Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
- 4.2 Andere Pulmonalarterienobstruktionen
 - 4.2.1 Angiosarkom
 - 4.2.2 Andere intravaskuläre Tumore
 - 4.2.3 Arteritis
 - 4.2.4 Angeborene Pulmonalarterienstenose
 - 4.2.5 Parasiten (Hydatidose)

5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus

- 5.1 Hämatologische Erkrankungen: chronische hämolytische Anämie, myeloproliferative Erkrankungen, Splenektomie
- 5.2 Systemische Erkrankungen, Sarkoidose, pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose, Lymphangioliomyomatose
- 5.3 Metabolische Störungen: Glykogenspeicherkrankheiten, M. Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen
- 5.4 Andere: pulmonale tumorbedingte thrombotische Mikroangiopathie, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen (mit/ohne Dialyse), segmentale pulmonale Hypertonie

(nach Galiè et al., Eur Heart J 2016; 37: 67-119; Rosenkranz et al. Der Kardiologe 2016; 10: 211-221).

Tab. 2: Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie

insbesondere die Größe des rechten Vorhofs (RA-Fläche-/Volumen) sowie das Vorhandensein eines Perikardergusses herangezogen, da diese Parameter prognostisch relevant sind.

Rechtsherzkatheter (RHK) – Der RHK stellt einen integralen Bestandteil der Diagnostik der PH dar und ist für die Diagnosesicherung, die Klassifikation der PH sowie die Ermittlung des hämodynamischen Schweregrades essenziell. Die Messungen müssen mit großer Sorgfalt durchgeführt werden, da erhebliche Fehlerquellen bestehen. Dies gilt insbesondere für die Messung und Interpretation des PAWP.^{4,5} Zudem sollte die Untersuchung nach geltenden Standards durchgeführt werden,⁵ und neben dem PAP müssen weitere Parameter gemessen bzw. berechnet werden, die für die komplette Erfassung der pulmonalen Hämodynamik notwendig sind (u.a. Herzzeitvolumen (HZV), PAWP, gemischt-venöse O₂-Sättigung (SvO₂), Berechnung von transpulmonalem Gradienten [TPG = PAPmean - PAWP], diastolischem Druckgradienten [DPG = PAPdiast - PAWP] und pulmonal vaskulärem Widerstand [PVR]). Die mittels Rechtsherzkatheter gemessenen Parameter sollten stets im Kontext des klinischen Bildes und der mittels nicht-invasiver Verfahren ermittelten Parameter (Echokardiographie) interpretiert werden, um trotz diagnostischer Unsicherheiten möglichst zuverlässig zwischen PAH und postkapillärer PH differenzieren zu können, da dies unmittelbare therapeutische Konsequenzen nach sich zieht.^{2,4}

Diagnostischer Algorithmus – Der diagnostische Algorithmus (Abb. 1) zielt darauf ab, bei klinischem Verdacht (meist begründet durch Symptomatik, Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz und/oder echokardiographische Befunde) zunächst die häufigen zugrunde liegenden Linksherz- oder Lungenerkrankungen sowie chronisch-rezidivierende Lungenembolien als Ursache für eine PH zu diagnostizieren oder auszuschließen, und fokussiert anschließend auf die verschiedenen Formen der PAH oder PVOD.² Bei Verdacht auf eine relevante PH wird die Kontaktaufnahme mit einem PH-Expertenzentrum empfohlen. Hier sollte vor Einleitung einer gezielten PAH-Therapie die Diagnose per Rechtsherzkatheter gesichert werden.

Therapie der PAH

Zur gezielten Therapie der PAH sind zahlreiche Medikamente aus unterschiedlichen Substanzklassen zugelassen (Endothelin-Rezeptor-Antagonisten [ERA]: Ambrisentan, Bosentan, Macitentan; PDE5-Inhibitoren [PDE5i]: Sildenafil, Tadalafil; sGC-Stimulatoren [sGC-S]: Riociguat; Prostanoid: Epoprostenol, Iloprost, Treprostinil bzw. Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten: Selexipag). Diese Therapien werden in Abhän-

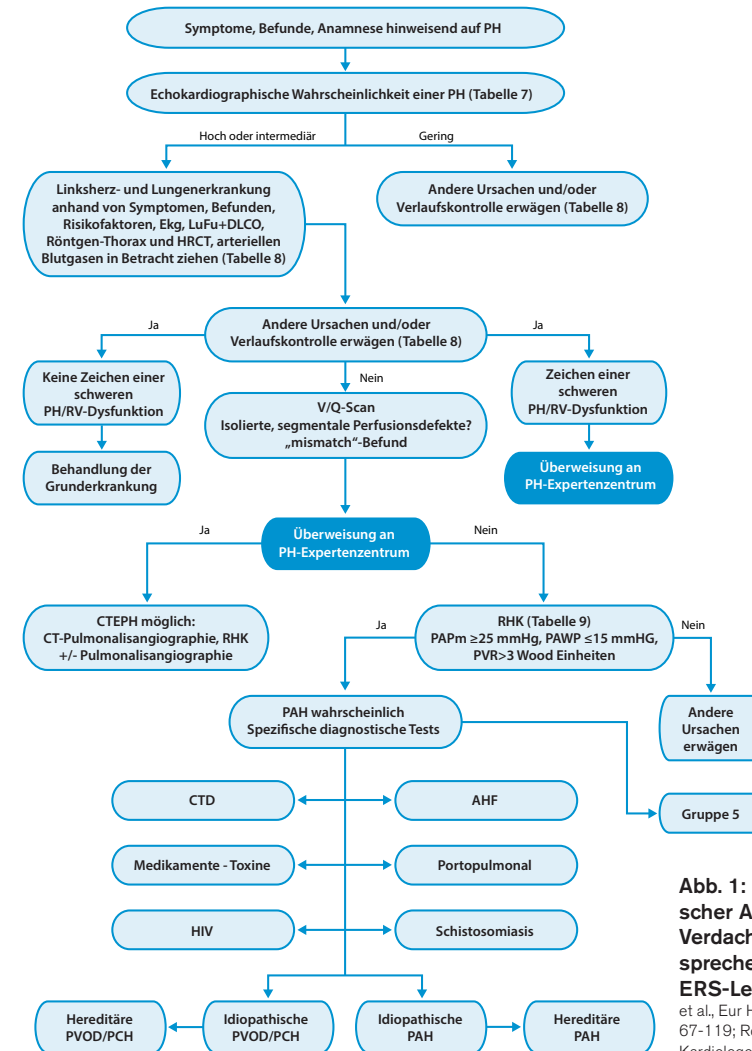


Abb. 1: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf PH entsprechend der ESC/ERS-Leitlinien (nach Galie et al., Eur Heart J 2016; 37: 67-119; Rosenkranz et al. Der Kardiologe 2016; 10: 211-221).

gigkeit des klinischen Schweregrades, des Phänotyps, der Risikostratifizierung, der konkreten PAH-Form, Patienten-spezifischer Faktoren (Verträglichkeit, Begleitmedikation) sowie des Verlaufs unter Therapie einzeln oder in Kombination eingesetzt. Die Evidenz für die einzelnen Substanzen im Rahmen von Mono- oder Kombinationstherapien ist in den ESC/ERS-Leitlinien zusammengefasst; zudem steht für die Auswahl der jeweiligen Therapiestrategie sowohl für neu diagnostizierte Fälle als auch für bereits vorbehandelte Patienten ein detaillierter Therapiealgorithmus zur Verfügung.² Dieser beinhaltet auch die Vasoreagibilitätstestung im Rahmen der initialen Rechtsherzkatheter-Untersuchung (bei IPAH/HPAH/DPAH) und den Einsatz von Calcium-Antagonisten bei „Vasorespondern“.

Kombinationstherapien – Die Zulassungs-relevanten Studien zu den neueren PAH-Medikamenten (SERAPHIN, PATENT, GRIPHON) weisen sämtlich auf eine Wirksamkeit von Kombinati-

onstherapien hin, da sich in allen Studien auch bei bereits mit PAH-Medikamenten vorbehandelten Patienten ein signifikanter Therapieerfolg erzielen ließ.^{6,7,8} Der Behandlungsalgorithmus der ESC/ERS-Leitlinien empfiehlt daher, bei Patienten mit PAH im klinischen Stadium WHO-FC II oder III gar eine initiale Kombinationstherapie zu erwägen.² Diese Empfehlung basiert im Wesentlichen auf den Daten der AMBITION-Studie, in der gezeigt werden konnte, dass bei neu diagnostizierter PAH und demnach therapienaiven Patienten eine initiale Kombinationstherapie mit dem PDE5i Tadalafil und dem ERA Ambrisentan im Hinblick auf die Verhinderung von Morbiditäts-/Mortalitäts-Ereignissen einer Behandlung mit jeder Substanz alleine deutlich überlegen war.⁹ Die initiale Kombination reduzierte den primären Endpunkt (Zeit bis zum ersten Auftreten von Tod, Hospitalisierung wegen Verschlechterung der PAH, Krankheitsprogression oder unbefriedigendes klinisches Langzeitanpre-

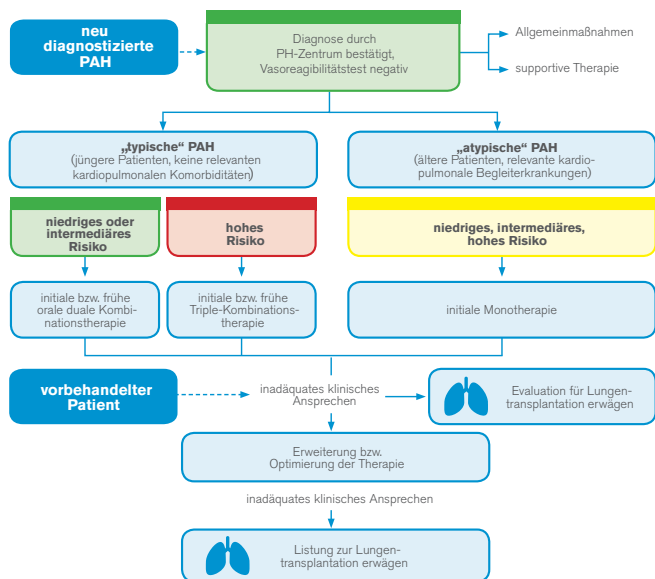


Abb. 2: Therapiealgorithmus für Patienten mit „typischer“ oder „atypischer“ PAH nach den Empfehlungen der Kölner

Konsensus-Konferenz (Hoepfer et al., DMW 2016; 141(S 01): S33-41). Atypische PAH: „kardialer Phänotyp“: Hypertonie, KHK, Diabetes, Adipositas [BMI > 30 kg/m²]; ≥ 3 dieser Merkmale; „pulmonaler Phänotyp“: normale bzw. nahezu normale Bodyplethysmographie; CT-Thorax ohne relevante Lungparenchym-Veränderungen; CO-Diffusionskapazität [DLCO] < 45 % des Sollwerts; häufig Hypoxämie

chen) um 50 Prozent verglichen mit der gepoolten Ambrisentan und Tadalafil Monotherapie-Gruppe.⁹ Die Verbesserung der 6MWD (6 min walk distance) betrug in der Kombinationstherapie-Gruppe +49.0 m, in der gepoolten Monotherapie-Gruppe +23.8 m. Eine weitere Analyse der AMBITION-Studie wies gar auf einen Überlebensvorteil durch die initiale Kombinationstherapie hin.¹⁰ Zudem zeigte die GRIPHON-Studie, dass der Prostazyklin-Rezeptor-Agonist Selexipag bei bereits mit ERA und PDE5i therapierten Patienten im Stadium WHO-FC II/III gegenüber Placebo zu einer signifikanten Reduktion von Morbiditäts-/Mortalitäts-Ereignissen führte.⁸ Bei Patienten mit hohem Risiko (WHO-FC IV) sollten jedoch parenterale Prostanoiden eingesetzt werden.²

Therapiestrategien und Behandlungsalgorithmus – Im Hinblick auf Therapie-strategien muss bedacht werden, dass die Leitlinien-Empfehlungen insbesondere zur initialen Kombinationstherapie vorwiegend auf den Daten von jüngeren PAH-Patienten ohne relevante Begleiterkrankungen basieren (AMBITION). Basierend auf Daten des COMPERA-Registers zeigt sich jedoch in Deutschland eine davon abweichende Versorgungsrealität. Demnach wird hierzulande eine idiopathische PAH häufig bei älteren Patienten diagnostiziert (medianes Alter bei Diagnosestellung 71 Jahre¹¹), welche häufig Komorbiditäten und Risikofaktoren für Linksherz- oder Lungenerkrankungen aufweisen. Solche Patienten wurden jedoch in der AMBITION-Studie explizit ausgeschlossen. Um diesen Besonderheiten und der Versorgungslage im deutschsprachigen Raum gerecht zu werden, hat die Kölner Konsensus-Konferenz einen neuen The-

rapiealgorithmus für Patienten mit PAH erarbeitet, der in Abhängigkeit von Alter, Begleiterkrankungen und Risikoprofil zwischen „typischer“ und „atypischer“ PAH unterscheidet (Abb. 2).¹² Aufgrund der in der AMBITION-Studie für Patienten mit „typischer“ PAH (jüngere Patienten ohne relevante Begleiterkrankungen) gezeigten Überlegenheit der initialen dualen Kombinationstherapie mit ERA und PDE5i sollten solche Patienten entsprechend konsequent behandelt werden. Demgegenüber sollten Patienten mit „atypischer“ PAH, welche per definitionem die hämodynamischen Kriterien einer PAH erfüllen (präkapilläre PH, PVR > 3 WE), jedoch meist älter sind und kardiopulmonale Komorbiditäten aufweisen, zunächst mit einer Monotherapie behandelt werden, welche bei inadäquatem Ansprechen eskaliert werden kann.¹² Für alle PAH-Patienten gilt, dass bei Fortschreiten der Erkrankung die Umstellung von einem PDE5i auf einen sGC-Stimulator und/oder die Hinzunahme eines Prostazyklin-Analogs bzw. eines Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten erwogen werden kann.¹²

Risikostratifizierung – Die ESC/ERS-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der PH führten erstmals eine Risikostratifizierung für Patienten mit PAH ein.² Demnach wird eine regelmäßige Beurteilung in PH-Expertenzentren empfohlen. Basierend auf der zu erwartenden 1-Jahres-Mortalität werden Patienten nach eingehender Untersuchung in solche mit „niedrigem Risiko“ (< 5 %), „intermediärem Risiko“ (5–10 %) oder „hohem Risiko“ (> 10 %) eingestuft. Zur Bewertung des Schweregrades, der Krankheitsprogression und des individuellen Risikos ist der Einsatz komplementärer Untersuchungsverfahren erforderlich (Abb. 3).

Die Bewertung erfolgt stets durch die integrative Beurteilung verschiedener Parameter und ist hilfreich zur Einschätzung der Prognose sowie für Therapieentscheidungen. Diese Strategie konnte kürzlich in drei unabhängigen, großen Kollektiven (SPAHR; COMPERA; Französisches PH-Register) validiert werden.¹³⁻¹⁵ Das Gesamtziel der Behandlung von Patienten mit PAH ist es, den Status „geringes Risiko“ zu erreichen.²

PH bei Linksherzerkrankungen

Klinische Bedeutung und Pathophysiologie – Patienten mit Linksherzerkrankungen inklusive systolischer (Heart Failure with reduced Ejection Fraction, HFrEF) oder diastolischer (Heart Failure with preserved Ejection Fraction, HFpEF) Herzinsuffizienz weisen in vielen Fällen eine PH auf,⁴ und Linksherzerkrankungen sind die mit Abstand häufigste Ursache für eine PH (65–80% der Fälle).^{4,16} Zahlreiche Studien zeigten übereinstimmend, dass Ausmaß einer PH sowie die Einschränkung der Rechterherzfunktion erheblichen Einfluss auf die Prognose von Patienten mit Linksherzinsuffizienz haben,^{4,16} und dass sie des Weiteren auch das Sterblichkeitsrisiko bei Patienten mit linksseitigen Klappenerkrankungen determinieren. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz zeigte sich in der CHAMPION-Studie, dass das kontinuierliche Monitoring des PAP und die Berücksichtigung desselben als Therapieziel die Häufigkeit Herzinsuffizienz-assoziiierter Hospitalisierungen sowohl bei HFrEF als auch bei HFpEF erheblich zu verringern vermochte.¹⁷ Im Vordergrund der Therapie stehen daher eine leitliniengerechte Behandlung der Linksherzerkrankung und die Optimierung des Volumensstatus, während gezielte PH-Medikamente nach den ESC/ERS-Leitlinien nicht indiziert sind (Klasse-3-Empfehlung).²

Klassifikation der postkapillären PH und mögliche therapeutische Konsequenzen – Nach der hämodynamischen Definition liegt bei Patienten mit PH auf dem Boden einer Linksherzerkrankung eine postkapilläre PH vor, die durch einen PAPmean ≥ 25 mmHg bei gleichzeitig erhöhtem PAWP > 15 mmHg gekennzeichnet ist.^{2,4,16} Letzterer kann bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz jedoch durch eine vorherige diuretische Therapie normalisiert sein. Die ESC/ERS-Leitlinien zur PH differenzieren unter Berücksichtigung des diastolischen Druckgradienten (DPG = PAPdiast-PAWP) und des PVR zwischen einer isoliert postkapillären PH (Ipc-PH) und einer kombiniert post- und präkapillären PH (Cpc-PH) (siehe Tab. 1).^{2,4} Aufgrund der Häufigkeit und der prognostischen Be-

| Prognoseparameter* (geschätzte 1-Jahres-Mortalität) | Geringes Risiko <5% | Intermediäres Risiko 5–10% | Hohes Risiko >10% |
|--|--|---|--|
| Klinische Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz | Nicht vorliegend | Nicht vorliegend | Vorliegend |
| Progression der Symptome | Nein | Langsam | Schnell |
| Synkope | Nein | Gelegentliche Synkopen ^b | Wiederholte Synkopen ^b |
| WHO-Funktionsklasse | I, II | III | IV |
| 6MWT | >440m | 165–440m | <165m |
| Kardiopulmonaler Belastungstest (Spiroergometrie) | Höchstwert VO ₂ >15 ml/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ -Slope < 36 | Höchstwert VO ₂ 11–15 ml/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO ₂ -Slope 36–44,9 | Höchstwert VO ₂ <11 ml/min/kg (<35% pred.) VE/VCO ₂ -Slope ≥ 45 |
| BNP/NTproBNP-Plasmaspiegel | BNP < 50 ng/l NTproBNP < 300 ng/ml | BNP < 50–300 ng/l NTproBNP 300–1400 ng/l | BNP > 300 ng/l NTproBNP < 1400 ng/l |
| Bildgebung (Echokardiographie, cMRT) | RA-Fläche < 18 cm ² Kein Perikarderguss | RA-Fläche 18–26 cm ² Kein oder minimaler Perikarderguss | RA-Fläche > 26 cm ² Perikarderguss |
| Hämodynamik | RAP < 8 mmHg CI ≥ 2,5 l/min/m ² SvO ₂ > 65% | RAP 8–14 mmHg CI ≥ 2,0–2,4 l/min/m ² SvO ₂ > 60–65% | RAP > 14 mmHg CI < 2,0 l/min/m ² SvO ₂ > 60% |

Abb. 3: Risikostratifizierung von Patienten mit PAH entsprechend der ESC/ERS-Leitlinien

(nach Galie' et al., Eur Heart J 2016; 37:67-119; Rosenkranz et al., Der Kardiologe 2016; 10:211-221).

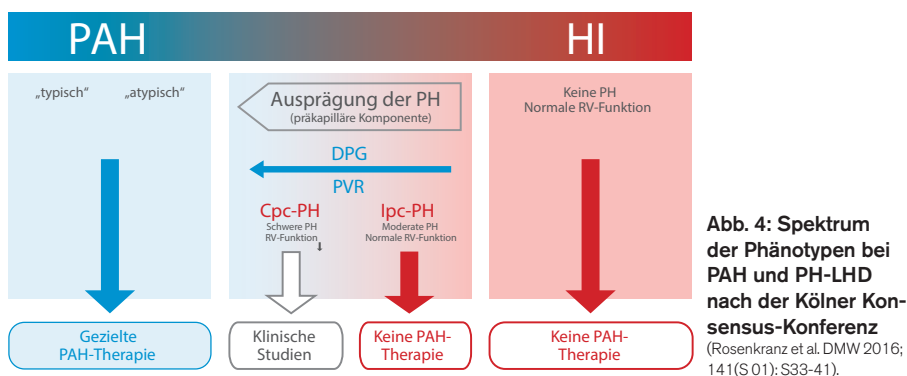


Abb. 4: Spektrum der Phänotypen bei PAH und PH-LHD nach der Kölner Konsensus-Konferenz (Rosenkranz et al., DMW 2016; 141(S01):S33-41).

deutung einer PH bei Linksherzinsuffizienz stellt sich die Frage nach einer therapeutischen Konsequenz. Diesbezüglich empfiehlt die Kölner Konsensus-Konferenz, bei Patienten mit Linksherzkrankungen eine PH nur dann zu behandeln, wenn nach entsprechender Diagnostik eindeutig eine präkapilläre Komponente im Vordergrund der Erkrankung steht und zugleich andere Ursachen für eine PH ausgeschlossen wurden.¹⁸

Sie beschreibt diesbezüglich ein Spektrum von Phänotypen, welches einerseits die Terminologie der „typischen“ und „atypischen“ PAH sowie andererseits die in den ESC/ERS-Leitlinien genannte Unterscheidung zwischen Ipc-PH und Cpc-PH berücksichtigt. So soll anhand hämodynamischer und klinischer Parameter die relative Bedeutung von Linksherzkrankung und pulmonal vaskulärer Erkrankung eingeordnet werden (Abb. 4).¹⁸ Während PDE5i bei Ipc-PH nicht wirksam sind,¹⁹ zeigten eine kleine randomisierte Studie²⁰

sowie Daten des COMPERA-Registers²¹, dass ausgewählte Patienten mit Cpc-PH und HFpEF von einer gezielter PH-Therapie profitieren können, wobei sich Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil von PAH-Medikamenten bei den genannten Phänotypen unterscheiden. Insbesondere bei Cpc-PH HFpEF scheinen PDE5i besser verträglich zu sein als ERA,²¹ während Prostanoiden hier aufgrund negativer Studienergebnisse keine Anwendung finden. Kontrollierte Studien sind hier notwendig.

PH bei chronischen Lungenerkrankungen

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) wie auch interstitielle Lungenerkrankungen wie Lungenfibrose gehen häufig mit einer PH einher.²² Diese ist jedoch zumeist milde ausgeprägt, und Nutzen und Sicherheit gezielter PAH-Therapie sind nicht belegt. Ein Teil der Patienten kann jedoch trotz nur leichter bis moderater Lun-

generkrankung eine schwere PH aufweisen.²² In den ESC/ERS-Leitlinien wird eine schwere PH anhand folgender Parameter definiert: PAPm ≥35 mmHg oder PAPm ≥ 25 mmHg und Herzindex < 2,5 l/min/m² (nicht durch andere Ursachen erklärt).² Die Kölner Konsensus-Konferenz fasste die Kriterien für eine „schwere PH“ in diesem Kontext sogar strenger als die ESC/ERS-Leitlinien.²³ Solche Patienten können die klinischen Charakteristika von Patienten mit PAH aufweisen und können überwiegend zirkulatorisch limitiert sein²⁴, so dass nach eingehender Diagnostik inklusive RHK individuelle Therapieentscheidungen im Sinne gezielter PAH-Medikamente in spezialisierten Zentren gerechtfertigt sein können.

Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie

Die CTEPH ist eine Folge chronisch-rezidivierender Lungenembolien und stellt eine der häufigsten, jedoch gleichzeitig eine der am häufigsten übersehenen Formen der schweren PH dar. Unbehandelt ist die Prognose schlecht. Aufgrund der therapeutischen Konsequenzen kommt der Detektion bzw. dem sicheren Ausschluss von chronisch-rezidivierenden Lungenembolien im Rahmen der Diagnostik besondere Bedeutung zu.^{2,25,26} Methode der Wahl ist hier die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie, da eine normale Lungenperfusion eine CTEPH mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließt. Primäre Therapieoption bei der CTEPH ist die pulmonale Endarterektomie (PEA), mit der die Hämodynamik erheblich verbessert oder gar vollständig normalisiert werden kann.^{27,28} Registerdaten zeigten kürzlich eindrucksvoll, dass operierte Patienten eine erhebliche bessere Prognose aufweisen als nicht operierte Patienten.²⁹ Die Klärung der Operabilität muss in einem erfahrenen PH-Zentrum unter Einbeziehung eines PEA-Chirurgen erfolgen.²⁶ Bei inoperablen Fällen oder bei persistierender/rezidivierender CTEPH nach PEA besteht die Indikation zur medikamentösen Therapie. Hier steht mit dem sGC-Stimulator Riociguat nun ein für diese Indikation zugelassenes Medikament zur Verfügung, dessen Effektivität in der CHEST-Studie belegt wurde.³⁰ Für den ERA Macitentan wurden kürzlich positive Ergebnisse einer Phase-2-Studie bei CTEPH vorgestellt. Als zusätzliche interventionelle Behandlungsmethode zeichnet sich die pulmonale Ballon-Angioplastie (BPA) ab.³¹

Literatur beim Verfasser

Lernerfolg

Barcode-Etikett (oder EFN-Nummer)

cmi Institut für zertifizierte medizinische Information
und Fortbildung e. V.

Alte Ziegelei 2 – 4
51491 Overath

Bitte ausgefüllt faxen an: 02204/9731-111
oder per Post zurücksenden.

Bei Postversand bitte an der blauen Linie falzen.

Fragen zur strukturierten Fortbildung „Pulmonale Hypertonie“

Es ist immer nur eine Antwort richtig. Schicken oder faxen Sie bitte nur den ausgefüllten Fragenbogen an die oben genannte Adresse. Bei 7, 8, 9 oder 10 richtigen Antworten schicken wir Ihnen das Fortbildungszertifikat „Pulmonale Hypertonie“ mit 1 cme-Punkt, welches Sie bitte an Ihre Kammer senden.

1. Eine präkapilläre pulmonale Hypertonie (PH) ist über folgende hämodynamische Parameter definiert:

- a) PAP mean > 20 mmHg, PAWP > 12 mmHg
- b) PAP mean \geq 25 mmHg, PAWP > 15 mmHg
- c) PAP mean \geq 25 mmHg, PAWP \leq 15 mmHg
- d) PVR > 3 WE, PAP mean > 35 mmHg
- e) PVR > 2,5 WE, PAP mean > 20 mmHg

2. Die häufigste Form einer PH ist:

- a) PH bei chronisch rezidivierenden Lungenembolien
- b) PAH bei systemischer Sklerodermie
- c) PH bei Linksherzerkrankung
- d) Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)
- e) PH bei chronischer Lungenerkrankung (obstruktiv/interstitiell)

3. Zur Bestätigung der Diagnose PH dient folgende Methode:

- a) Echokardiographie
- b) Rechtsherzkatheter
- c) Spiroergometrie
- d) Linksherzkatheter
- e) Ventilations-Perfusions-Szintigraphie

4. Welche Antwort trifft nicht zu? Prognostisch bedeutsame Parameter bei PH sind:

- a) Pulmonal arterieller Druck (PAP)
- b) Herzzeitvolumen (HZV)
- c) Pulmonal vaskulärer Widerstand (PVR)
- d) RV-Funktion (TAPSE)
- e) NTproBNP-Serumspiegel

5. Primäre Therapieoption bei der chronisch-thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) ist:

- a) Operation: Pulmonale Endarterektomie
- b) Medikamentöse Therapie mit Bosentan
- c) Medikamentöse Therapie mit Riociguat
- d) Pulmonale Ballon-Angioplastie (BPA)
- e) Diuretikatherapie

! Arztadresse / Stempel

Interne Codierung

Frau

Herr

Titel/akademischer Grad

Vor- und Nachname

Straße

PLZ/Ort

Praxis-Telefon

-Fax

E-Mail-Adresse

Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben.

Datum/Unterschrift

Stempel

6. Welche Aussagen zur hämodynamischen Definition der PH sind richtig?

- a) Die PH ist definiert als Anstieg des mittleren pulmonal-arteriellen Drucks (PAPm) auf ≥ 25 mmHg in Ruhe.
 - b) Die PH ist definiert als Anstieg des mittleren pulmonal-arteriellen Drucks (PAPm) auf ≥ 30 mmHg bei Belastung.
 - c) Die Unterscheidung prä- versus postkapilläre pulmonale Hypertonie richtet sich nach dem pulmonal-arteriellen Wedge-Druck (PAWP) mit einem Grenzwert von 15 mmHg.
 - d) Die Unterscheidung prä- versus postkapilläre pulmonale Hypertonie richtet sich nach dem pulmonal-arteriellen Wedge-Druck (PAWP) mit einem Grenzwert von 25 mmHg.
 - e) Die „typische PAH“ ist hämodynamisch definiert durch das Vorliegen eines PAPm ≥ 25 mmHg, eines pulmonal-arteriellen Wedge-Drucks (PAWP) ≤ 15 mmHg und eines PVR > 3 Wood-Einheiten (WE).
 - f) Die „atypische PAH“ ist hämodynamisch definiert durch das Vorliegen eines PAPm ≥ 25 mmHg, eines pulmonal-arteriellen Wedge-Drucks (PAWP) ≤ 15 mmHg und eines PVR > 3 Wood-Einheiten (WE).
1. Nur die Aussagen a) und c) sind richtig. 4. Nur die Aussagen a), c), e) und f) sind richtig.
 2. Nur die Aussagen a), b) und d) sind richtig. 5. Alle Aussagen (a–f) sind richtig.
 3. Nur die Aussagen a), c) und e) sind richtig.

7. Welche Antwort trifft nicht zu?

Zu den fünf großen Gruppen der PH gehören nach der klinischen Klassifikation (Nizza):

- a) Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)
- b) Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankung
- c) Pulmonale Hypertonie bei Lungenherzerkrankung
- d) Pulmonale Hypertonie bei Lebererkrankung
- e) Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

8. Welche Antwort trifft nicht zu? Zu den gezielten Therapien der PAH gehört:

- a) Tadalafil
- b) Ambrisentan
- c) Bisoprolol
- d) Selexipag
- e) Riociguat

9. Die AMBITION-Studie hat gezeigt, dass:

- a) die Antikoagulation bei CTEPH wirkungslos ist
- b) die medikamentöse Therapie der PEA bei CTEPH überlegen ist
- c) Riociguat bei PAH nicht wirksam ist
- d) bei PAH die initiale Kombinationstherapie mit Tadalafil und Ambrisentan der Monotherapie mit nur einer dieser Substanzen überlegen ist
- e) die sequenzielle Kombinationstherapie bei PAH keinen Vorteil bringt

10. Mittels Echokardiographie lässt sich näherungsweise bestimmen:

- a) Gemischt-venöse O₂-Sättigung
- b) Pulmonal arterieller Mitteldruck (PAPm)
- c) Transpulmonaler Gradient (TPG)
- d) Pulmonal vaskulärer Widerstand (PVR)
- e) Pulmonal arterieller systolischer Druck (PASP)

Strukturierte interaktive Fortbildung (Neutralitätserklärung des Autors liegt vor.)

Bitte kreuzen Sie folgende Zahlen zur Bewertung an:

1=sehr gut, 2=gut, 3=befriedigend, 4=ausreichend, 5=mangelhaft, 6=ungenügend

1. Meine Erwartungen hinsichtlich der Lernziele und Inhalte des Fortbildungsbeitrags haben sich erfüllt.
 1 2 3 4 5 6
 2. Die Bearbeitung des Fortbildungsbeitrags hat sich für mich gelohnt, weil ich etwas dazugelernt habe.
 1 2 3 4 5 6
 3. Der Fortbildungsbeitrag hat Relevanz für meine praktische ärztliche Tätigkeit.
 1 2 3 4 5 6
 4. Bitte beurteilen Sie die didaktische Aufbereitung und die Güte der präsentierten Inhalte des Fortbildungsbeitrags.
 1 2 3 4 5 6
 5. Durch die Lernerfolgskontrolle wurde das erworbene Wissen in angemessener Weise abgefragt.
 1 2 3 4 5 6
 6. Bitte beurteilen Sie, ob produkt- oder firmenbezogene Werbung den Inhalt des Fortbildungsbeitrags beeinflusst hat.
 Beeinflussung feststellbar Keine Beeinflussung feststellbar
 7. Wie sind Sie auf diesen Fortbildungsbeitrag aufmerksam geworden?
-
8. Wie viel Zeit in Minuten haben Sie für die Bearbeitung des Fortbildungsbeitrags benötigt?
 bis 10 11–20 21–30 31–40 41–50 51–60 über 61
 9. Weitere Bemerkungen: