

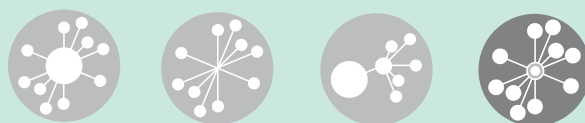


ögam

Österreichische Gesellschaft für
Allgemein- und Familienmedizin – Mitglied der WONCA



Früherkennung und Management der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) in der allgemeinmedizinischen Praxis



**Konsensus Statement
unter der Ägide der ÖGAM
in Zusammenarbeit mit dem Verein
Altern mit Zukunft**

ÖGAM Konsensus Statement**FRÜHERKENNUNG UND MANAGEMENT DER PULMONAL-ARTERIELLEN HYPERTONIE (PAH)
IN DER ALLGEMEINMEDIZINISCHEN PRAXIS**

Die pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH) ist nicht häufig, wird aber allzu häufig übersehen und stark verzögert diagnostiziert. Zwischen den ersten Beschwerden der Patienten und der Diagnose des Arztes liegen durchschnittlich mehr als zwei Jahre. Der Verdacht auf PAH ist von grundlegender Bedeutung für eine frühe Diagnosestellung.

Allgemeinmediziner haben eine Schlüsselfunktion in der Früherkennung der PAH. Sämtliche Hinweise und Verdachtsmomente sollten Anlass zu einer (differential)diagnostischen Abklärung geben, die in enger Kooperation mit Fachärzten und Fachzentren durchgeführt wird. Gerade angesichts des jüngsten therapeutischen Fortschritts verlangt die PAH nach mehr „Awareness“, um bereits in frühen Stadien den größtmöglichen Benefit für die Patienten erzielen zu können.

Vor diesem Hintergrund wurde das vorliegende Konsensus-Statement unter dem Vorsitz von **Dr. Erwin Rebhandl**, Präsident der ÖGAM, Haslach, sowie den Teilnehmern (Auflistung in alphabetischer Reihenfolge)

Dr. Maria Elisabeth Brettlecker, Ärztin für Allgemeinmedizin, Neusiedl/See;

Dr. Reinhard Dörflinger, Arzt für Allgemeinmedizin, Wien;

Dr. Renate Hoffmann-Dorninger, Ärztin für Allgemeinmedizin, Wien;

Dr. Reinhold Glehr, Arzt für Allgemeinmedizin, Hartberg;

Dr. Ilse Hellemann, Ärztin für Allgemeinmedizin, Graz;

Univ.-Prof. Dr. Christian Kähler, Univ.-Klinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Allgemeine Kardiologie, Innsbruck;

Dr. Erwin Kepplinger, Arzt für Allgemeinmedizin, Leonding;

Dr. Peter Kufner, Arzt für Allgemeinmedizin, Innsbruck;

Univ.-Prof. Dr. Irene Lang, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung für Kardiologie, Wien;

Univ.-Prof. Dr. Horst Olschewski, Medizinische Universitätsklinik Graz, Klinische Abteilung für Pulmologie; und

Univ.-Prof. Dr. Anita Rieder, Institut für Sozialmedizin, Medizinische Universität Wien;

verfasst, um das diagnostische Procedere und eine zeitgemäße medikamentöse Therapie im Hinblick auf das Nahtstellenmanagement der PAH in der allgemeinmedizinischen Praxis zu veranschaulichen.

Dieses Konsensus-Statement stellt somit einen übersichtlichen Leitfaden dar, der dem behandelnden Arzt/der behandelnden Ärztin in der täglichen Praxis von Nutzen sein soll.

In diesem Sinne zeichnen



Dr. Erwin Rebhandl
Präsident der ÖGAM, Haslach



Univ.-Prof. Dr. Anita Rieder
Präsidentin des Vereins Altern mit Zukunft, Wien

Mit freundlicher Unterstützung von Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH

IMPRESSUM: Eigentümer, Herausgeber und Medieninhaber: Update Europe - Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH, Lazarettgasse 19, A-1090 Wien, Tel. +43/1/405 57 34, Fax +43/1/405 57 34-16. Eingetragen beim HG Wien, Firmenbuch-Nr. 71642g. Redaktionsanschrift: Update Europe - Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH, Lazarettgasse 19, A-1090 Wien. Für den Inhalt verantwortlich: Dr. Maria Elisabeth Brettlecker, Dr. Reinhard Dörflinger, Dr. Renate Hoffmann-Dorninger, Dr. Reinhold Glehr, Dr. Ilse Hellemann, Univ.-Prof. Dr. Christian Kähler, Dr. Erwin Kepplinger, Dr. Peter Kufner, Univ.-Prof. Dr. Irene Lang, Univ.-Prof. Dr. Horst Olschewski, Dr. Erwin Rebhandl und Univ.-Prof. Dr. Anita Rieder. Layout: LW/Update, A-1090 Wien. Lektorat: MT/Update, A-1090 Wien. Wissenschaftsredaktion und Konsentierung: Dr. Martin Tauss, Update Europe, Wien. Produktionsabwicklung: Druckerei Hans Jentsch & Co GmbH, A-1210 Wien. Auflage: 7.500 Stück. Bankverbindung: Oberbank BLZ 15080, Kto.Nr. 221-0517/82. Copyright 2006 by Update Europe - Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH. Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit ausdrücklicher, schriftlicher Genehmigung von Update Europe - Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH. Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier.

Die in dieser Publikation verwendeten Personen- und Berufsbezeichnungen treten der besseren Lesbarkeit halber nur in einer Form auf, sind aber natürlich gleichwertig auf beide Geschlechter bezogen.

PROBLEMSTELLUNG – AUSGANGSSITUATION (PRÄAMBEL)

- Die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) ist eine schwere Erkrankung, die selten in der allgemeinmedizinischen Praxis gesehen bzw. angedacht wird.
- Generell ist die Bewusstseinsbildung und „Awareness“ hinsichtlich Lungenhochdruck und seiner gravierenden Folgen sehr gering.
- Die Information über Verdachtsmomente und initiale Symptome der pulmonalen Hypertonie (PH) sowohl bei AllgemeinmedizinerInnen als auch in der Gesamtbevölkerung ist essentiell für die Früherkennung.
- Es bedarf einer gezielten Aufklärungsarbeit, um diese Problematik in der Öffentlichkeit und unter niedergelassenen Ärzten zu thematisieren.
- Das vorliegende Konsensus Statement wurde von AllgemeinmedizinerInnen in Kooperation mit ExpertInnen von spezialisierten universitären Zentren erarbeitet und zielt darauf ab, die Sensibilität der KollegInnen für die Erkrankung zu steigern und Möglichkeiten der Früherkennung in der allgemeinmedizinischen Praxis umfassend darzustellen.
- Im Fokus der praxisorientierten Empfehlungen steht die diagnostische und therapeutische Schnittstellenproblematik, wobei der Stellenwert von PH-Kompetenzzentren zu erörtern ist.
- Nach der differentialdiagnostischen Abklärung leistet die Allgemeinmedizin einen wichtigen Beitrag für eine optimierte Langzeitbetreuung. In der Kommunikation zwischen den Versorgungsebenen müssen Informations- und Dokumentationsdefizite beseitigt werden.
- Das zentrale Anliegen des Konsensuspapiers ist die enge Kooperation von AllgemeinmedizinerInnen, FachärztInnen, Schwerpunktspitälern und spezialisierten PH-Zentren, um eine gemeinsame und strukturierte Patientenführung zu initiieren bzw. zu fördern.
- Die Darstellung der interdisziplinären Versorgung orientiert sich an der aktuellen Herausforderung eines strukturell verankerten Disease Managements der PH.

EINLEITUNG

Die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) ist eine seltene, progressiv verlaufende Erkrankung. Die Zweijahresmortalität lag zu Beginn der 1990er Jahre noch bei 50% (1). In letzter Zeit haben wirksame Therapiekonzepte dem verbreiteten therapeutischen Nihilismus die Grundlage entzogen, wobei die Entwicklung neuer Behandlungsoptionen zu einer wesentlichen Verbesserung der Prognose und Lebensqualität geführt hat. Vor diesem Hintergrund kommt der möglichst frühen Diagnostik ein hoher Stellenwert zu.

Da der Krankheitsbeginn nur durch diskrete und unspezifische Symptome gekennzeichnet ist, erfolgt meist eine stark verzögerte Diagnose der Erkrankung. Die Tatsache, dass die

Diagnose mit einer durchschnittlichen Latenz von zwei Jahren gestellt wird, deutet darauf hin, dass viele Ärzte das Vorliegen einer PAH oft gar nicht erst in Betracht ziehen (2). Die entsprechende Sensibilisierung in den Praxen ist daher von essentieller Bedeutung für die Früherkennung.

DEFINITION UND KLASSIFIKATION

Bei invasiver Pulmonaldruckmessung mittels Rechtsherzkatheter gilt ein mittlerer pulmonal arterieller Druck von > 25 mm Hg in Ruhe bzw. > 30 mm Hg unter Belastung als pulmonale Hypertonie (PH) (3). Der Lungenhochdruck wurde im Rahmen der PAH-Weltkonferenz in Venedig (2003) in fünf Diagnosegruppen eingeteilt (siehe Tabelle 1). Innerhalb der PAH (Diag-

TABELLE 1
PULMONALE HYPERTONIE
KLASSIFIKATION DER PAH-WELTKONFERENZ (VENEDIG, 2003)

I. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

Früher: „Primäre“ pulmonale Hypertonie (PPH)

- idiopathisch (sporadisch)
- familiär
- PAH in Verbindung mit
 - Kollagenosen
 - Links-Rechts-Shunt
 - portaler Hypertension
 - HIV-Infektion
 - Medikamenten/Drogen
 - anderen Faktoren
- persistierende pulmonale Hypertonie bei Neugeborenen
- PAH assoziiert mit (signifikanter) venöser oder kapillärer Gefäßpathologie (pulmonal venookklusive Erkrankung bzw. pulmonal kapilläre Hämangiomatose)

II. Pulmonale Hypertonie bei (linksventrikulärer) Herzerkrankung

- Erkrankungen des linken Vorhofs oder linken Ventrikels
- Herzklappenerkrankungen

III. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen mit/ohne Hypoxämie

- Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD)
- Interstitielle Lungenerkrankungen
- Schlaf-Apnoe Syndrom
- Zentrale alveoläre Hypoventilation
- Chronische Höhenexposition
- Entwicklungsbedingte Erkrankungen

IV. Pulmonale Hypertonie aufgrund chronisch thrombotischer und/oder embolischer Erkrankungen (CTEPH)

- Obstruktion der proximalen Pulmonalarterien
- Obstruktion der distalen Pulmonalarterien
- Pulmonalembolien durch Tumor, Parasiten oder Fremdkörper

V. Verschiedenes

- Sarkoidose
- Histiocytosis X
- Lymphangiomatosis
- Kompression der Lungengefäße (Adenopathie oder Tumor, fibrosierende Mediastinitis)

TABELLE 2
FUNKTIONELLER SCHWEREGRAD DER PULMONALEN HYPERTONIE
(GEMÄß EVIAN-KONFERENZ [4]; MODIFIZIERT NACH DER NYHA-KLASSIFIKATION)
Klasse 1

Patienten mit PH ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

Klasse 2

Patienten mit PH mit leichter Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

Klasse 3

Patienten mit PH mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere als normale Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.

Klasse 4

Patienten mit PH mit Unfähigkeit, irgendeine körperliche Belastung ohne Beschwerden auszuführen. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt.

nosegruppe I) wird einerseits eine idiopathische und familiäre Form differenziert, andererseits Formen in Verbindung mit anderen Krankheiten oder exogenen Noxen (Medikamente, Drogen). Besondere epidemiologische Bedeutung hat die Assoziation zwischen Bindegewebserkrankungen und dem Auftreten einer PAH.

Funktionelle Beurteilung

Die Beurteilung des Schweregrades der pulmonalen Hypertonie (PH) basiert auf einer modifizierten funktionellen Klassifikation der New York Heart Association (NYHA I–IV) (siehe Tabelle 2). Zusätzlich werden der 6-Minuten-Gehtest, das Ergebnis einer Spiroergometrie und die pulmonale Hämodynamik in die Beurteilung einbezogen. In letzter Zeit gewinnen die natriuretischen Peptide (ANP, BNP) ebenfalls an Bedeutung.

EPIDEMIOLOGIE

Die PAH kann in jedem Lebensalter auftreten. Die höchste Prävalenz wurde früher im Alter zwischen 20 und 40 Jahren gefunden; heute liegt das mittlere Erkrankungsalter bei knapp 50 Jahren. Bei Erwachsenen tritt die idiopathische/familiäre PAH bei Frauen etwa doppelt so häufig auf als bei Männern. Die Krankheit kann durch Appetitzügler (5) und durch Mutationen des BMPR-2-Gens ausgelöst werden.

Die Prävalenz für PAH assoziiert mit anderen Grunderkrankungen wurde mit 0,5% für HIV-Patienten, 2–12% für Patienten mit Leberzirrhose/portaler Hypertonie und ca. 7,5% für Patienten mit systemischer Sklerose angegeben (6; 7; 8).

Derzeit stehen noch keine zuverlässigen Daten zur Häufigkeit der PH in Österreich zur Verfügung. Die Definition und Errichtung von PH-Zentren in Österreich mit einem nationalen Patientenregister stellt einen wichtigen Beitrag zur epidemiologischen Erfassung und Verlaufsbeobachtung der PH dar. Aus so-

zialmedizinischer Perspektive gilt die Früherkennung der pulmonalen Hypertonie als wesentliche sekundärpräventive Strategie.

Aus sozialmedizinisch-gesundheitsökonomischer Sicht ist die Errichtung spezialisierter PH-Zentren von großer Bedeutung für Früherkennung, Erstellung von Guidelines, Forschung und Management.

PATHOGENESE

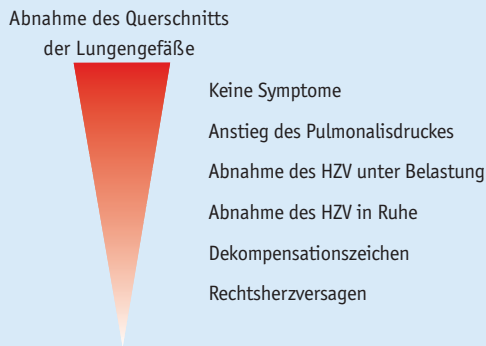
Die PH ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung. Es konnten genetische Veränderungen identifiziert werden, die ursächlich für die Entwicklung einer idiopathischen und familiären PAH sind. Nicht jeder Genträger entwickelt die Erkrankung, so dass weitere Faktoren vorhanden sein müssen, die zur Manifestation der Erkrankung führen.

Drei pathogenetische Mechanismen führen im Verlauf der PAH zur Widerstandserhöhung im pulmonalen Kreislauf:

- Vasokonstriktion
- Thrombose in situ
- vaskuläres „Remodelling“ (entzündlicher Gefäßumbau bedingt durch Proliferation der Gefäßmuskulatur)

Durch Verödung der Lungengefäße und Verlust von Lungen-Kapillargebiet steigt die Nachlast des rechten Ventrikels an. Die Pulmonaldrücke sind zunächst nur unter Belastung erhöht; mit zunehmender Erhöhung des Widerstands entwickelt sich der Hypertonus auch in Ruhe. Die Fähigkeit des rechten Herzens, ein adäquates Herzminutenvolumen (HZV) aufrechtzuerhalten, determiniert die weitere Prognose. Ohne wirksame Therapie kommt es letztlich zum Tod durch Rechts-herzversagen (siehe Abbildung 1).

ABBILDUNG 1 AUSWIRKUNGEN DER PULMONALGEFÄß- VERÄNDERUNGEN FÜR DAS RECHTE HERZ (9)



Pathomechanismen

Wesentlich für die Entwicklung der PAH ist wahrscheinlich eine „endotheliale Dysfunktion“ am Beginn der Erkrankung. Drei Mediatoren des Gefäßremodellings werden heute therapeutisch genutzt: Endothelin stellt eines der potentesten vaso-konstriktorischen Peptide dar und induziert eine Reihe von Effekten (Vasokonstriktion, Hypertrophie/Hyperplasie, Entzündung, Fibrose), die zum pathologischen „Remodelling“ der Gefäße führen (10; 11). Daneben hat Prostazyklin eine natürliche Schutzfunktion für das Endothel über Aktivierung von zyklischem AMP; bei PH ist die Prostazyklinsynthese deutlich reduziert. Der dritte Mechanismus betrifft den vermehrten Abbau von zyklischem GMP über die Phosphodiesterase-5.

MÖGLICHKEITEN DER FRÜHERKENNUNG

Die Diagnose einer pulmonalen Hypertonie ist schwierig, da die Symptome unspezifisch sind und die körperliche Untersuchung meist nur subtile Befunde liefert. Dementsprechend mangelhaft ist derzeit auch die Früherkennung. Die Gründe für die Verzögerung bis zur definitiven Diagnose sind die Seltenheit der Erkrankung („Nadel im Heuhaufen“), noch immer mangelnde Kenntnisse im allgemeinmedizinischen Bereich und generell eine unzureichende „Awareness“ gegenüber diesem Krankheitsbild. Häufige Fehldiagnosen sind Trainingsmangel, Asthma, Herzinsuffizienz, psychosomatische Störungen etc.

Allgemeinmediziner haben eine Schlüsselfunktion in der Früherkennung der PH.

Anamnese

Die Früherkennung beginnt mit der Frage, ob es Risikofaktoren für eine PH gibt. Die strukturierte Anamnese orientiert sich an Verdachtsmomenten wie möglichen Symptomen, Risikofaktoren (Grunderkrankungen), Familienanamnese oder ersten Hinweisen in Röntgen, EKG oder Echokardiographie (12).

Symptome und Befunde (siehe Tabelle 3)

Bei Patienten mit PH zeigt sich zuerst meist ein körperlicher Leistungsabfall in Form einer **Belastungsdyspnoe**; auch Müdigkeit und Schwächegefühl sind häufige Beschwerden. Seltenere sind Brustschmerzen, Schwindel, Palpitationen oder Synkopen die ersten Symptome. Dringender Verdacht auf PH besteht insbesondere bei jüngeren Patienten mit Leistungsabfall trotz normalem Allgemeinzustand.

Bei der körperlichen Untersuchung sind verstärkte präkordiale Pulsationen und der betonte zweite Herzton die wichtigsten Befunde. Bei einigen Patienten lässt sich ein Systolikum über dem Erb ́schen Punkt auskultieren. Erst in fortgeschrittenen Stadien liefert die Inspektion des Patienten charakteristische Befunde wie Zyanose, Ödeme und Aszites.

Das Leitsymptom der PH ist zunehmende Atemnot bei körperlicher Belastung.

Risikogruppen (adaptiert nach [3]; [13])

Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PH ist bei folgenden Risikogruppen zu beachten (siehe auch Tabelle 1):

- Familienanamnese für PAH (Verwandtschaft ersten Grades)
- Bindegewebserkrankungen (insbesondere systemische Sklerodermie oder systemischer Lupus erythematosus)
- HIV-Infektion
- portale Hypertension/Leberzirrhose
- kongenitale Herzerkrankungen
- ventrikuloatrialer Shunt (Risiko für CTEPH)
- Z.n. Splenektomie
- chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Osteo-

TABELLE 3
SYMPTOME UND BEFUNDE BEI PATIENTEN MIT PH (MODIFIZIERT NACH [9])

Symptome	Befunde
<ul style="list-style-type: none"> • Belastungsdyspnoe • rasche Ermüdbarkeit • Schwindelgefühl • Palpitationen • Synkopen • pektangiose Beschwerden 	<ul style="list-style-type: none"> • betonter Pulmonalklappenschlusston (P2) • evtl. Zyanose (meist peripher) • Systolikum über dem Erb ́schen Punkt • Halsvenenpulsationen und -stauung (spät) • Ödeme/Aszites (spät) • Facies mitralis (spät) • Prurigo-artige Hautveränderungen

myelitis

- Z.n. wiederholten Pulmonalembolien
- frühere Einnahme von Appetitzüglern

DIAGNOSTIK UND DIFFERENTIALDIAGNOSTIK

Ausgehend vom initialen Verdacht orientiert sich das Vorgehen zur Abklärung einer PH am Ausschluss anderer möglicher Ursachen. Differentialdiagnostisch bedeutsam ist die Abgrenzung zu pulmonalen Infektionen oder Embolien, restriktiven oder obstruktiven Ventilationsstörungen, Herzinsuffizienz, koronarer Herzkrankheit, arterieller Hypertonie und Depression. Die Abklärung hinsichtlich Klassifikation der PH (siehe Tabelle 1) ist für die Therapiewahl relevant. Wichtig ist etwa die Diagnose der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH), bei der nach einem initialen thromboembolischen Ereignis der übliche Resolutionsprozess ausbleibt. CTEPH-Patienten kann mittels eines operativen Eingriffs (pulmonale Endarterektomie, PEA) eine Heilungsaussicht geboten werden (14).

Empfehlungen zur Evaluierung der Patienten

- **EKG:** zeigt oft Hinweise für eine Rechtsherzbelastung (z.B. Rechtsdrehung der elektrischen Herzachse); ein normales EKG schließt eine PH nicht aus.
- **Röntgen:** typisch sind ein rechtsbetontes Herz mit dilatierten zentralen Pulmonalgefäßen und einer verlängerten retrosternalen Kontaktfläche in der seitlichen Aufnahme. Auch bei manifester PH kann das Röntgenbild unauffällig sein.
- **Echokardiographie:** Charakteristische Veränderungen sind ein vergrößerter rechter Ventrikel und Vorhof, Trikuspidalklappeninsuffizienz und paradoxe Septumbewegung; bei gut erhaltener rechtsventrikulärer Funktion bleibt der Befund weitgehend unauffällig. Die Farb-Doppler-Echokardiographie erlaubt oft bereits eine relativ zuverlässige Abschätzung des Pulmonalendrucks. Der Einsatz einer Stress-echokardiographie kann hilfreich sein, um gefährdete Personen zu identifizieren, noch bevor der Pulmonaldruck in Ruhe erhöht ist (15).

Bei Verdacht auf PAH ist die transthorakale Doppler-Echokardiographie ein exzellentes nicht-invasives Screening-Instrument (3).

Spezifische Untersuchungen sind zum Ausschluss bzw. zur Diagnose einer anderen Form der PH erforderlich (siehe Tabelle 4). Zur definitiven Bestätigung der Verdachtsdiagnose PH ist eine Untersuchung mittels **Rechtsherzkatheter** erforderlich, die ebenso wie die hämodynamische Testung der Vasoreaktivität in einem spezialisierten PH-Zentrum erfolgen sollte.

Diagnostisches Nahtstellenmanagement

Essentiell für die Früherkennung der PH ist die enge Zusammenarbeit der Allgemeinmedizin mit Fachärzten für Kardiologie, Pulmologie, Rheumatologie sowie Kinder- und Jugendheilkunde. Der Verdacht auf PH ist bei den Überweisungen deutlich zu kommunizieren. Im Rahmen der Abklärung ist die Kooperation mit einem Schwerpunktspital bzw. ausgewiesenen Spezialisten zu empfehlen. Die telefonische Kommunikation mit Experten kann durch die Übermittlung entsprechender Vorinformation (z.B. per E-mail) erleichtert werden.

Screening

Bei asymptomatischen Personen gibt es derzeit keine Empfehlung für routinemäßige Screening-Maßnahmen auf PH. Ausnahme sind **Sklerodermie-Patienten**, bei denen jährlich eine Doppler-Echokardiographie zur Bestimmung des pulmonal arteriellen Drucks durchgeführt werden sollte. Bei **erstgradigen Verwandten** eines Patienten mit idiopathischer/familiärer PAH ist im Rahmen der Diagnose und zumindest alle 3–5 Jahre eine Echokardiographie zu empfehlen (16). Patienten mit **HIV-Infektion** und **portaler Hypertension** sollten einem Screening zugeführt werden, wenn PAH-typische Beschwerden auftreten.

THERAPIE DER PAH

Obwohl noch keine der verfügbaren Maßnahmen zur Heilung der PAH führt, können heute durch eine spezifische Behandlung das Überleben und die Lebensqualität der Patienten

TABELLE 4
DIAGNOSTISCHE STRATEGIEN BEI VERDACHT AUF PULMONALE HYPERTONIE (PH) (3)

1. Verdacht auf PH

- Symptome und körperliche Untersuchung
- Screeningmaßnahmen
- Anamnese

2. Bestätigung des Verdachts auf PH

- EKG
- Thoraxröntgen
- transthorakale Echokardiographie

3. Zuordnung innerhalb der PH-Klassifikation

- Lungenfunktionstests & Blutgasanalyse
- Ventilations-/Perfusionsszintigraphie
- hoch auflösende Computertomographie (CT)
- Spiral-CT
- Pulmonalarterienangiographie

4. Evaluation der PH

- Typ (laborchemische Untersuchungen, HIV-Test, Sonographie des Abdomens)
- Leistungskapazität (6-Minuten-Gehtest, maximale O₂-Aufnahme)
- Hämodynamik (Rechtsherzkatheter, Testung der Vasoreaktivität)

bedeutend gesteigert werden. Die Therapie erfolgt nach eingehender individueller Evaluation hinsichtlich Lokalisation/Ursache, Schweregrad, Progression, Behandlungseffekte und Patientenpräferenz.

Schulung und Dokumentation

Es gehört zu den wichtigen Aufgaben des Allgemeinmediziners, die therapeutischen Maßnahmen mit den Patienten zu besprechen und auf das Einhalten der Behandlungsvorschriften hinzuweisen. Für den täglichen Umgang mit aufwändigen intravenösen Therapien oder Inhalationen sind Schulung und Unterstützung im Alltag, etwa im Rahmen der Selbsthilfegruppe, empfehlenswert. Die Gestaltung einer einheitlichen Dokumentation in Form eines europäischen Patientenpasses zählt derzeit zu den Zielen der österreichischen Selbsthilfegruppe (www.lungenhochdruck.at).

Basismaßnahmen (herkömmliche Therapie)

- moderate körperliche Aktivitäten (Vorsicht hinsichtlich Belastbarkeit!)
- Diuretika
- orale Antikoagulation (Ziel-INR: 1,5–2,0)
- Glykoside (besonders bei tachykardem Vorhofflimmern)
- Sauerstoff-Langzeittherapie (O_2 -Sättigung >90%)
- Kontrazeption
- Infektprophylaxe/-therapie

Bei Diagnose einer PH sind Impfmaßnahmen gegen Influenza und Pneumokokken indiziert. Infektionen müssen bereits bei den ersten Anzeichen aggressiv behandelt werden (niedrige Hospitalisierungsschwelle!).

Testung der Vasoreaktivität

Die hämodynamische Testung hinsichtlich der akuten Reaktion auf kurz-wirksame Vasodilatoren (i.v. Epoprostenol, i.v. Adenosin, inhalatives Stickstoffmonoxid) erfolgt vor allem im Hinblick auf den therapeutischen Einsatz von Kalziumkanalblockern und zur Prüfung unerwünschter Reaktionen (z.B. V/Q Mismatch; Anstieg des pulmonal venösen Drucks).

Kalziumkanalblocker

Orale Kalziumkanalblocker (z.B. Nifedipin, Diltiazem) sollten bei Patienten mit PH nur eingesetzt werden, wenn sich eine

sehr gute Vasoreaktivität dokumentieren lässt. Diese Therapieform ist nur bei einer kleinen Gruppe (7–15% der Patienten mit idiopathischer PAH) langfristig erfolgreich.

Prostazyklin-Therapien

Prostazyklin wird im vaskulären Endothel produziert und hat vasodilatierende und antiaggregatorische Effekte.

Intravenös appliziertes Prostazyklin (**Epoprostenol**) wird als Dauerinfusion über einen zentral-venösen Katheter mittels tragbarem Pumpensystem zur Therapie der PH eingesetzt. Mit einer Langzeittherapie ist eine signifikante Verbesserung der Leistungsfähigkeit und der Prognose zu erzielen (17; 18). Die Therapie bedeutet einen hohen logistischen Aufwand; schwerwiegende Komplikationen können z.B. durch mangelnde Compliance der Patienten, Infektionen des Kathetersystems oder Versagen der Pumpe (Cave: Halbwertszeit von Prostazyklin nur 1–2 Minuten!) verursacht werden.

Prostazyklin-Analoga, deren Einsatz bei Formen der PAH ebenfalls evidenzbasiert ist, sind:

- **Iloprost:** chemisch stabileres Prostaglandin mit einer Halbwertszeit von 20–30 Minuten, das inhalativ zugelassen ist, aber auch intravenös verabreicht werden kann.
- **Trepostinil:** kann intravenös, aber auch subkutan über Minipumpen appliziert werden. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Rötungen und Schmerzen im Bereich der subkutanen Infusionsstelle.

Bosentan

Peroral verabreichtes Bosentan ist der erste klinisch verfügbare Endothelin-Rezeptor (ET)-Antagonist. Über einen dualen Wirkmechanismus (ET_A/ET_B -Rezeptorblockade) kann Bosentan die Endothelin-medierte Effekte an der Zelloberfläche blockieren.

Der klinische Benefit wurde bislang bei idiopathischer/familiärer PAH sowie bei PAH assoziiert mit Sklerodermie dokumentiert. Gemäß vorliegender Evidenz verringert Bosentan das Risiko einer klinischen Verschlechterung und verbessert die körperliche Belastbarkeit, den funktionellen Status und langfristig auch das Überleben bei gleichzeitiger Verbesserung der Lebensqualität (19; 20; 21; 22; 23). Bei HIV-infizierten Patienten zeigt Bosentan keinen negativen Einfluss auf die Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie (22).

Bosentan ist insgesamt gut verträglich; in etwa 7% der Fälle führt die Therapie zu reversiblen Transaminasenerhöhungen (23). Um einen sicheren Einsatz von Bosentan zu gewährleisten, werden Laborkontrollen vor und während der Behandlung

TABELLE 5
LABORKONTROLLEN VOR UND WÄHREND DER BEHANDLUNG MIT BOSENTAN (NACH [9])

Parameter	Vor Therapiebeginn	Während der Therapie
Leberwerte (GOT/GPT)	Essentiell	<ul style="list-style-type: none"> • 4–6 Wochen • zusätzlich 2 Wochen nach jeder Dosiserhöhung
Hämoglobin	Essentiell	<ul style="list-style-type: none"> • 1.–4. Monat: monatlich • danach: alle 3 Monate
Schwangerschaftstest	Essentiell	<ul style="list-style-type: none"> • monatlich

empfohlen (siehe Tabelle 5). Während der Medikation muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Arzneimittelinteraktionen

Unter Therapie mit **Bosentan** kommt es zu einer Enzyminduktion, die u.a. mit einer Wirkungsabschwächung von Coumarinen einhergeht (=> Gerinnungskontrollen bei Therapieeinleitung bzw. Dosisänderung). Weiters zu beachten sind mögliche Interaktionen mit hormonellen Kontrazeptiva, Cyclosporin A, Glibenclamid, Warfarin, Simvastatin und Digoxin (=> Dosisüberprüfung).

Phosphodiesterase-5 (PDE-5)-Inhibitoren

Der klinisch derzeit wichtigste PDE-5-Inhibitor ist der Wirkstoff **Sildenafil**, der seit Oktober 2005 in Österreich (und allen anderen EU-Mitgliedsstaaten sowie in den USA) zugelassen ist. Sildenafil ist oral verfügbar und bewirkt durch Hemmung der Phosphodiesterase-5 eine Entspannung glatter Gefäßmuskeln und somit Vasodilatation und Drucksenkung im pulmonalen Kreislauf.

Bei Patienten mit symptomatischer PAH wurde für Sildenafil eine signifikante Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und des funktionellen Status dokumentiert. Sildenafil ist sicher und gut verträglich. Als Nebenwirkungen wurden vor allem Hitzegefühl, Verdauungsstörungen und Diarrhoe verzeichnet (24). Die zugelassene Dosis liegt bei 3 x 20 mg täglich, nachdem bei höheren Dosen über den Beobachtungszeitraum von 3 Monaten keine größere Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit festzustellen war. Dagegen stammen die meisten Erfahrungen einschließlich positiver Berichte über eine verbesserte Lebenserwartung aus der Zeit vor der Zulassung und wurden mit höheren Dosen erzielt.

Arzneimittelinteraktionen

Der Plasmaspiegel von **Sildenafil** kann durch Hemmstoffe des Cytochrom P450-Komplexes beeinflusst werden, z.B. Amiodaron, Cimetidin, Antibiotika (Clarithromycin, Erythromycin) und Antimykotika (Fluconazol, Itraconazol, Ketaconazol).

Kombinationstherapie

Eine Kombinationstherapie ist möglich, wenn die Patienten keine Verbesserung unter der bisherigen Therapie mehr zeigen bzw. sich ihr Zustand verschlechtert; derzeit ist die Datenlage allerdings noch unzureichend.

Atriale Septostomie

Die atriale Septostomie erfolgt durch Mansfield-Ballons bei Rechtsherzversagen und Synkopen trotz maximal konservativer Therapie, wenn die Ruhesauerstoffsättigung noch normal ist, ggf. auch als Überbrückung zur Lungentransplantation (25; 26).

Lungentransplantation

Die ein- oder doppelseitige Lungentransplantation ist vor allem bei Patienten mit NYHA-Klasse III oder IV in Betracht zu ziehen, wenn unter medikamentöser Therapie eine Verschlechterung oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen auftreten.

Verlaufsuntersuchungen

Zu den wichtigsten Verlaufsuntersuchungen zählen die funktionelle Evaluation gemäß NYHA-Klassifikation (siehe Tabelle 2), Leistungstests (z.B. 6-Minuten-Gehtest) und die Spiroergometrie. Daraus ergibt sich eine Einschätzung der Schwere der Erkrankung, des therapeutischen Ansprechens und der Prognose.

ZUSAMMENFASSUNG

- Die pulmonale Hypertonie (PH) wird von Ärzten als mögliche Erkrankung oft gar nicht in Betracht gezogen und infolgedessen stark verzögert diagnostiziert.
- Der Verdacht auf PH ist von grundlegender Bedeutung für die Erkennung. Initiale Verdachtsmomente wie mögliche Symptome, Risikofaktoren/Grunderkrankungen, die Familienanamnese oder erste Hinweise im Röntgen oder EKG sollten Anlass für eine gezielte Abklärung sein.
- Das Leitsymptom der PH ist die zunehmende Kurzatmigkeit unter Belastung. Dringender Verdacht besteht bei jüngeren Patienten mit körperlichem Leistungsabfall trotz normalem Allgemeinzustand.
- Das Vorgehen zur Abklärung einer PH orientiert sich am Ausschluss anderer möglicher Ursachen wie z.B. COPD, pulmonalen Infektionen oder Embolien, arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz oder Depression.
- Die transthorakale Echokardiographie ist die wichtigste nicht-invasive Untersuchung bei Verdacht auf PH. Die definitive Diagnosestellung erfolgt mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung in einem spezialisierten Zentrum.
- Das diagnostische Nahtstellenmanagement in der allgemeinmedizinischen Praxis erfordert die enge Kooperation mit Fachärzten, Schwerpunktspitälern und spezialisierten Zentren.
- Information, Schulung, Infektprophylaxe sowie „herkömmliche“ Maßnahmen (orale Antikoagulation, Diuretika, Glykoside, O₂) bilden die Grundlage der Behandlung von PH-Patienten. Als spezifische medikamentöse Therapie war bis vor kurzem nur die Dauerinfusion von Prostazyklin mittels zentral-venösem Katheter verfügbar.
- Seit 2002 gibt es in Österreich medikamentöse Therapien mit einfacher oraler Anwendbarkeit, wobei unter dem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten Bosentan bereits eine wesentliche Verbesserung der Prognose und Lebensqualität von PH-Patienten nachgewiesen wurde. Für Sildenafil werden Überlebensdaten erwartet.
- Um das Patientenmanagement zu optimieren, sind weiterhin große Anstrengungen nötig, die interdisziplinäre Zusammenarbeit und Kommunikation zu fördern und einen konsequenten Austausch zwischen Allgemeinmedizinern, Fachärzten und spezialisierten Einrichtungen zu ermöglichen.

LITERATUR

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-349
2. Peacock AJ. Primary pulmonary hypertension. *Thorax* 1999;54: 1107-1111
3. Galiè N, Torbicki A, Barst R, et 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 Journal* 2004; 25: 2243-2278
4. Rich S (Ed). Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998, Evian, France, 6-10 September 1998.
5. Abenheim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;335: 609-616
6. McGregor AJ, Canavan R, Knight C, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology* 2001;40: 453-459
7. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52: 3698-3700
8. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173: 1023-1030
9. Hoepfer M. Endothelin-Rezeptor-Antagonismus als neues Therapieprinzip bei kardiovaskulären Erkrankungen. Bremen, UNI-MED, 2003.
10. Rondelet B, Kerbaul F, Motte S, et al. Bosentan for the prevention of overcirculation-induced experimental pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003;107: 1329-1335
11. Archer S, Rich S. Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research "Work in progress". *Circulation* 2000;102: 2781-2791
12. McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126 (Suppl.): 14S-34S
13. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2005;93: 512-516
14. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S): 73S-80S
15. Grünig E, Janssen B, Mereles D, et al. Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene. *Circulation* 2000;102: 1145-1150
16. Stiebellehner L, Petkov V, Schenk P, et al. Die pulmonal-arterielle Hypertension – Klinik, Diagnostik, Therapie. *J Hyperton* 2002;1: 7-14
17. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334: 296-302
18. Badesch DB, Tapson VF, McGoon, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. *Ann Intern Med* 2000;132: 425-434
19. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-23
20. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903
21. Keogh A, Wlodarczyk J. Idiopathic- and scleroderma-related pulmonary arterial hypertension: outcomes and QOL on bosentan. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2004;4: 505-513
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. 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
24. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353: 2148-2157
25. Lang IM, Bonderman D, Kneussl MP, Klepetko W. Pulmonale Hypertension, Pathophysiologie, Diagnose, Therapie. *J Hyperton* 2001;3: 38-47
26. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T et al., Graded Balloon Dilation Atrial Septostomy in Severe Primary Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;32: 297-304

KONTAKTADRESSEN IN ÖSTERREICH

Zentren bzw. Abteilungen mit Spezialambulanzen für pulmonale Hypertonie (PH)

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN
 Schwerpunkt Kardiologie
 Univ.-Prof. Dr. Irene Lang
 Klinische Abteilung für Kardiologie
 Universitätsklinik für Innere Medizin II
 Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien
 Tel.: 01-40400-4616, Fax: 01-4081148
 e-mail: irene.lang@meduniwien.ac.at

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT GRAZ
 Schwerpunkt Pneumologie
 Univ.-Prof. Dr. Horst Olschewski
 Klinische Abteilung für Pulmonologie
 Universitätsklinik für Innere Medizin, LKH-Universitätsklinik
 Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz
 Tel.: 0316-385-2253, Fax: 0316-385-3930
 e-mail: pulmo.ambulanz@meduni-graz.at

MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK
 Schwerpunkt Pneumologie
 PH-Zentrum West
 Ao. Univ.-Prof. Dr. Christian M. Kähler
 Klinische Abteilung für Allgemeine Innere Medizin
 Universitätsklinik für Innere Medizin
 Anichstrasse 35, 6020 Innsbruck
 Tel.: 0512-504-23260, Fax: 0512-504-23263 (Ambulanzsekretariat)
 e-mail: c.m.kaehler@uibk.ac.at

**Forschungsverein Lungenhochdruck
 Österreichischer Selbsthilfverein**
 c/o Hr. Gerald Fischer
 Wilhelmstraße 19, 1120 Wien
 Tel.: 01-402 37 25, Fax: 01-409 35 28
 info@lungenhochdruck.at
 www.lungenhochdruck.at

