



Die pulmonale Hypertonie

Liebe Kolleginnen,
liebe Kollegen!

Während die essentielle Hypertonie eine „Volkskrankheit“ darstellt, die Ihnen tagtäglich begegnet, ist die pulmonale Hypertonie eine seltene Form der Hypertonie (Runo JR, Loyd JE, Lancet 2003;361:1533-1544). Oft sind die Patienten in ihrer Bewegungsfreiheit so sehr eingeschränkt, dass sie nicht selbst in die Apotheke kommen können. Die Erkrankung ist durch einen erhöhten Gefäßwiderstand in der Lunge gekennzeichnet. Die Ursache ist bei der primären Form der Erkrankung nicht bekannt. Bei den sekundären Formen können Sklerodermie, rezidivierende Lungenembolien, chronische Lungenerkrankungen und Herzinsuffizienz zu Grunde liegen. Seit kurzem ist bekannt, dass die pulmonale Hypertonie auch mit bestimmten Mutationen im Genom assoziiert ist, die möglicherweise eine wichtige Rolle für die Entstehung und/oder Entwicklung der Erkrankung führen (⇨ Abb. 1).

Hauptsächlich betroffen sind Lunge und Herz

Durch eine Verengung der pulmonalen Blutgefäße kommt es zu einem Anstieg des Drucks in der pulmonalen Zirkulation. Die sich daraus ergebende Durchblutungsstörung in der Lungenzirkulation bewirkt eine Verschlechterung der Sauerstoffaufnahme. Gleichzeitig löst der erhöhte intravaskuläre Druck auch eine Überlastung der Herzkammern aus. Dies betrifft vor allem den rechten Ventrikel; also die dünnwandigere Herzkammer, die das Blut in die Lungenzirkulation pumpt. Die chronische Belastung durch den hohen Druck in der Lungenzirkulation führt u.a. zur Hypertrophie und/oder Dilatation des rechten Ventrikels, ein Krankheitsbild, welches man **Cor pulmonale** nennt. Die pulmonale Hypertonie verschlimmert sich teilweise rapide und es lassen sich mehrere klinische Schweregrade unterscheiden, die eine modifizierte Form der Einteilung der New York Heart Association (NYHA-Schweregrade für Herzinsuffizienz) darstellen. Die Patienten leiden unter Müdigkeit, Dyspnoe und der geringen körperlichen Belastbarkeit, die ihnen in fortgeschrittenen Stadien ein normales Tätigkeitsniveau nicht mehr erlaubt. Die Prognose der pulmonalen Hypertonie ist sehr ungünstig. Selbst bei mittlerem Schweregrad beträgt die Lebenserwartung nur wenige Jahre. Das hängt u.a. damit zusammen, dass eine pulmonale Hypertonie mit chronischen Umbauvorgängen (Remodelling) einhergeht, die auch nach Beseitigung der Ursache persistieren. Das vasculäre Remodelling führt sowohl zu einer verstärkten Fibrosierung als auch zu einer Hypertrophie der kontraktile Elemente der Gefäße (⇨ Abb. 1). Beides trägt zur aktiven Widerstandserhöhung im Lungenkreislauf bei. Diese Veränderungen beginnen bereits in den frühen Stadien der Erkrankung.

Pathogenese

Die pulmonale Hypertonie hat eine multifaktorielle Genese, einschließlich einer erblichen Komponente. Wichtige Fortschritte sind in den letzten Jahren bei der Erforschung der hereditären Ursachen der pulmonalen Hypertonie gemacht worden. So wurde beschrieben, dass Mutationen innerhalb des **BMPR2-Gens** (Chromosom 2q33) gehäuft in Familien mit pulmonaler Hypertonie vorkommen. BMPR2 ist ein Eiweiß, welches an Zytokine wie z.B. TGFβ (Transforming Growth Factor β) bindet. Dieses Zytokin ist u.a. an basalen Mechanismen wie Zellproliferation und Apoptose beteiligt, so dass typische vasculäre Veränderungen bei pulmonaler Hypertonie wie Mediahypertrophie und Intimafibrose über einen BMPR2-Mangel erklärt werden könnten. Mutationen des BMPR2-Gens können zu einer deutlichen Einschränkung der Expression und Funktion des BMPR2-Proteins führen. Dementsprechend

EIN BERICHT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

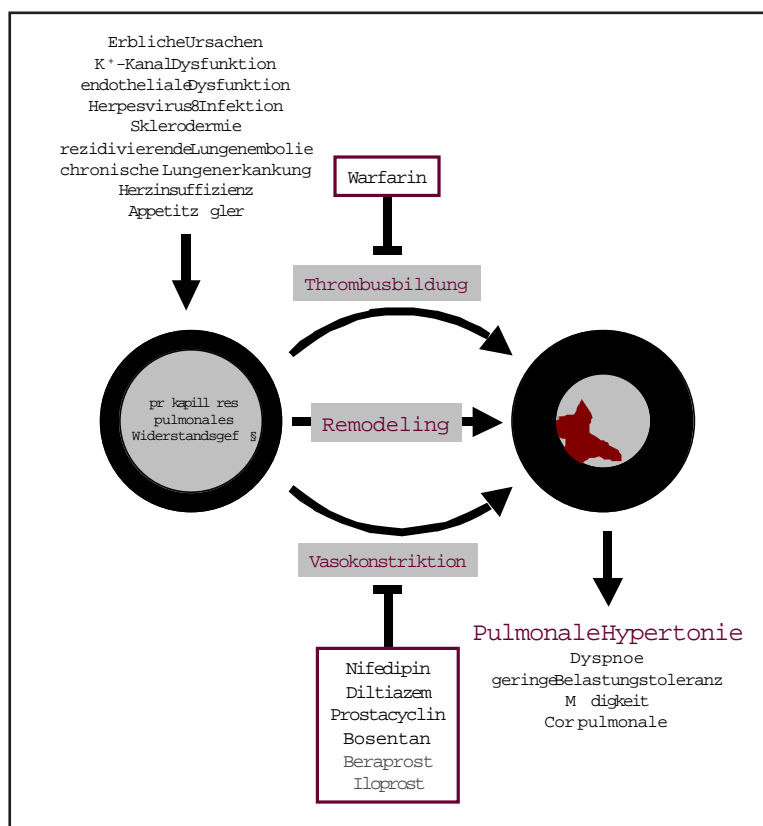


Abbildung 1: Entwicklung und Behandlung einer pulmonalen Hypertonie
Dargestellt sind wesentliche Ursachen, morphologische und funktionelle Gefäßveränderungen sowie die Pharmakotherapie.



wurde in Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit immunhistochemischen Methoden eine deutlich verminderte endotheliale Expression von BMPR2 gefunden. Ein weiterer Polymorphismus mit möglicher Beteiligung an der Pathogenese der pulmonalen Hypertonie betrifft das Gen für den **Serotonintransporter**. Diese Mutation bewirkt eine Überexpression des Serotonintransporterproteins sowie eine gesteigerte Proliferationsantwort glatter Muskelzellen aus Pulmonalarterien gegenüber Serotonin.

Daneben kommen Vasokonstriktion und Mediahypertrophie bei pulmonaler Hypertonie wahrscheinlich ebenfalls durch dysfunktionale spannungsabhängige **Kaliumkanäle** zu Stande. Außerdem gibt es gute Hinweise dafür, dass eine endotheliale Dysfunktion, deren pathogenetische Rolle bei der koronaren Herzkrankheit, der Herzinsuffizienz, der erektilen Dysfunktion, Hypertonie und Diabetes mellitus als etabliert gilt, auch an der Pathogenese der pulmonalen Hypertonie beteiligt ist. Unter **endothelialer Dysfunktion** versteht man eine gestörte Balance zwischen u.a. vaso-konstriktorisch, proliferativ und plättchenaggregatorisch wirkenden endothelialen Mediatoren – z.B. Thromboxan und Endothelin – sowie deren Gegenspielern Prostazyklin und NO (☞ **Fortbildungsartikel, S.8**). So ist in Patienten mit pulmonaler Hypertonie die Expression der Prostazyklinsynthase und der endothelialen NO-Synthase erniedrigt, dagegen die von Endothelin erhöht. Schließlich wurden kürzlich Daten publiziert, die eine Infektion mit dem vaskulotropen humanen **Herpesvirus 8** als einen weiteren Pathomechanismus wahrscheinlich machen.

Therapie

Die Therapie der pulmonalen Hypertonie zielt bislang im Wesentlichen auf die Milderung der Symptome. Entsprechend der Pathophysiologie (☞ **oben**) wird angestrebt, den erhöhten Vasotonus zu senken und die Thrombosegefahr zu reduzieren. Zum Stellenwert einer **antikoagulatorischen Therapie** existieren nur wenige Daten. Auch wenn diese mit Warfarin (Coumadin®) erhobenen Daten vermuten lassen, dass ein solcher therapeutischer Ansatz von Vorteil für die Patienten ist, sind weitere Untersuchungen zu dieser Thematik unerlässlich.

Das zentrale Ziel der **vasodilatativen Therapie** bei pulmonaler Hypertonie ist die Senkung des erhöhten Drucks in der Pulmonalzirkulation. Auf diese Weise lassen sich typische Symptome wie die Dyspnoe und die geringe Belastungstoleranz mildern und die Überlebenszeit verlängern. Als Standardtherapeutika werden Kalziumantagonisten und Prostazyklin eingesetzt. Auf Kalziumantagonisten sprechen allerdings nur Patienten an, die bei einem initialen akuten Vasodilatortest mit z.B. Prostazyklin, NO oder Adenosin mit einer pulmonalen Drucksenkung reagierten. Über 5 Jahre hinweg gegeben, reduzierten **Nifedipin** (z.B. Adalat®) und **Diltiazem** (z.B. Dilzem®) bei einem kleinen Teil der Patienten (Responderrate 26 %) den Druck in der Pulmonalzirkulation und führten zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Insgesamt stellen Kalziumantagonisten nur für wenige Patienten mit pulmonaler Hypertonie eine echte Alternative zu den vasodilatativen Prostaglandinen dar.

Die intravenöse Therapie mit dem vasodilatativ wirkenden Prostanoid **Prostazyklin** (Epoprostenol, Flolan®, kein deutsches Handelspräparat) bewirkt eine Verbes-

serung der Lebenserwartung und der Belastungstoleranz bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Nachteil dieser Therapie ist die Applikationsart. So muss Prostazyklin wegen der kurzen Halbwertszeit (2–3 Minuten) mittels intravenösem Dauerkatheter und Infusionspumpe als Dauerinfusion appliziert werden. Dies kann lebensbedrohliche Infektionen und technische Komplikationen nach sich ziehen. Ein weiterer Nachteil ist die Möglichkeit einer Vasodilatation im großen Körperkreislauf mit Hypotonie und Reflertachykardie, welche positive Effekte auf z.B. den rechtsventrikulären Druck wieder aufheben kann. Schließlich erfordert die Dauerinfusion mit Prostazyklin eine kontinuierliche Dosiserhöhung. Damit ist die Prostazyklintherapie invasiv, risikobelastet und kostenintensiv. Eine Verbesserung der Therapie im Sinne einer einfacheren und risikoloserer Applikation lässt sich möglicherweise durch Prostazyklinanaloga erreichen, die oral (Beraprost, kein deutsches Handelspräparat) oder inhalativ (Iloprost, kein deutsches Handelspräparat) appliziert werden können. Die klinische Effektivität von Beraprost scheint nach neueren Daten mit zunehmender Behandlungsdauer ebenfalls abzunehmen.

Neben diesen beiden Säulen der vasodilatativen Pharmakotherapie, existieren eine Reihe von präliminären Daten zu weiteren Substanzen, die den Druck in der Pulmonalzirkulation senken oder möglicherweise das vaskuläre Remodelling verzögern können. **Sildenafil** (Viagra®) ist ein Hemmstoff der Phosphodiesterase V, welcher für die Behandlung der erektilen Dysfunktion zugelassen ist. Die Substanz hemmt den Abbau von zyklischem Guanosinmonophosphat, dem intrazellulären Botenstoff, der die Wirkung von endogenem NO und organischen Nitraten vermittelt. Sildenafil wirkt im systemischen Kreislauf kaum vasodilatatorisch. Dagegen senkt es jedoch bei pulmonaler Hypertonie den Druck im Pulmonalkreislauf und verbessert die Belastungstoleranz. Diese Effekte treten zusätzlich bei gleichzeitiger Therapie mit Iloprost auf. Zur Wirkung auf die Überlebenszeit existieren bislang keine Daten und Sildenafil ist nicht zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie zugelassen.

Fazit

Obwohl zur Therapie der pulmonalen Hypertonie mehrere Wirkprinzipien zur Verfügung stehen, bleibt die therapeutische Effizienz nach wie vor unbefriedigend. Insbesondere eine positive Beeinflussung des vaskulären Remodellings lässt sich bislang nicht verwirklichen. Zukünftige Studien zur Rolle der TGFβ-Rezeptoren könnten hier möglicherweise einen signifikanten Fortschritt erbringen. Daher sind neue therapeutische Ansätze, z.B. der unselektive Endothelinrezeptorantagonist Bosentan (Tracleer®, ☞ auch www.kojda.de, Lehrbuchaktualisierung) trotz der hohen Therapiekosten begrüßenswert.

Herzlichst
Ihr

Webseiten zum Thema

<http://www.pulmonale-hypertonie.de>

<http://lungenhochdruck.ch/php/index.php>

http://www.ahc-consilium.at/daten/pulmonale_hypertonie.htm#seitenanfang

<http://www.med.uni-giessen.de/ph-regist/ph-allinfo.htm>

<http://members.aol.com/pphev/start.htm>



EIN BERICHT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

Diesen und weitere
Artikel finden Sie
auch im Internet unter
www.kojda.de