



SGPH Newsletter

Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie

Inhalt

Hauptthema CTEPH:	
Abklärung	2
Krankheitsbild und Symptome...	2
Ursache	2
Behandlungsmöglichkeiten.....	3
Weitere Themen:	
Eisenmenger-Syndrom	4
SGPH-Zentren und Studien.....	4
Veranstaltungen.....	4
Impressum.....	4

Editorial



Die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) und die chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) präsentieren sich klinisch sehr ähnlich. Sie unterscheiden sich jedoch wesentlich im weiteren diagnostischen und therapeutischen Management. Die PAH wurde in früheren Ausgaben ausführlich besprochen. Diese Ausgabe ist dem Krankheitsbild

der CTEPH gewidmet: Ursachen, Klinik, diagnostische Aspekte und vor allem eine Übersicht der modernen therapeutischen Möglichkeiten.

*Professor Rudolf Speich, USZ
Chair SGPH Newsletter-/Homepagegroup
rudolf.speich@usz.ch*

CTEPH - Krankheitsbild und Therapie

Die chronisch thromboembolisch pulmonale Hypertonie (CTEPH) wird unterdiagnostiziert

Die wirkliche Inzidenz der CTEPH wird höchstwahrscheinlich massiv unterschätzt. Unpublizierte Daten aus dem Olmsted County USA, erhoben an der Mayo Clinic, ergeben eine jährliche Inzidenz von 6 Fällen pro 1 Million Einwohner. Dies würde in etwa der Inzidenz der idiopathischen PAH (Pulmonale arterielle Hypertonie) entsprechen.

Auch die Tatsache, dass in der AIR-Studie (inhalierendes Iloprost) weniger Fälle mit CTEPH als mit PAH rekrutiert werden konnten, sprechen für ein solch seltenes Vorkommen. Andererseits hat ein kürzlich publizierte Studie aus Pisa, in der Patientinnen und Patienten mit akuter venöser Thromboembolie (VTE) kon-

sequent nachverfolgt wurden, eine kumulative Häufigkeit der CTEPH von annähernd 4% im weiteren Verlauf ergeben.

Umgerechnet auf die USA mit einer jährlichen VTE-Rate von 650'000 ergäbe das eine jährliche Inzidenz der CTEPH von fast 25'000 Fällen pro Jahr, was in krassem Gegensatz stünde mit der Anzahl von 1'800, die sich aus der Extrapolation der Daten der Mayo Clinic auf die USA ergeben würde. Es ist deshalb von einer jährlichen Inzidenz von etwas über 80 pro 1 Million Einwohner auszugehen.

Oder mit anderen Worten: die CTEPH ist wie die PAH nicht nur eine Waisenkrankheit, sondern ebenfalls krasse unterdiagnostiziert.

In eigener Sache

Im Lauf der Jahre ist unsere anfangs nur kleine Arbeitsgruppe interessierter Spezialisten zu einer Gesellschaft herangewachsen, die sich mit Workshops, Kongressen und nicht zuletzt eigenen Studien dem Phänomen „Pulmonale Hypertonie“ widmet. Grund genug also, dass wir dieser Entwicklung auch dem Namen nach Rechnung tragen und fortan als Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie präsent sind.

Eine transthorakale Echokardiographie erhärtet die Diagnose. Anschliessend kann man mittels der Lungenperfusionsszintigraphie in der Regel eindeutig zwischen einer CTEPH mit ihren segmentären oder subsegmentären Defekten und einer IPAH (idiopathische pulmonale arterielle Hypertonie) mit einer praktisch normalen Szintigraphie unterscheiden (Abb. 1).

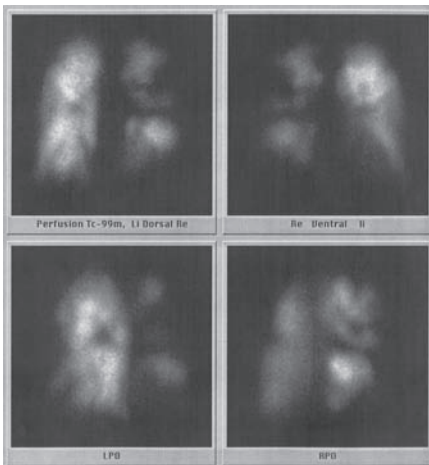


Abb. 1: Typische Lungenperfusionsszintigraphie bei CTEPH mit segmentären und subsegmentären Perfusionsdefekten

Anschliessend sollte unseres Erachtens bei jeder Patientin und jedem Patienten zur Planung des weiteren Vorgehens eine Rechtsherzkatheteruntersuchung und eine Pulmonalisangiographie (Abb. 2) durchgeführt werden. Es ist wichtig, dass beide Untersuchungen an einem erfahrenen Zentrum erfolgen, an dem ggf. später die pulmonale Endarterektomie durchgeführt werden kann.

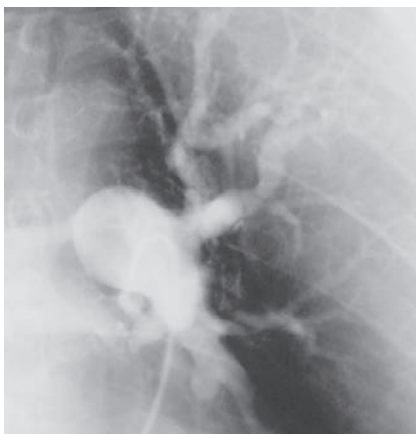


Abb. 2: Angiogramm bei CTEPH mit Gefässabbrüchen, sogenannten „Webs“ und poststenotischen Dilatationen

Krankheitsbild und Symptome der CTEPH

Die Symptome und die klinischen Befunde bei der CTEPH sind vergleichbar mit denjenigen bei anderen Formen der pulmonalen Hypertonie. Wie bei der PAH besteht das diagnostische Hauptproblem der CTEPH darin, dass erstens das Beschwerdebild uncharakteristisch ist, zweitens die Untersuchungsbefunde häufig übersehen werden und drittens das Krankheitsbild wegen seiner relativen Seltenheit zu wenig bekannt ist. Häufig werden jedoch sogenannte „seltene“ Krankheiten schlicht zu wenig diagnostiziert. Bei folgender Trias muss immer an eine pulmonale Hypertonie, sei es eine PAH oder CTEPH, gedacht werden:

1. zunehmende Atemnot bei Anstrengungen
2. normale Lungenfunktionsprüfung
3. normales bzw. als „normal“ befundetes Lungenröntgenbild

Leider kann das Symptom der Atemnot häufig nur schlecht umschrieben werden. Manche Patientinnen und Patienten klagen über allgemeine Müdigkeit, Schwäche in den Beinen oder Depression. Häufig sind auch dumpfe Brustschmerzen, was fälschlicherweise auf eine Herzerkrankung schliessen

lässt, oder Schwindel und Anfälle von Bewusstlosigkeit, was wiederum nach Störungen des Nervensystems suchen lässt. Trockener Husten oder Bluthusten sowie Heiserkeit sind eher selten. In fortgeschrittenen Fällen kommt es infolge Rechtsherzinsuffizienz zu Gewichtszunahme, einer Zunahme des Bauchumfanges und Beinödemen.

Die klinische Untersuchung wird leider oft vernachlässigt. Es ist immer wieder erstaunlich, wie rasch Studentinnen und Studenten rein aufgrund logischer Überlegungen und ohne vorherige Kenntnisse des Krankheitsbildes auf die mögliche Diagnose einer pulmonalen Hypertonie kommen: Tasten eines verstärkten Impulses des rechten Herzens, Auskultation des lauten zweiten Herztones über der Pulmonalklappe, Feststellen einer Halsvenenstauung oder eines abdominogugulären Refluxes, einer Trikuspidalinsuffizienz sowie Beinödemen und allenfalls Aszites.

Trotzdem ist es in der Praxis bis heute Tatsache, dass auch bei der CTEPH von den ersten Zeichen der Erkrankung bis zur Diagnose durchschnittlich zwei Jahre vergehen.

Ursache

Die Ursache der CTEPH ist nach wie vor unklar. Die Mortalität innert eines Jahres nach akuter VTE (venöse Thromboembolie) beträgt etwa 25%. Die meisten dieser Patientinnen und Patienten versterben jedoch an zu Grunde liegenden Erkrankungen wie Herz- oder Lungenkrankheiten, Krebs sowie Infektionskrankheiten, und nur etwa 10% infolge einer rezidivierenden Thromboembolie.

Nach einer akuten VTE kommt es nur in zwei Dritteln der Fälle zu einer vollständigen Auflösung des Gerinnsel in der Lungenstrombahn. Dieser Prozess erfolgt unter Blutverdünnung über einen Zeitraum von drei bis vier Wochen. Beim restlichen Drittel kommt es nur zu einer teilweisen Rückbildung der Gefässverstopfung, sodass auch nach drei bis vier Monaten noch eines oder mehrere Lungensegmente nicht perfundiert werden. Bei der Hälfte der Fälle mit CTEPH liegt keine Anamnese einer akuten VTE vor. Zudem konnte bisher in vielen Untersuchungen – abgesehen von häufigerem Lupus-Antikoagulans (bis 20%), erhöhtem Faktor VIII und von Willebrand-Faktor – keine sonst für die VTE typischen bekannte Gerinnungsstörungen oder Risikofaktoren eruiert werden.

Möglicherweise gehören CTEPH und akute VTE darum doch nicht zum selben Krankheitsbild. Die CTEPH – oder zumindest ein Teil dieser Fälle – könnte eine separate, intrinsische Erkrankung der Lungenarterien darstellen, die nicht aus rezidivierenden VTE hervorgeht. Dies ist aber im Moment lediglich eine Vermutung. Die meisten Experten sehen nach wie vor in der CTEPH eine Folge der akuten, rezidivierenden VTE.

Behandlungsmöglichkeiten bei CTEPH

Zurzeit gibt es in der Schweiz noch keine offiziell für CTEPH-Patienten zugelassene medikamentöse Therapie. Zu den folgenden Substanzen liegen Daten vor: In die AIR-Studie zur Wirkung von inhaliertem **Iloprost** (Ilomedin[®], Ventavis[®]) wurden auch Patienten mit CTEPH eingeschlossen (n=23 Verum und n=24 Plazebo; etwa 25% des Gesamtkollektivs). Diese kontrollierte Studie zeigte eine deutliche Wirkung von Ilomedin[®] auf die Gehstrecke, die Atemnot und die Lebensqualität bei PAH-Patienten. Bei den Patienten mit CTEPH war die Besserung der Gehstrecke nicht so ausgeprägt wie bei der idiopathischen PAH. Trotzdem schilderten die Patienten eine deutlich verminderte Atemnot.

Drei kürzlich publizierte, offene Studien (n=19, 16 und 20) zeigten einen günstigen Effekt von **Bosentan** (Tracleer[®]). Aktuell führt die SGPH in der Schweiz unter dem Akronym **BOCTEPH-Studie** eine nationale, offene Studie des Einsatzes von Bosentan bei Patienten mit CTEPH durch. Eingeschlossen werden können alle Patienten, bei denen eine Operation nicht möglich ist, oder diejenigen, die eine solche ablehnen, beziehungsweise als Überbrückung bis zum Zeitpunkt der Operation (Kontakt mit Studienzentren siehe www.sgph.ch). Eine unkontrollierte Studie bei 12 Patienten zeigte eine Verbesserung der Gehstrecke und der pulmonalen Hämodynamik nach einer 3-monatigen Therapie mit **Sildenafil** (Viagra[®], Revatio[®]).

Pulmonale Endarterektomie (PEA)

Es gibt seit über 30 Jahren eine Operation, die im optimalen Fall zu einer Heilung der CTEPH führen kann, die sogenannte pulmonale Endarterektomie (PEA). Dabei wird nach einer Sternotomie die rechte Lungenarterie mobilisiert und die Gefässwand eröffnet (Abb. 3). Dann wird die Arterienwand in ihrem ganzen Umfang im inneren Bereich der Media disseziert. Anschliessend arbeitet sich der Chirurg in dieser Schicht entlang der Gefässwand möglichst weit bis zu den segmentalen und subsegmentalen Ästen vor. Dies ist äusserst heikel, da die Sicht dabei sehr eingeschränkt ist. Wird die Schicht zu früh verloren, kann die Lungenarterie nur ungenügend eröffnet werden oder schlimmstenfalls kann die Gefässwand sogar einreissen. Meistens aber gelingt es, sich in der Gefässwand bis zur dritten Aufteilung der Lungenarterie oder noch weiter vorzuarbeiten und anschliessend sozusagen

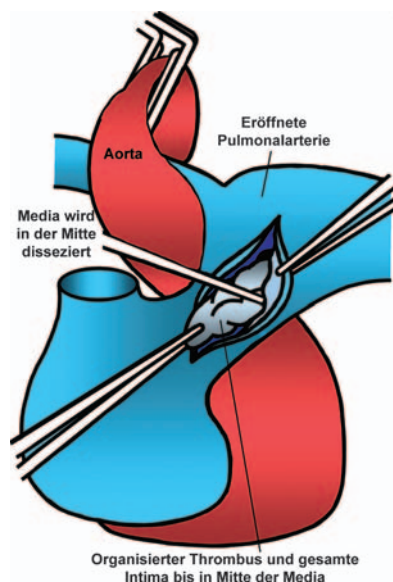


Abb. 3: Pulmonale Endarterektomie der linken Pulmonalarterie

einen Ausguss des gesamten Arterienbaums einschliesslich des inneren Teils der Arterienwand zu entfernen (Abb. 4). Damit nicht ein Rückfluss von Blut der Bronchialzirkulation aus der Peripherie die Übersicht erschwert, muss die Endarterektomie im totalen Kreislaufstillstand erfolgen. Darum wird nach einer Abkühlung des Körpers auf etwa 20°C auch die Herzlungenmaschine abgestellt. Die Endarterektomie einer Seite benötigt etwa 20 Minuten. Nach vorübergehender Wiederherstellung des Körperkreislaufes mittels Herzlungenmaschine wird dasselbe Procedere auf der linken Seite wiederholt. Die ganze Operation inklusive der Vorbereitung des künstlichen Kreislaufes, Abkühlen, Kreislaufstillstand und Wiedererwärmen des Patienten dauert etwa acht Stunden.



Abb. 4: Endarterektomie-Präparate, eigentliche „Ausgüsse“ des Pulmonalarterienbaums darstellend

Es wird also nicht nur das Gerinnsel aus der Lungenarterie entfernt, sondern auch der innere Anteil der Arterienwand. Deshalb nennt man heute die Operation nicht mehr „Thromb“-endarterektomie, sondern pulmonale Endarterektomie (PEA).

Die PEA ist eine der schwierigsten und komplexesten Operationen. Nachdem der erste Eingriff 1970 durch Chirurgen in San Diego durchgeführt wurde, sind weltweit höchstens etwa 2'500 Operationen erfolgt, davon über 1'500 in San Diego. Eine Zusammenfassung der Resultate 1984 bezifferte die Sterblichkeit auf durchschnittlich 22%. Seither haben sich Technik und chirurgische Erfahrung deutlich verbessert, so dass an den besten Zentren in günstigen Fällen mit einer Sterblichkeit von etwa 5% gerechnet werden kann. Doch auch heute noch wird in Publikationen von Sterblichkeitsraten zwischen 10 und 20% berichtet. Die wichtigsten Todesursachen sind akute Blutung durch Perforation während der Dissektion der Gefässwand, Reperfusionsoedem und Rechtsherzversagen. Weitere postoperative Probleme sind Nierenversagen, Verwirrungszustände und Infekte bei etwa 5 bis 10% der Patienten. Verläuft die Operation komplikationslos, kann der Patient meistens nach ein oder zwei Tagen von der künstlichen Beatmung entwöhnt werden und nach zwei bis drei Wochen das Spital verlassen. Meist schliesst sich ein drei- bis vierwöchiger Rehabilitationsaufenthalt an. Eine wichtige Spätkomplikation ist das Dressler-Syndrom, das in 10 bis 20% der Fälle nach ein bis drei Wochen auftreten kann. Es ist deshalb für den Patienten wichtig zu wissen, dass er sich bei Beschwerden sofort im Zentrum melden muss.

In der Schweiz sind bisher elf Operationen durchgeführt worden, zehn davon erfolgreich. In der Deutschschweiz arbeiten wir zusammen mit Prof. Eckhard Mayer Johannes Gutenberg Universitätsklinik Mainz, Deutschland, der weltweit neben der Gruppe in San Diego die besten Resultate aufweisen kann.

SGPH Zentren

Die Adressen aller SGPH Zentren und Mitglieder sind auf der Homepage www.sgph.ch aufgeführt.

Ärztinnen und Ärzte, die bei ihren Patienten eine Pulmonale Hypertonie vermuten, können sich jederzeit mit einem SGPH-Zentrum in ihrer Region in Verbindung setzen.
Weitere Informationen: ssph@imk.ch

SGPH Studien

Die SGPH bzw. ihre Mitglieder sind an folgenden aktuellen Studien beteiligt:

EARLY: Endothelin Antagonist Trial in Mildly Symptomatic PAH
BOCTEPH: Bosentan in CTEPH-Study
MOB: Mobile Spiroergometrie und Bosentan
SERIPH: Serotonin-Reuptake-Inhibitoren bei PAH

Weitere Informationen und Kontaktadressen unter www.sgph.ch

Veranstaltungen

Update Pulmonale Hypertonie 2006
1. Juni 2006 St. Gallen
15.00 - 17.50 h Kantonsspital
Zentraler Hörsaal, Haus 21
Anmeldung: ssph@imk.ch

Session Pulmonale Hypertonie
8. Juni 2006 Basel
10.30 - 12.00 h Kongresszentrum
Die Pulmonale Hypertonie ist eines der Schwerpunktthemen an der gemeinsamen Jahrestagung der Schweiz. Gesellschaften für Kardiologie, Pneumologie, Thoraxchirurgie und Intensivmedizin, die vom 7. bis 9. Juni 2006 in Basel stattfindet.
Programm + Anmeldung:
www.akm.ch/sgk2006

Redaktion: Prof. Dr. Rudolf Speich, Prof. Dr. Laurent Nicod, PD Dr. John-David Aubert, Dr. Jean-Marc Fellrath, PD Dr. G. Domenighetti, Dr. Jean-François Tolsa; verantwortl. Redaktorin: Dr. Renate Bonifer **Verlag:** IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG, Münsterberg 1, 4001 Basel, Tel. 061 271 35 51, Fax 061 271 33 38, sgph@imk.ch; Markennamen können warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein entsprechender Hinweis fehlen sollte. Für die Angaben zu Dosierung und Verabreichung von Medikamenten wird keine Gewähr übernommen. Mit freundlicher Unterstützung durch Actelion. Der Sponsor hat keinen Einfluss auf den Inhalt der Publikation.
ISSN 1660-9018



Eisenmenger-Syndrom

Eisenmenger-Syndrom und BREATHE-5-Studie

Studiendesign und Resultate

Beim Eisenmenger-Syndrom bewirkt ein kongenitaler Ventrikelseptumdefekt die Entwicklung einer pulmonal arterieller Hypertonie (PAH). Typisches Symptom des Eisenmenger-Syndroms ist im fortgeschrittenen Stadium die Zyanose infolge mangelnder Sauerstoffsättigung des Blutes, da die PAH letztlich einen Rechts-Links-Shunt verursacht. Es gibt keine genauen Daten zur Häufigkeit des Eisenmenger-Syndroms, jedoch kommen kongenitale Herzfehler, die potenziell dazu führen könnten, bei zirka 5 - 8% der Bevölkerung vor.

Die BREATHE-5-Studie (**B**osentan **R**andomized **T**rial of **E**ndothelin **A**ntagonist **T**herapy 5) war die erste plazebokontrollierte Studie mit Eisenmenger-Patienten. Nach einer Screeningphase von zwei Wochen erhielten die Patienten 4 Wochen lang 2x tgl. 62.5 mg Bosentan, danach 12 Wochen lang 2x tgl. 125 mg Bosentan bzw. Plazebo. Es wurden insgesamt 54 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen (37 Bosentan, 17 Plazebo).

Einschlusskriterien:

- PAH aufgrund eines Eisenmenger-Syndroms
- älter als 12 Jahre
- NYHA Klasse III
- 6-Minuten-Gehtest zwischen 150 und 450 m
- stabil seit mehr als 3 Monaten

Endpunkte nach 16 Wochen:

- SpO₂ (systemische Sauerstoffsättigung) und PVRi (pulmonalvaskulärer Widerstand)
- Hämodynamik
- 6-Minuten-Gehtest
- NYHA Klasse

Resultate

Unter Bosentan zeigte sich eine Verbesserung der hämodynamischen Werte und Leistungsfähigkeit. Die Leistung im **6-Minuten-Gehtest** wurde signifikant gesteigert; durchschnittlich um 53 Meter. Der **pulmonalvaskuläre Widerstand** nahm unter Bosentan ab (-472 dyn.sec.cm⁻⁵). Die **systemische Sauerstoffsättigung** wurde nicht gesenkt.

Während sich in der Plazebogruppe 2 von 16 Personen auf **NYHA-Klasse II** verbesserten und sich einer nach Klasse IV verschlechterte, verbesserten sich in der Bosentangruppe 13 von 37 auf NYHA-Klasse II und ebenfalls einer verschlechterte sich nach NYHA-Klasse IV.

Diese Ergebnisse erlauben den Schluss, dass Bosentan eine neue therapeutische Option für Eisenmenger-Patienten darstellt, so die Studienleiter* der BREATHE-5-Studie.

*Steering Committee/Investigators: M. Beghetti, N. Galiè, M. Gatzoulis, J. Granton, M. Landzberg; Investigators: H. Baumgartner, R. Berger, D. Celermajer, M. Connelly, R. Grifka, L. Grigg, J. Hess, W.S. Hillis, L. Mertens, J. Oliver, A. Peacock, M. Viganò