

SGPH Newsletter

Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie

Inhalt

Hauptthema: Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen

Pathophysiologie.....	1
Echokardiografie.....	1
Rechtsherzkatheter.....	1
Ursache lokalisieren.....	2
Therapie.....	3

Die pulmonale Hypertonie (PH) bei Linksherzerkrankungen (PH-LHD) ist die häufigste Form der PH (zirka 75% aller PH-Patienten) (1-4). Eine PH-LHD ist meist Ausdruck einer weiter fortgeschrittenen Erkrankung und mit schwereren Symptomen sowie einer schlechteren Prognose assoziiert.

Im Gegensatz zur pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) ist die PH-LHD eine postkapilläre PH, mit oder ohne zusätzliche präkapilläre Komponente. Die PH-LHD ist definiert als Kombination eines mittleren pulmonal-arteriellen Drucks (mean pulmonary artery pressure, mPAP) ≥ 25 mmHg und eines mittleren pulmonalen Verschlussdrucks (mean pulmonary artery wedge pressure, mPAWP) > 15 mmHg (1) (s. auch Tabelle 1).

Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der PH-LHD ist komplex, und einige Aspekte sind nach wie vor unklar. Der primäre Pathomechanismus ist ein Rückstau eines erhöhten Drucks im linken Vorhof, verursacht durch verschiedene Mechanismen (vgl. unten).

Bei den meisten PH-LHD-Patienten beruht die PH auf einem rein passiven Prozess aufgrund des erhöhten linksatrialen Drucks und mit einer pulmonalvenösen Stauung. Hämodynamisch kommt diese durch einen erhöhten mPAWP bei normalem transpulmonalem Druckgradienten bzw. pulmonalvaskulärem Widerstand (PVR) zum Ausdruck.

Je nach individueller Anfälligkeit und

Chronizität der linksatrialen Druckerhöhung liegt bei manchen Patienten auch eine präkapilläre Komponente vor aufgrund einer sekundären pulmonalen Vasokonstriktion und eines pulmonalvaskulären Remodelings. Eine PH-LHD kann in der Echokardiografie gelegentlich auch als «rechtsventrikulärer Phänotyp» erscheinen, ähnlich wie das Bild einer PAH. Man nimmt an, dass es sich dabei um ein sehr fortgeschrittenes Stadium der PH-LHD bei Patienten mit einer Anfälligkeit für rechtsventrikuläre Dysfunktion/Insuffizienz handelt (3). Wichtig: Das Ausmass der rechtsventrikulären Dysfunktion und die mPAP-Erhöhung sind nicht immer proportional. Die rechtsventrikuläre Dysfunktion ist aber ein wichtiger prognostischer Parameter bei Herzinsuffizienz mit reduzierter (5) oder erhaltener (6) Ejektionsfraktion sowie bei Herzklappenerkrankungen (7).

Echokardiografie

Die Diagnose einer PH-LHD und die exakte Bestimmung des jeweils zugrundeliegenden Mechanismus können schwierig sein. Beides ist aber von grundlegender Bedeutung für die korrekte Behandlung. Nicht selten wird bei Patienten mit PH-LHD die Fehldiagnose einer PAH gestellt, was bei diesen Patienten zu einem nicht indizierten Gebrauch PAH-spezifischer Therapien und letztlich pulmonaler Kongestion führen kann (8, 9).

Der erste diagnostische Schritt ist die sorgfältige klinische Untersuchung,

der nächste die transthorakale Echokardiografie. Die Echokardiografie ist ein wichtiges Hilfsmittel, um PAH und PH-LHD voneinander zu unterscheiden. Im Allgemeinen sind die charakteristischen Befunde einer PH (RV-Dilatation und -Dysfunktion, «D-shape» des linken Ventrikels) bei PH-LHD weniger stark ausgeprägt als bei PAH, weil bei der PH-LHD sowohl die links- als auch die rechtsseitigen Füllungsdrücke erhöht sind. Für eine PH-LHD sprechen ein erhöhter systolischer PAP in Kombination mit einem dilatierten linken Ventrikel mit verminderter linksventrikulärer Auswurfraction, einer spezifischen Kardiomyopathie (z.B. hypertrophe Kardiomyopathie oder kardiale Amyloidose) oder einem schweren Herzklappenfehler.

Aber auch wenn derart offensichtliche Befunde fehlen, kann es sich trotzdem um PH-LHD handeln (z.B. bei Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion [HFpEF]) – die Differenzialdiagnose zur PAH ist dann jedoch eine Herausforderung. Patienten mit PH-LHD bei HFpEF sind in der Regel älter, und sie weisen mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren auf als PAH-Patienten (10).

Rechtsherzkatheter

Obwohl es Algorithmen zur echokardiografischen Differenzialdiagnose zwischen PH-LHD und PAH gibt (11-13) und eine nicht invasive Abschätzung des PVR möglich ist (14), erlaubt die Echokardiografie in dieser Situation keine exakte Beschreibung der Hämodynamik.

dynamik (15). Bei Verdacht auf eine signifikante PH-LHD ist die Rechtsherzkatheteruntersuchung notwendig, falls Unklarheiten bezüglich des zugrundeliegenden Mechanismus bestehen. Es ist jedoch äusserst wichtig, dass alle invasiven hämodynamischen Messungen vor dem Hintergrund der vor der Katheteruntersuchung aufgestellten Hypothese auf Plausibilität geprüft werden. Die Bestimmung des mPAWP ist nicht immer einfach, und Ungenauigkeiten können signifikante Effekte auf die Diagnose haben.

Nicht jeder Patient mit klaren Hinweisen auf eine Linksherzerkrankung und echokardiografischen Befunden, die für eine PH sprechen, muss sich einer Rechtsherzkatheteruntersuchung unterziehen. Ob dies notwendig ist, hängt vom klinischen Kontext ab. Bei Patienten mit klarer Pathophysiologie, wie zum Beispiel bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF), genügen in der Regel serielle Echokardiografien, um qualitative Veränderungen in den entscheidenden hämodynamischen Parametern zu erkennen.

Bei akut dekompensierten Patienten braucht es keine Rechtsherzkatheteruntersuchung. Ein Rechtsherzkatheter kann für gewisse Patienten mit HFrEF sinnvoll sein, falls es Anhaltspunkte für eine signifikante PH bei Eurolämie gibt, oder wenn die hämodynamische Konstellation nicht klar ist, sowie bei schwerkranken Patienten, insbesondere bei Kandidaten für eine Herztransplantation. Im Fall einer bedeutsamen präkapillären Komponente der PH ist eine Herztransplantation kontraindiziert, weil dann ein hohes Risiko für frühes postoperatives Rechtsherzversagen des Transplantats besteht.

Ursache lokalisieren

Der Rechtsherzkatheterbefund, gegebenenfalls kombiniert mit zusätzlicher Bildgebung, zeigt auf, auf welchem anatomischen Niveau zwischen Pulmonalarterie und Aorta das hämodynamische Problem lokalisiert ist. In der Abbildung sind die verschiedenen Formen der PH schematisch gemäss der Lokalisation der «Obstruktion» dargestellt; nachfolgend werden verschiedene Ursachen der PH-LHD näher erläutert.

Die Pulmonalvenenstenose (Abb.-C) ist meist Folge einer früheren Katheterablation bei Vorhofflimmern (die heutigen Techniken führen kaum mehr zu dieser Komplikation).

Der linke Vorhof (D) trägt zur optimalen Füllung des linken Ventrikels und somit zum Schlagvolumen bei. Eine chronische links-atriale Überlastung kann zu einer verminderten Compliance und Kontraktilität des linken Vorhofs führen. Spezialfall einer Ursache einer linksatrialen Dysfunktion ist die ausgedehnte Katheterablation innerhalb des Vorhofs mit konsekutiver Fibrosierung.

Die Mitralklappenstenose (E) ist die klassische Ursache einer postkapillären PH, wobei sich langfristig oft auch eine präkapilläre Komponente entwickelt. In der westlichen Welt ist die Mitralklappeninsuffizienz mittlerweile sehr viel häufiger als die Mitralklappenstenose. Auch sie kann zu PH führen. Eine Mitralklappeninsuffizienz kann anatomische Ursachen haben (Mitralklappenprolaps, primäre Mitralklappeninsuffizienz) oder sekundär infolge einer Deformation bei linksventrikulärer Dysfunktion entstehen.

Jede Form einer systolischen und/oder diastolischen Dysfunktion des linken Ventrikels (F) mit erhöhtem linksventri-

rikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) und erhöhtem linksatrialen Druck kann zu einer PH-LHD führen. Es gibt zwei Hauptformen der Herzinsuffizienz, die sich bezüglich Häufigkeit, linksventrikulärer Struktur und Funktion sowie dem Therapieansprechen fundamental unterscheiden: die Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) und die Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF). Die Grenze zwischen den beiden Formen wird traditionell bei einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von 50% gezogen (16).

Bei HFrEF-Patienten ist der linke Ventrikel dilatiert, mit exzentrischem Remodeling und mit gestörter systolischer und diastolischer Funktion. Häufige Ursachen sind KHK und dilatative Kardiomyopathie. Im Gegensatz dazu ist der linke Ventrikel bei HFpEF nicht dilatiert, das Remodeling ist konzentrisch und die LVEF bei linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion erhalten. Eine erhaltene LVEF ist nicht synonym wie einer normalen systolischen linksventrikulären Funktion. Eine gewisse systolische Dysfunktion (verminderte longitudinale Dehnung) ist häufig. Sie reduziert in Verbindung mit der diastolischen Ventrikelstörung Schlagvolumen und -reserve. HFpEF kommt häufiger bei Frauen vor. Die wahrscheinlichste Ursache ist eine lang bestehende systemische Hypertonie.

Während die Diagnose einer HFrEF relativ unkompliziert ist, kann die Diagnose einer HFpEF schwierig sein, obgleich dafür ein Algorithmus entwickelt wurde (17). In den aktuellen Guidelines wird überdies eine dritte Form der Herzinsuffizienz vorgeschlagen, nämlich diejenige mit einer mittleren Ejektionsfraktion von 40 bis

Tabelle 1

Hämodynamische Definitionen bei PH-LHD

PH-LHD	mPAP ≥ 25 mmHg mPAWP > 15 mmHg
Subtyp isolierte postkapilläre PH	DPG < 7 mmHg und/oder PVR ≤ 3 WU
Subtyp kombinierte post- und präkapilläre PH	DPG ≥ 7 mmHg und/oder PVR > 3 WU

DPG: diastolischer Druckgradient [diastolischer PAP – mPAWP]; mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck; mPAWP: mittlerer pulmonaler Verschlussdruck; PH: pulmonale Hypertonie; PH-LHD: PH bei Linksherzerkrankung; PVR: pulmonal-vaskulärer Widerstand [(mPAP – mPAMP)/Herzminutenvolumen]; WU: Wood-Einheiten (1 WU = 80 dyn • sec • cm⁻⁵); nach (1)

49% (18).

Die Aortenklappenstenose (G) ist die häufigste Herzklappenerkrankung im Alter. Eine schwere Aortenklappenstenose kann zu linksventrikulärer Hypertrophie, diastolischer und letztlich systolischer Dysfunktion führen und somit zu erhöhtem LVEDP, erhöhtem linksatrialen Druck und PH. Eine Aortenklappenstenose kann in der Regel mittels Echokardiografie diagnostiziert werden. Zusätzliche Bildgebung kann in bestimmten Fällen und zur Planung einer Katheter-basierten Klappenimplantation notwendig sein. Die Aortenklappeninsuffizienz ist mit einer linksventrikulären Volumenüberlastung verbunden, die via ansteigenden Füllungsdruck schliesslich ebenfalls zu PH führen kann.

Therapie

Das Prinzip der Therapie bei PH-LHD ist es, die zugrundeliegende Linksherzerkrankung optimal zu behandeln, sei es medikamentös, invasiv und/oder chirurgisch. In Tabelle 2 sind die therapeutischen Optionen für Patienten mit verschiedenen Formen der PH-LHD aufgelistet. Es gibt zurzeit keine Indikation für PAH-spezifische Therapien bei PH-LHD; diese sind gemäss aktuellen Guidelines bei PH-LHD kontraindiziert (1).

Bei Patienten mit Mitralklappenventilen und PH ist eine Intervention indiziert. Handelt sich dabei um eine rein postkapilläre PH, normalisiert sich der mPAP in der Regel nach der Korrektur des Mitralklappenventiliums.

Die wichtigste Massnahme bei HFrEF-Patienten ist die Guideline-basierte, langfristige medikamentöse Therapie. Bei diesen Patienten ist eine PH typischerweise Anzeichen einer venösen Kongestion. Sie erfordert eine Intensi-

vierung der Behandlung, zunächst mit Diuretika, gefolgt von Massnahmen mit nachgewiesenem prognostischen Nutzen (s. Tabelle 2).

PAH-spezifische Medikamente haben derzeit keinen Stellenwert bei HFrEF-Patienten mit PH. Studien mit Endothelinrezeptorantagonisten lieferten insgesamt keine überzeugenden Resultate. So stieg der Herzindex nach drei Wochen Therapie mit Darusentan an (19), während eine grössere und mit 24 Wochen längere Studie mit Darusentan keinen Effekt auf das linksventrikuläre Remodeling ergab. In einer plazebokontrollierten Studie mit Bosentan wurden harte klinische Endpunkte nicht beeinflusst (20). Kleine, monozentrische Studien lieferten interessante Erkenntnisse zur Wirkung des PDE-5-Inhibitors Sildenafil auf Hämodynamik und Leistungsfähigkeit von HFrEF-Patienten mit PH-LHD (21, 22). Es gibt jedoch keine Daten zur Wirkung von PDE-5-Inhibitoren auf klinische Endpunkte bei diesen Patienten. Riociguat hatte in einer multizentrischen Studie keinen Einfluss auf den mPAP bei HFrEF-Patienten mit erheblicher PH-LHD (mPAP ca. 38 mmHg). Es zeigten sich jedoch ein Rückgang des PVR und ein Anstieg von Schlag- und Herzminutenvolumen (23). Weitere Studien zu pulmonalen Vasodilatoren laufen, wobei mindestens eine davon vorzeitig gestoppt wurde.

Für herzinsuffiziente Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) gibt es noch immer keine Therapie, die das Überleben verlängern kann (24). Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Systems und Spironolacton hatten in grossen klinischen Studien bei diesen Patienten weder einen positiven noch einen negativen Effekt auf die Mortalität. Für Spironolacton wurde

eine Verminderung der Rehospitalisationsrate wegen Herzinsuffizienz gezeigt. Auch das Management von HFpEF-Patienten mit PH-LHD ist nicht gut definiert. Der erste Schritt umfasst die Kombination von Diuretika mit einer Nachlastsenkung. Man sollte jedoch bedenken, dass diese Patienten besonders empfindlich auf Veränderungen von Füllungszustand und Blutdruck reagieren, die Folge einer zu aggressiven Nachlastsenkung sein können. Die Studienresultate zu PAH-spezifischen Medikamenten bei HFpEF mit oder ohne PH-LHD sind widersprüchlich (25-28).

Bei symptomatischen Aortenklappenventilen ist der Klappenersatz bzw. -implantation per Katheter die Methode der Wahl. Bei vielen Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose besteht eine milde postkapilläre PH, die in der Regel nach Klappenersatz verschwindet.

Literatur: Die Referenzliste ist unter www.sghp.ch einsehbar.

CHEST - Joint Congress 2017
www.chest-sgp-switzerland2017.org



Basel 
Switzerland
7-9 June 2017

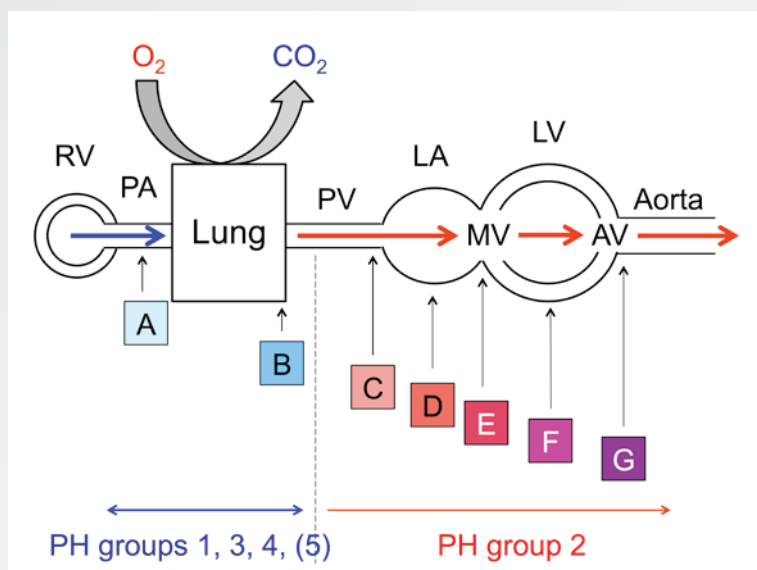
Take home messages

- PH-LHD ist die häufigste Form der pulmonalen Hypertonie. Sie ist bei einem Patienten mit Linksherzerkrankung Ausdruck einer fortgeschrittenen Erkrankung mit verminderter Leistungsfähigkeit und schlechterer Prognose.
- Im Gegensatz zur PAH ist die PH-LHD durch einen erhöhten pulmonalen Verschlussdruck (mean pulmonary artery wedge pressure, mPAWP-Druck) gekennzeichnet (mit oder ohne präkapillären Anteil).
- Abzuklären sind der Schweregrad der PH, die genaue hämodynamische Konstellation und der exakte Mechanismus der Linksherzerkrankung, die zur PH-LHD geführt hat.
- Prinzipiell besteht die Behandlung der PH-LHD im optimalen Management der zugrundeliegenden Linksherzerkrankung. PAH-spezifische Medikamente sind gemäss aktuellem Wissensstand und Guidelines bei diesen Patienten kontraindiziert.

Tabelle 2

Therapie bei PH-LHD gemäss zugrundeliegender Linksherzerkrankung

Pulmonalvenenstenose	Stent
«Stiff left atrium»	Diuretika, Frequenz- /Rhythmuskontrolle des Vorhofflimmerns
Mitralklappenstenose	Valvuloplastie, Mitralklappenersatz
primäre Mitralklappeninsuffizienz	Mitralklappenrekonstruktion/ -ersatz (chirurgisch, interventionell)
sekundäre Mitralklappeninsuffizienz	Mitralklappenrekonstruktion/ -ersatz (chirurgisch, interventionell), Behandlung einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (s. unten)
Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurffraktion (HFrEF)	Diuretika, ACE-Hemmer/Sartane, Angiotensinrezeptor-Neoprilysin-Inhibitoren, Betablocker, Mineralkortikoidrezeptorantagonisten, Ivabradin, kardiale Resynchronisation, Training, Herztransplantation, myokardiale Revaskularisation
Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurffraktion (HFpEF)	Diuretika, Blutdruckkontrolle, Frequenz-/Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern, Spironolacton
Aortenklappenstenose	chirurgischer Aortenklappenersatz oder Aortenklappenimplantation per Katheter
hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie	Betablocker, Kalziumkanalantagonisten, Alkoholablation, chirurgische Myektomie
Aortenklappeninsuffizienz	Aortenklappenersatz

**Abbildung:** Schematische Darstellung der verschiedenen Obstruktionsniveaus bei verschiedenen Formen der pulmonalen Hypertonie.

- A: PAH (pulmonal arterielle Hypertonie)
- B: PVOD (pulmonal veno-okklusive Erkrankung)
- C: Pulmonalvenenstenose
- D: linksatriale Erkrankung
- E: Mitralklappenvitium
- F: linksventrikuläre Dysfunktion
- G: Aortenklappenvitium
- AV: Aortenklappe
- LA: linker Vorhof
- LV: linker Ventrikel
- MA: Mitralklappe
- RA: rechter Vorhof
- RV: rechter Ventrikel

Autoren

PD Dr. med. Micha T. Maeder, Klinik für Kardiologie, Kantonsspital St. Gallen
 Prof. Dr. med. Otto D. Schoch, Klinik für Pneumologie/Schlafmedizin, Kantonsspital St. Gallen
 Dr. med. Rebekka Kleiner, Klinik für Pneumologie/Schlafmedizin, Kantonsspital St. Gallen
 Dr. med. Lucas Jörg, Klinik für Kardiologie, Kantonsspital St. Gallen
 Dr. med. Daniel Weilenmann, Klinik für Kardiologie, Kantonsspital St. Gallen

Dieser Artikel ist eine redigierte und gekürzte Übersetzung der englischsprachigen Publikation in Swiss Med Wkly. 2017;147:w14395

Redaktion: Prof. Dr. O. Schoch, Prof. Dr. L. Nicod, Prof. Dr. M. Schwerzmann, **verantwortlicher Redaktor:** Luca Lavina
Verlag: **IMK** Institut für Medizin und Kommunikation AG • Münsterberg 1, 4001 Basel • Tel. +41 61 271 35 51, Fax +41 61 271 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.