

gie als auch der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (E-Mail: Thomas.Schmehl@innere.med.uni-giessen.de; Homepage: www.med.uni-giessen.de/ph-regist), stellen diesbezüglich wesentliche Fortschritte dar.

Aufgrund der Komplexität der Erkrankung und der Dynamik der gegenwärtigen Entwicklung zu neuen Therapiestrategien sollten Patienten mit schweren Formen der pulmonalen Hypertonie bevorzugt in einem hierfür spezialisierten Zentrum vorgestellt werden.

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dt Ärztebl 2001; 98: A 2102–2104 [Heft 33]

Literatur

1. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, Rich S, Barst RJ, Barrett PS, Kral KM, Jobsis MM, Loyd JE, Murali S, Frost A, Girgis R, Bourge RC, Ralph DD, Elliott CG, Hill NS, Langleben D, Schilz RJ, Mc Laughlin VV, Robbins IM, Groves BM, Shapiro S, Medsger TA Jr: Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425–434.
2. Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeier A, Spiekerkoetter E, Niedermeyer J, Hamm M, Fabel H: Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000; 342: 1866–1870.
3. Olschewski H, Seeger W: Pulmonale Hypertonie. Bremen: UNI-MED Verlag AG 2000 (ISBN 3-89599-482-0).
4. Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, Winkler J, Wilkens H, Höper M, Behr J, Kleber FX, Seeger W, and the German PPH study group: Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH study group. *Ann Intern Med* 2000; 132 (6): 435–443.
5. Rich S, ed.: Primary pulmonary hypertension: Executive Summary from the World Symposium – Primary Pulmonary Hypertension 1998. Available from the World Health Organization via the Internet (<http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>).

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. Werner Seeger
Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik II und Poliklinik
Universitätsklinikum Gießen
Klinikstraße 36
35392 Gießen

Behandlung der schweren pulmonalen Hypertonie

Edda Spiekerkoetter, Helmut Fabel, Marius M. Hoepfer

Zusammenfassung

Vor allem seit Einführung der Prostazyklintherapie haben sich die Behandlungsmöglichkeiten und die Prognose der schweren pulmonal arteriellen Hypertonie in den letzten Jahren erheblich verbessert. Während Studien die Wirksamkeit von kontinuierlich intravenös verabreichtem Prostazyklin belegen, ist noch unklar, ob Alternativen wie aerosolisiertes Iloprost, subkutan Uniprost oder orales Beraprost einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen bringen. Diese nicht-beziehungsweise weniger invasiven Therapieoptionen können im Sinne einer Stufentherapie vor invasiven Therapieformen wie der intravenösen Prostazyklintherapie, der Atrioseptostomie und der Transplantation angewendet werden. Patienten mit pulmonaler Hypertonie profitieren von einem differenzierten Einsatz der heute verfügbaren Therapiemöglichkeiten, die jedoch nur von spezialisierten Kliniken angeboten werden können. Deshalb sollten Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose einer pulmonal arteriellen Hypertonie unverzüglich an einem dieser Zentren vorgestellt werden.

Schlüsselwörter: pulmonal arterielle Hypertonie, Prostazyklin, Atrioseptostomie, Lungentransplantation

Eine Erhöhung des pulmonal vaskulären Widerstands, gleichgültig welcher Genese, führt zunächst zu einer Drucksteigerung im Lungenkreislauf mit entsprechender Adaptation des rechten Herzens. Schreitet dieser Prozess fort, kommt es unweigerlich zu einer Rechtsherzinsuffizienz mit letalem Ausgang. Während noch vor wenigen Jahren die Lungentransplantation die einzige therapeutische Option für Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie war (28), wurden in jüngerer Zeit beachtliche Fortschritte in der medikamentösen Behandlung dieser Erkrankung erzielt. Patienten mit pulmonaler Hypertonie können heute in vielen Fällen auch langfristig konservativ behandelt werden.

Abteilung Pneumologie (Direktor: Prof. Dr. med. Helmut Fabel) der Medizinischen Hochschule Hannover

Summary

Treatment of Severe Pulmonary Hypertension

Therapeutic options and prognosis of pulmonary arterial hypertension have improved recently which is mainly a result of the introduction of prostacyclin treatment. While the efficacy of continuous intravenous prostacyclin has been shown in several trials, it remains unclear whether alternative treatments such as aerosolized iloprost, subcutaneous uniprost or oral beraprost offer similar benefits. These less invasive respectively noninvasive therapies should be considered before invasive and therefore risky treatments like intravenous prostacyclin, atrioseptostomy or lung transplantation are applied. Patients with pulmonary hypertension benefit from a judicious use of the available therapeutic options which, however, can be offered only by specialized hospitals. Therefore, patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension should be referred to one of these centers immediately.

Key words: pulmonary arterial hypertension, prostacyclin, atrioseptostomy, lung transplantation

Nomenklatur und Einteilung der pulmonalen Hypertonie wurden im Rahmen einer WHO-Konferenz 1998 überarbeitet (*Textkasten*). Da sich aus den derzeit zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten differenzierte Behandlungsansätze für die unterschiedlichen Formen der pulmonalen Hypertonie ergeben, ist eine genaue diagnostische Klassifikation unerlässlich. Dabei ist die Zuordnung in der Mehrzahl der Fälle offensichtlich. Dies gilt beispielsweise für chronisch obstruktive oder interstitielle Lungenerkrankungen sowie für Krankheiten des linken Herzens. In diesen Fällen stellt die pulmonale Hypertonie zu meist ein Begleitproblem dar. Dieses besitzt zwar durchaus prognostische Relevanz, abgesehen von der Behandlung der Grundkrankheit, symptomatischen Maßnahmen und Sauerstoffgabe

kommt aber keine spezifische Behandlung infrage.

Die größten diagnostischen Probleme treten bei der Abgrenzung einer primären pulmonalen Hypertonie von chronisch rezidivierenden Lungenembolien auf. Anamnese und Symptome sind bei diesen Krankheitsbildern häufig nicht zu unterscheiden, zumal bei mehr als der Hälfte der Patienten mit chronisch rezidivierenden Lungenembolien keine Emboliequelle gefunden wird und sich aus der Krankheitsgeschichte nicht zwangsläufig akute Ereignisse eruieren lassen. Daher sind bei Patienten mit unklarer pulmonaler Hypertonie grundsätzlich eine Ventilations-/Perfusionsszintigraphie und eine Spiralcomputertomographie des Thorax indiziert. Wenn mit diesen Untersuchungen eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie nicht mit Sicherheit auszuschließen ist, sollte eine Pulmonalisangiographie durchgeführt werden. Für Patienten mit chronisch rezidivierenden Lungenembolien stellt die pulmonale Thrombendariektomie einen potenziell kurativen Eingriff dar (7, 14).

Im Folgenden wird speziell auf die Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie eingegangen. Zu dieser Gruppe gehören insbesondere die primäre pulmonale Hypertonie und die assoziierten Formen (*Textkasten*). Ohne spezifische Therapie haben diese Formen der pulmonalen Hypertonie eine schlechte Prognose. Untersuchungsreihen aus Frankreich, Großbritannien und den USA geben ein mittleres Überleben von zwei bis drei Jahren nach Diagnosestellung an. Patienten mit schwerer pulmonaler Hypertonie (Pulmonalarteriendruck [PAP] höher als 55 mm Hg) und Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz sterben im Mittel noch innerhalb eines Jahres (5, 6, 22).

Medikamentöse Behandlungsansätze

Konventionelle medikamentöse Behandlungsmaßnahmen haben bei den meisten Formen der pulmonalen Hypertonie eine symptomatische Wirkung und beeinflussen den Krankheitsverlauf nicht nachhaltig. Dies gilt

Textkasten

Neue Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (WHO-Konferenz 1998, Evian)

- Pulmonale arterielle Hypertonie
 - Primäre pulmonale Hypertonie
 - Sporadisch
 - Familiär
 - Assoziiert mit
 - Bindegewbserkrankungen
 - Angeborenen Shunt-Vitien
 - Portaler Hypertonie
 - HIV-Infektion
 - Medikamenten und Toxinen
 - Persistierender pulmonaler Hypertonie des Neugeborenen
 - Sonstigen Formen
- Pulmonal venöse Hypertonie
 - Erkrankungen des linken Vorhofs oder linken Ventrikels
 - Klappenvitien des linken Herzens
 - Extrinsische Kompression der Pulmonalvenen
 - Pulmonale venookklusive Erkrankung
 - Sonstige Formen
- Pulmonale Hypertonie bei Erkrankungen des respiratorischen Systems und/oder Hypoxämie
 - Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
 - Interstitielle Lungenerkrankungen
 - Schlafbezogene Atemstörungen
 - Hypoventilationssyndrome
 - Chronischer Aufenthalt in großen Höhen
 - Angeborene Lungenerkrankungen
 - Sonstige Formen
- Pulmonale Hypertonie infolge chronischer thrombotischer und/oder embolischer Prozesse
 - Chronisch rezidivierende Thromboembolien
 - Obstruktion der distalen Pulmonalarterien
 - Embolisch (Thromben, Tumormaterial, Parasiten, Fremdkörper)
 - In-situ Thrombosen
 - Sichelzellerkrankheit
- Pulmonale Hypertonie durch Erkrankungen mit Beteiligung der Lungengefäße
 - Entzündlich
 - Schistosomiasis
 - Sarkoidose
 - Sonstige Formen
 - Pulmonale kapilläre Hämangiomatose

auch für die Gabe von Sauerstoff, die einzig für die chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen von nachgewiesenem prognostischen Nutzen ist. Auch für Digitalisglykoside ist ein therapeutischer Effekt bei Rechtsherzinsuffizienz bislang nicht belegt. Bei der primären pulmonalen Hypertonie gibt es Hinweise für eine Verzögerung der Krankheitsprogression durch Antikoagulation (8, 29). Obgleich für andere Formen der pulmonal arteriellen Hypertonie keine vergleichbaren Daten vorhanden sind, ist auch in diesen Fällen eine Antikoagulation gerechtfertigt, sofern kein erhöhtes Blutungsrisiko vorliegt.

Vasodilanzien sind für die Mehrzahl der Patienten mit pulmonaler Hypertonie von zweifelhaftem Nutzen. ACE-Hemmer werden bei pulmonaler Hypertonie häufig verordnet, was wahrscheinlich in unzulässiger Übertragung der positiven Daten bei systemischem Hypertonus und Linksherzinsuffizienz geschieht. Bei pulmonaler Hypertonie ist ein Nutzen der ACE-Hemmer bislang nicht belegt, und es mehren sich Hinweise aus experimentellen Studien, dass diese Substanzen sogar eine nachteilige Wirkung haben könnten (1). ACE-Hemmer sind daher zum jetzigen Zeitpunkt bei pulmonal arterieller Hypertonie nicht indiziert.

Calciumantagonisten können bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie einen positiven Behandlungseffekt haben (29). Bei anderen Formen der pulmonalen Hypertonie sind sie fast immer unwirksam. Bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie sollte im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung die Wirkung von Calciumantagonisten getestet werden, wenn mit kurzwirksamen Vasodilatoren wie Stickstoffmonoxid, Adenosin oder Prostazyklin eine erhaltene Reagibilität der Pulmonalisstrombahn nachzuweisen ist (35). Der unkritische Einsatz von Calciumantagonisten bei pulmonaler Hypertonie kann unter Umständen letale Folgen haben (27). Etwa 80 bis 90 Prozent der Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie sprechen nicht ausreichend auf Calciumantagonisten an

(12). In diesen Fällen stellt heutzutage die Prostazyklintherapie das Behandlungsverfahren der Wahl dar. Dabei muss die kontinuierliche intravenöse Prostazyklinbehandlung nach wie vor als Standardtherapie angesehen werden. Die Weiterentwicklungen in Form der oralen, subkutanen und inhalativen Applikation von Prostanoiden zeigen bislang viel versprechende Ergebnisse. Die Datenlage ist aber noch nicht ausreichend, um den Stellenwert dieser Behandlungsformen endgültig zu bestimmen.

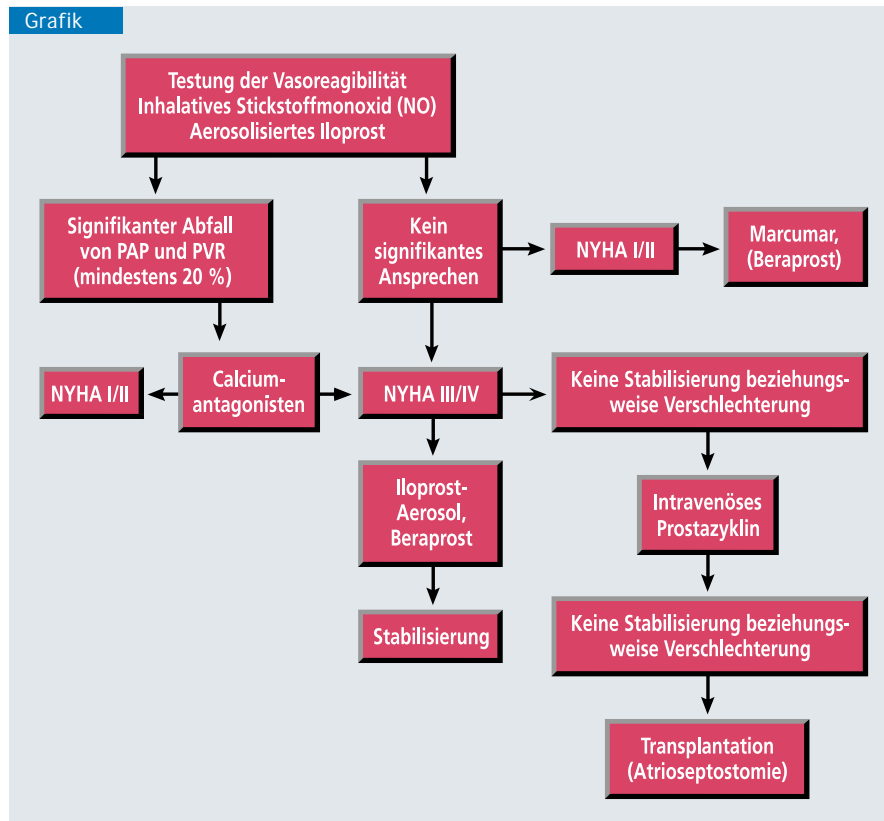
Kontinuierlich intravenös verabreichtes Prostazyklin

Die Behandlung mit kontinuierlich intravenös appliziertem Prostazyklin (Epoprostenol, Flolan) gilt heutzutage

als Standardtherapie der primären pulmonalen Hypertonie (9, 31, 34). Diese Therapie wird seit Anfang der achtziger Jahre in den USA und in Europa durchgeführt. Nachdem 1996 erstmals eine randomisierte und kontrollierte Doppelblindstudie den positiven Effekt von Prostazyklin auf körperliche Belastbarkeit, Hämodynamik und Überlebensrate bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie nachweisen konnte (3), ist diese Therapie in den USA und in einigen europäischen Ländern für die Behandlung der primären pulmonalen Hypertonie zugelassen. Zwischenzeitlich konnte gezeigt werden, dass die kontinuierliche intravenöse Prostazyklintherapie auch bei Patienten mit Eisenmenger-Reaktion, portopulmonaler Hypertonie und pulmonaler Hypertonie im Rahmen des Sklerodermie-CREST-Syndromkomplexes wirksam ist (2, 16, 19, 30).

Der Nachteil der kontinuierlichen intravenösen Therapie mit Prostazyklin liegt in der Notwendigkeit eines permanenten zentralvenösen Zugangs. Die dabei eingesetzten Katheter sind mit einem hohen Infektionsrisiko behaftet, was für die betroffenen Patienten lebensbedrohliche Konsequenzen haben kann. Darüber hinaus kann ein Ausfall des Pumpensystems ebenfalls akut fatale Folgen haben, da Prostazyklin eine instabile Substanz mit einer Halbwertszeit von etwa zwei Minuten ist, sodass die Wirkung bei einer Unterbrechung der Zufuhr abrupt sistiert. Möglicherweise ist unter diesem Gesichtspunkt die Anwendung des stabilen Prostazyklinderivats Iloprost vorteilhaft. Unter der dauerhaften Zufuhr von Prostazyklin kommt es offenbar zu einer Tachyphylaxie, was bei der Mehrzahl der Patienten eine Dosissteigerung erforderlich macht. Dies erhöht die ohnehin immensen Therapiekosten. Würde man in Deutschland die in einigen Zentren der USA üblichen Prostazyklindosierungen einsetzen, käme man auf jährliche Behandlungskosten von mehr als 500 000 DM pro Patient.

Aus diesen Gründen wurden in den letzten Jahren alternative Applikationsformen von stabileren Prostazyklinderivaten entwickelt, die inhalativ, subkutan oder oral verabreichbar sind.



Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie. Calciumantagonisten sollten nur bei Patienten eingesetzt werden, bei denen sich im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung eine Senkung von pulmonal vaskulärem Druck und pulmonal vaskulärem Widerstand erzielen lässt. In allen anderen Fällen ist eine Prostazyklinbehandlung indiziert, wobei die Wirksamkeit der einzelnen Prostanoiden noch nicht vergleichend untersucht wurde. Ein nichtinvasiver Behandlungsversuch mit inhalativem Iloprost, subkutanem UT-15 oder oralem Beraprost ist gerechtfertigt. Kommt es hierunter nicht zu einer Stabilisierung beziehungsweise zu einer weiteren klinischen Verschlechterung ist die kontinuierliche intravenöse Prostazyklintherapie indiziert. PAP, Pulmonalarteriendruck; PVR, Pulmonalvaskulärer Widerstand; NYHA, New York Heart Association

Keines der genannten Prostazyklinpräparate ist bislang in Deutschland für die Behandlung der pulmonalen Hypertonie zugelassen, daher können diese Therapieoptionen nur in Form von Studien oder auf Heilversuchsbasis angeboten werden.

Iloprost-Aerosol

Die inhalative Gabe von Iloprost (Ilo-medin) wurde erstmals 1996 von Olschewski und Seeger beschrieben (25). Die Halbwertszeit des Iloprost liegt bei 20 bis 30 Minuten. Inhalativ verabreicht bewirkt es eine weitgehend selektive pulmonale Vasodilatation, die zwischen 15 und 90 Minuten anhält. Mittels der heutzutage üblicherweise verwendeten Verneblersysteme werden pro Tag zwischen 100 µg und 200 µg Iloprost, verteilt auf sechs bis neun Einzeldosen, inhaliert, wobei die Nachtruhe grundsätzlich eingehalten werden soll. Als Nebenwirkungen werden Kopfschmerzen, Kieferschmerzen sowie eine Flush-Symptomatik beschrieben. Im Allgemeinen werden die Inhalationen von den Patienten sehr gut toleriert.

Erste Veröffentlichungen konnten mittlerweile zeigen, dass inhalatives Iloprost ebenso wie intravenöses Prostazyklin neben dem Akuteffekt der Vasodilatation auch positive Wirkungen auf den Langzeitverlauf bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie besitzt (13, 17, 26). Nach einem Jahr Behandlung mit Iloprost-Aerosol zeigte sich eine signifikante Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit sowie der hämodynamischen Parameter der Patienten. Des Weiteren ist inhalatives Iloprost möglicherweise die Applikationsform der Wahl bei sekundärer pulmonaler Hypertonie im Rahmen interstitieller Lungenerkrankungen (24). Durch die präferenzielle pulmonale Vasodilatation in gut belüfteten Lungenarealen kommt es im Gegensatz zu der systemischen intravenösen Applikation zu einer Verbesserung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses (24).

Die inhalative Iloprost-Therapie wird mittlerweile in Deutschland an mehreren Zentren durchgeführt. Die Behandlungskosten liegen gegenwärtig zwischen 100 000 und 150 000 DM pro

Jahr. Iloprost ist für die inhalative Anwendung bei pulmonaler Hypertonie bisher nicht zugelassen. Zulassungsrelevante Studien werden derzeit europaweit durchgeführt.

Subkutan verabreichtes UT-15

UT-15 (Remodulin) ist ein stabiles Prostazyklinderivat, das für die kontinuierliche subkutane Anwendung bei pulmonaler Hypertonie entwickelt wurde, mit dem Ziel, einen permanenten Venenkatheter zu vermeiden (18). Die Zufuhr erfolgt über Minipumpen, wie sie auch für die Insulintherapie eingesetzt werden. Die Wirksamkeit von Uniprost wurde kürzlich in einer randomisierten Phase-3-Studie bestätigt. Hier konnte bei insgesamt 470 Patienten eine signifikante Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und der Hämodynamik im Verumarm der Studie nachgewiesen werden. Die Ergebnisse sind bislang nur in Abstractform publiziert (16). Das Hauptproblem der Therapie mit UT-15 besteht in lokalen Reizerscheinungen, die bei nahezu allen Patienten auftreten. Sie erschweren eine ausreichende Dosierung und machen in einigen Fällen einen Therapieabbruch erforderlich.

Beraprost

Beraprost-Natrium ist das erste oral verfügbare stabile Prostazyklinderivat für die Behandlung der pulmonalen Hypertonie. In Japan und Korea ist Beraprost seit 1992 und 1997 für die Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, in Japan seit 1999 ebenfalls für die Therapie der primären pulmonalen Hypertonie zugelassen. In Europa wird Beraprost derzeit im Rahmen von klinischen Multicenterstudien angewendet, in denen die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Präparates geprüft werden soll. Die Ergebnisse aus Japan sind erfolversprechend, die Verträglichkeit ist nach den bisherigen Erfahrungsberichten gut (23, 32). In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie konnte ein positiver Effekt von Beraprost auf das Überleben von Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie

dokumentiert werden (20). In dieser Studie betrug die Drei-Jahres-Überlebensrate der mit Beraprost behandelten Patienten 76 Prozent im Vergleich zu einer Drei-Jahres-Überlebensrate von 44 Prozent unter konventioneller Behandlung (20). Aufgrund der geringen Nebenwirkungen sowie der vorteilhaften oralen Applikation könnte Beraprost insbesondere für die leichteren Formen der pulmonalen Hypertonie (New York Heart Association-[NYHA]-Stadium II-III) in Zukunft einen hohen Stellenwert erhalten.

Interventionelle und chirurgische Therapieoptionen

In den letzten Jahren hat die Ballonatrioseptostomie eine Renaissance für ausgewählte Patienten mit pulmonaler Hypertonie erfahren (4). Die Rationale der Atrioseptostomie basiert auf experimentellen und klinischen Beobachtungen, die zeigen, dass die Schaffung eines Rechts-Links-Shunts auf Vorhofebene die systemische Zirkulation steigert und es zu einer funktionellen Entlastung des rechten Ventrikels kommt. Verschiedene Arbeitsgruppen haben in den letzten Jahren über positive Langzeitverläufe nach Atrioseptostomie berichtet. Dabei wurde übereinstimmend eine langfristige Verbesserung der rechtsventrikulären Funktion und der systemischen Sauerstoffversorgung dokumentiert (15, 33). Durch Einsatz graduierter Dilatationsballons lässt sich die obligat auftretende Hypoxämie soweit kontrollieren, dass kritische Sättigungsabfälle vermieden werden können (33). Dennoch liegt die Letalität bei diesem Verfahren auch bei geübter Hand bei etwa zehn Prozent. Die Indikation für diesen Eingriff besteht bei Patienten mit einer Sauerstoffsättigung in Ruhe von mehr als 90 Prozent, sowie Zeichen der schweren Rechtsherzinsuffizienz trotz maximaler konservativer Therapie oder Zeichen einer reduzierten linksventrikulären Füllung (klinisch: Synkopen). Als Kontraindikationen, bei deutlich erhöhter Letalität in diesem Patientenkollektiv, gelten ein zentraler Venendruck von mehr als 20 mm Hg, ein pulmonal vaskulärer Widerstand von mehr als 55 Wood-Einheiten

ten/m² sowie eine Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von weniger als 40 Prozent. Bei der Septostomie handelt es sich somit um ein Verfahren, das nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden sollte, da der Erfolg wesentlich von der korrekten Patientenauswahl und der richtigen technischen Durchführung abhängt.

Die Lungentransplantation bleibt als letzte therapeutische Option denjenigen Patienten vorbehalten, bei denen die konservativen Behandlungsmöglichkeiten versagen. Die Transplantationsergebnisse sind aus unbekanntem Grund bei primärer pulmonaler Hypertonie schlechter als bei den meisten anderen Lungenerkrankungen, die im Endstadium mit einer Transplantation behandelt werden (21). Es gibt erste Hinweise dafür, dass die Prostazyklintherapie bei primärer pulmonaler Hypertonie bessere Langzeitergebnisse liefert als die Lungentransplantation (11).

Die Grafik stellt einen Therapiealgorithmus dar, der eine stufenweise Eskalation der Invasivität der Behandlung vorsieht. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertonie sich derzeit im Fluss befindet und dass der Stellenwert einzelner Therapieverfahren noch nicht abschließend definiert ist. Durch die Verfügbarkeit verschiedener Behandlungsmethoden ist die Therapie der pulmonalen Hypertonie in den letzten Jahren sehr komplex geworden, sodass spezialisierte Zentren möglichst frühzeitig in die Behandlung der Patienten einbezogen werden sollten.

■ Zitierweise dieses Beitrags:
Dt Arztebl 2001; 98: A 2104–2108 [Heft 33]

Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis, das über den Sonderdruck beim Verfasser und über das Internet (www.aerzteblatt.de) erhältlich ist.

Anschrift für die Verfasser:
Dr. med. Edda Spiekerkoetter
Medizinische Hochschule Hannover
Abteilung Pneumologie
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
E-Mail: edda.spiekerkoetter@t-online.de

Weitere Informationen im Internet:
www.pulmonale-hypertonie.de
www.who.int.ncd/cvd/pph.html

Referiert

ABO-inkompatible Herztransplantation bei Säuglingen

In Kanada sind an zehn Säuglingen mit Kardiomyopathien oder Herzfehlern erfolgreich ABO-inkompatible Herztransplantationen durchgeführt worden. Unter Berücksichtigung der immunologischen Besonderheit des Neugeborenen – der erst gegen Ende des ersten Lebensjahres reifenden Antikörperproduktion gegen Blutgruppenantigene – transplantierte das Team um Lori J. West den Säuglingen im Alter zwischen zwei Stunden und 14 Monaten ABO-inkompatible Spenderherzen. In der Studiengruppe zeigten nur die ältesten zwei Kinder vor der Transplantation minimale Isohämagglutinititer, trotzdem wurde bei allen Transplantationen während des kardiopulmonalen Bypasses ein Plasmaaustausch durchgeführt. Alle Kinder erhielten nach der Transplantation eine immunsuppressive Standardbehandlung mit Ciclosporin, Azathioprin und Prednison oder Tacrolimus, Mycophenolatmofetil und Prednison. Eventuelle Abstoßungsreaktionen wurden anhand von endomyokardialen Biopsien überprüft.

Einem Säugling wurde nach Implantation eines während des Transports geschädigten Spenderorgans ein kompatibles Herz retransplantiert. Zwei Säug-

linge starben zwischen dem 24. und 29. postoperativen Tag, beide Fälle scheinen aber nicht mit der ABO-Inkompatibilität in Verbindung zu stehen. Die anderen acht Säuglinge überlebten den Nachbeobachtungszeitraum von bis heute 4,6 Jahren. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von zehn ABO-kompatibeltransplantierten Kindern kam es seltener zu milden zellulären Abstoßungsreaktionen – eventuell Folge der massiveren Immunsuppression, wie die Autoren vermuten. Ob die verzögerte oder ganz fehlende Antikörperproduktion bei den immunsupprimierten Kindern auch Beweis für eine partielle B-Zell-Toleranz ist, die durch die Exposition von Donor-Antigenen in der immunologischen Reifungsphase erworben wurde, wird noch zu beweisen sein. Durch diesen Vorstoß in der Transplantationsmedizin gelang es den Autoren, die Mortalitätsrate unter den schwerkranken Säuglingen auf der Warteliste von 58 Prozent auf 7 Prozent zu senken.

goa

West LJ et al.: ABO-incompatible heart transplantation in infants. *N Engl J Med* 2001; 344: 793–800.

Lori J West, Division of Cardiology, Department of Pediatrics, Hospital for Sick Children, 555 University Ave., Toronto, Kanada.

Referiert

Lipidsenkung bei akutem Koronarsyndrom vorteilhaft

Die Lipidsenkung führt erwiesenermaßen zu einer Abnahme der Langzeitmortalität bei Patienten mit stabiler KHK. Ob dies auch für die Akutphase bei Patienten unmittelbar nach einem koronaren Ereignis zutrifft, war bislang nicht untersucht worden.

Anhand der Daten aus der GUSTO-II-b-Studie und der PURSUIT-Studie konnte nun gezeigt werden, dass die Lipidsenkung auch in der Akutphase einen signifikanten positiven Effekt auf die Mortalität bei KHK aufweist. So war die 30-Tage-Mortalität nach einem akuten Koronarsyndrom bei Patienten, die mit einem Lipidsenker behandelt worden waren, mit 0,5 Prozent um die Hälfte

tiefer. Als mögliche Erklärung für den positiven Effekt der Lipidsenkung werden direkte Wirkungen der Medikamente (meist Statine) auf die Endothelfunktion, die Thrombozytenaggregation und Entzündungsprozesse angesehen.

Aufgrund dieser Daten empfehlen die Autoren, nach einem koronaren Ereignis Lipidsenker bereits früh in die Therapie aufzunehmen.

acc

Aronow HD et al.: Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet* 2001; 357: 1063–1068.

Dr. S. Lauer, Cleveland Clinic Foundation, Dep. of Cardiology, Desk F25, 9500 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44195, USA.