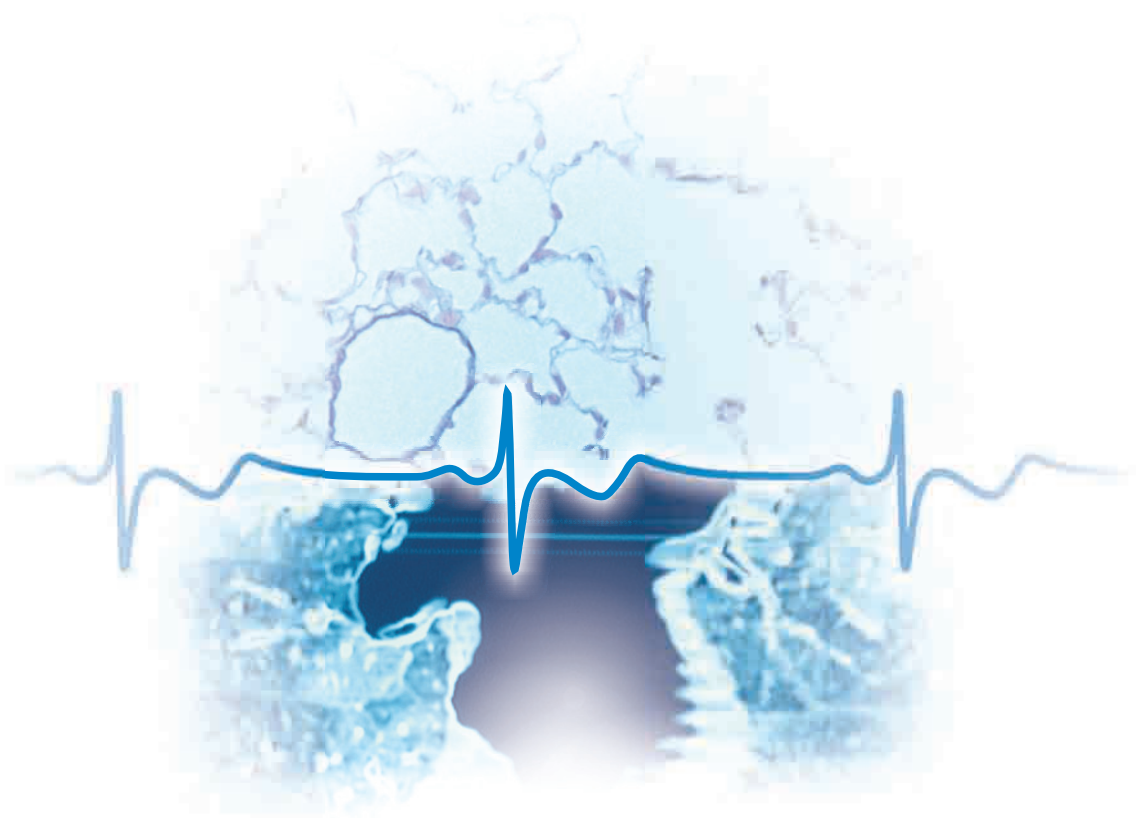


Pulmonale Hypertonie: Neue Therapie mit Phosphodiesterase-5-Inhibitoren

Prof. Dr. Hossein-Ardeschir Ghofrani
Prof. Dr. Dr. Friedrich Grimminger



Pulmonale Hypertonie: Neue Therapie mit Phosphodiesterase-5- Inhibitoren



UNI-MED Verlag AG
Bremen - London - Boston

Prof. Dr. Hossein-Ardeschir Ghofrani
Prof. Dr. Dr. Friedrich Grimminger
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum Gießen
Klinikstr. 36
35392 Gießen

Grimminger, Friedrich:

Pulmonale Hypertonie: Neue Therapie mit Phosphodiesterase-5-Inhibitoren/Friedrich Grimminger und Hossein-Ardeschir Ghofrani.-

1. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2007, ISBN 978-3-8374-4376-9

© 2007 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,
International Medical Publishers (London, Boston)
Internet: www.uni-med.de, e-mail: info@uni-med.de

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, dass die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handele.

UNI-MED. Die beste Medizin.

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen “state of the art” dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

Wir danken folgenden Mitgliedern unseres Ärztlichen Beirats für die engagierte Mitarbeit an diesem Buch: Dr. Markus Böttinger, Dr. Norbert Clemens, Dr. Felix Ehrig und Dr. Hans Jürgen Heppner.

Vorwort und Danksagung

In kaum einem Gebiet der Medizin ist auf grundlagenwissenschaftlicher Ebene sowie im Hinblick auf neue therapeutische Optionen in den letzten Jahren mehr Fortschritt erzielt worden als im Bereich pulmonalvaskulärer Erkrankungen. Dabei stellt der Lungenhochdruck eine Modellerkrankung dar, welche exemplarisch für weitere chronische Gefäßerkrankungen steht, die von einer selektiven und bedarfsangepassten vasotropen Therapie profitieren könnten. Mit der Verfügbarkeit neuer Medikamente und der Verbesserung der Diagnostik ist die Lungenstrombahn nun vermehrt in das Zentrum des Interesses von Kardiologen und Pneumologen aber auch Rheumatologen gerückt. Während noch vor wenigen Jahren die pulmonale Hypertonie als seltene Entität angesehen wurde, ist der Kreis der Erkrankungen, die mit pulmonalvaskulärer Beteiligung einhergehen, um so häufige Diagnosen wie obstruktive und restriktive Lungenerkrankungen, linkskardiale und systemisch inflammatorische Erkrankungen und die chronische Thromboembolie erweitert worden.

Die Erkenntnis, dass der Stickstoffmonoxid-assoziierte Signalweg in der pulmonalen Zirkulation von zentraler Bedeutung ist, hat in den letzten wenigen Jahren zu der rasanten Entwicklung des Phosphodiesterase-5-Hemmstoffes Sildenafil, zu einer potenten und sicheren Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie geführt. Diese Entwicklung steht exemplarisch für weitere translationale Forschungsprojekte, die am Lungenforschungszentrum in Gießen (UGLC) in den letzten Jahren realisiert wurden. In diesem Zusammenhang möchten wir allen ärztlichen, grundlagenwissenschaftlichen sowie pflegerischen Kollegen und Mitarbeitern unserer Gruppe für ihren unermüdlichen Einsatz danken.

Ganz herzlich möchten wir auch dem Pulmonale Hypertonie e.V. danken, der als Selbsthilfverein die unumstritten wichtigste Anlaufstelle für Rat suchende Patienten, Angehörige aber auch interessierte Ärzte ist, und sich mit beispiellosem Einsatz darum verdient macht, das Wissen um die Erkrankung in der allgemeinen Wahrnehmung zu steigern.

Nicht zuletzt gilt unser Dank unseren Patienten, die sich seit vielen Jahren vertrauensvoll in unsere Betreuung begeben haben und durch ihre beispiellose Bereitschaft an klinischen Studien teilzunehmen dem Fortschritt in der Behandlung des Lungenhochdrucks Vorschub geleistet haben.

Gießen, im April 2007

Hossein-Ardeschir Ghofrani

Friedrich Grimminger

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	8
2.	Pathophysiologie der chronischen pulmonalen Hypertonie und des Cor pulmonale	10
2.1.	Pulmonales Strombett: Ein Niederdrucksystem	10
2.2.	Auslöser der pulmonalen Hypertonie	10
2.3.	Zelluläre Targets der pulmonalen Hypertonie	11
2.4.	Molekulare Targets der pulmonalen Hypertonie	11
2.4.1.	Prostaglandin-Signalweg	11
2.4.2.	Tyrosinkinase-Signalweg	12
2.5.	Der rechte Ventrikel bei pulmonaler Hypertonie	13
2.6.	Systemische Folgen der pulmonalen Hypertonie	14
3.	Angriffspunkt und Wirkmechanismus der Phosphodiesterasen	18
3.1.	NO und NO-Synthasen: Wichtige Stellgrößen in der Regulation der Makro- und Mikrozirkulation	18
3.2.	Rolle der Guanylatzyklen in der Vermittlung der NO-Wirkung	19
3.3.	Phosphodiesterasen: Einteilung, Gewebsverteilung, Interaktionen	19
4.	Klinik, Diagnostik und Klassifikation	24
4.1.	Anamnese und klinische Symptome	24
4.2.	Differentialdiagnostisches Vorgehen, Basisuntersuchungen	24
4.3.	Bildgebende Verfahren	26
4.4.	Echokardiographie	27
4.5.	Rechtsherzkatheter mit pharmakologischer Vasoreagibilitäts-Testung	28
4.6.	Dynamische Untersuchungen der kardio-pulmonalen Interaktion	28
4.7.	Schweregrade der pulmonalen Hypertonie	31
4.8.	Diagnostische Klassifikation	31
5.	Konventionelle Therapien der pulmonalen Hypertonie	34
5.1.	Therapie einer vorhandenen Grunderkrankung	34
5.2.	Stellenwert der Antikoagulation/Digitalisierung	34
5.3.	Sauerstofflangzeittherapie	34
5.4.	Diuretika	34
5.5.	Stellenwert von Calciumantagonisten	35
5.6.	Prostanoide: intravenös, inhalativ, subkutan, oral	35
5.7.	Endothelin-Rezeptorantagonisten	36
5.8.	Chirurgische Therapie	37

6.	Rationale für Phosphodiesterase-Inhibitoren zur Therapie der pulmonalen Hypertonie	40
6.1.	Rolle von Phosphodiesterasen in der pulmonalen Zirkulation	40
6.2.	Phosphodiesterase: Pharmakologischer Angriffspunkt bei pulmonaler Hypertonie.....	40
6.3.	PDE-Inhibitoren in experimentellen Modellen der pulmonalen Hypertonie	41
6.3.1.	Organ- und Tiermodelle der pulmonalen Hypertonie	41
6.3.2.	Experimenteller Einsatz von PDE-Inhibitoren	41
7.	Stellenwert von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren in der Therapie der pulmonalen Hypertonie	44
7.1.	Pulmonalarterielle Hypertonie.....	44
7.2.	Einsatz in der Pädiatrie	48
7.3.	Pulmonalvenöse Hypertonie	48
7.4.	Einsatz in der Höhenmedizin	49
7.5.	Chronische Lungenerkrankungen: COPD- und Fibrose-assoziierte pulmonale Hypertonie ..	51
7.6.	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie.....	51
8.	Kombinationstherapien: Zukunft der Behandlung der pulmonalen Hypertonie?	54
8.1.	Rationale für Kombinationstherapien, Zielsetzung	54
8.2.	Kombination von Prostanoiden mit Phosphodiesterase-Inhibitoren	54
8.3.	Kombination von Endothelin-Rezeptorantagonisten mit Phosphodiesterase-Inhibitoren...	57
8.4.	Dreifach- oder Vierfachtherapien?	57
8.5.	Ausblick	58
9.	Literatur	60
10.	Abkürzungen	66
	Index	68

Einleitung