

# Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) bei Patienten mit HIV und AIDS

Thomas Konorza, Till Neumann

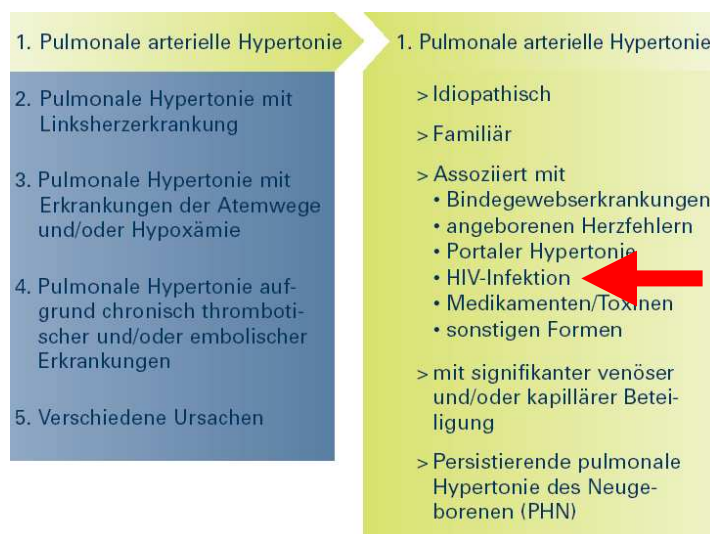
Klinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Essen, Westdeutsches Herzzentrum Essen,  
Hufelandstr. 5, 45122 Essen

## I. Einleitung

Die HIV-Infektion ist assoziiert mit einer erhöhten Häufigkeit für das Auftreten einer pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH). Angenommen wird eine Prävalenz von 0,5% in dem Patientenkollektiv HIV-positiver Personen. Die Inzidenz der HIV-assoziierten PAH wird mit 0,1% angegeben (Opravil M et al. 1997). Mit den zunehmend verbesserten Möglichkeiten zur Therapie der HIV-Infektion und der damit gesenkten Letalität und Morbidität aufgrund opportunistischer Erreger, kommen anderen, insbesondere kardiovaskulären Krankheitsbildern eine zunehmende Bedeutung zu. Bisherige Studien konnten nachweisen, dass die PAH einen unabhängigen Prädiktor für eine erhöhte Mortalität in dieser Patientengruppe darstellt.

## II. Klassifikation

Hinsichtlich der pulmonalen Hypertonie wird zwischen venösen und arteriellen Formen unterschieden. Die Infektion mit dem HI-Virus hat als assoziierte Form Berücksichtigung in der aktuell etablierten Klassifikation der PAH (Venedig – Clinical Classification of Pulmonary Hypertension) gefunden. Somit



stellt die HIV-Infektion einen anerkannten Prädiktor für das Auftreten einer pulmonal arteriellen Hypertonie dar. Tabelle: Venedig Klassifikation 2003

### III. Pathogenese

Die Pathogenese der pulmonalen arteriellen Hypertonie bei HIV-positiven Patienten ist weitgehende unbekannt. Eine indirekte Interaktion des HI-Virus zu second messengern sowie zu Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Endothelin-1 wird angenommen, da bisher das Virus nicht in den endothelialen Zellen der Pulmonalgefäße nachgewiesen werden konnte (Humbert M et al. 1998; Ehrenreich H et al. 1993; Mette SA et al. 1992; Tudor RM et al. 1994; Voelkel NF et al. 1998). Die Hypothese eines indirekten Mechanismus wird unterstützt durch die Anreicherung perivaskulärer Entzündungszellen bei Personen mit PAH und HIV-Infektion. Darüber hinaus wird eine genetische Prädisposition vermutet. Bisher konnte keine Korrelation zum Übertragungsweg der HIV-Infektion nachgewiesen werden. Bei vorliegender Begleitinfektion mit Hepatitis B und/oder Hepatitis C muss die Entwicklung einer portopulmonalen Hypertonie auf dem Boden einer Leberzirrhose als ursächlicher Pathomechanismus mit berücksichtigt werden.

### IV. Diagnostik

Das Leitsymptom der PAH ist die Dyspnoe sowie die reduzierte körperliche Belastbarkeit, Synkopen und Brustschmerz. Eine PAH sollte insbesondere bei HIV-positiven Personen in Erwägung gezogen werden, bei denen eine entsprechenden Symptomatik nicht auf eine andere kardiale oder pulmonale Ursache zurückgeführt werden kann.

Weitere Hinweise für das Vorliegen einer PAH können sich sowohl aus der klinischen Untersuchung – u.a. periphere Ödeme, Aszites, Stauung der Jugularvene, Lebervergrößerung – sowie aus einer Rechtsherzbelastung im Elektrokardiogramm ergeben. Als nicht invasive Screeningmethode sowie zum Ausschluss einer höhergradigen PAH eignet sich die transthorakale Echokardiographie im Rahmen einer kardiologischen Abklärung. Die weitere Diagnostik und Behandlung sollte spezialisierten Zentren vorbehalten sein.

Verdacht der PAH	=>	Symptome & <del>k</del> körperliche Untersuchung
Nachweis der PAH	=>	EKG, Röntgen-Thorax, Echokardiographie
Klassifikation der PAH	=>	Lungenfunktion, Ventilations/Perfusions Szintigraphie, Computertomographie, Pulmonale Angiographie, Bluttests, Abdomensonographie
Beurteilung der körperlichen Belastbarkeit	=>	6 – Minuten Gehstest, Maximale O <sub>2</sub> -Aufnahme
Beurteilung der Hämodynamik	=>	Rechtsherzkatheter inkl. Vasoreagibilitätstestung

## Abbildung 2: Diagnostik der pulmonalen arteriellen Hypertonie

### **V. Behandlung**

Die allgemeinen Behandlungsstrategien beinhalten die körperliche Schonung des Patienten. Zusätzlich sollten extreme Temperaturen sowie der Aufenthalt in Höhen über 1500 Metern vermieden werden. Personen mit PAH weisen darüber hinaus eine erhöhte Rate von pulmonalen Infektionen auf. Daher sollten Grippeimpfungen sowie Impfungen gegen Pneumokokken beachtet werden. Eine Schwangerschaft bei Personen mit PAH geht mit einer erhöhten Mortalität einher (Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy 2003).

### **Die spezifischen Behandlungsstrategien**

Die spezifische medikamentöse Therapie der PAH beinhaltet neben der Basismedikation von oralen Antikoagulantien, Diuretika und nasale O<sub>2</sub>-Gabe auch die Verwendung von Vasodilantien. Personen, bei denen eine Vasoreagibilität des pulmonalen Gefäßsystems vorliegt, können erfolgreich mit Calciumantagonisten – z.B. Diltiazem – behandelt werden. Die überwiegende Anzahl an Patienten mit PAH bedürfen jedoch aufgrund eines nicht reagiblen Gefäßsystems im Pulmonalkreislauf alternativer Substanzen. Hierzu zählen neben den intravenösen und inhalativen Prostanoiden (u.a. Epoprostenol, Iloprost, Beraprost, Treprostenil) und Endothelin-Rezeptorantagonisten (u.a. Bosentan, Sildenafil, Ambrisentan) auch Phosphodiesterase Hemmer (u.a. Sildenafil, Tadalafil, Verdanafil).

Für Personen mit HIV-Infektion und AIDS liegen ausschließlich gesicherte Daten für die Behandlung mit Endothelinrezeptorantagonisten vor (Breathe – 4 Trial, Sitbon O et al. 2004).

Für die übrigen Substanzgruppen, z.B. inhalative Prostanoiden, Phosphodiesterasehemmer, Calciumantagonisten oder Kombinationen, liegen bisher keine belastbaren Daten vor.

Besonderheiten bestehen hinsichtlich der medikamentösen Therapie von HIV-positiven Personen bezüglich gemeinsamer Stoffwechselwege. Zu beachten sind insbesondere Interaktionen mit Kumarinen und Endothelin-Rezeptorantagonisten.

Neben den spezifischen Behandlungsansätzen für die pulmonale arterielle Hypertonie wird bei Patienten mit HIV-Infektion auch eine effektive antiretrovirale Medikation zur Behandlung der PAH diskutiert. Insbesondere die Schweizer Studiengruppe beschreibt eine Verbesserung der PAH unter antiretroviraler Medikation (Opravil M et al. 1997; Speich, R et al. 2001). Positive Effekte hinsichtlich einer Senkung der Letalität scheinen auch die zusätzliche intravenöse Therapie mit Epoprostenol zu besitzen (Nunes H et al. 2003). Die Studie von Aguilar und Farber beschreibt eine Verbesserung der Belastbarkeit und

Hämodynamik von intravenösem Epoprostenol für einen Zeitraum bis 47 Monate (Aguilar et al. 2000).

## VI. Referenzen

- Aguilar RV, Farber HW. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(5):1846-50.
- Ehrenreich H, Rieckmann P, Sinowatz F, Weih KA, Arthur LO, Goebel FD, Burd PR, Coligan JE, Clouse KA. Potent stimulation of monocytic endothelin-1 production by HIV-1 glycoprotein 120. *J Immunol.* 1993;150(10):4601-9.
- Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2003;24(8):761-81.
- Humbert M, Monti G, Fartoukh M, Magnan A, Brenot F, Rain B, Capron F, Galanaud P, Duroux P, Simonneau G, Emilie D. Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *Eur Respir J.* 1998;11(3):554-9.
- Mette SA, Palevsky HI, Pietra GG, Williams TM, Bruder E, Prestipino AJ, Patrick AM, Wirth JA. Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency virus infection. A possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy. *Am Rev Respir Dis.* 1992 May;145(5):1196-200.
- Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, Le Gall C, Parent F, Garcia G, Hervé P, Barst RJ, Simonneau G. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(10):1433-9.
- Opravil M, Pechère M, Speich R, Joller-Jemelka HI, Jenni R, Russi EW, Hirschel B, Lüthy R. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(3):990-5.
- Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA, Fourme T, Humbert M, Delfraissy JF, Simonneau G. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(11):1212-7.

- Speich R, Jenni R, Opravil M, Jaccard R. Regression of HIV-associated pulmonary arterial hypertension and long-term survival during antiretroviral therapy. *Swiss Med Wkly.* 2001;131(45-46):663-5.
- Tudor RM, Groves B, Badesch DB, Voelkel NF. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol.* 1994;144(2):275-85.
- Voelkel NF, Cool C, Lee SD, Wright L, Geraci MW, Tudor RM. Primary pulmonary hypertension between inflammation and cancer. *Chest.* 199