

# PAH: frühe Diagnose und intensive Therapie gefordert

Patienten sollen in WHO-Funktionsklasse II gehalten werden

*Die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) ist eine Erkrankung mit ungünstiger Prognose. Inzwischen konnte aber die Diagnostik verfeinert werden, und die Behandlung ist anspruchsvoller geworden. Durch frühzeitige Diagnose und intensivierte Therapie wird heute das Ziel verfolgt, die Patienten so lange wie möglich im Stadium der WHO-Funktionsklasse II zu halten, meinten übereinstimmend die Referenten an einem Satellitensymposium der Firma Actelion. Erst wenige Lichtblicke gibt es hingegen bei der Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose.*

Die PAH ist eine Erkrankung, die ohne Therapie rasch progredient verläuft und über eine Herzinsuffizienz innerhalb weniger Jahre zum Tode führt. Professor Richard Channick, University of California San Diego, sprach angesichts solch düsterer Prognose von einer «böartigen» Erkrankung. Glücklicherweise ist die idiopathische Form der PAH eine Rarität – nur 15 von 1 Million Menschen erkranken daran. Allerdings tritt die PAH auch im Zusammenhang mit einer Reihe von systemischen Erkrankungen auf (Tabelle 1). So erkranken beispielsweise bis zu 15 Prozent der Patienten mit systemischer Sklerose an einer PAH.

Rasche Ermüdbarkeit bei eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit, Anstrengungsdyspnoe und Synkopen sind die wichtigsten Symptome, die differenzialdiagnostisch immer auch an eine PAH denken lassen sollten. «Wir sollten diese Symptome ernst nehmen», mahnte Channick. Denn «es gibt für die Patienten zwar keine Aussicht auf Heilung, aber wir haben Therapien», sagte Channick. Wird die Erkrankung früh diagnostiziert und behandelt, verbessert sich die Prognose deutlich.

Tabelle 1:  
**Klassifikation der PAH**

- idiopathisch
- vererbt (z.B. BMPR2, ALK1)
- medikamenten- oder toxinindiziert (z.B. ältere Appetitzügler, Kokain)
- im Zusammenhang mit anderen Krankheiten, z.B.:
  - Kollagenosen
  - HIV-Infektion
  - Angeborene Herzfehler
  - Portale Hypertonie
  - Sichelzellanämie
  - Schistosomiasis
  - COPD

## Einteilung nach Schweregrad steht am Anfang

Die pulmonale arterielle Hypertonie wird letztlich anhand der Rechtskatheteruntersuchung gesichert. Vor Einleitung der Therapie ist aber vor allem die Evaluation des Schweregrades angezeigt, die anhand der WHO-Klassifizierung erfolgt, die sich an derjenigen der New York Heart Association (NYHA) ausrichtet:

- **Klasse I:** Patienten ohne Symptome. In diesem Stadium kann die Krankheit also nur zufällig entdeckt werden.
- **Klasse II:** Die Patienten weisen leichte Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit bei Alltagsbelastung auf. Die kardiale Reserve ist noch nicht angegriffen.
- **Klasse III:** Die Patienten leiden unter deutlichen Einschränkungen der körperlichen Aktivität und sind bereits bei geringer Belastung symptomatisch. In Ruhe bestehen noch keine Beschwerden.
- **Klasse IV:** Die Patienten können keine körperliche Aktivität ohne Symptome ausführen. Dyspnoe und Müdigkeit treten schon in Ruhe auf.

## Frühzeitige Behandlung zahlt sich aus

Professor Gérald Simonneau aus dem französischen Clamart unterstrich, dass die Zuordnung zur WHO-Funktionsklasse II nicht gleichzusetzen sei mit dem Frühstadium der Krankheit. «Schon zu diesem Zeitpunkt ist der pulmonale Druck hoch, nur ist der kardiale Output noch weitgehend erhalten», sagte er. Auch Simonneau unterstrich die Notwendigkeit einer frühzeitigen Therapie. Zum Beweis führte er die EARLY-Studie an. An dieser randomisierten und plazebokontrollierten Untersuchung nahmen 185 Patienten teil, allesamt im Stadium der NYHA-Funktionsklasse II. Die Daten zeigen, dass sich nach sechsmonatiger Behandlung mit dem Endothelin-Rezeptoranta-

gonisten Bosentan (Tracleer®) die Zeit bis zur Verschlechterung des klinischen Zustands deutlich verzögerte. Gleichzeitig verringerte sich die Zahl der Patienten, bei denen ein Fortschreiten der Erkrankung in die Funktionsklasse III/IV festgestellt wurde (3 vs. 14%). Zudem konnte eine signifikante Verbesserung des pulmonalen Widerstands festgestellt werden.

Aufgrund dieser Erfahrungen erscheint es sinnvoll, Hochrisikopatienten gezielt auf eine PAH zu screenen. Ein solches Programm läuft in Frankreich unter dem Namen ItenerAIRS-Sclerodermie Screening Programme. Es hat sich laut Simonneau bereits erwiesen, dass es durch gezieltes Screening gelingt, die Patienten in einem früheren Stadium ausfindig zu machen, also in noch deutlich günstigerer hämodynamischer Verfassung. Allerdings, gab er zu bedenken, sei das Screening teuer und kostspielig, die Kosteneffizienz müsse noch evaluiert werden.

**Zielorientierte Therapie gefordert**

Laut Professor Marius Hoeper, Medizinische Hochschule Hannover (MHH), basiert die medikamentöse Therapie der PAH auf drei Substanzklassen:

- Die Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA), zu denen Ambrisentan, Bosentan und Sitaxentan gehören.
- Phosphodiesterase-5-Hemmer (PDE-5), in erster Linie Sildenafil, alternativ auch Tadalafil.
- Prostanonoide, vor allem Epoprostenol i.v., ausserdem Iloprost i.v. oder inhaliert sowie Treprostinil s.c., i.v. oder inhaliert.

Nach den neuen ERS/ESC-Richtlinien kommen zunächst Bosentan oder Sildenafil in Monotherapie zum Einsatz. Allerdings ist man inzwischen an den spezialisierten Zentren dazu übergegangen, bei unzureichendem klinischem Ansprechen schnell auf eine Kombinationstherapie dieser beiden Substanzen umzustellen. Entscheidend ist, so Hoeper, eine zielorientierte Therapie. Hierbei weichen die Vorgaben je nach Zentrum ein wenig ab.

In Hannover beispielsweise werden folgende Ziele angestrebt:

- stabiler klinischer Verlauf
- 6-MWD > 400 m
- normaler Druck im rechten Vorhof
- normaler Herzindex

Das derzeit praktizierte Vorgehen – frühe Intervention, regelmässiges Monitoring, Eskalation der Behandlung (*Abbildung*) – macht deutlich, dass die Therapie ambitöser geworden ist. Während früher erst bei Verschlechterung des Zustands eine Kombination gewählt wurde, ist das heute schon die Praxis, sobald sich ein Patient der Funktionsklasse III/IV nicht verbessert oder sich ein Patient der Funktionsklasse II verschlechtert.

Hoeper machte darauf aufmerksam, dass eine Verbesserung der Gehstrecke für sich genommen wenig aussagekräftig ist. Prognostisch entscheidend sei, dass die Mindestzielmarke von 380 Metern Gehstrecke im 6-MWD-Test

erreicht werde. Dies habe die Auswertung mehrerer Studien ergeben. Grundsätzlich sollten die Patienten laut Hoeper alle 3 bis 6 Monate zur Kontrolle einbestellt werden, unter Umständen auch noch engmaschiger. Eine sehr einfache, aber hilfreiche Untersuchung ist der peripher gemessene systolische Blutdruck. Liegt er über 120 mmHg, ist dies ein Hinweis, dass die Therapie anschlägt.

Als wichtige Indikatoren bei der klinischen Evaluation wird in den Zentren heute eine Reihe weiterer Untersuchungen eingesetzt, die Hoeper als sehr nützlich be-

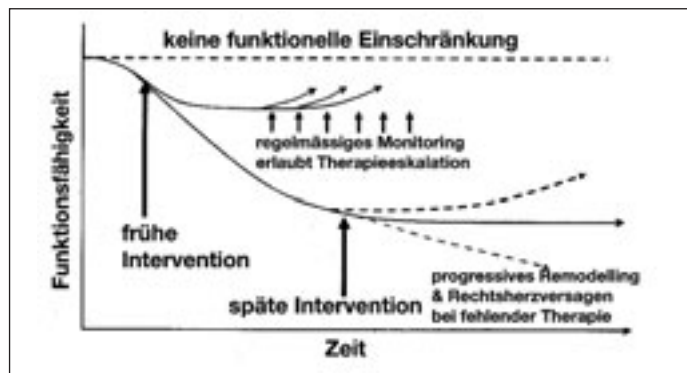


Abbildung: Das effektive PAH-Management beruht auf einer (dreifachen) Kombinationsstrategie: frühe Intervention – regelmässiges Monitoring – Eskalation der Behandlung

Tabelle 2: **Parameter für die Prognose**

Bessere Prognose	Indikatoren	Schlechtere Prognose
nein	Klinische Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz	ja
langsam	Fortschreiten der Symptomatik	rasch
nein	Synkope	ja
I, II	WHO-Funktionsklasse	IV
> 500 m Max. O <sub>2</sub> -Verbrauch > 15 ml/min/kg	6-min-Gehtest Kardiopulmonaler Belastungstest	< 300 m Max. O <sub>2</sub> -Verbrauch < 12 ml/min/kg
(fast) normal	Plasmaspiegel BNP/NT-proBNP	Stark erhöht/ ansteigend
Kein Perikarderguss TAPSE > 2 cm	Echokardiografie	Perikarderguss TAPSE < 1,5 cm
RAP < 8 mmHg Herzindex > 2,5 l/min/m <sup>2</sup>	Hämodynamik	RAP > 15 mmHg Herzindex < 2,0 l/min/m <sup>2</sup>

TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion  
RAP: Druck im rechten Vorhof (right arterial pressure)  
BNP: B-type natriuretic peptide (Marker für Herzinsuffizienz)

zeichnete. Hierzu gehört beispielsweise NT-proBNP als Biomarker für die rechtsventrikuläre Funktion, aber auch echokardiografische und hämodynamische Untersuchungen (Tabelle 2).

### **Steigende Evidenz für Kombinationstherapien**

Professor Luke Howard, Hamersmith Hospital & Imperial College London, bestätigte die «steigende Evidenz» für die Strategie einer frühzeitigen Kombinationstherapie. Bisher stützen sich die Erfahrungen allerdings noch auf relativ wenige Studien mit zumeist geringer Patientenzahl. In einer kleinen Subgruppe der EARLY-Studie verbesserte sich der pulmonale Widerstand signifikant, wenn zu Bosentan Sildenafil hinzugegeben wurde. In der STEP-Studie konnten bei 65 Patienten der Funktionsklasse III durch Hinzufügen von inhalativem Iloprost zur bestehenden Behandlung mit Bosentan die hämodynamischen Parameter verbessert und die Frist bis zur klinischen Verschlechterung verlängert werden. In der deutschen Multizenterstudie COMBI, die die gleiche Kombinationstherapie bei nur 40 Patienten untersuchte, liessen sich jedoch keine klinischen Verbesserungen erzielen. Genauere Erkenntnisse, so Howard, dürften Studien des COMPASS-Programms bringen, in denen hämodynamische Effekte, die Erreichung der vorgegebenen Therapieziele sowie Morbidität und Mortalität unter einer Bosentan-Sildenafil-Kombination untersucht werden. Die Ergebnisse der COMPASS-Studien werden für 2010 respektive 2011 erwartet.

### **Idiopathische Lungenfibrose: Warten auf den Durchbruch**

Die idiopathische Lungenfibrose ist ebenfalls eine schwere Lungenkrankheit mit einer düsteren Prognose. Die Prävalenz beträgt in den USA 13 bis 20 pro 100 000 Einwohner. Diese Häufigkeit dürfte in der ganzen Welt ähnlich ausfallen, meinte Professor Talmadge E. King, University of California in San Francisco. Der Pneumologe, weltweit einer der führenden Experten auf diesem Gebiet, skizzierte das Krankheitsbild wie folgt: Die idiopathische Lungenfibrose beginnt zumeist zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr, überwiegend sind Männer betroffen, in der Regel Raucher oder Ex-Raucher. Kennzeichnend ist eine zunehmende Belastungsdyspnoe, typisch ist daneben ein paroxysmaler, zumeist unproduktiver Husten. Ohne therapeutische Intervention verlieren die Patienten jährlich ungefähr 200 ml ihrer Vitalkapazität. Vom Zeitpunkt der Diagnose an leben die meisten Betroffenen nur noch 2 bis 3 Jahre. Die Diagnose gelingt laut King in vie-

len Fällen mithilfe der hoch auflösenden Computertomografie (HRCT), in der typischerweise ein charakteristisches Honigwabennmuster erkennbar ist. Manchmal sind die HRCT-Befunde allerdings nicht eindeutig; in diesen Fällen muss eine Biopsie von Lungengewebe zur Klärung herangezogen werden.

Die Therapie der idiopathischen Lungenfibrose gestaltet sich schwierig, die Erfolgsaussichten sind überschaubar. «Wir warten noch immer auf den Durchbruch», sagte King. Nur wenige nationale Fachgesellschaften geben momentan eine Therapieempfehlung (nach der wenig überzeugenden Evidenzklasse C) für die Gabe von Prednison, Azathioprin und N-Acetylcystein. Mit diesen Medikamenten könne, so King, einer Studie zufolge der Verlust an Vitalkapazität bei einem Teil der Patienten verlangsamt werden. Dass sich auch die Überlebensprognose verbessert, konnte bislang nicht unter Beweis gestellt werden. In der letzten Dekade sind eine Reihe von spezifischen antiinflammatorischen und antifibrotischen Substanzen getestet worden, durchwegs mit ernüchternden Ergebnissen. In jüngster Zeit sorgte Pirfenidon für einen Lichtblick. In den Studien CAPACITY 1 und 2 ergaben sich insgesamt Anhaltspunkte für eine klinische Verbesserung unter diesem Medikament. Allerdings waren die Ergebnisse der beiden Studien teilweise widersprüchlich.

Nachdem Endothelin-1 mutmasslich eine Rolle in der Pathogenese spielt, wurden inzwischen Studien mit dem Endothelin-Rezeptorantagonisten Bosentan durchgeführt. King zitierte die randomisierte und plazebokontrollierte BUILD-1-Studie. Dabei gelang es zwar nicht, die Gehstrecke (im 6-MWD) der Patienten zu verlängern; es zeigte sich allenfalls ein Trend hin zu einer verlangsamteten Progression und einer längeren Überlebenszeit. Eine Post-hoc-Analyse ergab jedoch, dass Bosentan bei Patienten mit einer durch Biopsie gewonnenen Diagnose deutliche positive Effekte aufwies: Das relative Risiko für Krankheitsprogression und Tod verringerte sich gegenüber Plazebo um 68 Prozent. In der BUILD-3, einer Phase-III-Studie, wird derzeit die Wirksamkeit bei 600 biopsisch diagnostizierten Patienten studiert. Mit Ergebnissen ist im nächsten Jahr zu rechnen.

**Interessenlage:** Der Bericht entstand mit finanzieller Unterstützung von Actelion Pharma Schweiz AG.

#### **Satellitensymposium**

**Pulmonary arterial hypertension:** All treated patients should be in NYHA functional class II. Idiopathic pulmonary fibrosis: new updates, 13. September 2009, Veranstalter: Actelion