

# Pulmonale arterielle Hypertonie

Die neuesten ESC-Guidelines verlangen frühe Diagnose und Therapie

Heute kann sich die Therapie der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) auf pathogenetisch basierte, etablierte Therapien stützen. Verbesserungen bei der Diagnostik sowie Screeningprogramme in Hochrisikogruppen ermöglichen ein früheres Feststellen der Krankheit. Der grundsätzlich progressive Charakter des gefährlichen Leidens hat sich nicht geändert, aber die Behandlungsziele sind heute ehrgeiziger. PAH-Patienten sollen schon im Stadium der WHO-II-Funktionsklasse eine spezifische Therapie erhalten, und Ziel ist es, die Patienten – gegebenenfalls durch Kombinationsbehandlungen – im guten funktionellen Zustand der WHO-Klasse II zu bewahren, wie die Referenten an einem von Actelion organisierten Satellitensymposium übereinstimmend festhielten.

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) hat zusammen mit der Europäischen Gesellschaft für Atemwegserkrankungen (European Respiratory Society, ERS) Guidelines zur pulmonalen Hypertonie herausgegeben, von denen auf den ESC-Kongress hin ein «Update 2009» erschienen ist. Die Guidelines machen auf die verschiedenen Erscheinungsformen und Ursachen der PAH aufmerksam (Kasten 1) und legen besonderes Gewicht auf den diagnostischen Verdacht, der bei ungeklärter Ermüdbarkeit, Anstrengungsdyspnoe oder Synkopen immer auch die Frage nach einer PAH stellen lassen muss (Kasten 2). Zur Erhärtung des Verdachts oder zur weiterführenden Diagnostik werden dann EKG, Thoraxröntgen, transthorakale Echokardiografie, Lungenfunktionstests, allenfalls hochauflösendes Computertomogramm, Ventilations/Perfusionsscan und Rechtsherzkatheter beigezogen. Dabei geht es auch um den Ausschluss sekundärer Formen (Kasten 1).

Vor der Einleitung einer Therapie ist eine Evaluation des Schweregrads der PAH notwendig, die mit der funktionellen WHO-Klassifizierung erfolgt und sich an derjenigen der New York Heart Association (NYHA) orientiert:

- Klasse I: PAH-Patienten ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität (keine Dyspnoe oder Müdigkeit, Brustschmerz oder Synkope unter gewöhnlichen Belastungen).
- Klasse II: PAH-Patienten mit leichter Einschränkung der körperlichen Aktivität (gutes Befinden in Ruhe; unverhältnismässige Symptome [s.o.] bei gewöhnlicher körperl. Belastung).
- Klasse III: PAH-Patienten mit ausgeprägter Einschränkung der körperlichen Aktivität und Symptomen (s.o.)



Die Referenten des Symposiums (von links): die Professoren Vallerie MacLaughlin, Jean-Luc Vachiéry, Simon Gibbs und Nazzareno Galiè.

schon bei relativ geringer Belastung, aber gutes Befinden in Ruhe.

- Klasse IV: PAH-Patienten mit Unfähigkeit zu körperlicher Anstrengung ohne Symptome. Manifeste Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und Müdigkeit können schon in Ruhe vorhanden sein, werden durch körperliche Aktivität verschlimmert.

Kasten 1:

## Vereinfachte klinische Klassifikation der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) bei Erwachsenen

- idiopathisch
- vererbbar (z.B. BMPR2, ALK1)
- medikament- oder toxininduziert (z.B. ältere Appetithemmer, ergoline Dopaminagonisten; Kokain)
- im Zusammenhang mit anderen Krankheiten (z.B. Konnektivitäten, HIV-Infektion, portale Hypertonie, angeborenes Herzleiden, Schistosomiasis, chronisch hämolytische Anämie)

## Kasten 2:

### Diagnose der PAH

Immer differenzialdiagnostisch an PAH denken bei:

- Anstrengungsdyspnoe
- Synkope
- Angina pectoris und/oder progressiver Einschränkung der Belastungskapazität.

Dies gilt besonders, wenn keine offensichtlichen Risikofaktoren, Symptome oder Befunde für häufige kardiovaskuläre oder respiratorische Störungen vorliegen.

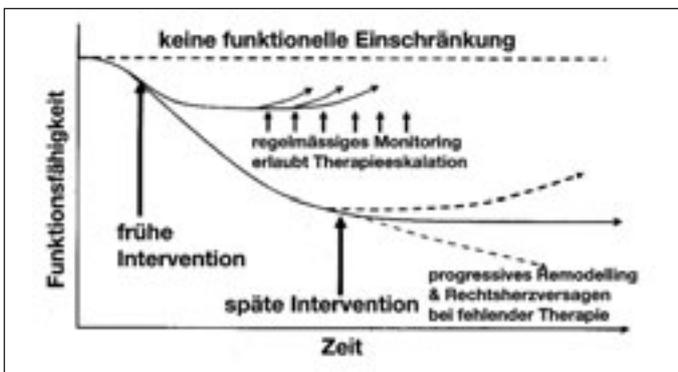


Abbildung: Das effektive PAH-Management beruht auf einer (dreifachen) Kombinationsstrategie: frühe Intervention – regelmässiges Monitoring – Eskalation der Behandlung

«Die pulmonale Hypertonie hat viele Ähnlichkeiten mit Krebs», stellte Professor Simon Gibbs, Imperial College und Hammersmith Hospital, London, einleitend fest. Sogar auf zellulärer Ebene gleichen sich die Veränderungen mit intrazellulären metabolischen Veränderungen, Zellproliferation in den Arterien und der Abschaltung der Apoptose. Und auch das klinische Bild ist ähnlich. «Man darf wirklich sagen, dass die pulmonale Hypertonie eine maligne Erkrankung ist. Die Patienten leiden an schrecklichen Symptomen der Atemnot und körperlichen Einschränkung, bevor sie sterben.» Zwar ist die Krankheit heute nicht heilbar, aber das Überleben kann bedeutsam verlängert werden, auch unter Einsatz von Kombinationen der bisher zugelassenen Medikamente gegen PAH aus verschiedenen Wirkstoffklassen.

Um ein Ansprechen auf die Therapie zuverlässig zu erfassen und für jede Patientin oder jeden Patienten individuelle Behandlungsziele zu formulieren, ist eine standardisierte Diagnostik empfehlenswert. Diese stützt sich auf die klinische Beurteilung (WHO-Funktionsklasse, Zeichen für Rechtsherzinsuffizienz, Symptomprogression, Ätiologie), das Ausmass der Belastungs(in)toleranz (6-Minuten-Gehtest [6-minutes walk distance: 6-MWD]) und die Messung von Markern der rechtsventrikulären Dysfunktion wie NT-proBNP sowie die Echokardiografie (systol. Exkursion der Trikuspidalklappe [TAPSE], Perikarderguss) und den Rechtsherzkatheter (rechter Vorhofdruck [RAP], Herzindex).

Determinanten einer besseren Prognose sind Fehlen einer Rechtsherzinsuffizienz, langsame Symptomprogression, keine Synkopen, WHO-Funktionsklasse I oder II, Sechsminuten-Gehdistanz über 500 Meter, maximale Sauerstoffaufnahme über 15 mm/min/kg, normale oder fast normale BNP/NT-proBNP-Plasmaspiegel, RAP unter 8 mmHg oder Herzindex  $\geq$  mindestens 2,5 l/min/m<sup>2</sup>.

### Warum soll früh behandelt werden?

Siomon Gibbs nannte gleich mehrere Gründe, die für eine Früherfassung und frühe Therapie der PAH sprechen. Die Krankheit geht mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität einher. Sie ist progressiv. Die Früherfassung ist möglich, so zeigen Zahlen aus dem Hammersmith Hospital in London für die letzten Jahre eine kontinuierliche Zunahme der schon in den WHO-Klassen I und II diagnostizierten Fälle. Randomisierte kontrollierte Studien belegen, dass die Risiken reduziert werden können. Gibbs zitierte in diesem Zusammenhang die EARLY-Studie mit Bosentan (Tracleer®). Hier erreichten nach 6 Monaten signifikant mehr Patienten den aus pulmonalem Widerstand und 6-MWD zusammengesetzten primären Endpunkt, und nach 32 Wochen waren signifikant mehr Patienten der WHO-Klasse II ohne klinische Verschlechterung geblieben als in der Placebogruppe. Aus der ItinérAIR-Untersuchung weiss man zudem, dass ein PAH-Screening bei Hochrisikogruppen mehr Patienten mit noch besser erhaltener hämodynamischer Funktion aufdeckt als die zufällige klinische Diagnose.

### Individuelles Behandlungsziel für jeden Patienten

Auch Professor Jean-Luc Vachiéry von der Erasmus-Universität in Brüssel warnte davor, frühe Stadien der PAH zu unterschätzen: «Leichte Symptome bedeuten nicht, dass eine leichte Erkrankung vorliegt.» Selbst Patienten in der noch guten WHO-Funktionsklasse II verschlechtern sich ohne Behandlung rasch. So betrug im Placeboarm der EARLY-Studie nach zwei Jahren die Rate derjenigen ohne klinische Verschlechterung 80 Prozent, bei einem Fünftel hatte sich also die Krankheit in relativ kurzer Zeit deutlich verschlimmert. In dieselbe Richtung weisen Beobachtungen aus den Neunzigerjahren, als noch keine suffizienten Therapien zur Verfügung standen. «Im Vergleich zu damals ist die Behandlung besser und vor allem weniger komplex geworden, selbst in schwierigeren Fällen kann in den WHO-Funktionsklassen II und III oral therapiert werden», merkte Jean-Luc Vachiéry an. Wichtig sind in der Folge eine relativ engmaschige Kontrolle der Patienten (zunächst nach 1 Monat, dann alle 3–6 Monate) sowie auch Telefonkontakte, um klinische Verschlechterungen rasch zu erfassen. Die Beurteilung richtet sich wiederum nach den ESC/ERS-Guidelines. Diese unterscheiden drei Zustände:

- «stabil und befriedigend»: Solche Patienten erfüllen die Mehrheit der Determinanten einer besseren Prognose (s. oben).

- «stabil und nicht befriedigend»: Dieser Patient hat nicht den Zustand erreicht, den der Arzt und er selbst als wünschenswert betrachten. Entsprechend sind einige Kriterien für eine gute Prognose nicht erfüllt. Hier sind eine Reevaluation sowie Therapieanpassungen in Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Zentrum angezeigt.
- «unstabil und sich verschlechternd»: Hier liegen prognostisch ungünstige Merkmale vor, wie Rechtsherzversagen, Synkopen, 6-MWD unter 300 Meter, schlechte kardiopulmonale, echokardiografische und/oder hämodynamische Daten.

**Auch beim stabilen Patienten auf der Hut sein**

«Auch wenn die Symptome stabil bleiben, ist eine regelmässige Beurteilung notwendig», mahnte Professor Nazzareno Galiè von der Universität Bologna. Er nannte die an seinem Zentrum für pulmonale Hypertonie massgeblichen Behandlungsziele:

- Klinischen Zustand entsprechend der Funktionsklasse II erhalten
- 6-MWD: über 500 Meter bei bis zu 50-Jährigen, mindestens 380 Meter bei älteren Patienten
- Hämodynamik: Herzindex über 2,4 l/min/m<sup>2</sup> und rechtsatrialer Druck unter 10 mmHg.

Der Langzeit-Outcome wird verbessert, wenn die 6-MWD über 378 Metern liegt. Dies hat eine retrospektive Analyse von Patienten mit idiopathischer PAH in der Funktionsklasse III/IV gezeigt. Hier war das Überleben sowohl bei initial als auch unter Bosentanbehandlung höheren (> 378 m) Gehstrecken signifikant länger.

«Unsere Behandlungsziele werden immer ambitiöser», stellte Nazzareno Galiè fest, «früher verfolgten wir ein stufenweises Vorgehen, intensivierten die Therapie also erst nach einer Verschlechterung, heute hingegen beginnen wir eine Kombinationsbehandlung, wenn Patienten in der Klasse III oder IV sich nicht verbessern oder wenn sich Patienten in der Klasse II verschlechtern. Unser Endziel ist dabei, alle Patienten in der WHO-Klasse I/II zu halten.»

**Kombinationstherapien: ein logischer Schritt**

Zurzeit stützt sich die pharmakologische Behandlung der PAH auf drei Wirkstoffklassen:

- Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA: Ambrisentan, Bosentan, Sitaxentan)
- Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-I: Sildenafil, Tadalafil)
- Prostanoiden (Beraprost (orales Prostazyklin-Analogon; in klin. Prüfung), Epoprostenol [i.v.], Iloprost [inhaliert oder i.v.], Treprostinil [s.c., i.v. oder inhaliert]).

Die ESC/ERS-Richtlinien sehen zurzeit für die WHO-Funktionsklasse II als Initialtherapie Endothelin-Rezeptorantagonisten vor (Evidenzgrad I-A). Bei inadäquatem

**Links:**

- [www.sgph.ch](http://www.sgph.ch): Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie (SGPH) – u.a. gute Informationen für Medizinerinnen (auf Englisch)
- [www.lungenhochdruck.ch](http://www.lungenhochdruck.ch): Selbsthilfegruppe

klinischem Ansprechen soll dann eine sequenzielle Kombinationstherapie folgen, indem ein PDE-5-I hinzugefügt wird. Hier sind die Dinge jedoch im Fluss, berichtete Professor Vallerie McLaughlin, University of Michigan, Ann Arbor/USA. Bis anhin sind die Erfahrungen mit Kombinationstherapien noch relativ beschränkt und stützen sich auf kleine Patientenzahlen. So fand eine kleine (n = 67) Studie mit p = 0,051 eben keine statistische Differenz bei der 6-MWD nach 12 Wochen, wenn zu Bosentan Iloprost anstatt Placebo hinzugefügt wurde. In einer noch kleineren Patientengruppe der EARLY-Studie verhielt sich der pulmonale Gefässwiderstand jedoch signifikant besser, wenn zu Bosentan Sildenafil hinzugegeben wurde. Mehr wird man wissen, wenn die Resultate des COMPASS-Programms vorliegen werden, das hämodynamische Effekte, das Erreichen vorgegebener Behandlungsziele sowie bis 2011 Morbidität und Mortalität unter Bosentan-Sildenafil-Kombinationsbehandlungen erforschen wird.

«Insgesamt sind die Erfahrungen mit Kombinationstherapien ermutigend», sagte Vallerie McLaughlin, «denn inzwischen haben sich verschiedene Kombinationen als effektiv und verträglich erwiesen. Dennoch erfordert das richtige Timing der Kombinationsbehandlung noch weitere Forschung, beispielsweise bleibt unklar, ob die sequenzielle (add-on) oder die First-line-Kombination besser ist.»

*Halid Bas*

**Literaturhinweise:**

Galiè N et al.: Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093–2100.

McLaughlin VV et al.: End Points and Clinical Trial Design in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54: 97–107.

Provencher S et al.: Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal* 2006 27 (5): 589–59.

Sitbon O. et al.: Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780–788.

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

**Satellitensymposium «NYHA functional class II: An achievable goal for all patients with PAH receiving treatment?»**, veranstaltet von Actelion im Rahmen des ESC-Kongresses 2009, 1. September 2009 in Barcelona.