

PAH: «Die frühzeitige Behandlung ist entscheidend»

Marius Hoepfer stellt Therapieoptionen bei pulmonaler arterieller Hypertonie vor

Die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) ist eine seltene Erkrankung mit schlechter Prognose. Durch frühzeitige Diagnose und intensivierte Therapie wird heute das Ziel verfolgt, das Fortschreiten der Erkrankung zu verzögern. Prof. Dr. Marius Hoepfer, Pneumologe an der Medizinischen Hochschule Hannover, gab einen Überblick über die Therapieoptionen.

Die PAH ist eine Erkrankung, die ohne Therapie rasch progredient verläuft und über eine fortschreitende Herzinsuffizienz innerhalb weniger Jahre zum Tod führen kann. Die idiopathische Form der PAH ist zwar eine Rarität – nur 15 von 1 Million Menschen erkranken daran –, eine pulmonale Hypertonie kann allerdings auch im Zusammenhang mit einer Reihe von systemischen Erkrankungen auftreten, etwa bei COPD, Kollagenosen, HIV-Infektion, portaler Hypertonie oder Sichelzellanämie. Rasche Ermüdbarkeit bei eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit, Anstrengungsdyspnoe und Synkopen sind die wichtigsten Symptome, die differenzialdiagnostisch auch an eine PAH denken lassen. Die Diagnose wird letztlich mithilfe der Rechtskatheteruntersuchung gesichert, echokardiografische Untersuchungen sind dafür zu ungenau, sagte Hoepfer. Der Schweregrad wird ausschließlich anhand der Symptomatik festgestellt und nicht etwa auf der Grundlage aufwändiger Diagnostik. PAH-Patienten werden nach der New York Heart Association (NYHA) in 4 Funktionsklassen unterteilt:

- **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 geringen Belastungen 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.

Ziel der Therapie ist es, die Patienten im Stadium II zu entdecken, mit dem Ziel, den Übergang ins Stadium III so lange wie möglich hinauszuschieben. «Entscheidend ist, dass wir die Patienten so schnell wie möglich in eine Therapie bringen, denn nur so können wir die Prognose verbessern und die Überlebenszeit wirklich verlängern»,

sagte Hoepfer, und dies gegebenenfalls auch unter Einsatz einer Kombinationsbehandlung.

Für die spezifische medikamentöse Therapie stehen heute 3 Substanzklassen zur Verfügung:

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

Bei Patienten der Funktionsklasse II kommen, nach den Richtlinien der ERS, zur Initialtherapie PDE-5-Hemmer oder ERA in Monotherapie infrage. Einzig für Bosentan liegen laut Hoepfer robuste Daten vor, die zeigen, dass die Behandlung die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung verzögert. Allerdings gebe es auch für die anderen Präparate Hinweise, die einen ähnlichen Effekt erwarten lassen. «Ich kann nicht sagen, dass eines der empfohlenen Medikamente besser ist – entscheidend ist, dass die Patienten so früh wie möglich behandelt werden.» Lediglich Prostanoiden sind bei Patienten in der Funktionsklasse II nicht angezeigt (Tabelle 1).

PDE-5-Hemmer und ERA – die übliche Kombination

Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (Funktionsklasse III) kann praktisch das gesamte Spektrum der verfügbaren Medikamente zum Einsatz kommen. Keiner der empfohlenen Substanzen sei grundsätzlich als überlegen zu favorisieren, da es an direkten Vergleichsstudien fehle, sagte Hoepfer. Er selbst habe zwar Präferenzen, andere Experten hätten aber womöglich andere. Dennoch versuchte der Pneumologe anhand der verfügbaren Daten gewisse Charakteristika herauszuarbeiten. Wird die Wirksamkeit anhand der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung bemessen, schneiden ERA, PDE-5-Hemmer und Epoprostenol gut ab, nicht jedoch inhalatives Iloprost und Treprostinil s.c.

Hinsichtlich der Verträglichkeit seien alle Substanzen als gut einzuschätzen, bis auf Treprostinil, wo es offenbar häufiger zu Schmerzen bei der Injektion kommt. Unter PDE-5-Hemmern könnten gelegentlich und meist vorübergehend Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Sodbrennen oder Rückenschmerzen auftreten, bei ERA ist zu beachten, dass die Leberenzyme kontrolliert werden müssen. Leberfunktionsstörungen seien aber letztlich «kein echtes Problem», sagte Hoepfer. Nimmt man die Kosten zum Massstab, dann schneiden, nach Angaben des Pneumologen, PDE-5-Hemmer eindeutig am besten ab, «obwohl sie auch nicht gerade kostengünstig sind.»

Erweist sich eine Monotherapie als nicht ausreichend, werden üblicherweise ein ERA und ein PDE-5-Hemmer kombiniert, aber auch andere Kombinationen sind nach ERS-Guideline möglich. Entscheidend sei, so Hoepfer, dass die Behandlung anschlage, und dies müsse in engmaschigen Kontrollen überprüft werden. Als wichtige Indikatoren werden in spezialisierten Zentren heute eine Reihe von Untersuchungen eingesetzt. Hierzu gehört beispielsweise NT-proBNP, der Biomarker für die rechtsventrikuläre Funktion, aber auch echokardiografische und hämodynamische Untersuchungen. Therapeutisches Ziel ist es, den Patienten in den Bereich zu bringen, der eine günstige Prognose erwarten lässt (Tabelle 2).

Epoprostenol: beeindruckende Verbesserungen, aber unveränderte Mortalität

Verschlechtert sich unter einer ERA/PDE-5-Hemmer-Kombination die Situation des Patienten irgendwann doch, «wird die Lage komplizierter, weil die Optionen limitiert sind», sagte Hoepfer. Sowohl Iloprost als auch Treprostinil seien dann als zusätzliche Option möglich, wenn sie auch von Hoepfer nicht unbedingt favorisiert wurden. Etwas mehr Daten gibt es für i.v.-Prostazyklinanaloga. Hoepfer berichtete über erstaunliche Erfolge, die offenbar bei diesen schwer kranken Patienten noch mit Epoprostenol erzielt werden können. Er bezog sich dabei auf eine unveröffentlichte italienische Studie. In dieser Untersuchung wurde Epoprostenol bei 22 Patienten zusätzlich zu einer Kombination aus Sildanafil und Bosentan verabreicht. Es zeigten sich schon nach 3 Monaten nicht nur hämodynamische Verbesserungen, auch die 6-Minuten-Gehstrecke konnte um beachtliche 100 Meter gesteigert werden. Das seien «beeindruckende Verbesserungen», sagte Hoepfer, um dann aber doch feststellen zu müssen: «Auch dieses Medikament vermag die Mortalität nicht zu

Tabelle 1:
Initiale PAH-Therapie nach WHO-Funktionsklasse (FK), gemäss ERS-Guidelines

Empfehlungsgrad I-A	WHO-FK II	WHO-FK III	WHO-FK IV
	Ambrisentan Bosentan Sildenafil	Ambrisentan Bosentan Sitaxentan Sildenafil Epoprostenol i.v. Iloprost inh.	Epoprostenol i.v.
I-B	Tadalafil	Tadalafil Treprostinil s.c/ inh.	
Iia-C	Sitaxentan	Iloprost i.v. Treprostinil i.v.	Ambrisentan Bosentan Sitaxentan Sildenafil Iloprost inh./i.v. Treprostinil s.c./inh./i.v. initial Kombinations- therapie
Iib-B		Beraprost	

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 ₂ -Verbrauch > 15 ml/min/kg	6-Minuten-Gehtest Kardiopulmonaler Belastungstest	< 300 m max. O ₂ -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 ²	Hämodynamik	RAP > 15 mmHg Herzindex < 2,0 l/min/m ²

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

senken.» Epoprostenol könne den Krankheitsverlauf wohl doch nicht so sehr verändern, wie man das gehofft habe. Es bestehe deshalb weiter dringender Bedarf an neuen Medikamenten. Tatsächlich befinden sich bereits mehrere Substanzen in der klinischen Prüfung.

PAH-Therapie bei gleichzeitiger COPD?

Folgt man den ERS-Guidelines, dann ist eine spezifische PAH-Therapie grundsätzlich nicht angezeigt, wenn die pulmonale Hypertonie gemeinsam mit einer chronischen Lungenerkrankung, wie etwa COPD, auftritt – unabhängig davon, ob die PAH mutmasslich Folge der Lungenerkrankung ist oder eher unabhängig davon besteht.

Für diese therapeutische Restriktion gibt es gute Gründe: So geht die PAH mit einem verringerten kardialen «output» einher, während bei der COPD (zumindest während einer Exazerbation) der Auswurf gesteigert ist. Eine PAH-

spezifische Behandlung würde hier also in die falsche Richtung zielen. Hinzu kommt die nüchterne Einsicht, dass Patienten mit schwerer COPD zwar eine PAH entwickeln können, sie aber nicht daran sterben, sondern in erster Linie an Myokardinfarkt, Lungenkrebs, Schlaganfall oder Pneumonie. Dennoch gibt es, wie Hoepfer sagte, spezielle Situationen, in denen es angeraten scheint, einem COPD-Patienten mit PAH auch eine spezifische PAH-Therapie angedeihen zu lassen. Das könne der Fall sein, wenn die COPD (oder eine andere chronische Lungenerkrankung) nur leicht ausgeprägt ist, die PAH aber schwer. Die deutschen Pneumologen haben ihre Empfehlungen im Juni dieses Jahres entsprechend geändert und wollen, unter Einhaltung strenger Kriterien, einen Therapieversuch bei solchen Patienten erlauben. Schlägt die Behandlung an, kann sie fortgesetzt werden, ansonsten wird der Versuch beendet.

Uwe Beise



Foto: U. Beise

Wieder mit einem Stand dabei: die Lungenliga Schweiz und die Schweizerische Gesellschaft für Pneumologie.