



# SAPH Newsletter

Schweizerische Arbeitsgruppe für Pulmonale Hypertonie

## Inhalt

Vasoreaktivitätstest.....	2
Rechtsherzkatheter .....	2
PH und COPD.....	3
kurz notiert.....	3
SAPH-Studien.....	4
Kombinationstherapie bei PAH..	4
Selbsthilfegruppen.....	4
Impressum.....	4

## Kongress 2005

### 2. Internationaler SAPH Kongress

21.-22. April 2005 in Glion/Montreux

International renommierte Referenten auf dem Gebiet der Pulmonalen Hypertonie kommen an den 2. Internationalen Kongress der SAPH vom 21.-22. April 2005 in Glion bei Montreux. Die Themen reichen von „Epidemiologie und Genetik der

pulmonalen Hypertonie“, „Nicht invasive Diagnostik“ und „Pulmonale Hypertonie und kongenitale Herzvitien“ bis zu neuesten Resultaten medikamentöser Therapiemöglichkeiten. Workshops runden das interessante und hochaktuelle Kongressprogramm ab.

Informationen und Anmeldung unter:  
[www.imk.ch/saph2005](http://www.imk.ch/saph2005)



## Aktuell auf [www.saph.ch](http://www.saph.ch)

### Neue Klassifikation der Pulmonalen Hypertonie und aktueller Therapie-Algorithmus

Am letzten Weltkongress Pulmonale Hypertonie in Venedig wurde die seit 1998 gebräuchliche Klassifikation überarbeitet und aktualisiert. Zu den wesentlichen Änderungen gehört z.B. die künftige Verwendung des Begriffs „idiopathic pulmonary arterial hypertension (PAH)“ anstelle der veralteten Bezeichnung „primary pulmonary hypertension“. Der Hauptgrund für die Änderung der seit Jahren verwendeten Terminologie war die Elimination der Bezeichnung „primary“, die anderfalls immer auch den heute vermiedenen Begriff „secondary“ impliziert hätte. Eine Übersicht über die neue Klassifikation und die wesentlichen Änderungen ist neu unter [www.saph.ch](http://www.saph.ch) zusammengestellt.

Im Juni 2004 erschien eine Sonderausgabe des Journal of the American College of Cardiology\* mit einer umfassenden Übersicht über Epidemiologie, Pathogenese, Diagnose und Therapie der Pulmonalen Hypertonie.

Aus diesem Anlass haben wir unsere Website [www.saph.ch](http://www.saph.ch) überarbeitet und aktualisiert. Sie finden dort nicht zuletzt auch den aktuellen Algorithmus zur Behandlung der Patienten mit Pulmonaler Hypertonie, der in der o.g. Zeitschrift publiziert wurde.

\*JACC Vol. 43, No 12, Supp S, June 16 2004

## Editorial

*Auch nach der Einführung von Tracleer® bleibt die pulmonal-arterielle hypertensive Erkrankung eine Herausforderung für unsere Arbeitsgruppe. Nach einer breiten Aufklärungskampagne zur Symptomatik dieser Erkrankung sollen jetzt die Standards der nicht-invasiven und invasiven Abklärung zur Sicherung der Diagnose und Einschätzung der Prognose etabliert werden. Wie bei der systemischen arteriellen Hypertonie liegt der Erfolg der Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie höchstwahrscheinlich in einer kombinierten selektiv pulmonalen vasodilatatorischen Therapie. Dafür sind dringend multi-zentrische Studien erforderlich.*

PD Dr. med. Marco Maggiorini, Präsident SAPH

## Rechtsherzkatheter-Untersuchung und pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)\*

### Ziele der Rechtsherzkatheter-Untersuchung

1. **Bestätigung der PAH-Diagnose** nach der echokardiographisch ermittelten Erhöhung des pulmonal-arteriellen systolischen Drucks.
  - Die PAH ist definiert durch einen mittleren pulmonal-arteriellen Druck (PAPm)  $>25$  mmHg in Ruhe bzw.  $>30$  mmHg unter Belastung.
2. Erfassen wichtiger Hinweise auf den **Schweregrad** der pulmonalen Hypertonie (cardiac output, gemischt-venöse Sauerstoffsättigung).
3. Die **Messung des pulmonal-arteriellen Verschlussdrucks** (PAVD; auch bekannt unter dem irreführenden Namen „kapillärer Verschlussdruck“ oder „Wedge-Druck“), erlaubt die Unterscheidung in eine prä-, post- oder gemischt-kapilläre PAH.
  - Der normale PAVD beträgt  $\leq 15$  mmHg.
  - Ein erhöhter PAVD bedeutet eine Linksherzinsuffizienz oder eine Obstruktion der rückführenden Pulmonalvenen. Ein normaler PAVD schliesst jedoch eine venös-okklusive Erkrankung der Lunge nicht aus.
4. Diagnose anderer, seltener **Ursachen** für eine pulmonale Hypertonie wie z.B. ein High-cardiac-output-failure.
5. Durchführung eines **Vasoreaktivitätstests** bei allen Patienten mit einem PAPm  $>35$  mmHg und allenfalls kontrollierte Einleitung der Vasodilatatoretherapie.

### Ziel des Vasoreaktivitätstests

Ziel ist die Identifizierung der Patienten, die anhaltend auf eine Behandlung mit Kalziumantagonisten ansprechen. Nach dem heutigen Stand des Wissens sollte der Vasoreaktivitätstest bei allen Patienten mit PAH durchgeführt werden, auch wenn der Anteil der Patienten mit positiver Vasoreagibilität je nach Grunderkrankung nur zwischen 5 und 15% liegt. Ein Vasoreaktivitätstest darf auf jeden Fall **nur mit kurzwirksamen**

**Substanzen** vorgenommen werden.

- Das anhaltende Ansprechen auf Kalziumantagonisten ist definiert als hämodynamische und funktionelle Verbesserung (NYHA I oder II) auf lange Sicht (mehr als drei Monate) in Abwesenheit anderer Behandlungen.

### Kriterien für eine positive Vasoreagibilität

Die Verringerung des PAPm um  $\geq 10$  mmHg bei Erreichen eines PAPm  $\leq 40$  mmHg und darunter sowie ein unverändertes oder erhöhtes Herzminutenvolumen gilt als positive Antwort auf einen selektiv pulmonalen Vasodilatator.

- Diese **neuen Kriterien** ersetzen die früheren Angaben (Absenkung der PAPm und des vaskulären pulmonalen Widerstands  $\geq 20\%$ ), die keine zufriedenstellende Prognose für den anhaltenden Effekt von Kalziumantagonisten zulassen.
- Auf der Basis der neuen Kriterien sind nur 10-15% der Patienten mit idiopathischer PAH positiv im Vasoreaktivitätstest und nur die Hälfte von Ihnen zeigt eine anhaltenden Effekt auf Kalziumantagonisten.

### Validierte Substanzen für den Vasoreaktivitätstest

- Epoprostenol i.v.
- Adenosin i.v.
- inhaliertes NO (20-40 ppm)
- inhaliertes Ilomedin® (10-20  $\mu$ g)

### NO

Inhaliertes **NO** birgt die wenigsten akuten Test-Risiken. Es ist bisher der meist verwendete Vasodilatator in der Schweiz. Seit das NO jedoch vor kurzem als therapeutisches Medizinalgas registriert wurde, ist sein Preis erheblich gestiegen. Das Patent wurde Ende November vom Europäischen Patentamt für ungültig erklärt. Nach Auskunft von Swissmedic dürfen nun Gesuche für Konkurrenzprodukte eingereicht werden. Als Übergangslösung ist es möglich, im Spital auch NO ohne Swissmedic-Zulassung zu verwenden (in kleinen Mengen und unter bestimmten Voraussetzungen: kein Vertrieb an Dritte, keine Bewerbung, Herstellung gemäss Sicherheitsanforderungen).

### Alternativen für NO

Einige Daten legen den Schluss nahe, dass die Messung der Vasoreaktivität mit inhaliertem Iloprost eine ebenso gute Voraussage der Reagibilität auf Kalziumantagonisten zulassen könnte wie Epoprostenol i.v. oder inhaliertes NO. In diesem Zusammenhang empfiehlt die SAPH darum **anstelle von NO inhaliertes Iloprost** (je nach Inhalationsgerät 10-20 $\mu$ g Ilomedin® oder Ventavis®) für die Messung der Vasoreaktivität zu verwenden. Zur Inhalation von Ilomedin® (erforderliche Partikelgrösse 2-4 $\mu$ m) haben die SAPH-Zentren gute Erfahrungen mit den Inhalationsgeräten Optineb® und Aeroneb® gemacht.

\*Empfehlungen der Task Force am 3. Weltkongress Pulmonale Hypertonie (Venedig, 23.-35. Juni 2003)

### Abschliessende Bemerkungen zum Vasoreaktivitätstest

1. Der Vasoreaktivitätstest darf nur mit kurzwirksamen Substanzen erfolgen.
2. Die meisten Zentren setzen Kalziumantagonisten erst nach einer Rechtsherzkatheter-Untersuchung ein.
3. Hoch dosierte orale Kalziumantagonisten sind bei einem Patienten mit negativer Vasoreaktivität kontraindiziert, da sie hier eine schwere systemische, sogar tödliche Hypotension bewirken können.
4. Der Vasoreaktivitätstest erlaubt – soweit heute bekannt – keine Voraussage über die Wirksamkeit der neuen Medikamente (Prostanoide, Endothelinrezeptorantagonisten, Phosphodiesterasehemmer).
5. Es ist derzeit nicht bekannt, ob die akute Testung von Endothelinrezeptorantagonisten (i.v.) und/oder Phosphodiesterase-5-hemmern sinnvoll sein könnte.

## Pulmonale Hypertonie bei chronisch-obstruktiver Lungenkrankheit

Die pulmonale Hypertonie (PH) bei chronisch-obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) gehört zur Kategorie 3 der WHO-Einteilung und wird von den Experten traditionell definiert durch eine Erhöhung des pulmonal-arteriellen Mitteldruckes (PAPm)  $>20$  mmHg, was 5 mmHg tiefer ist als die Definition der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH).

Eine PH findet sich praktisch **nur bei schwerer COPD** ( $FEV_1 < 30\%$  der Norm) und zwar je nach Autor in 35 bis 90%. Das **Ausmass der PH ist in aller Regel leicht**, auch bei fortgeschrittener Lungenkrankheit. Während bei der idiopathischen PAH der PAPm im Mittel bei 60 mmHg liegt, sind es bei der schweren COPD nur etwa 25 mmHg. Werte  $>40$  mmHg sind die Ausnahme. Wichtig ist die Tatsache, dass in diesen seltenen Fällen **in zwei Dritteln eine andere Ursache für die PH** gefunden wird. Mit anderen Worten muss jeder Fall von COPD mit einem PAPm  $>40$  mmHg lege artis differentialdiagnostisch aufgearbeitet werden (Erkrankungen des linken Herzens, Adipositas-Hypoventilationssyndrom, portale Hypertonie, Sklerodermie et cetera?).

### Pathogenese und Verlauf

In den letzten Jahren haben sich neue Erkenntnisse zur Pathogenese der PH bei COPD ergeben. Während früher vor allem die Hypoxämie-bedingte **Vasokonstriktion** (Euler-Liljestrand-Reflex) im Vordergrund stand, hat sich nun gezeigt, dass weder die akute Verabreichung von Sauerstoff noch die Langzeitsauerstofftherapie zu einer wesentlichen Beeinflussung der pulmonalen Hämodynamik führt. Hingegen wurde gut dokumentiert, dass die PH bei COPD assoziiert ist mit ausgeprägter **Intimaverdickung** infolge Proliferation von Zellen, die aus der glatten Muskulatur stammen und Ablagerung kollagener und elastischer Fasern. Gleichzeitig ist die Expressi-

on von NO-Synthase reduziert und diejenige von Endothelin-1 vermehrt. Ursächlich werden heute vor allem **entzündliche und direkt gefässschädigende Auswirkungen des Rauchens** diskutiert, da die meisten dieser Veränderungen bereits bei Rauchern ohne COPD beobachtet werden können.

Interessant ist der natürliche Verlauf einer PH bei COPD. Bei mittelschwerer COPD ( $FEV_1$  etwa 45% der Norm) ohne PH in Ruhe ist bei zwei Fünfteln eine nur unter Belastung auftretende Druckerhöhung ( $>30$  mmHg) nachweisbar. Diese stellt neben der Entwicklung einer Hypoxämie den wichtigsten Risikofaktor für eine spätere PH dar. Im Verlauf dieser sieben Jahre dauernden Studie stieg der PAPm im Mittel 0.4 mmHg pro Jahr an.

### Behandlung

Während der **Rauchstopp** die einzige Modalität ist, welche die Progression einer COPD (und damit möglicherweise einer assoziierten PH) verringert, stellt die **Langzeitsauerstofftherapie** bei einer Hypoxämie ( $PaO_2 < 55$  mmHg) die einzige lebensverlängernde Therapie dieser Lungenkrankheit dar. Dabei ist das Vorliegen einer PH der entscheidende Faktor. Liegt der PAPm  $< 25$  mmHg ist das Fünfjahresüberleben 62%, liegt er darüber, ist die Sterblichkeit jedoch doppelt so hoch.

**Eine nachgewiesene Behandlungsmodalität der PH im Rahmen einer COPD gibt es nicht.** Im Vordergrund steht die Therapie der Grundkrankheit nach Richtlinien der GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Gewöhnliche Vasodilatoren, insbesondere Kalziumantagonisten, sind wegen einer möglichen Vermehrung des Shunts mit lebensbedrohlicher Hypoxämie in der Regel kontraindiziert. Sogar mit den eher pulmonal-selektiven Medikamenten wie inhalativem Iloprost und Sildenafil

sind solche Komplikationen beschrieben. Inhalatives NO zusammen mit Sauerstoff verbessert zwar die Hämodynamik, nicht aber die Belastungstoleranz.

Trotzdem sollte bei COPD mit einer „erheblichen“ PH, das heisst etwa einem echokardiographisch gemessenen rechtsventrikulären systolischen Druck  $>40$  mmHg entsprechend einem PAPm  $>30$  mmHg eine hämodynamische Testung mit Monitoring des pulmonalen Shunts an einem erfahrenen Zentrum erfolgen. Insbesondere in Fällen, bei denen spiroergometrisch dokumentiert werden kann, dass sie nicht ventilatorisch in ihrer Belastungstoleranz limitiert sind, kann je nach Situation und nach Absprache mit dem Krankenversicherer eine spezifische Therapie versucht werden. Dabei sollte allerdings ein Therapieeffekt etwa in einem halben Jahr mittels 6-Minuten-Gehtest dokumentiert werden können.

Ebenfalls eine Ermessensfrage ist die **Antikoagulation**. Tatsachen sind, dass damit das Überleben bei idiopathischer PAH verbessert wird, dass bei COPD Lungenembolien in bis zu 30% die Todesursache darstellen, und dass 10% der akuten COPD-Exazerbationen Embolien zugrunde liegen. Zwar nicht „evidence-based“ aber pragmatisch wäre deshalb eine generelle Antikoagulation bei schwerer COPD mit PH.

### kurz notiert

Sildenafil wurde von der Swissmedic am 3. September 2004 als „orphan drug“ für den Einsatz bei Pulmonaler Hypertonie anerkannt.

Das Europäische Patentamt hat im November 2004 das Patent der Firma Linde (INOTherapeutics) auf inhaliertes NO für ungültig erklärt.

## SAPH Studien

**EARLY**

In der Studie „Endothelin Antagonist Trial in Mildly Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)“ wird Bosentan bei Patienten mit PAH im NYHA-Stadium II getestet. Information: Prof. Rudolf Speich, klinspr@usz.unizh.ch

**SERIPH**

In der Pilot-Studie „Serotonin-Reuptake-Inhibitoren bei Pulmonaler Arterieller Hypertonie (PAH)“ wird die Wirkung von Fluoxetine auf pulmonale Hämodynamik, Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und psychische Befindlichkeit untersucht. Information: Dr. Silvia Ulrich, silvia.ulrich@usz.ch

Bereits im Newsletter 01.2004 vorgestellt:

**BOCTEPH, «Bosentan in CTEPH Study»**

Prof. Rudolf Speich, klinspr@usz.unizh.ch

**MOB, Mobile Spiroergometrie und Bosentan**

Prof. Michael Tamm, mtamm@uhbs.ch

**Eisenmenger Studie, Bosentan bei Eisenmenger-Komplex-Patienten mit PAH;** Prof. Maurice Beghetti, maurice.beghetti@hcuge.ch

## SAPH Zentren

Die Adressen aller SAPH Zentren und Mitglieder sind auf der Homepage [www.saph.ch](http://www.saph.ch) aufgeführt. Weitere Informationen: saph@imk.ch

## Veranstaltungen

**SAPH Kongress 2005**

**21.-22. April 2005 Glion/Montreux**

2. International Congress on Pulmonary Hypertension; Information and Registration: [www.imk.ch/saph2005](http://www.imk.ch/saph2005)

**Regionale Fortbildungen zur Pulmonalen Hypertonie:**

**20. Januar 2005 in Zürich**

**10. Februar 2005 in Basel**

Information und Anmeldung: saph@imk.ch

**Redaktion:** PD Dr. John-David Aubert, Dr. Jean-Marc Fellrath, Prof. Dr. Rudolf Speich, PD Dr. Marco Maggiorini; **verantw. Redaktorin:** Dr. Renate Bonifer **Verlag:** IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG, Münsterberg 1, 4001 Basel, Tel. 061 271 35 51, Fax 061 271 33 38, saph@imk.ch; Markennamen können warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein entsprechender Hinweis fehlen sollte. Für die Angaben zu Dosierung und Verabreichung von Medikamenten wird keine Gewähr übernommen. Mit freundlicher Unterstützung durch Actelion. Der Sponsor hat keinen Einfluss auf den Inhalt der Publikation. ISSN 1660-9018



## Therapie

**Kombinationstherapie bei PAH**

Trotz unwiderlegbarer Fortschritte in der Behandlung von Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) bleibt die Therapie doch symptomatisch mit einer relativ beschränkten Wirksamkeit. Da an der Pathogenese dieser Erkrankung eine Vielzahl an Mediatoren beteiligt ist, scheint es naheliegend, dass die gleichzeitige Beeinflussung mehrerer Mechanismen eine Steigerung des klinischen Therapieerfolgs verspricht. Daten zur Sicherheit und langfristigen Wirksamkeit eines kombinierten Therapieansatzes wurden kürzlich publiziert.

Bei Patienten mit schwerer PAH und einer Verschlechterung trotz Behandlung mit Prostanoiden (oral, i.v. oder inhaliert) verbessert der Zusatz von Bosentan oder Sildenafil die Hämodynamik und die Belastungskapazität in nicht-kontrollierten Studien. Auf der anderen Seite zeigen zwei andere Studien, dass die Hinzufügung eines zweiten pulmonalen Vasodilators wenig Effekt auf die funktionelle NYHA-Klasse, die pulmonale Hämodynamik und die Rechtsherzfunktion hat. Es ist darum notwendig, grössere kontrollierte randomisierte Studien abzuwarten, um die Wirksamkeit der Kombinationstherapie und gegebenenfalls deren Bedeutung für die Behandlung von PAH-Patienten realistisch zu beurteilen. Bis zum Beginn solcher multizentrischer Studien sollten alle Patienten mit einer Kombinationstherapie prospektiv gemäss SAPH-Protokoll im SAPH-Register erfasst werden.

## Selbsthilfegruppen für PH-Patienten

**PPH-Selbsthilfegruppe Schweiz**

Die PPH-Selbsthilfegruppe Schweiz und die dazu gehörende Homepage [www.lungenhochdruck.ch](http://www.lungenhochdruck.ch) wurde von Bruno Bosshard in 2000 ins Leben gerufen. Auf der umfangreichen Website finden sich Neuigkeiten aus der Forschung, persönliche Beiträge von Patienten, ein Diskussionsforum und Fachbeiträge von Ärzten. Es besteht auch die Möglichkeit, Kontakt zu anderen Patienten und Familien herzustellen.

**Kontaktadresse:** Bruno Bosshard, Im Rossweidli 1, CH-8045 Zürich, Tel. 01 / 461 59 80, bosshard@lungenhochdruck.ch, [www.lungenhochdruck.ch](http://www.lungenhochdruck.ch)

**Association HTAP „Revivre“**

Neu gegründet wurde am 20.10.2004 eine Patientenorganisation in der französischen Schweiz. Präsident ist René Schupbach, Vize-Präsident Claude Hennemann, Sekretärin Marie-Régine Laub, Kassier Marlyse Dupertuis. „Revivre“ hat es sich zum Ziel gesetzt, PH-Patienten und ihre Familien zu unterstützen, Informationen zu vermitteln und Kontakte zwischen den Betroffenen aufzubauen.

**Kontaktadresse:** René Schupbach, Promenade de la Borgne 23, 1967 Brâmois/VS, Tel. 027 / 203 16 89