

# SGPH Newsletter

Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie

## Inhalt

Hauptthema: Sklerodermie

Pulmonale Hypertonie bei Systemsklerose.....	1
Echokardiographie bei pulmonaler Hypertonie.....	3
SGPH-Zentren.....	4
Veranstaltungen.....	4
Impressum.....	4

## Kongress 2007



### 3rd International Congress of the SSPH 27. - 28. September 2007 in Montreux

International renommierte Referenten auf dem Gebiet der pulmonalen Hypertonie kommen an den 3. Internationalen Kongress der SGPH vom 27. - 28. September 2007 in Montreux. Themen sind „Epidemie und Genetik der pulmonalen Hypertonie“, „Pulmonale Hypertonie und Höhenluft“, „Pulmonale Hypertonie auf der Intensivstation“ und „Therapiemöglichkeiten“.



## Sklerodermie

### Pulmonale Hypertonie bei Systemsklerose

Die pulmonale Hypertonie ist bei rheumatologischen Systemerkrankungen häufig. Sie kommt bei der diffusen Form der Systemsklerose bei ca. 10%, bei der limitierten Form bei ca. 15-20% der Fälle vor. Beim systemischen Lupus erythematoses und dem Mixed Connective Tissue Disease (MCTD, früher Sharp-Syndrom) ist sie seltener. Etwa 15 bis 20% aller Fälle pulmonaler Hypertonie sind auf eine rheumatologische Erkrankung zurückzuführen.

Die Systemsklerose selbst ist relativ selten. Ihr Neu-Auftreten wird mit etwa 20/1 Mio. Einwohner pro Jahr und die Häufigkeit mit 20-65/100'000 Einwohner angegeben.

Bei den rheumatologischen Erkrankungen findet sich die pulmonale Hypertonie am häufigsten bei der Systemsklerose. Pathogenetisch steht eine generalisierte Vaskulopathie im Vordergrund. Die endotheliale Dysfunktion, intimale Verdickung, Mediahyperplasie und in-situ-Thrombosierung führen zu einer konzentrischen Lumeneinengung der Gefässe. Die gestörte Mikrozirkulation lässt sich am besten in der Kapillarmikroskopie der Finger diagnostizieren. Die limitierte Form der progressiven Systemsklerose wurde früher als CREST-Syndrom bezeichnet (Calcinosis cutis, Raynaud-Phänomen, Oe-

sophagus-Sklerose, Sklerodaktylie, Teleangiektasie) und hat oft positive Antizentromer-Antikörper. Die pulmonale Hypertonie ist bei dieser Subgruppe besonders häufig. Mit modernen Therapien konnte die Mortalität entscheidend reduziert werden. Das Einjahres-Survival konnte von 68% auf 81%, das Zweijahres-Survival von nur 47% auf 71% gesteigert werden ( $p = 0,016$ )<sup>1</sup>.

Die Systemsklerose kann unterschiedlich rasch fortschreiten, verläuft aber typischerweise über Jahre oder gar Jahrzehnte. Die Ursache ist unklar, es spielen wahrscheinlich genetische wie auch Umwelteinflüsse eine Rolle. Die Erkrankung ist häufiger bei Frauen, typischerweise tritt sie im mittleren Lebensabschnitt bzw. perimenopausal auf.

Klinisch bedeutsam sind neben schmerzhaften akralen Ulzerationen („Rattenbisse“) insbesondere die viszerale Manifestationen. Nach Einführung der ACE-Hemmer hat die hypertensive Krise, die früher zum fulminanten Nierenversagen führte, an Bedeutung verloren. Im Vordergrund steht neu die Mortalität wegen pulmonaler Hypertonie. Der Lungenbefall (Alveolitis, Fibrose) und der viszerale Befall (Malabsorption, selten Mesenterial-Infarkt) sind weitere prognostisch wichtige Manifestationen.

Der Maler Paul Klee ist nach heutigem Wissen an einer System-sklerose erkrankt und verstorben. Dies hat sich unter anderem auch in seinen späten Werken gezeigt: Strich und Pinselbreite sind möglicherweise wegen des Handbe-falls breiter und gröber gewor-den. Die Todesursache ist unklar. Es ist wahrscheinlich, dass Paul Klee an den Folgen eines Herz-befalls durch die System-sklerose verstarb. Möglicherweise hat er auch an einer pulmonalen Hy-pertonie gelitten. Im Todesschein wird „Myokarditis, Herzkrank-heit“ angegeben<sup>2</sup>. Eine Autopsie hat nicht stattgefunden.



Paul Klee, 1879-1940  
(Zentrum Paul Klee, Bern)



„Dieser Stern lehrt beugen“, Paul Klee,  
1940 (Zentrum Paul Klee, Bern)

Im Paul Klee Zentrum, Bern, kann das Fortschreiten der Krankheit des Künstlers anhand seiner Werke nachvollzogen werden. Die Spätwerke von Paul Klee stellen häufig seine Not und Angst dar, aber auch Hoffnung und Zuversicht. Sie fallen durch gröbere Pinselführung auf, die vermutlich auf seine Krankheit zurückzuführen ist.

Die pulmonale Hypertonie (PAH) bei System-sklerose hat eine wesentlich schlech-tere Prognose als die PAH anderer Ätio-logien. Die Früherkennung ist deswegen besonders wichtig. Allerdings wird sie da-durch erschwert, dass die für die pulmonale Hypertonie typische Dyspnoe durch einen gleichzeitig bestehenden Lungenbefall mas-kiert und entsprechend oft übersehen wird. Deswegen sind ein systematisches Echokar-diographie-Screening bei Diagnose und an-schliessende Verlaufsuntersuchungen alle ein bis zwei Jahre notwendig.

Aus pathogenetischen und theoretischen Überlegungen ist der therapeutische Ein-satz von Endothelin-Antagonisten beson-ders interessant, da bei der pulmonalen Hypertonie und der System-sklerose patho-mechanistische Ähnlichkeiten vorliegen. Endothelin ist nicht nur ein potenter Va-sokonstriktor, sondern hat auch mitogene, proinflammatorische und profibrotische Eigenschaften. Dies erklärt, weshalb der Endothelin-Antagonist Bosentan in Studi-en auch erfolgreich bei akralen Ulzera bei Systemklerose eingesetzt wurde. Iloprost wird bei pulmonaler Hypertonie inhala-tiv, in schweren Fällen und bei akralen Durchblutungsstörungen auch als Infusion eingesetzt. Ferner wird auch Sildenafil bei pulmonaler Hypertonie bei Systemklerose verwendet. Die Zulassung für diese Indika-

tion wird in der Schweiz im nächsten Jahr erwartet.

Die Therapie mit Endothelin-Antagonisten oder mit anderen Medikamenten führt jedoch nicht zu einer Heilung, sondern bestenfalls zu einer Stabilisierung, wahr-scheinlich aber vor allem zu einer Verzö-gerung der Progression der pulmonalen Hypertonie. Diese sollte in einem prognos-tisch günstigen Stadium erreicht werden. Welche Parameter sich zu dieser Einschät-zung eignen, ist heute jedoch noch un-klar. Der Einsatz nationaler Register, wie auch die Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie ([www.sgph.ch](http://www.sgph.ch)) eines führt, könnte diese sehr wichtigen Fragen klären. Bezüglich prognostischer Faktoren scheinen unter anderen hä-modynamische Variablen (PVR) relevant zu sein. Deswegen ist die Durchführung eines Rechtsherz-Katheters und das kor-rekte Erfassen der hämodynamischen Va-riablen essentiell. Ein weiterer wichtiger prognostischer Parameter ist der korrekt durchgeführte 6-Minuten-Gehtest. Eine komplette Lungenfunktion mit Messung der CO-Diffusionskapazität und die Be-stimmung des Pro-BNP/BNP-Wertes sind bei kombinierter Herz/Lungen-Erkrankung (Lungenfibrose und pulmonale Hy-pertonie) für die Wahl der richtigen The-rapie hilfreich.

#### Screening der pulmonalen Hy-pertonie bei rheumatologischen Systemerkrankungen

Limitierte und diffuse System-sklerose

- Echokardiographie bei Diagnose
- Verlaufsechokardiographie alle 1-2 Jahre

Lupus erythematoses

Mixed Connective Tissue Disease

Antiphospholipid-Syndrom

- Echokardiographie bei Dyspnoe

#### Diagnose System-sklerose

Major-Kriterium

- Sklerodermieartige Hautverän-derungen proximal der Finger-groundelenke

Minor-Kriterien

- Sklerodaktylie
- Grübchenförmige Substanzde-fekte oder Narben an Fingern oder Zehen
- Bilaterale basale Lungenfibrose

Erforderlich für die Diagnose ist das Major- oder zwei Minor-Kriterien; für die frühe Diagnose sind diese Kriterien oft ungeeignet.

#### Verlaufsuntersuchungen der pulmonalen Hypertonie bei System-sklerose

- 3-6 monatlich: 6-Minuten-Gehtest, NYHA-Klasse
- Rechtsherzkatheter bei Diagnose, allenfalls im Verlauf
- 6-12 monatlich: Echokardiographie
- 6-12 monatlich: Komplette Lungenfunktion

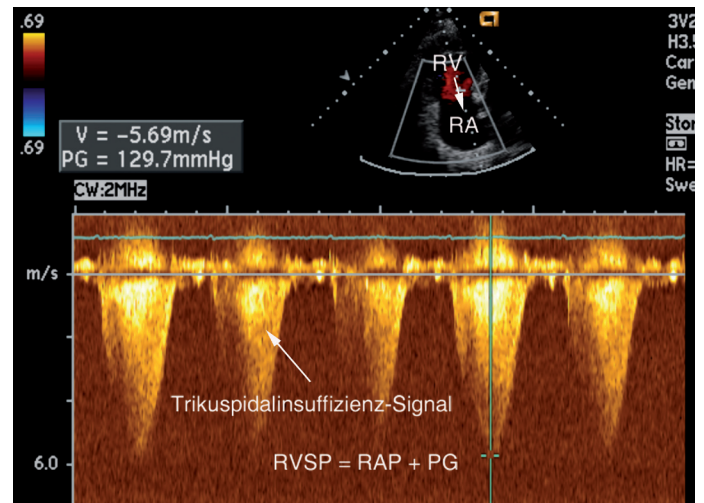
## Echokardiographie bei pulmonaler Hypertonie

Aufgrund der therapeutischen Möglichkeiten ist eine regelmäßige Screening-Untersuchung bei Patienten mit erhöhter Inzidenz einer pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) anzustreben. Hierzu gehören beispielsweise Sklerodermie-Patienten. Als Screening-Untersuchung wird dabei die Echokardiographie eingesetzt. Die transthorakale Echokardiographie lässt mehrheitlich eine Abschätzung des systolischen pulmonal-arteriellen Drucks (PA-Druck) zu und erlaubt die Dokumentation einer allfälligen Rechtsherzbelastung. Wie durch die Klinik oder invasive Hämodynamik lassen sich auch durch die Echokardiographie prognostische Faktoren bezüglich Outcome identifizieren. Ist die Diagnose einer PAH gesichert, kommt der Echokardiographie ein wichtiger Platz im Follow-up zu. Sie ermöglicht die Erfassung von Veränderungen des PA-Drucks oder rechtsventrikulärer Dimensionen und Funktionen.

Um den Stellenwert dieser Methode hinsichtlich Diagnostik und Follow-up richtig einschätzen zu können, sind verschiedene Faktoren der Definition der pulmonalen Hypertonie zu betrachten. Die PAH beruht auf einer Erhöhung des gemittelten PA-Drucks, neben einem nicht erhöhten linksatrialen Druck und neben einem erhöhten pulmonalen Widerstand. Keiner dieser drei Faktoren kann echokardiographisch direkt bestimmt werden.

Der pulmonale Widerstand ist eine rechnerische Grösse und ergibt sich aus dem Druckunterschied zwischen mittlerem PA-Druck und pulmonal-arteriellem Okklusionsdruck (Wedge-Druck) dividiert durch das pulmonale Herzminutenvolumen. Es ist primär die Erhöhung des pulmonalen Widerstands, nicht aber des PA-Drucks, die das Ausmass der pulmonalen Vaskulopathie widerspiegelt. Ein erhöhter PA-Druck findet sich ebenfalls bei Patienten mit grossem Links-Rechts-Shunt und normalem pulmonalem Widerstand (aufgrund des erhöhten pulmonalen Herzminutenvolumens), bei Vorliegen von peripheren Pulmonalarterienstenosen oder bei einer Erhöhung des linksatrialen Drucks (Mitralstenose, Mitralinsuffizienz, Herzinsuffizienz). Umgekehrt ist bei schwerer pulmonaler Vaskulopathie mit Rechtsherzinsuffizienz und tiefem Cardiac Output der PA-Druck nicht wesentlich erhöht. Beschränkt sich somit die Echokardiographie auf eine reine Abschätzung des PA-Drucks, sind diagnostische Unzulänglichkeiten unvermeidbar.

In der Echokardiographie wird nicht der gemittelte PA-Druck bestimmt, sondern hauptsächlich der systolische und seltener der diastolische PA-Druck. Die Echokardiographie schätzt bei Vorliegen einer Trikuspidalinsuffizienz den systolischen PA-Druck und bei Vorliegen einer Pulmonalinsuffizienz den diastolischen PA-Druck ab. Mit Hilfe des Doppler-Effekts wird die Geschwindigkeit der Erythrozyten erfasst, die im Rahmen der Klappeninsuffizienz zurückfliessen. Diese Geschwindigkeit ist exponentiell abhängig vom Druckgradienten zwischen den entsprechenden Kammern. In Kenntnis der maximalen Regurgitationsgeschwindigkeit berechnet sich der peak Druckgradient vereinfacht als  $4 \times v^2$ . Durch Addition des Druckgradienten zum geschätzten rechtsatrialen Druck ergibt sich somit im Falle einer Trikuspidalinsuffizienz der rechtsventrikuläre systolische Druck (RVSP), der bei offener und nicht stenosierter Pulmonalklappe dem systolischen PA-Druck entspricht.



Der systolische PA-Druck entspricht dem rechtsventrikulären systolischen Druck (RVSP) sofern keine Stenose im RV-Ausflusstrakt vorliegt. Der RVSP ergibt sich aus der Summe des geschätzten rechtsatrialen Drucks (RAP) und der gemessenen peak Geschwindigkeit über der Trikuspidalinsuffizienz (gelbes Doppler-Spektrum). Anhand der vereinfachten Bernoulli-Gleichung entspricht eine peak Geschwindigkeit von 5,7 m/s einer Druckdifferenz von 130 mmHg. Addiert man 10 mmHg für den RAP hinzu, so liegt bei diesem Patienten mit Vorhofseptumdefekt und Eisenmenger Syndrom ein geschätzter systolischer PA-Druck von 140 mmHg vor.

Ein echokardiographisch bestimmter systolischer PA-Druck  $> 40$  mmHg in Ruhe wird als pulmonale Hypertonie aufgefasst. Dennoch bedeutet das Vorliegen eines systolischen PA-Drucks  $> 40$  mmHg nicht zwingend, dass der mittlere PA-Druck bei  $> 25$  mmHg liegt, wie in der Definition einer PAH gefordert wird. Dies konnte in einer publizierten Kohortenstudie aus Frankreich mit Sklerodermiepatienten gezeigt werden<sup>3</sup>. Diese Nachteile kommen auch in der Stress-Echokardiographie zum Tragen. In einer kürzlich publizierten Studie<sup>4</sup> stieg wohl in knapp der Hälfte aller Sklerodermie-Patienten mit einem RVSP  $< 40$  mmHg in Ruhe dieser auf Werte  $> 40$  mmHg nach maximaler Belastung auf dem Ergometer an. Daraus lässt sich aber weder einen Rückschluss auf den mittleren PA-Druck während der Belastung ziehen noch ist bekannt, welcher systolische PA-Druck nach Belastung als Normwert aufzufassen ist. Klar ist, dass der systolische PA-Druck auch bei Gesunden unter Belastung ansteigen wird, parallel zur Zunahme des Herzminutenvolumens und zum möglicherweise ansteigenden LA-Druck. Deshalb muss der belastungsabhängige Cutoff höher als der Ruhe-Cutoff gewählt werden (also sicherlich  $> 40$  mmHg). Bei Spitzensportlern können unter Belastung echokardiographisch systolische PA-Drücke  $> 60$  mmHg gemessen werden. Da sich in der Echokardiographie weder der mittlere PA-Druck noch der mittlere Wedge-Druck bestimmen lassen, kann auch kein direkter Rückschluss auf die Höhe des pulmonalen Widerstandes gezogen werden.

Die Stärke der Echokardiographie ist es, ein integratives Bild der kardiovaskulären Situation zu liefern. Prognostisch sind bei der Echokardiographie die Anpassungen des rechten Ventrikels auf die Druckbelastung entscheidend. Echo-Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz im Sinne eines dilatierten rechten Ventrikels mit eingeschränkter Pumpfunktion und sekundärer schwerer Trikuspidal-

**SGPH-Zentren**

Die Adressen aller SGPH-Zentren und Mitglieder sind auf der Homepage [www.sgph.ch](http://www.sgph.ch) aufgeführt. Ärztinnen und Ärzte, die bei ihren Patienten eine pulmonale Hypertonie vermuten, können sich jederzeit mit einem SGPH-Zentrum in ihrer Region in Verbindung setzen.

Weitere Informationen: [ssph@imk.ch](mailto:ssph@imk.ch)

**SGPH-Studien**

Die SGPH bzw. ihre Mitglieder sind an folgenden aktuellen Studien beteiligt:

- EARLY:** Endothelin Antagonist Trial in Mildly Symptomatic PAH
- BOCTEPH:** Bosentan in CTEPH Study
- MOB:** Mobile Spiroergometrie und Bosentan
- SERIPH:** Serotonin-Reuptake-Inhibitoren bei PAH

Weitere Informationen und Kontaktadressen unter [www.sgph.ch](http://www.sgph.ch)

**Veranstaltungen**

**SGPH Kongress 2007**  
**27. – 28. September 2007 in Montreux**  
 3rd International Congress of the Swiss Society for Pulmonary Hypertension

Programm und Anmeldung:  
[www.imk.ch/ssph2007](http://www.imk.ch/ssph2007)

**Pulmonale Hypertonie: Früherkennung in der Praxis – wie weiter?**  
 1. Februar 2007, 15.00 – 18.00, Hotel Allegro, Bern;  
 21. Juni 2007, Hotel Radisson, Basel

**Redaktion:** Prof. Dr. Rudolf Speich, Prof. Dr. Laurent Nicod, PD Dr. John-David Aubert, Dr. Jean-Marc Fellrath, PD Dr. G. Domenighetti, PD Dr. Jean-François Tolsa, verantwortl. **Redaktorin:** Dr. Nadine Leyser, **Verlag:** IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG, Münsterberg 1, 4001 Basel, Tel. 061 271 35 51, Fax 061 271 33 38, [ssph@imk.ch](mailto:ssph@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 1661-9226



suffizienz, deutlicher Einbuchtung des interventrikulären Septums nach links, ein dilatierter rechter Vorhof oder das Vorliegen eines Perikardergusses sind prognostisch ungünstige Zeichen. Ebenso erlaubt die Echokardiographie Rückschlüsse auf die Ätiologie eines erhöhten PA-Drucks. Bei einer 65-jährigen Patientin mit ungenügend behandelte arterielle Hypertonie, konzentrischer Links-Herz-Hypertrophie, diastolischer Dysfunktion und indirekten Zeichen eines erhöhten linksatrialen Drucks ist eine pulmonale Hypertonie Ausdruck des erhöhten Wedge-Drucks und nicht per se einer pulmonalen Vaskulopathie. Aus diesem Grunde sollte eine umfassende Echokardiographie zur Fragestellung der pulmonalen Hypertonie folgende Parameter dokumentieren:

- Arterieller Blutdruck und Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Untersuchung
- Dimensionen aller Herzkammern
- Vorliegen einer rechts- und/oder linksventrikulären Hypertrophie
- Linksventrikuläre diastolische und systolische Funktion
- Rechtsventrikuläre systolische Funktion
- Abschätzung des PA-Drucks anhand des Trikuspidalinsuffizienz- oder Pulmonalinsuffizienzsignals unter gleichzeitiger Schätzung des RA-Drucks anhand des Füllungszustands der Vena cava inferior
- Schweregrad allfälliger Klappeninsuffizienzen oder anderer Valvulopathien
- Cardiac output zum Zeitpunkt der PA-Druckmessung
- Präsenz eines Perikardergusses

**Autoren:**

Dr. med. Stefan Oertle, Rheumatologie und klinische Immunologie, Inselspital, Bern;  
 Dr. med. Markus Schwerzmann, Kardiologie, Inselspital, Bern

<b>Screening-Empfehlung der WHO bei Patienten mit Kollagenosen</b>	
Patienten mit:	Transthorakale Echokardiographie
Sklerodermie	1 x jährlich
Systemischem Lupus erythem, rheumatoider Arthritis, anderen Kollagenosen	bei Symptomen, die auf PAH hinweisen (z.B. Dyspnoe, Abgeschlagenheit)
Rich S: Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension, Evian (Frankreich), 1998	

**Literatur:**  
 1. Heart 2006; 92: 926;  
 2. Suter H. Paul Klee und seine Krankheit. Stämpfli Verlag AG;  
 3. Arthritis and Rheumatism 2005; 52: 3792-800;  
 4. Chest 2006;130:176-81