

SGPH Newsletter

Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie

Treat to target

Inhalt

Hauptthema: Treat to target –
Zielorientierte Therapie der pulmonal-
arteriellen Hypertonie

Hintergrund..... 1
Vor Therapieeinleitung..... 1
Verlaufskontrollen und
Therapieziele..... 2
Therapiealgorithmus..... 2
Fallstudie: Idiopathische pulmonale
Hypertonie in der Adoleszenz..... 4

SGPH Workshop 2010

SGPH Workshop 2010

7.-8. Mai 2010 in Luzern zum Thema
SGPH Webseite insbesondere zur Aktua-
lisierung der Unterbereiche:

- Diagnose
- Therapie
- Follow-up
- Patiententeil

Weitere Informationen unter
www.sgph.ch

Richtlinien Echokardiographie

Die SGPH hat in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe „Echocardiography and Cardiac Imaging“ der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie **Richtlinien für die transthorakale Echokardiographie zur Evaluation der pulmonalen Hypertonie** erarbeitet. Diese Richtlinien können unter www.sgph.ch heruntergeladen werden.

„Treat to target“ – Zielorientierte Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie

C. Tüller

Hintergrund

Im Jahr 2009 sind drei wegweisende Leitlinien im Gebiet der pulmonalen Hypertonie (PH) erschienen: der Tagungsbericht des 2008 in Dana Point, Kalifornien, durchgeführten 4. Weltsymposiums über PH¹, die gemeinsamen Richtlinien der European Society of Cardiology ESC und der European Respiratory Society ERS über die Diagnose und Behandlung der PH² sowie das „Consensus Document on Pulmonary Hypertension“ der American College of Cardiology Foundation ACCF und der American Heart Association AHA³. Diese Publikationen unterstreichen die Wichtigkeit einer zielgerichteten Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie. In diesem Artikel werden die aktuellen Empfehlungen zur Therapie der pulmonal-arteriellen Hypertonie dargelegt.

Vor Therapieeinleitung

Voraussetzung für die Durchführung einer

zielorientierten Therapie ist die korrekte Diagnose sowie eine Standortbestimmung zur Erfassung des aktuellen Zustandes des Patienten und zur Abschätzung der Prognose. Anlässlich des 4. Weltsymposiums über PH in Dana Point wurde die klinische Klassifizierung der PH aktualisiert (Tab. 1). Es finden sich fünf Hauptgruppen, welche sich bezüglich zugrundeliegendem Mechanismus für die Entstehung der PH, bezüglich therapeutischem Vorgehen und Prognose unterscheiden. Die im Folgenden aufgeführte therapeutische Strategie gilt ausschliesslich für Patienten mit einer pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH, Definition s. Tab. 2), und ist nicht auf eine PH anderer Ursache übertragbar. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer umfassenden Diagnostik für die exakte ätiologische Zuordnung der PH. Zur Erfassung des Ist-Zustandes des Patienten und zur Abschätzung der Prognose werden

Abbildung 1

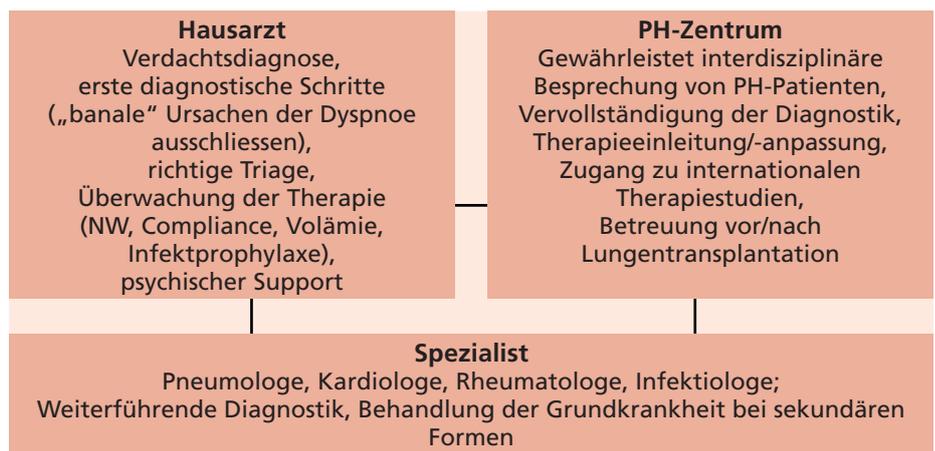


Tabelle 1: Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Dana Point 2008), vereinfacht¹

1. Pulmonal-arterielle Hypertonie

- 1.1 Idiopathisch
- 1.2 Hereditär
- 1.3 Medikamenten- oder Toxin-induziert
- 1.4 Assoziierte Formen (Sklerodermie, HIV, portopulmonale Hypertonie, kongenitale Herzerkrankungen, Schistosomiasis, chronisch hämolytische Anämie)
- 1.5 Persistierende pulmonale Hypertonie beim Neugeborenen

1'. Veno-okklusive Erkrankung

2. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen

3. Pulmonale Hypertonie bei Lungenerkrankungen / Hypoxämie

4. Chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)

5. Pulmonale Hypertonie mit unklarem Mechanismus

Anamnese, Status, funktionelle Untersuchungen, Belastungstests und biochemische Untersuchungen durchgeführt. Mittels Anamnese werden das aktuelle Ausmass und der Verlauf der Symptomatik sowie Synkopen erfragt (funktionelle Klassifizierung nach WHO (WHO-FC), Tab. 3). Im Status wird nach Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz gesucht. Der standardisierte 6-Minuten Gehstest (6MWT),

echokardiografische Parameter sowie das NT-ProBNP respektive BNP im Plasma vervollständigen das Bild. Die ESC/ERS Richtlinien fassen diese Parameter in einer Tabelle zusammen und teilen die Befunde in solche mit besserer und solche mit schlechterer Prognose ein (Tab. 4).

Verlaufskontrollen und Therapieziele

Grundsätzlich gibt es zwei Möglichkeiten, eine PAH-Therapie durchzuführen. Die klinikorientierte Strategie besteht aus 3- bis 6-monatlichen Kontrollen, anlässlich derer der Verlauf der Symptomatik beurteilt wird. Erfasst werden klinische Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz und die WHO-FC sowie je nach Situation weitere funktionelle Untersuchungen wie 6MWT und Echokardiografie. Bei stabilen Befunden wird die Therapie unverändert belassen und bei Verschlechterung erfolgt eine Therapieanpassung. Die zweite Strategie besteht darin, dass im Voraus Therapieziele für den einzelnen Patienten definiert werden. Werden diese Ziele anlässlich der Kontrollen nicht erreicht, wird die Therapie nach einem bestimmten Algorhythmus ausgebaut. Ein Beispiel dafür ist die von Hoepfer 2005 publizierte Strategie mit den Zielwerten 6MWT > 380 m, maximale Sauerstoffaufnahme > 10.4 ml/kg/min und systolischer Blutdruck unter Maximalbelastung > 120 mmHg.⁴

Der Tagungsbericht von Dana Point führt

Tabelle 2: Definition der pulmonal-arteriellen Hypertonie

Hämodynamische Parameter

(Messung mittels Rechtsherzkatheter):

- Mittlerer pulmonal-arterieller Druck ≥ 25 mmHg in Ruhe
- Wedge-Druck ≤ 15 mmHg
- Herzminutenvolumen normal oder vermindert

Klinische Parameter:

Ausschluss anderer Ursachen für eine präkapilläre pulmonale Hypertonie wie Lungenerkrankungen, chronisch-thromboembolische pulmonale Hypertonie sowie andere seltene Erkrankungen.

beide Varianten auf, wertet sie jedoch nicht, da bisher keine Studien zeigen konnten, dass die eine Strategie der anderen überlegen wäre. Als Therapieziel wird für alle Patienten das Erreichen der WHO-FC II festgehalten. Die ESC/ERS Richtlinien sind konkreter, indem sie ein Schema für die Verlaufskontrollen der PAH-Patienten vorschlagen (Tab. 5). Ziel ist es, möglichst nur günstige prognostische Werte zu erreichen (vergleiche Tab. 4), wobei gewisse Parameter an den einzelnen Patienten angepasst werden (z. B. Gehstrecke von > 400 m bei älteren Patienten). In den meisten PH-Zentren der Schweiz werden 6- bis 12-monatlich Echokardiografien durchgeführt. Ein Rechtsherzkatheter wird nach Diagnostik meist nur bei klinischer Verschlechterung vor relevanten Therapieentscheidungen gemacht. Auf routinemässige Rechtsherzkatheteruntersuchungen wird in der Regel verzichtet.

Tabelle 3: Funktionelle Klassifizierung nach WHO 1998 (nicht-autorisierte Übersetzung)

Klasse I	Patienten mit pulmonaler Hypertonie, die zu keiner Limitierung der körperlichen Aktivität führt. Normale körperliche Aktivität verursacht keine übermässige Atemnot, Erschöpfung, Thoraxschmerzen oder Prä-Synkope.
Klasse II	Patienten mit pulmonaler Hypertonie, die zu einer leichten Limitierung der körperlichen Aktivität führt. In Ruhe keine Beschwerden. Normale körperliche Aktivität verursacht übermässige Atemnot, Erschöpfung, Thoraxschmerzen oder Prä-Synkope.
Klasse III	Patienten mit pulmonaler Hypertonie, die zu einer deutlichen Limitierung der körperlichen Aktivität führt. In Ruhe keine Beschwerden. Geringere als normale körperliche Aktivität verursacht übermässige Atemnot, Erschöpfung, Thoraxschmerzen oder Prä-Synkope.
Klasse IV	Patienten mit pulmonaler Hypertonie die nicht in der Lage sind, irgendeiner körperlichen Aktivität nachzugehen ohne Symptome zu haben. Die Patienten weisen Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz auf. Atemnot und/oder Erschöpfung können sogar in Ruhe vorhanden sein. Das Unwohlsein wird durch jegliche körperliche Aktivität erhöht.

Therapiealgorhythmus

Die Therapie der PAH besteht aus supportiven Massnahmen und spezifischen PH-Medikamenten. Die orale Antikoagulation mit Ziel-INR 2.0-3.0 wird grundsätzlich empfohlen, obwohl es dafür wenig Evidenz gibt. Im Einzelfall muss die Indikationsstellung deshalb gut abgewogen werden. Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko (z. B. solche mit einer PAH assoziiert mit portaler Hypertonie) werden nicht antikoaguliert. Diuretika werden zur symptomatischen Behandlung der Rechtsherzinsuffizienz eingesetzt, wobei Nierenfunktion und Elektrolyte gut überwacht werden müssen. Eine Heimsauerstofftherapie wird empfohlen, wenn der PaO₂ in Ruhe unter 60 mmHg beträgt, oder bei

Tabelle 4: Etablierte Parameter zur Erfassung des Schweregrades der Erkrankung, des Krankheitsverlaufs sowie der Prognose bei Patienten mit PAH.² TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion

Bessere Prognose	Parameter	Schlechtere Prognose
Nicht vorhanden	Klinische Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz	Vorhanden
Langsam	Zunahme der Symptomatik	Rasch
Nein	Synkope	Ja
I, II	WHO-FC	III, IV
Länger (> 500m, je nach Alter)	6 Minuten Gehstrecke	Kürzer (< 300m, je nach Alter)
Maximale O ₂ -Aufnahme > 15 ml/kg/min	Spiroergometrie	Maximale O ₂ -Aufnahme < 12 ml/kg/min
Normal, fast normal	NT-proBNP, BNP im Blut	Sehr hoch und steigend
Kein Perikarderguss TAPSE > 2.0 cm	Echokardiografie	Perikarderguss TAPSE < 1.5 cm
Rechtsatrialer Druck < 8 mmHg und Herzindex ≥ 2.5 l/min/m ²	Hämodynamik	Rechtsatrialer Druck > 15 mmHg oder Herzindex ≤ 2.0 l/min/m ²

situativen Hypoxämien bei Belastung oder im Schlaf, die sich durch Gabe von Sauerstoff korrigieren lassen. Diese Empfehlung wird in Analogie zu Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen gemacht, da Studien zum therapeutischen Effekt der Heimsauerstofftherapie bei PAH-Patienten fehlen.

Zur spezifischen Therapie der PAH stehen im Moment nebst Kalziumantagonisten auch Prostazykline (PGI), Endothelinrezeptorantagonisten (ERA) und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-I) zur Verfügung. Die Kalziumantagonisten Amlodipin, Diltiazem und Nifedipin werden bei idiopathischer PAH mit positivem Vasoreaktivitätstest im Rechtsherzkatheter eingesetzt. Die erforderlichen Dosen werden allerdings häufig nicht gut toleriert, und der Therapieeffekt ist nur bei wenigen Patienten langanhaltend. PGI wird von Endothelzellen produziert, wirkt vasodilatatorisch und hemmt die Thrombozytenaggregation. In der Pathogenese der PAH spielt die verminderte PGI-Synthese eine wichtige Rolle. Synthetisches PGI (Epoprostenol) und PGI-Analoga (Iloprost, Treprostinil) sind in der Schweiz für die Therapie der PAH zugelassen. Die Anwendung erfolgt je nach Substanz kontinuierlich intravenös, kontinuierlich subkutan oder inhalativ. Auch Endothelin, welches in der Lungenstrombahn vasokonstriktiv wirkt, spielt eine zentrale Rolle bei der Entstehung der PAH. Der du-

ale ERA (Bosentan) und der einfache ERA (Ambrisentan) ERA haben eine vergleichbare Wirkung und sind in der Schweiz für die Therapie der PAH zugelassen. Die Gabe erfolgt ein- bis zweimal täglich in Tablettenform. Sildenafil ist ein weiteres in der Schweiz zugelassenes orales Medikament für die Behandlung der PAH. Sildenafil hemmt die Phosphodiesterase Typ 5, welche in der pulmonalen Strombahn

vermehrt vorkommt, und wirkt vasodilatatorisch. Die ESC/ERS Leitlinien sowie der Tagungsbericht von Dana Point enthalten einen weitgehend übereinstimmenden evidenzbasierten Therapiealgorithmus, welcher die komplexe Therapie der PAH übersichtlich darstellt (Abb. 2). Er beinhaltet die regelmässige Evaluation des therapeutischen Effektes und empfiehlt bei ungenügendem Ansprechen eine sequentielle Kombinationstherapie von ERA, PDE-5-I und PGI. Von grosser Wichtigkeit bei der Behandlung von PAH-Patienten ist die enge Zusammenarbeit zwischen Hausarzt, Spezialist und PH-Zentrum (Abb. 1). Nur mit einer gemeinsamen Strategie und einer guten Kommunikation können diese Patienten optimal betreut werden.

Literatur:

1. Proceedings of the 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54 (Supplement 1): S1-S120
2. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009;30:2493-2537
3. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol, 2009; 53:1573-1619.
4. Hoeper MM, Markeych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeier J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2005; 26:858-863

Abbildung 2

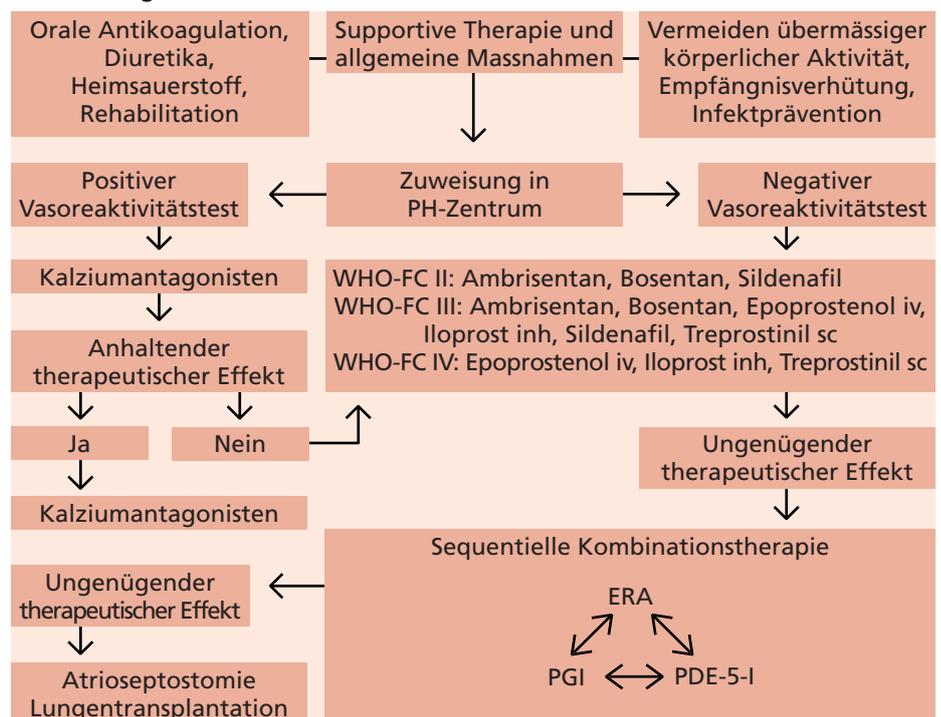


Tabelle 5: In den ESC/ERS Leitlinien vorgeschlagenes Schema zur Nachkontrolle von PAH-Patienten

	Vor Therapiebeginn	Alle 3-6 Monate	3-4 Monate nach Beginn oder Änderung einer Therapie	Bei klinischer Verschlechterung
Klinische Beurteilung WHO-FC EKG	X	X	X	X
6 Minuten Gehstest	X	X	X	X
Spiroergometrie	X		X	X
BNP/NT-proBNP	X	X	X	X
Echokardiografie	X		X	X
Rechtsherzkatheter	X		X	X

Fallstudie: Idiopathische pulmonale Hypertonie in der Adoleszenz

J.-P. Pfammatter

Ein 14-jähriger Jüngling wurde wegen Leistungsintoleranz zu kardio-pulmonalen Abklärungen zugewiesen. Anamnestisch bestand eine langsam progrediente Leistungsintoleranz, die vorwiegend im Schulturnen manifest wurde. Der Knabe begann deshalb zunehmend die Teilnahme am Turnen zu verweigern, was den Hausarzt zu ersten Abklärungen veranlasste. Weil es unter Belastung (50 % des Soll geleistet) zu einer Desaturation von 95 auf 80 % kam, wurde eine Zuweisung ins Zentrum veranlasst.

Die detaillierte Vorgeschichte des Knaben war kardio-pulmonal unauffällig, ebenso die Familienanamnese. Bei einer mässiggradigen Adipositas (BMI 27) und Desinteresse an körperlicher Aktivität war das wahre Ausmass der Leistungseinschränkung schwierig zu objektivieren; immerhin hatte der Zeitaufwand für den längeren Schulweg über einige Monate auf fast zwei Stunden zugenommen. Fahrradfahren war kaum noch möglich wegen rasch einsetzender Erschöpfung, vor allem bei schon kleinen Steigungen. Echokardiografisch zeigte sich bei norma-

ler Grundanatomie ein hypertropher (RV Wand 8 mm) dilatierter rechter Ventrikel mit normaler Funktion (TAPSE 23 mm) und leichte Tricuspidalinsuffizienz mit deutlich erhöhtem RV/RA Gradienten von 76 mmHg. Die Pulmonalarterie war auch dilatiert mit verkürzter Akzelerationszeit. Es wurde gemäss dem standardisierten Abklärungsgang bei pulmonaler Hypertonie (PH) nach möglichen Ursachen weiterabgeklärt. Bei fehlenden Hinweisen für eine andere unterliegende Grunderkrankung wurde schliesslich die Diagnose einer idiopathischen PH gestellt. Die invasive Abklärung ergab im Herzkatheter einen pulmonalarteriellen Mitteldruck von 40 mmHg entsprechend 2/3 Systemdruck. Die Reversibilitätstestung ergab keinen Druckabfall in der Pulmonalarterie, aber bei vermehrtem Lungendurchfluss ein Absinken des Lungengefässwiderstandes von 7 auf 4,6 Woods units. Im 6-Minuten Gehstest leistete der Knabe noch 264 m. Im interdisziplinären PH-Kolloquium wurde der Patient besprochen und die Indikation für eine spezifische PH-Therapie gestellt. Wegen gravierender sozialer Schwierigkeiten mit dem Patienten selber sowie mit seinem Umfeld und wegen zunächst fehlender Kostendeckung verzögerte sich der Therapiestart um über ein Jahr. Im Herbst 2009 konnte dann unter den üblichen Kontrollen eine Behandlung mit Bosentan eingeleitet

und auf die Zieldosis von 2 x 125 mg entitriert werden. Nach drei Monaten unter Therapie war eine klare Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit festzustellen, wie auch der Patient und seine Familie feststellten: die Zeit für seinen Schulweg reduzierte sich auf einen Viertel und auch Fahrradfahren war wieder dort möglich, wo er früher nur noch sein Velo unter grosser Mühe stossen konnte. Die objektiven Befunde im Echo waren nicht wesentlich verändert (RV/RA Gradient von 73 mmHg, Rechtshypertrophie, erhaltene RV-Funktion, PA-Akzelerationszeit mit 0,13 massiv verkürzt). Eine vergleichende invasive Bestandaufnahme im Katheterlabor unter Therapie wurde abgelehnt. Dagegen hatte sich die 6-Minuten Gehstrecke massiv auf 535 m verlängert (+102 %) und unter Therapie hatte sich das BNP (Norm unter 80) von 151 auf 74 normalisiert und in diesem Bereich stabilisiert.

Für den Knaben selber und für die Familie war der therapeutische Nutzen der Behandlung und die damit verbundenen positiven Auswirkungen auf den Alltag und seine Mobilität so eindrücklich, dass die initialen Kooperationsprobleme jetzt in keiner Art mehr vorhanden sind und eine einwandfreie Therapiecompliance und Disziplin in der Einhaltung der Kontrollen beobachtet werden kann.

Redaktion: PD Dr. O. Schoch, PD Dr. J.-D. Aubert, Prof. Dr. M. Beghetti, PD Dr. G. Domenighetti, Prof. Dr. L. Nicod, Dr. S. Oertle, Dr. M. Schwerzmann, Dr. D. Weilenmann, **verantwortl. Redaktorin:** S. Jambresic
Verlag: **IMK** Institut für Medizin und Kommunikation AG, Münsterberg 1, 4001 Basel, Tel. 061 271 35 51, Fax 061 271 33 38, sgph@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



Autoren:

Dr. med. Claudia Tüller, Universitätsklinik für Pneumologie, Inselspital, 3010 Bern, claudia.tueller@insel.ch

Prof. Dr. med. Jean-Pierre Pfammatter, Leiter Kardiologie, Medizinische Universitätskinderklinik Bern