

# Kriterien für eine optimale Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH)

Laurent Nicod

Service de pneumologie, CHUV, Lausanne

## Quintessenz

- Die kurzfristige Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) hat sich dank neuen, vorteilhaften therapeutischen Möglichkeiten verbessert.
- Auch die langfristige Prognose ist besser geworden, bleibt aber oft immer noch suboptimal. Es wurden verschiedene prognostische Parameter identifiziert, dank denen der Therapeut wesentliche Behandlungsziele definieren kann.
- Ziel dieser Übersicht ist es, die für eine gute Betreuung dieser Patienten entscheidenden Punkte darzustellen.

Dank dem Register des «National Institute of Health» (NIH), in welchem von 1981 bis 1985 194 Patienten in 32 klinischen Zentren erfasst worden sind, ist der Spon-tanverlauf der PAH gut dokumentiert. Bei einem Durch-schnittsalter von 36,4 Jahren handelte es sich um junge Patienten, bei denen bereits ein durchschnittlicher arte-rieller Druck von  $60 \pm 18$  mm Hg vorlag. Die durchschnitt-liche Überlebensdauer lag bei 2,8 Jahren, mit einem An-teil an Überlebenden von 68, 48 und 34% nach 1, 3 bzw. 5 Jahren [1].

Mehrere Register zeigten eine Verbesserung dieses Ver-laufs, seit neue, spezifische Behandlungsmöglichkeiten verfügbar sind. Im französischen Register hat sich die Überlebensrate neuer Fälle nach 1, 2 bzw. 3 Jahren auf 86, 69 und 55% verbessert [2]. Die im Schweizer Register im Jahr 2008 erfassten Patienten waren mit  $55 \pm 17$  Jah-ren älter als diejenigen im historischen amerikanischen Register, und ihr durchschnittlicher Blutdruck lag bei  $51 \pm 19$  mm Hg. Gleichwohl lag die Überlebensrate für die Schweizer Patienten mit PAH bei 89, 78 und 73% [3].

Die Resultate für PAH waren vergleichbar mit denjenigen bei chronischen thromboembolischen Erkrankungen. Knapp über die Hälfte der Patienten hatte damals eine Zwei- oder Dreifachtherapie. In einer Publikation aus dem Jahr 2010 aus einem grossen amerikanischen Re-gister (REVEAL) wurde untersucht, wie weit bestimmte Variablen eine Voraussage der weiteren Prognose er-möglichen [4]. Die entscheidenden Faktoren sind die Ur-sache der pulmonalen Hypertonie, die Funktionsklasse, Art und Verträglichkeit körperlicher Tätigkeit sowie hämodynamische Daten zur Funktion des rechten Ven-trikels.

## Prädiktive Faktoren für das Überleben

### Funktionsklassen

Die Funktionsklasse zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist wichtig. Eine frühe Diagnosestellung und rasche Überweisung der PAH-Patienten ist also entscheidend. Die 1- und 3-Jahres-Überlebensrate bei den Patienten im französischen Register betrug für die Funktions-klasse III 90 bzw. 71%, für die Funktionsklasse IV 76 bzw. 47%. Die Patienten wurden damals mit Epoprostenol behandelt [5]. Im REVEAL-Register waren die Prognosen ähnlich. Patienten, die nach drei Monaten unter Epo-prostenolbehandlung in die Funktionsklasse I oder II aufgestiegen waren, hatten eine bessere Prognose als diejenigen, die in Funktionsklasse III oder IV verblieben waren. Bei Ersteren betrug die Überlebensrate nach 1 und 3 Jahren 100 bzw. 88%, bei Letzteren 77 bzw. 33% [5]. Eine neue, 38 Monate beobachtete Kohorte von 109 Patienten mit idiopathischer PAH zeigte erneut, wie wichtig das Ansprechen auf die Therapie für die Pro-gnose ist. Patienten in Funktionsklasse III oder IV bei Dia-gnosestellung, die sich unter der Therapie zu Klasse I oder II verbesserten, hatten eine weit bessere Prognose als diejenigen, die in Klasse III oder IV verblieben [6].

### Fähigkeit zu körperlicher Anstrengung

Die Fähigkeit zu körperlicher Anstrengung wird meist anhand des 6-Minuten-Gehtests überprüft. Der Test ist ein wichtiges Mass für den Schweregrad einer PAH. Er ist einfach, reproduzierbar und auch von Patienten mit mässiger bis schwerer PAH zu leisten. Der absolute Wert des 6-Minuten-Gehtests ist wichtiger als dessen Verbesserung im Laufe der Therapie. Patienten, die unter Epoprostenol mehr als 380m zurücklegen konnten, hatten eine bessere Prognose als diejenigen, die dazu nicht in der Lage waren [5]. In der REVEAL-Studie ging eine Distanz von 440m mit einer guten, eine solche von weniger als 165m mit einer schlechten Prognose ein-her [4]. Eine kardiopulmonale Belastung auf einem Fahrradergometer oder Laufband ist nicht ohne Risiko, und die Reproduzierbarkeit bei verschiedenen Unter-suchern ist zu schlecht. Die maximale VO<sub>2</sub> wäre zwar ein guter prädiktiver Faktor, wird jedoch selten einge-setzt.

### Hämodynamik

Anhand der Daten des NIH-Registers liess sich ein klarer Zusammenhang zwischen Überleben und mittlerem Druck im Vorhof, mittlerem pulmonalem Druck sowie Abnahme des Herzindex zeigen. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass bei verschlechterter Funktion des

Der Autor gibt keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel an.

**Tabelle 1**

Behandlungsziele bei der PAH.

– Funktionsklasse 1 bis 2
– 6-Minuten-Gehtest >380 oder sogar 440 m
– Herzindex >2,4 l/min/m <sup>2</sup>
– Normale oder fast normale Funktion des rechten Ventrikels
– BNP oder NT-proBNP normal oder nahezu normal

rechten Ventrikels auch der Druck in den Pulmonalarterien abnimmt. Ein bei der ersten Untersuchung der Hämodynamik positiver Vasoreagibilitätstest ist ein guter Indikator für das 5-Jahres-Überleben; die Rate liegt bei den Respondern bei über 95% [7]. Unter Behandlung korrelieren der Druck im rechten Vorhof sowie die Herzleistung, nicht aber der mittlere Druck in der Lungenarterie, mit einer guten Überlebenschance [6, 7]. In der Serie von Nickel war die initiale Herzleistung prognostisch, das Überleben ging jedoch mit der Entwicklung der Leistung unter Therapie einher [7].

#### Untersuchung der rechtsventrikulären Funktion mit bildgebenden Verfahren

Die Echokardiographie spielt beim Screening auf PAH eine wichtige Rolle wegen des Rückstroms durch die Tricuspidalklappe, der die Messung des systolischen pulmonalen Drucks und die Ableitung eines mittleren Drucks ermöglicht.

Aufgrund der multivariaten Analysen sind Perikarderguss, Vorhofgrößenindex, Exzentrizität des linken Ventrikels und Doppler-Index der rechtsventrikulären Funktion prognostische Faktoren [8]. Auch die Bewegung des Trikuspidalrings während der Systole (TAPSE) soll prognostisch von Bedeutung sein [9].

Die Magnetresonanztomographie wird mehr und mehr eingesetzt, auch sie erbringt wertvolle Information über die Funktion des rechten Ventrikes. Als Folge der PAH verdickt sich dieser, später folgt die Dilatation und Abnahme der Ejektionsfraktion. Bei einer Ejektionsfraktion des rechten Ventrikels <35% ist der Tod zu erwarten [10]. Ein enddiastolisches Volumen <84 ml/m<sup>2</sup> ist erwünscht und prognostisch günstig. Bei schweren Fällen von PAH verschiebt sich das Septum interventriculare in der Diastole und der Systole gegen den linken Ventrikel hin. Das linksventrikuläre Ejektionsvolumen erscheint somit als wesentlicher prognostischer Faktor [11]. Van de Veerdonk et al. zeigen, dass Patienten, deren rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion sich verbessert, eine bessere Überlebenschance haben als diejenigen, bei

denen sich dieser Parameter verschlechtert [10]. Dieser Parameter war voraussagekräftiger als die pulmonale Widerstandsmasse.

#### Biomarker

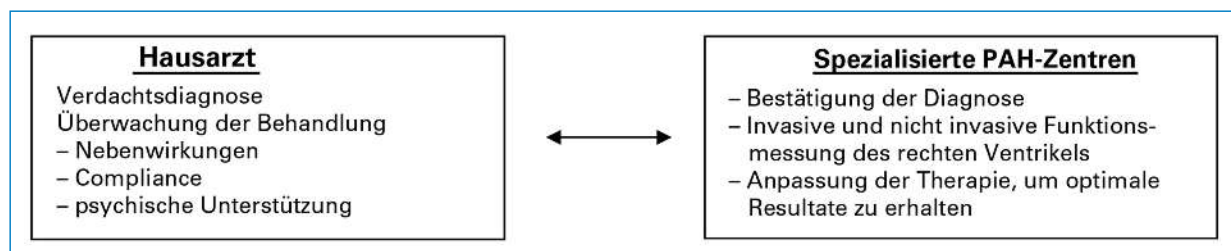
Im Lauf der letzten Dekade haben sich mehrere Biomarker als nützlich für das Monitoring der rechtsventrikulären Funktion erwiesen. Atriales natriuretisches und Brain-natriuretisches Peptid (BNP) bewirken beide eine Vasodilatation und Natriuresis. Sie werden freigesetzt, wenn das Myokard unter Stress kommt. Die wichtigsten Studien wurden mit aus proBNP gebildetem BNP oder dem inaktiven Endstück NT-proBNP durchgeführt. Die BNP-Werte korrelieren mit der Hämodynamik und der Überlebenschance [12]. Eine Abnahme dieser Werte unter Epoprostenoltherapie ist ein unabhängiger prognostischer Faktor. Ein NT-proBNP über 533 pg/ml korreliert mit einer schlechteren Überlebensrate sowohl nach sechs Monaten als auch einem Jahr [12]. Ein Wert von NT-proBNP bis höchstens 1400 pg/ml scheint ein wichtiger Grenzwert zu sein, um Patienten mit günstiger Prognose zu definieren [8].

Auch die Troponin T-Werte sind nützlich. Dieser Marker für eine Beeinträchtigung des Myokards verschwindet unter Therapie häufig. Eine routinemässige Bestimmung dieses Werts wird jedoch nicht empfohlen [8].

Die Serumharnsäure ist bei Patienten, die wegen des gestörten oxidativen Stoffwechsels eine Ischämie peripherer Gewebe haben, oft erhöht. Erhöhte Harnsäurewerte haben sich ebenfalls als schlechtes prognostisches Zeichen erwiesen.

#### Das Risikoprofil der Patienten mit PAH optimieren


Zahlreiche kontrollierte Studien waren Kurzzeitstudien von 12 bis 16 Wochen Dauer aus einem einzigen Zentrum, in denen die unterschiedlichen Reaktionsweisen verschiedener Patienten nicht gebührend berücksichtigt wurden. So haben Gabler et al. die Verbesserung der Resultate im 6-Minuten-Gehtest in zehn Studien mit dem kurzfristigen Auftreten klinischer Ereignisse korreliert. Sie fanden eine schwache Korrelation zwischen Veränderungen dieses Tests mit dem Auftreten klinischer Ereignisse [14]. Ebenso fanden Savarese et al. bei der Auswertung von 22 randomisierten Studien mit 3112 Teilnehmern unter Therapie eine Verbesserung bei der Anzahl von Todesfällen, eine Verminderung der Hospi-

**Abbildung 1**

Rolle der behandelnden Ärzte und der PAH-Zentren.


talisationen wegen PAH, eine geringere Anzahl an Notfallbehandlungen und Transplantationen. Auch hier liess der 6-Minuten-Gehtest kaum Rückschlüsse auf die langfristige Prognose zu [15].

Im Konsensus-Dokument der ERS-ESC [8] sind erstmals Behandlungsziele für PAH empfohlen, die in der Folge von den meisten spezialisierten Zentren übernommen wurden, obschon die vorliegenden Studien bisher noch keine definitiven Schlüsse zulassen. Und trotz des Fehlens gesicherter Ergebnisse sind die ersten Studien mit Steuerung der Kombinationstherapien anhand der derzeit definierten Behandlungsziele mit einer Verbesserung der Überlebensdauer der Patienten sehr ermutigend ausgefallen [7].

In Tabelle 1  sind die Behandlungsziele – wie sie letztlich wieder in Erinnerung gerufen worden sind [17] – zusammengestellt. Patienten, bei denen diese Ziele erreicht wurden, durch welche Therapie auch immer, haben offenbar eine bessere Prognose als diejenigen, bei denen das nicht der Fall war. Ein entschlosseneres Vorgehen in dieser Richtung sollte zu einer Verbesserung der Überlebenskurven und der Lebensqualität führen. Bei Patienten, die die Vorgaben erfüllen, genügt eine Nachkontrolle im spezialisierten Zentrum alle 3–6 Monate, die anderen sollten alle 1–2 Monate kontrolliert werden, bis die Behandlung richtig angepasst ist.

## Aussichten

Die in den vergangenen zehn Jahren etablierten Behandlungen werden häufig nicht eingesetzt. So haben in der REVEAL-Studie etwa 60% der Patienten in Funk-

tionsklasse III und 50% in Funktionsklasse IV kein Prostanoid erhalten, weder zur Inhalation noch intravenös [18]. Die Verabreichungsmethoden haben sich jedoch deutlich verbessert, inklusive kleiner, zuverlässig subkutan implantierter Pumpen, die lediglich einmal im Monat nachgefüllt werden müssen. Neue Therapien stehen vor der Tür, zum Beispiel von NO unabhängige Wirkstoffe mit direkter Wirkung auf cGMP in Phase IV (Riociguat). Sie werden neue therapeutische Perspektiven und verbesserte Möglichkeiten zur Erreichung der von der Expertengemeinschaft definierten Therapieziele bieten. Die Behandlung dieser Patienten muss unbedingt in Zusammenarbeit zwischen behandelnden Ärzten und spezialisierten Zentren, den aktiven Mitgliedern der Schweizerischen Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie (SGPH, [www.sgph.ch](http://www.sgph.ch)), erfolgen (Abb. 1 ). Alle Patienten mit PAH sollten im Schweizerischen Register erfasst werden, denn dank dem Follow-up durch die nationalen Register lässt sich die Effizienz der getroffenen Massnahmen vergleichen und so der Verlauf bei Patienten mit seltenen, prognostisch ungünstigen und ungenügend behandelten Erkrankungen verbessern.

---

### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Laurent P. Nicod  
 Chef de service  
 Service de pneumologie  
 CHUV  
 CH-1011 Lausanne  
[laurent.nicod\[at\]chuv.ch](mailto:laurent.nicod[at]chuv.ch)

---

### Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).