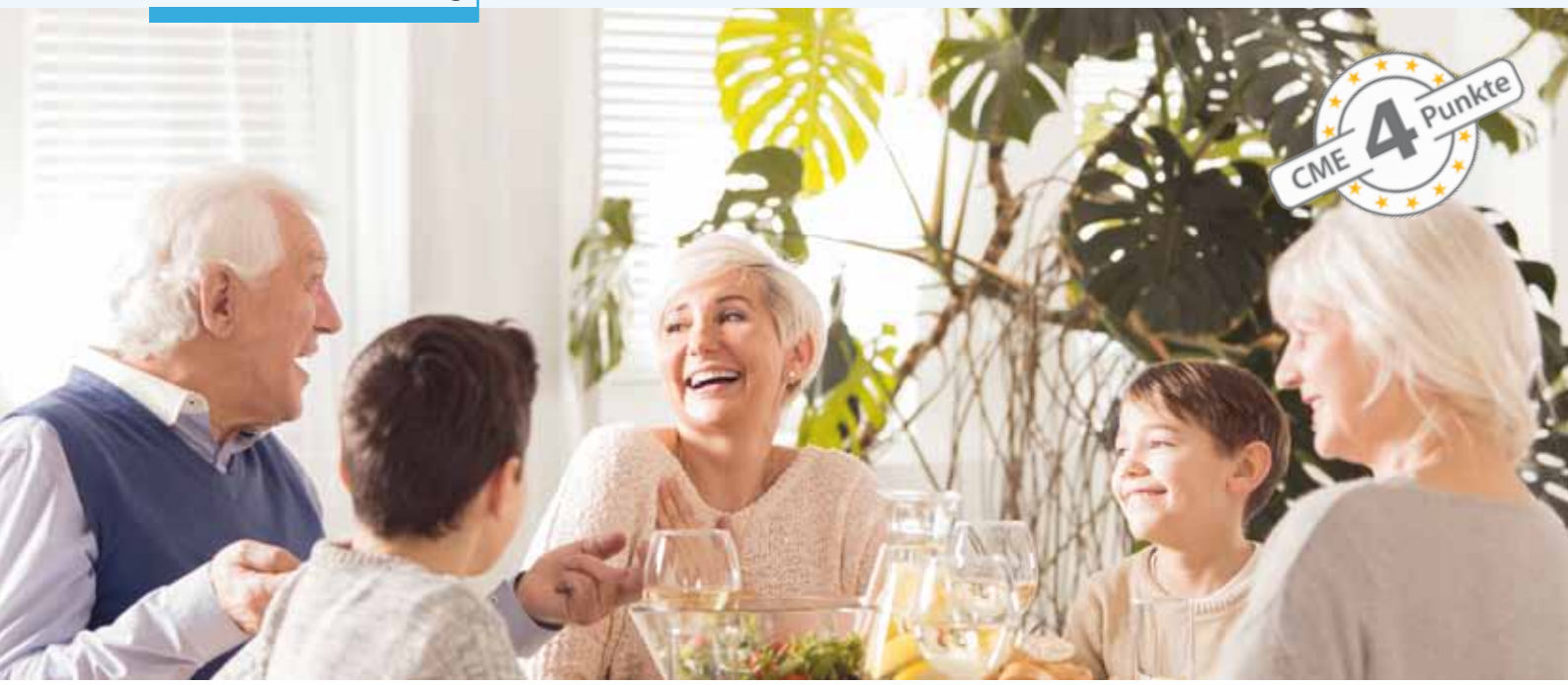


Diagnose und Therapie der PAH bei systemischer Sklerose

Prof. Dr. med. Ralf Ewert, Greifswald

Zusammenfassung

Systemische Sklerose (SSc) ist eine seltene und derzeit nicht heilbare rheumatische Autoimmunerkrankung. Sie zählt zu den Kollagenosen und ist gekennzeichnet durch generalisierte Mikroangiopathie, Produktion von Autoantikörpern und Dysfunktion der Fibroblasten, die zu erhöhter Produktion und Einlagerung extrazellulärer Matrix führt. Charakteristisch sind Vaskulopathie und Fibrose, die neben der Haut auch innere Organe betreffen können.

Die systemische Sklerose weist unter den rheumatologischen Erkrankungen die höchste Mortalität auf. Zu den Haupttodesursachen zählt die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH). Die 3-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit systemischer Sklerose und pulmonal arterieller Hypertonie liegt bei 56 %.

In dieser Fortbildung werden die für systemische Sklerose relevanten Empfehlungen der 3. Kölner Konsensus-Konferenz 2018 zur Diagnose und Therapie der PAH dargestellt. Die Konferenz wurde von den Deutschen Gesellschaften für Kardiologie (DGK), Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und Pädiatrische Kardiologie (DGPK) organisiert; sie sind Partnergesellschaften der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS), die 2015 die aktuellen Leitlinien publizierten.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Bedeutung der pulmonal arteriellen Hypertonie als Komplikation der systemischen Sklerose,
- ✓ die Klassifikation der pulmonalen Hypertonien und die Definition der pulmonal arteriellen Hypertonie,
- ✓ das Konzept der Risikostratifikation als Grundlage für therapeutisches Vorgehen bei systemischer Sklerose,
- ✓ die Grundlagen der Diagnostik und das Konzept von „typischen" und „atypischen" Patienten,
- ✓ den Therapiealgorithmus und die zugelassenen Wirkstoffe.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei.
Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf:
www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de

cme-verlag

© CME-Verlag 2020

EINLEITUNG

Die systemische Sklerose (oder Sklerodermie) ist eine komplexe Autoimmunerkrankung der kleinen Arterien, der Mikrogefäße und des Bindegewebes. Charakteristische Merkmale sind fibrotische Veränderungen der Haut und des darunter liegenden Gewebes. Diese führen zur Verhärtung und Vernarbung der Haut, den auffallendsten Symptomen der Erkrankung. Auch innere Organe sind von Veränderungen betroffen, die mit Anomalien und einer Fibrose von Blutgefäßen einhergehen.

Das Auftreten der Fibrose bestimmt das Krankheitsbild und die Diversität der Beschwerden. Der Verlauf ist individuell sehr unterschiedlich und kann vergleichsweise rasch oder ganz langsam einsetzen sowie schubweise oder konstant über viele Jahre geschehen.

Bis zu 12 % der SSc-Patienten entwickeln eine PAH

Bei vielen Patienten kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer Lungenbeteiligung in Form von Lungenfibrose oder pulmonal arterieller Hypertonie (PAH). Die PAH ist, ebenso wie die Grunderkrankung SSc, nicht heilbar und oft mit einer schlechten Prognose verbunden. Die Diagnose und Therapie der PAH folgen komplexen Algorithmen.

FRÜHE SYMPTOMATIK BEI SYSTEMISCHER SKLEROSE

Das Raynaud-Syndrom tritt bei etwa 90 % der an systemischer Sklerose (SSc) Erkrankten auf und ist in den meisten Fällen das erste Krankheitszeichen. Weitere Frühzeichen sind erhöhte Titer antinukleärer Antikörper (ANA) und „Puffy Fingers". Bei Vorliegen dieser Trias sollte zeitnah die Überweisung zu einem Rheumatologen erfolgen, sodass eine kapillarmikroskopische Untersuchung des Nagelfalzes, die Bestimmung der SSc-spezifischen Autoantikörper und ggf. ein Screening auf SSc-typische Manifestationen an inneren Organen durchgeführt werden können.

Etwa die Hälfte aller Organmanifestationen treten in den ersten beiden Jahren nach Einsetzen der Raynaud-Symptomatik auf; in den ersten fünf Jahren steigt die Rate auf ca. drei Viertel [1].

PULMONAL ARTERIELLE HYPERTONIE BEI SYSTEMISCHER SKLEROSE

Eine pulmonale Hypertonie (PH) tritt im Verlauf bei über 20 % der Patienten mit systemischer Sklerose auf. Bei etwa 8 % der an der limitierten Form der SSc Erkrankten wird die für SSc spezifische pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) diagnostiziert. Von den Patienten mit diffuser SSc entwickeln etwa 12 % eine PAH [2, 3]. Sie ist gekennzeichnet durch vaskuläres Remodeling, das zu fibrotischer Verdickung und fortschreitender Verengung der Gefäße führt (Vaskulopathie). Es resultieren die Erhöhung des pulmonal vaskulären Widerstandes und gegebenenfalls der Verschluss kleiner Gefäße. Die Folgen sind pathologische Rechtsherzbelastung bis zum Rechtsherzversagen und Tod.

Lungenfibrose und PAH sind die häufigsten Todesursachen bei systemischer Sklerose

Die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) und Lungenfibrose sind seit langer Zeit die häufigsten Todesursachen bei SSc, vor den Folgen gastrointestinaler oder kardialer Beteiligungen, renalen Krisen oder vor Multiorganversagen [4].

Das EUSTAR-Register *(European Scleroderma Trials and Research)* enthält Daten von über 11.000 SSc-Patienten, die im Mittel über 27 Monate beobachtet wurden. Laut einer aktuellen Analyse sind die Haupttodesursachen Lungenfibrose mit 16,8 %, pulmonal arterielle Hypertonie mit 14,7 %, Tumoren mit 13,1 %, SSc mit Herzbeteiligung mit 12 % und Infektionen mit 9 % [5].

Bei betroffenen SSc-Patienten ist die PAH der prognosebestimmende Faktor. Im Vergleich mit Patienten ohne Herz-, Lungen- oder Nierenbeteiligung oder Patienten mit Lungenfibrose ist die Wahrscheinlichkeit des Überlebens mit einer PAH stark reduziert [6, 7].

© CME-Verlag 2020

Eine Untersuchung aus Hongkong an Teilnehmern mit verschiedenen rheumatischen Erkrankungen zeigt, dass die Lebenserwartung SSc-erkrankter Frauen um etwa 34 Jahre erniedrigt ist, während SSc-erkrankte Männer ca. 16 Jahre früher versterben [8].

Dabei weist die mit SSc assoziierte Form der PAH unbehandelt eine deutlich schlechtere Prognose auf als die idiopathische Form der PAH. Ohne Therapie führt die Erkrankung in der Regel zum frühzeitigen Tod. Die mediane 3-Jahres-Überlebensrate beträgt 56 % bei Patienten mit SSc-PAH. Die Rate liegt für SSc-Patienten ohne PAH bei 94 %. Insgesamt ist die PAH für über die Hälfte der Todesfälle bei SSc-Patienten verantwortlich [7, 9].

Die mediane 3-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit SSc-PAH beträgt 56 %

ZEIT BIS ZUR DIAGNOSESTELLUNG

Trotz der lebenszeitlimitierenden Auswirkungen der PAH werden die Patienten erst spät diagnostiziert und sind dadurch oft bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium.

Der Vergleich verschiedener Register aus den USA und aus Europa zeigt, dass zwischen Symptombeginn und Diagnose einer PAH im Mittel zwei Jahre oder mehr vergehen [10–15].

Als Folge der relativ langen Latenz wird nur ein kleiner Prozentsatz der Patienten bei Diagnosestellung in eine niedrige Funktionsklasse (nach WHO oder NYHA) eingestuft. Etwa 80 bis 90 % der Patienten befinden sich zur Diagnose in den schlechteren Funktionsklassen III oder IV, in denen die Betroffenen bereits in ihrer Leistungsfähigkeit eingeschränkt sind oder schon in Ruhe Symptome zeigen. Mit höherer Funktionsklasse bei Diagnosestellung nimmt die mittelfristige Überlebensrate ab **(● Abb. 1)** [16].

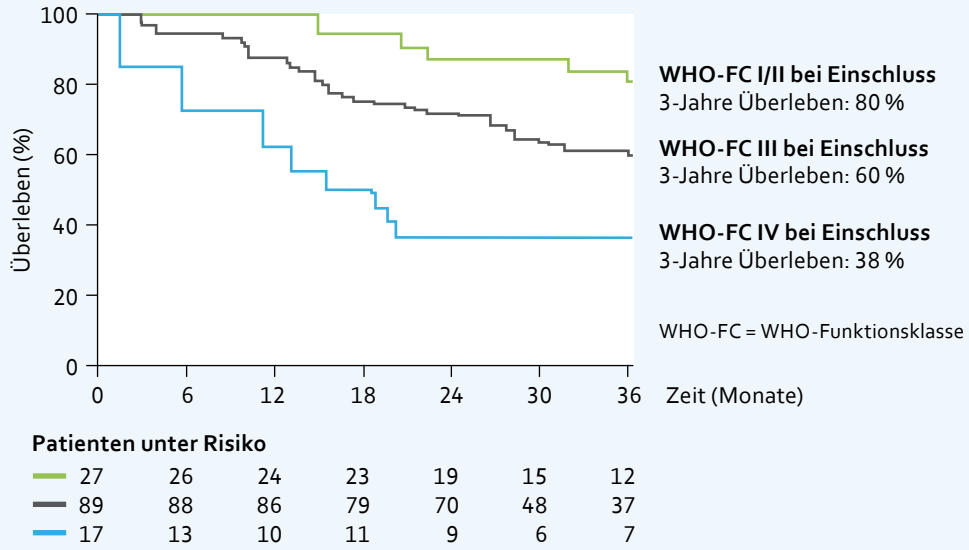


Abbildung 1
Kaplan-Meier-Kurven des Überlebens von PAH-Patienten stratifiziert nach WHO Funktionsklasse zur Zeit der Diagnosestellung; nach [16]

KLINISCHE ZEICHEN DER PAH

Typische Frühzeichen treten bei einer PAH nicht auf. Das führende Symptom jeder Form der pulmonalen Hypertonie ist eine progrediente Belastungsdyspnoe, die oft von unspezifischen Symptomen wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit begleitet wird. Bei Progress der PAH können weitere Symptome auftreten, wie Thoraxschmerzen, Angina pectoris, trockener Husten und Synkopen. Die Trias Halsvenenstauung, Ödeme und Aszites sind typische Spätsymptome einer manifesten Rechtsherzinsuffizienz [17].

Bei einer PAH treten keine typischen Frühzeichen auf

Zu den körperlichen Befunden bei pulmonaler Hypertonie (PH) gehören häufig linksparasternale Pulsationen, eine akzentuierte Pulmonaliskomponente des zweiten Herztones und ein dritter Herzton. Zudem sind oft pansystolische Herzgeräusche bei Trikuspidalklappeninsuffizienz und diastolische Herzgeräusche bei Pulmonalklappeninsuffizienz vernehmbar.

Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung lassen sich oft ein erhöhter Jugularvenendruck, Hepatomegalie, Aszites, periphere Ödeme sowie kühle Extremitäten feststellen [17].

KLASSIFIKATION

Der Begriff pulmonale Hypertonie (PH) fasst unterschiedliche Erkrankungen zusammen, die oft nur eine Druckerhöhung im Lungenkreislauf gemein haben. Die exakte Klassifikation einer vorliegenden PH ist aus therapeutischen und prognostischen Gründen notwendig, da die Behandlungsstrategien der verschiedenen Formen stark variieren.

Die diversen Krankheitsbilder der pulmonalen Hypertonie werden in der klinischen Klassifikation in fünf Gruppen (nach WHO) kategorisiert **(● Tab. 1)**:

KLINISCHE KLASSIFIKATION DER PULMONALEN HYPERTONIE

1.	**Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)**
1.1	Idiopathisch (IPAH)
1.2	Hereditär (HPAH)
1.3	Durch Medikamente oder Toxine verursacht
1.4	Assoziiert mit:
1.4.1	Bindegewebserkrankungen
1.4.2	Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV)
1.4.3	Portaler Hypertension
1.4.4	Angeborenen Herzfehlern (AHF)
1.4.5	Schistosomiasis
1′	Pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH)
1′′	Persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen
2.	**Pulmonale Hypertonie infolge von Linksherzerkrankungen**
3.	**Pulmonale Hypertonie infolge von Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie**
4.	**Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) und andere Pulmonalarterien-Obstruktionen**
5.	**Pulmonale Hypertonie mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus**

Tabelle 1
Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie, nach [17]

Die Gruppe 1 enthält vier Formen der PAH. Dazu zählen die idiopathische und hereditäre PAH, die durch Medikamente oder Toxine ausgelöste Form, sowie die PAH, die mit verschiedenen Erkrankungen assoziiert ist. Zu diesen gehören Bindegewebserkrankungen wie die SSc (1.4.1), HIV-Infektion (1.4.2), portale Hypertension (1.4.3), angeborene Herzfehler (1.4.4) oder Schistosomiasis (1.4.5).

Des Weiteren werden die Sonderformen 1′ pulmonale veno-okklusive Erkrankung und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose sowie 1′′ persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen unterschieden [17].

DEFINITION DER PAH

Den aktuellen Leitlinien der *European Society of Cardiology* (ESC) und *European Respiratory Society* (ERS) entsprechend wird die pulmonale Hypertonie (PH) als Anstieg des mittleren pulmonal arteriellen Druckes (mPAP) auf 25 mmHg oder mehr in Ruhe definiert, invasiv gemessen mittels Rechtsherzkatheter **(● Abb. 2)**.

© CME-Verlag 2020

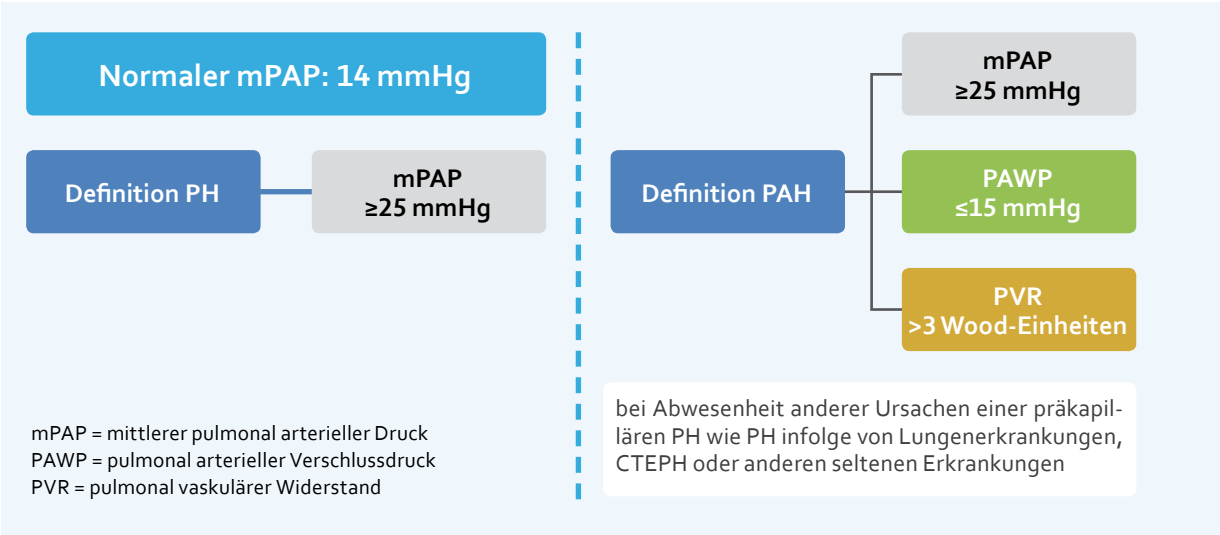


Abbildung 2
Definition der PH und PAH

Zur hämodynamischen Definition der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) gehört die zusätzliche Zuordnung zu den präkapillären Hypertonien mithilfe des pulmonal arteriellen Verschlussdrucks (PAWP), der maximal 15 mmHg betragen darf. Über die Bedingung eines pulmonal vaskulären Widerstandes (PVR) von über drei Wood-Einheiten wird das Herzzeitvolumen in der PAH-Definition berücksichtigt [18].

Zur Stellung der PAH-Diagnose müssen andere Ursachen einer präkapillären PH, einschließlich PH infolge von Lungenerkrankungen, CTEPH oder andere Erkrankungen ausgeschlossen werden [19, 17].

Zur Stellung der PAH-Diagnose müssen andere Ursachen einer präkapillären PH ausgeschlossen werden

Bei gesunden Erwachsenen liegt der mPAP in Ruhe bei 14,0 ± 3,3 mmHg mit einem oberen Normlimit von etwa 20,6 mmHg. Ein mPAP zwischen 21 und 24 mmHg wird oft als grenzwertig erhöht bezeichnet und steht in Zusammenhang mit eingeschränkter Leistungsfähigkeit sowie erhöhten Raten der Hospitalisierung und der Mortalität. Bei SSc kann ein grenzwertiger mPAP prognostische Qualität besitzen, da diese Patienten öfter eine pulmonale Hypertonie zu entwickeln scheinen. Sie sollten daher engmaschig überwacht werden. Allgemein gilt, dass Patienten mit grenzwertigem mPAP nicht mit PAH-Medikation behandelt werden sollten [18].

Bei der letzten Weltkonferenz zur pulmonalen Hypertonie in Nizza 2018 wurde diskutiert, ob aufgrund des PAP-Normalbereiches die Definition nach unten korrigiert werden sollte, um bereits Werte ab 21 mmHg als pulmonale Hypertonie anzuerkennen, zumindest, wenn gleichzeitig ein eindeutig erhöhter pulmonal vaskulärer Widerstand (PVR) vorliegt. Aktuell gelten allerdings noch die alten Kriterien für die Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie [19, 20].

DIAGNOSTIK

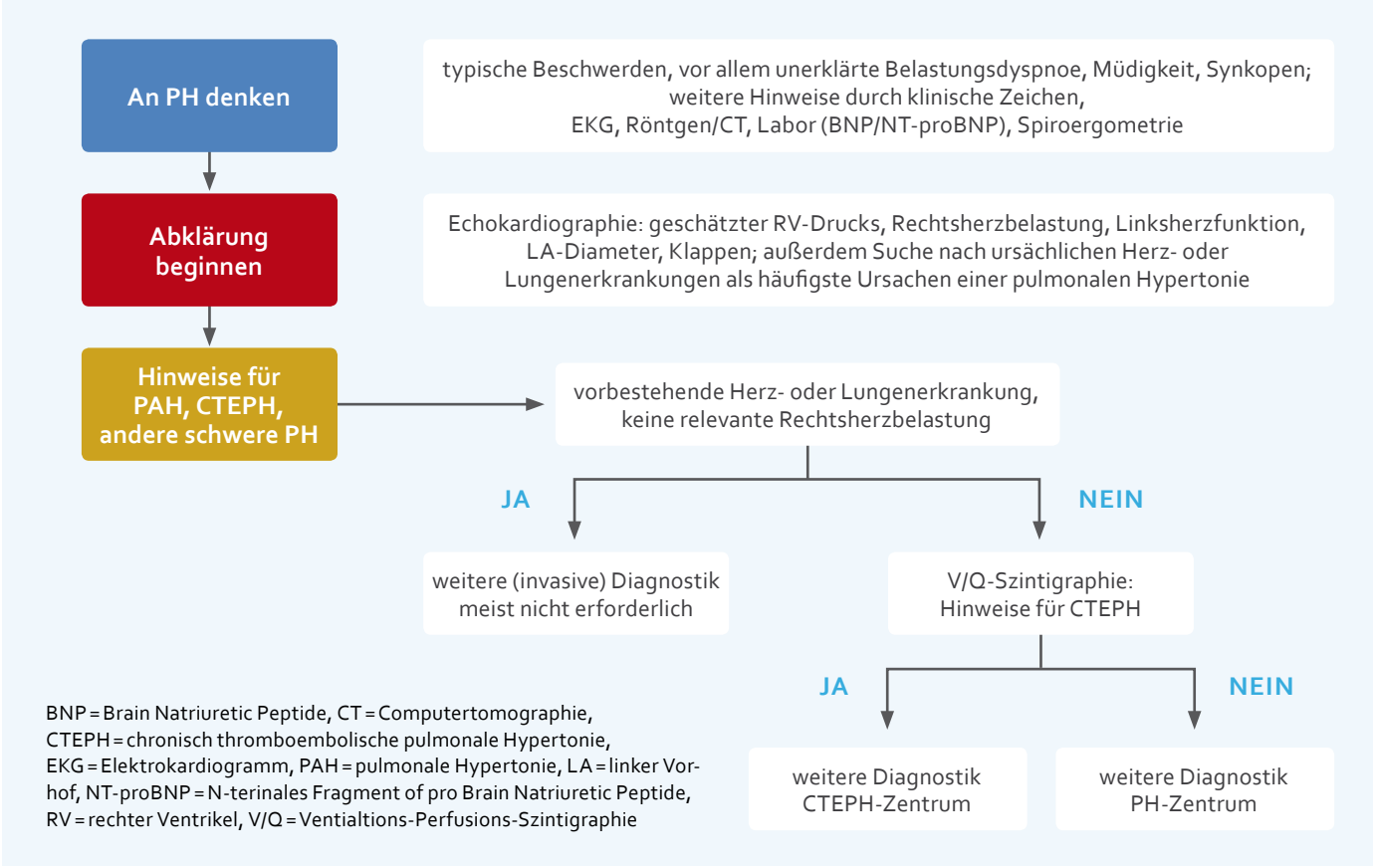
Bei Patienten mit systemischer Sklerose, die typische PH-Beschwerden zeigen, insbesondere unerklärte Belastungsdyspnoe, Müdigkeit und Synkopen, sollte das mögliche Bestehen einer pulmonal arteriellen Hypertonie frühzeitig bedacht werden (**Abb. 3**).

Bei typischen PH-Beschwerden eine mögliche PAH frühzeitig bedenken

Neben dem klinischen Verdacht erfordert die Diagnose einer PAH die Durchführung verschiedener gezielter Untersuchungen:

- Elektrokardiogramm
- Röntgen-Thorax
- Echokardiografie
- Lungenfunktionstest und arterielle bzw. kapilläre Blutgasanalyse
- Ventilations-/Perfusionsszintigrafie
- Hochauflösende Computertomografie mit Kontrastverstärkung

- Kardiale Magnetresonanztomografie
- Blutuntersuchungen inklusive immunologisches Labor
- Abdomen-Ultraschall
- Rechtsherzkatheter (RHK) und gegebenenfalls Vasoreagibilitätstestung
- Pulmonalis-Angiografie



BNP = Brain Natriuretic Peptide, CT = Computertomographie, CTEPH = chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, EKG = Elektrokardiogramm, PAH = pulmonale Hypertonie, LA = linker Vorhof, NT-proBNP = N-terinales Fragment of pro Brain Natriuretic Peptide, RV = rechter Ventrikel, V/Q = Ventialtions-Perfusions-Szintigraphie

Abbildung 3
Initiale Diagnostik bei Verdacht auf PAH; nach [21]

Zur Bestätigung der PAH-Diagnose und zur Ermittlung des hämodynamischen Schweregrades ist eine Untersuchung mit Rechtsherzkatheter erforderlich (**Abb. 4**).

Die Untersuchungen sollen nicht nur nachweisen, dass die hämodynamischen Kriterien erfüllt sind, sondern auch die Ätiologie und den klinischen und hämodynamischen Schweregrad der Erkrankung charakterisieren. Die Interpretation dieser Untersuchungen erfordert unter anderem Erfahrung in den Bereichen Kardiologie, Bildgebung und Pneumologie und soll in einem Expertenzentrum erfolgen. Die Hauptursache der PH sollte gemäß der Klassifikation identifiziert werden [22].

UNTERSUCHUNGEN MIT BESONDERER RELEVANZ FÜR DIAGNOSE UND FOLLOW-UP

Echokardiografie

Die Echokardiografie ist von zentraler Bedeutung, da sie häufig eine erste Abschätzung des systolischen pulmonal arteriellen Druckes (PAPsys) sowie eine Beurteilung des rechten Herzens erlaubt. Bei einem abgeschätzten PAPsys ab 35 mmHg sollten bei Vorliegen des Risikofaktors systemische Sklerose eine weitere Abklärung in Kooperation mit einem PH-Expertenzentrum erfolgen.

Zu einer umfassenden echokardiografischen Einschätzung gehören die Beschreibung der Vorhof- und Ventrikelgrößen – besonders der rechtsatrialen und rechtsventrikulären Fläche –, das Ausmaß der Trikuspidalklappeninsuffizienz und der linksventrikuläre Exzentrizitätsindex. Zudem kann die Kontraktilität des rechten Ventrikels durch verschiedene Variablen gemessen werden. Dazu gehören die

© CME-Verlag 2020

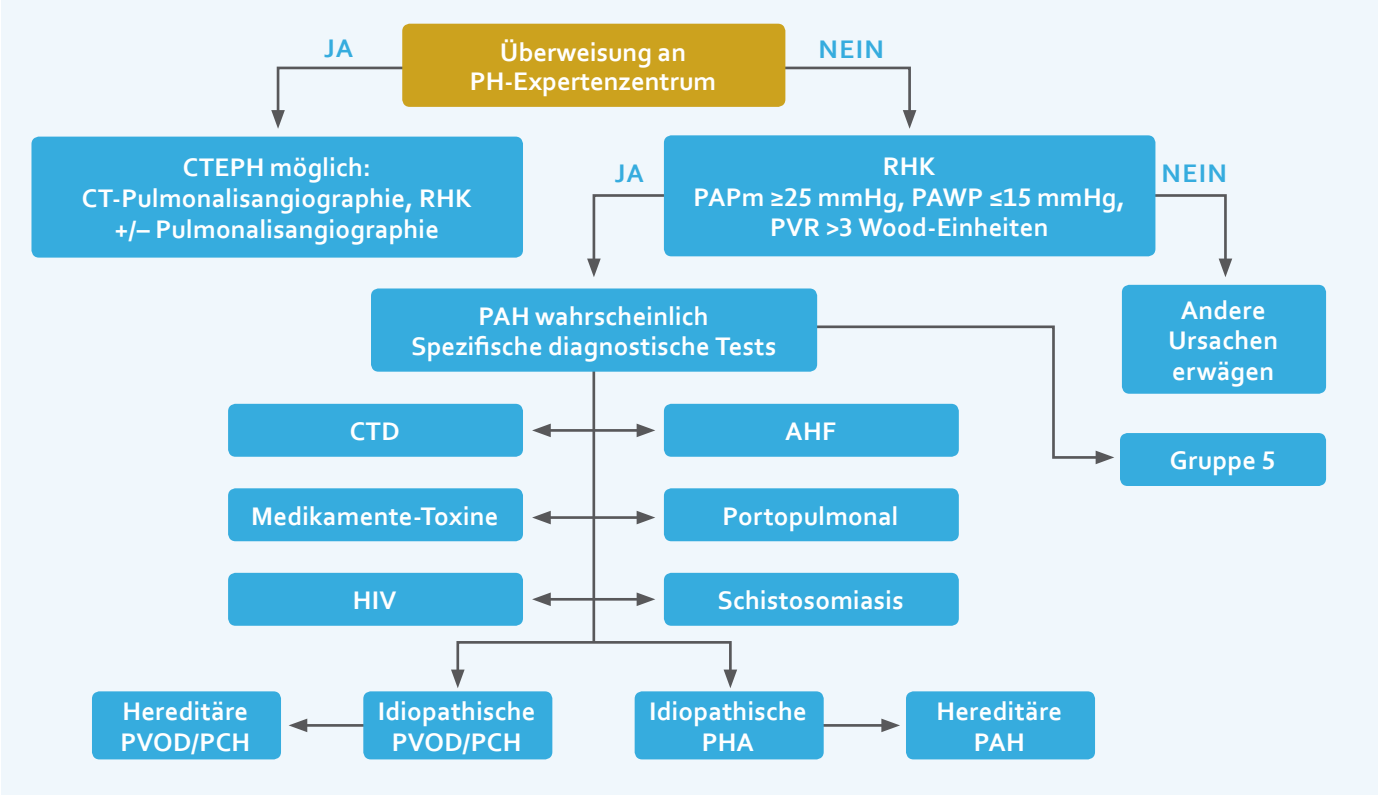


Abbildung 4
Algorithmus der Diagnostik im PH-Expertenzentrum; nach [19]

rechtsventrikuläre longitudinale systolische „Strain/Strain Rate" und die fraktionale RV-Flächenänderung (RV-FAC) sowie die systolische Auslenkung des Trikuspidalklappenanulus [23].

Rechtsherzkatheter

Die Diagnose der pulmonalen Hypertonie (PH) und PAH bedürfen der invasiven Feststellung des erhöhten pulmonalen arteriellen Mitteldruckes (mPAP) mittels Rechtsherzkatheter. Darüber hinaus hat der mPAP keinen prognostischen Wert. Die während der gleichen Untersuchung gemessenen hämodynamischen Parameter rechtsatrialer Druck, Herzindex (CI) und gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO_2) sind jedoch sowohl zum Zeitpunkt der Diagnosestellung als auch im Verlauf robuste prognostische Prädiktoren.

Eine Rechtsherzkatheteruntersuchung soll neben der initialen Diagnostik auch im Verlauf unter Therapie immer dann durchgeführt werden, wenn daraus therapeutische Konsequenzen zu erwarten sind [23].

Eine Untersuchung mit RHK soll auch im Verlauf durchgeführt werden, wenn daraus therapeutische Konsequenzen zu erwarten sind

WHO-FC

Die Funktionsklasse nach WHO oder NYHA *(New York Heart Association)* bleibt weiterhin der bedeutendste Prädiktor für das Überleben, nicht nur zur Zeit der Diagnose, sondern auch im Verlauf der Erkrankung. Die Verschlechterung der Funktionsklasse ist dabei ein alarmierendes Zeichen des Progresses [23].

6MWT

Der 6-Minuten-Gehtest bleibt trotz seiner Limitationen weiterhin zentraler Test zur Einschätzung der Funktionalität von PAH-Patienten [23].

NT-proBNP

Ein spezifischer Biomarker für die PAH existiert nicht. In der klinischen Routine der PH-Zentren werden fast ausschließlich BNP und NT-proBNP bestimmt, da die Konzentrationen mit der myokardialen Dysfunktion korrelieren und einen prognostischen Wert zum Zeitpunkt der Diagnose und auch im Verlauf haben. Da die

Werte nicht PH-spezifisch sind und bei anderen myokardialen Erkrankungen erhöht sein können, sollten sie immer im klinischen Kontext betrachtet werden [23].

RISIKOSTRATIFIZIERUNG

Das Konzept der Risikostratifikation als Grundlage für das therapeutische Vorgehen und die prognostische Einschätzung ging 2015 erstmals in die Leitlinien der ESC/ERS ein (**Tab. 2**).

AMPELSYSTEM ZUR RISIKOEINSCHÄTZUNG BEI PAH-PATIENTEN

Parameter (geschätzte 1-Jahres-Mortalität)	Messgröße	geringes Risiko (<5 %)	mittleres Risiko (5–10 %)	hohes Risiko (>10 %)
Hämodynamik	rechtsartrialer Druck	<8 mmHg	8–14 mmHg	>14 mmHg
	Herzindex	≥2,5 l/min/m²	2–2,4 l/min/m²	<2 l/min/m²
	SvO_2	>65 %	60–65 %	<60 %
RV-Funktion	BNP	<50 ng/l	50–300 ng/l	>300 ng/l
	NT-proBNP	<300 ng/l	300–1400 ng/l	>1400 ng/l
	TEE: RA-Fläche	<18 cm²	18–26 cm²	>26 cm²
	TEE: Perikarderguss	nein	nein bis minimal	ja
funktionelle Parameter	NYHA-Klasse	I–II	III	IV
	6-Minuten-Gehtest	–	–	Reduktion ≥15 % bzgl. Vorwert
	Spiroergometrie: Sauerstoffaufnahme	Höchstwert ≥15 ml/min/kg bzw. ≥65 % Normwert	Höchstwert 11–15 ml/min/kg bzw. 35–65 % Normwert	Höchstwert <11 ml/min/kg bzw. <35 % Normwert
	Spiroergometrie: VE/VCO_2-Slope	<36	36–44,9	≥45
Klinik	Symptomprogredienz, Ödeme, Synkope, Afib/Aflut etc.	nein	Progression langsam, Ödeme beherrschbar, Synkopen selten	Progression rasch, Ödeme progredient, Synkopen häufig, Afib/Aflut

Afib = Vorhofflimmern, Aflut = Vorhofflattern, RA = rechtes Atrium, RV = rechter Ventrikel, SvO_2 = gemischt venöse Sauerstoffsättigung, TEE = transthorakale Echokardiografie, VE/VCO_2 = Kohlendioxid-Atemäquivalent

Tabelle 2
Parameter des Ampelsystems zur Risikoeinschätzung bei PAH-Patienten; nach [24]

Der individuelle Schweregrad der PAH wird anhand von hämodynamischen Befunden, Echokardiografie, funktioneller Klasse, Belastungstests, Laboruntersuchungen und Rechtsherzkatheteruntersuchung gemeinsam bewertet, da kein einzelner Parameter ausreichend Informationen liefert.

Anhand eines Ampelschemas werden die Patienten entsprechend ihrer erwarteten 1-Jahres-Mortalität eingeteilt in: Niedrigrisikopatienten (grün) mit einer erwarteten 1-Jahres-Mortalität von weniger als 5 %, Intermediärrisikopatienten (gelb) mit einem 5- bis 10%igen Mortalitätsrisiko und Hochrisikopatienten (rot), bei denen das Mortalitätsrisiko innerhalb eines Jahres auf mehr als 10 % eingeschätzt wird [19].

Als Therapieziel gilt das Erreichen des Status „geringes Risiko" und eine Funktionsklasse I oder II nach WHO oder NYHA. Die Abschätzung des Risikos wird regelmäßig wiederholt. Dazu werden Parameter in Intervallen von drei bis zwölf Monaten neu bestimmt, je nach Bedarf des Patienten, stattgehabtem Therapiewechsel oder Eintreten einer klinischen Verschlechterung. Bei nicht adäquatem Therapieansprechen erfolgt eine entsprechende Eskalation [24].

© CME-Verlag 2020

VERLAUFSUNTERSUCHUNG

Die Risikostratifizierung spielt auch für Patienten, die bereits gezielt gegen PAH behandelt werden, eine wichtige Rolle (● **Abb. 5**). Die Einschätzung des Risikos während der Follow-up-Untersuchungen soll, wenn möglich, auf den nicht invasiven Funktionsparametern WHO-FC und 6MWT sowie den Markern der Rechtsherzbelastung BNP oder NT-proBNP basieren.

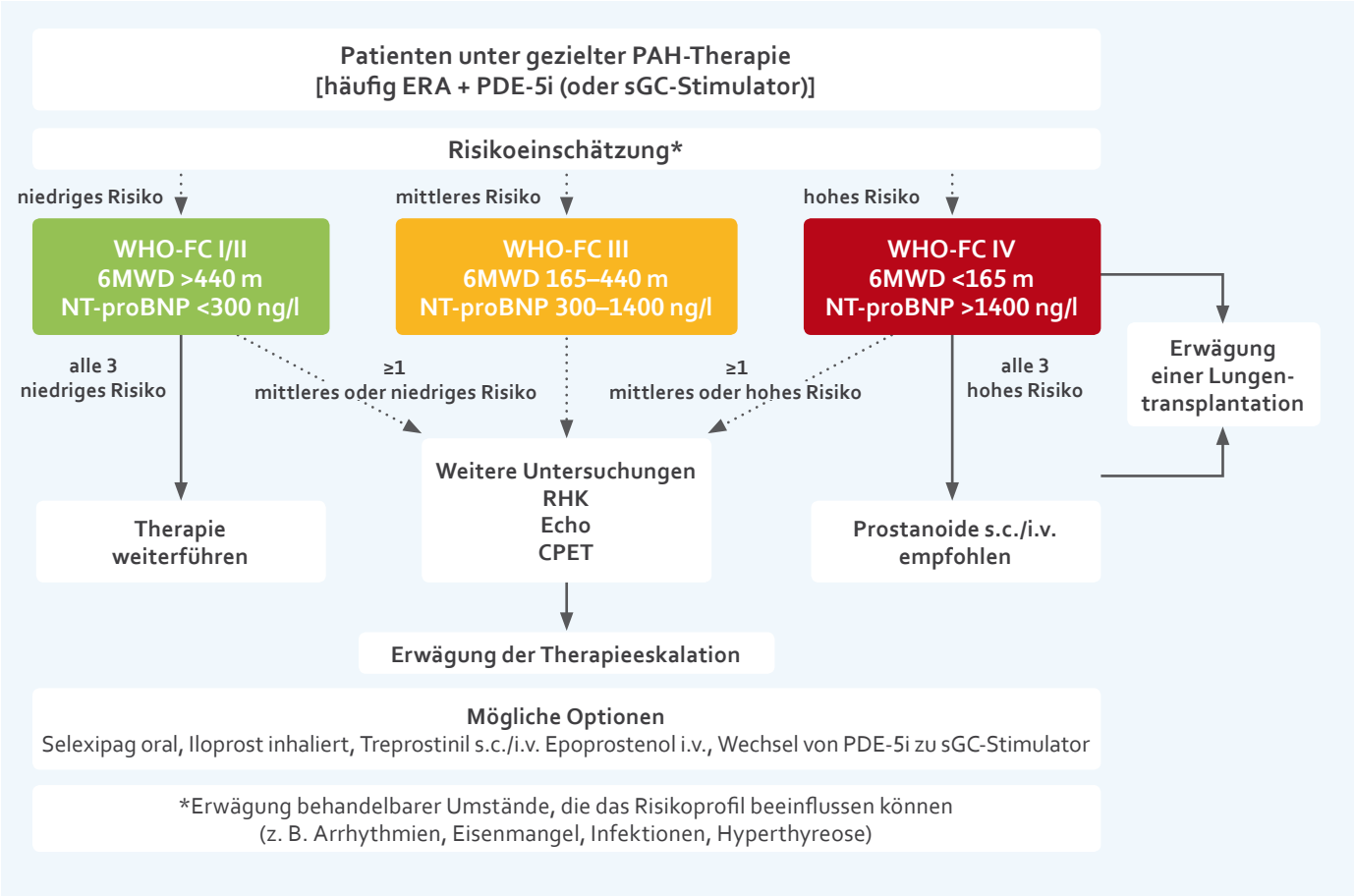


Abbildung 5
Evidenzbasierter Algorithmus zur Risikostratifizierung von PAH-Patienten während des Follow-up; nach [23]

Ein niedriges Risiko besteht bei WHO-FC I oder II, 6-Minuten-Gehstrecke von über 440 m und einem NT-proBNP von unter 300 ng/l. Bei diesen Patienten ist keine weitere Untersuchung routinemäßig notwendig, und die Therapie kann weitergeführt werden.

Ist zumindest einer der Risikofaktoren erhöht, sollen weitere Untersuchungen (Rechtsherzkatheter, Echokardiografie, kardiopulmonaler Belastungstest) zur Entscheidungsfindung über eine Therapieeskalation beitragen.

Ein intermediäres Risiko haben Patienten mit WHO-FC III, einer 6-Minuten-Gehstrecke zwischen 165 und 440 m sowie NT-proBNP zwischen 300 und 1400 ng/l. Zusätzliche Untersuchungen können zu einer Therapieoptimierung, ggf. durch Therapieeskalation, für diese Patienten beitragen.

Erkrankte mit einer WHO-FC IV, 6-Minuten-Gehstrecke unter 165 m und NT-proBNP über 1400 ng/l haben ein sehr hohes Mortalitätsrisiko. Ohne weitere Untersuchungen auf Routinebasis sollen hier Prostacyclin-Analoga erwogen werden. Bei Nichtzutreffen zumindest eines Risikofaktors können weitere Untersuchungen die Entscheidungsfindung zur Weiterführung der Therapie stützen [23, 25, 26].

© CME-Verlag 2020

„TYPISCHE" UND „ATYPISCHE" PAH

„Atypische" Patienten sprechen möglicherweise unterschiedlich auf die Therapie mit PAH-Medikamenten an

Die Empfehlungen in den aktuellen Leitlinien der ESC/ERS zur gezielten Therapie der PAH basieren auf der individuellen Risikostratifizierung von PAH-Patienten, die in klinische Studien eingeschlossen wurden. Im klinischen Alltag unterscheiden sich Patienten, bei den eine PAH neu diagnostiziert und behandelt wird, immer öfter von den „typischen" Studienteilnehmern, die in der Regel jünger sind und keine relevanten Begleiterkrankungen oder Risikofaktoren aufweisen.

Grundsätzlich stellen Patienten, deren PAH mit systemischer Sklerose assoziiert ist, „typische" Patienten dar. Es werden jedoch auch unter den SSc-Patienten zunehmend „atypische" Patienten diagnostiziert, die die formalen hämodynamischen Bedingungen einer PAH erfüllen, zusätzlich aber mehr als zwei Risikofaktoren für das Vorliegen von Linksherz- oder Lungenerkrankungen zeigen. Zu diesen Faktoren zählen etwa Alter, arterieller Hypertonus, Adipositas (BMI >30 kg/m²), Diabetes, KHK, Vorhofflimmern oder das Vorliegen einer schweren Diffusionsstörung, definiert als Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO) <45 % des Sollwertes. Die Patienten sprechen möglicherweise unterschiedlich auf die Therapie mit PAH-Medikamenten an [27, 28, 29] **(● Tab. 3)**.

PARAMETER	KRITERIEN
hämodynamisches Profil	entspricht dem anderer Formen der PAH, d. h. präkapilläre PH mit erhöhtem pulmonalvaskulären Widerstand
phänotypische Merkmale	überwiegend ältere Patienten (meist >65 Jahre), Risikoprofil bzw. Begleiterkrankungen wie bei Patienten mit Linksherz- bzw. Lungenerkrankungen
kardialer Phänotyp	≥3 der folgenden Risikofaktoren: • arterielle Hypertonie • koronare Herzerkrankungen • Diabetes mellitus • Adipositas (BMI >30 kg/m² • weitere Merkmale (u. a. Vergrößerung des linken Vorhofs, Vorhofflimmern)
pulmonaler Phänotyp	• normale bzw. nahezu normale Bodyplethysmografie • CT-Thorax ohne klinisch relevante Lungenparenchymveränderungen • Diffusionskapazität für CO (DLCO) <45 % des Sollwerts • oft Hypoxämie

Tabelle 3
Kriterien für das Vorliegen einer „atypischen" PAH; nach [27]

Die Kölner Konsensus-Konferenz übernimmt das Konzept von „typischen" und „atypischen" PAH-Patienten, das mit Konsequenzen für die therapeutische Strategie einhergeht: für die PAH mit Komorbidität („atypisch") ist in erster Linie eine Monotherapie angezeigt, während bei der „typischen" PAH eine initiale oder frühe Kombinationstherapie erfolgen sollte [30].

THERAPIEPRINZIP VASODILATATION

PAH bleibt eine nicht heilbare Erkrankung. Das Therapieziel ist ein „geringes Risiko"

PAH bleibt weiterhin eine nicht heilbare Erkrankung. Das Therapieziel ist daher die langfristige klinische Stabilisierung der Patienten bei geringstmöglicher Beeinträchtigung der Rechtsherzfunktion. Das Erreichen einer WHO-FC von I oder II, eine Gehstrecke von über 440 m im 6-Minuten-Gehtest und ein NT-proBNP-Spiegel von unter 300 ng/l sind mit dem Status „geringes Risiko" und mit guten Überlebensraten assoziiert [17].

Für die medikamentöse Therapie der PAH bei Bindegewebserkrankungen sind spezifische pulmonale Vasodilatanzien verschiedener Wirkstoffklassen zugelassen. Sie werden eingesetzt, um den Widerstand in den Lungengefäßen zu senken und die Nachlast des rechten Ventrikels zu reduzieren, um dadurch eine Rechtsherzinsuffizienz zu vermeiden oder zu verbessern.

© CME-Verlag 2020

Eingesetzt werden Substanzen aus den Klassen:

- Phosphodiesterase-5-Hemmer
- Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase
- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA)
- Prostacyclin-Analoga
- Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten [28]

PHOSPHODIESTERASE-5-HEMMER

PDE-5-Hemmer (PDE-5i) sind selektive Inhibitoren eines Typs der Phosphodiesterase (Typ 5), die spezifisch das zyklische Guanosinmonophosphat (cGMP) enzymatisch degradieren (**Abb. 6**). PDE-5 kommt neben dem Corpus cavernosum auch in den Muskelzellen der Lungengefäße vor. Hier verhindert die Hemmung von PDE-5 ein Absinken des cGMP-Spiegels und bewirkt dadurch eine Relaxierung der Gefäßmuskulatur, die zur Vasodilatation führen kann.

Zu den PDE-5i zählen Sildenafil und Tadalafil. Sie sind für die Therapie der PAH bei Patienten in den WHO-Funktionsklassen (WHO-FC) II und III zugelassen.

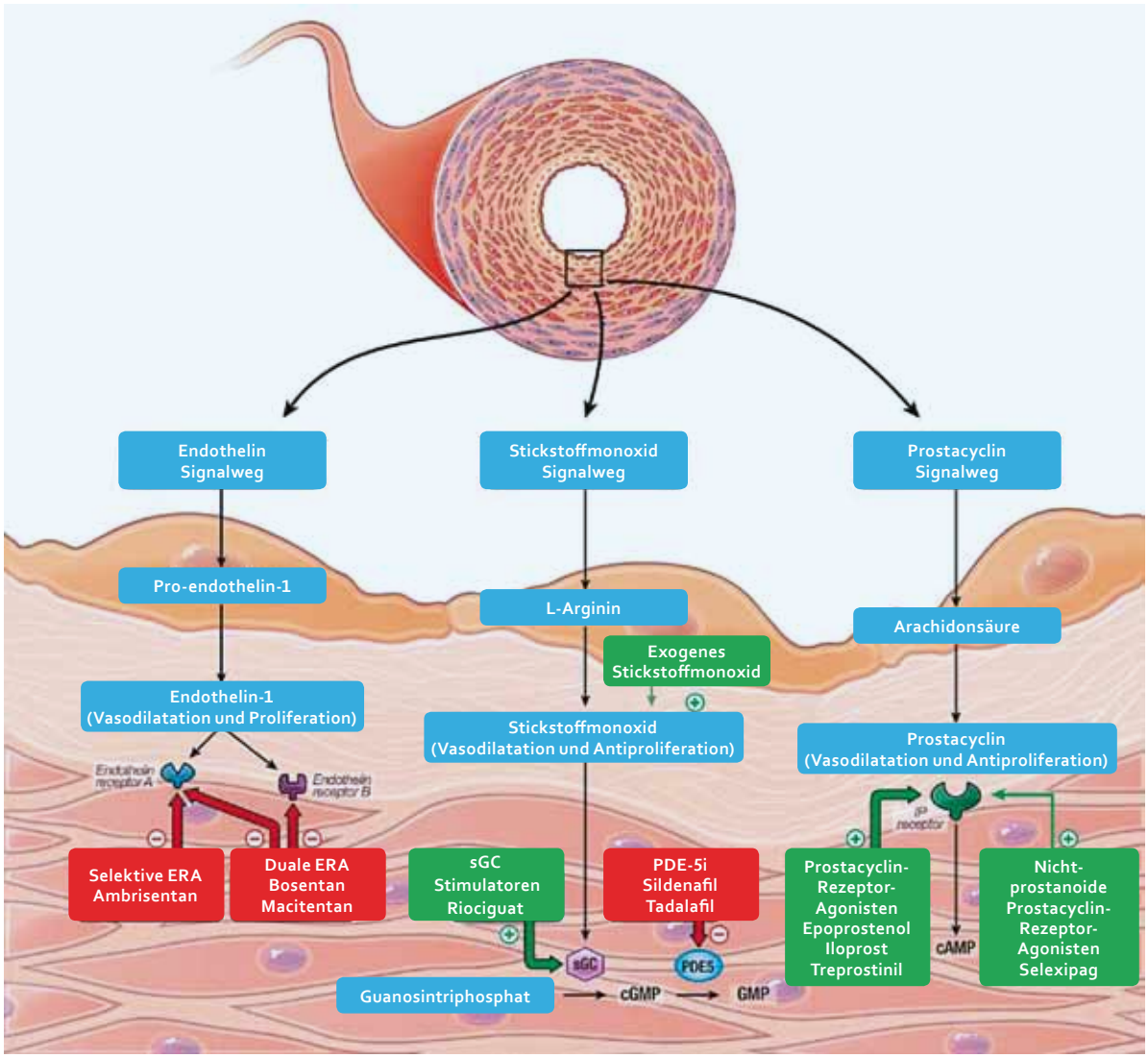


Abbildung 6
Wirkorte von PAH-Therapeutika an vasomotorischen Signalwegen; nach [31]

Vasodilatanzien aus fünf Wirkstoffklassen sind zur Therapie der PAH bei Bindegewebserkrankungen zugelassen

STIMULATOREN DER LÖSLICHEN GUANYLATZYKLASE

Auch die lösliche Guanylatzyklase (sGC) bewirkt letztlich einen erhöhten Spiegel an zyklischen Guanosinmonophosphat (cGMP). Die sGC ist ein Schlüsselenzym in der Signalkaskade des Stickstoffmonoxyds (NO). Nach dem Binden des NO katalysiert es die Synthese des cGMP, das eine Vasodilatation begünstigt.

Ein für die Therapie der PAH zugelassener Stimulator der sGC ist Riociguat; es wird oral verabreicht und ist für die WHO-FC II und III zugelassen.

ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN

Das Neurohormon Endothelin-1 kann eine Vasokonstriktion bewirken, indem es im Endothel und in der glatten Muskulatur der Lungengefäße an Endothelin-Rezeptoren der Typen A und B bindet. Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) können diese Wirkung durch ein Besetzen der Rezeptoren verhindern. Für die Behandlung einer PAH sind die ERA Ambrisentan, Bosentan und Macitentan zugelassen.

Ambrisentan bindet hochaffin an den Endothelin-Rezeptor Typ A.

Bosentan und Macitentan sind duale ERA und besetzen Rezeptoren der Typen A und B.

Alle drei Wirkstoffe werden oral eingenommen und sind für die Therapie der PAH bei Patienten in den WHO-FC II und III zugelassen.

PROSTACYCLIN

Epoprostenol ist ein Prostacyclin mit großem vasodilatatorischen Effekt nach Bindung an den Prostacyclin-Rezeptor. Es ist, wie seine synthetischen Analoga Iloprost und Treprostinil, zur Behandlung der PAH zugelassen, hat jedoch eine sehr kurze Halbwertszeit. Epoprostenol wird deshalb intravenös infundiert; es ist für die Therapie der PAH in den WHO-FC III und IV zugelassen.

Iloprost wird mithilfe spezieller Verneblersysteme inhaliert; es ist für die Therapie der PAH in der WHO-FC III zugelassen.

Treprostinil wird intravenös oder subkutan infundiert; es ist für die Therapie der PAH in der WHO-FC III zugelassen.

Der Wirkstoff Selexipag bewirkt als Agonist der Prostacyclin-Rezeptoren ebenfalls Vasodilatation. Er wird oral eingenommen und ist für die Therapie der PAH in den WHO-FC II und III zugelassen.

Die PAH-Therapie ist komplex und soll nicht allein durch Medikamente erfolgen

ALLGEMEINE MASSNAHMEN UND SUPPORTIVE THERAPIE BEI SSC-PAH

Die Therapie der PAH stellt eine komplexe Gesamtstrategie dar und soll nicht allein durch Medikamente erfolgen, sondern auch allgemeine Maßnahmen und supportive Therapien umfassen. Zu den allgemeinen Maßnahmen gehören die

- Vermeidung einer Schwangerschaft durch Patientinnen mit PAH
- Empfehlung einer Immunisierung gegen Influenza und Pneumokokken
- Empfehlung einer psychologischen Betreuung
- Erwägung von körperlichem Training bei PAH-Patienten, die eine medikamentöse Therapie erhalten, betreut durch ein Expertenzentrum
- Erwägung der Sauerstoffgabe bei Flügen, wenn der Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut dauerhaft unter 8 kPa (60 mmHg) liegt
- Bevorzugung einer Regionalanästhesie gegenüber einer Allgemeinanästhesie bei elektiven Operationen
- Vermeidung übermäßiger körperliche Aktivität, die zu Überanstrengung und Verstärkung der Symptome führt [32].

© CME-Verlag 2020

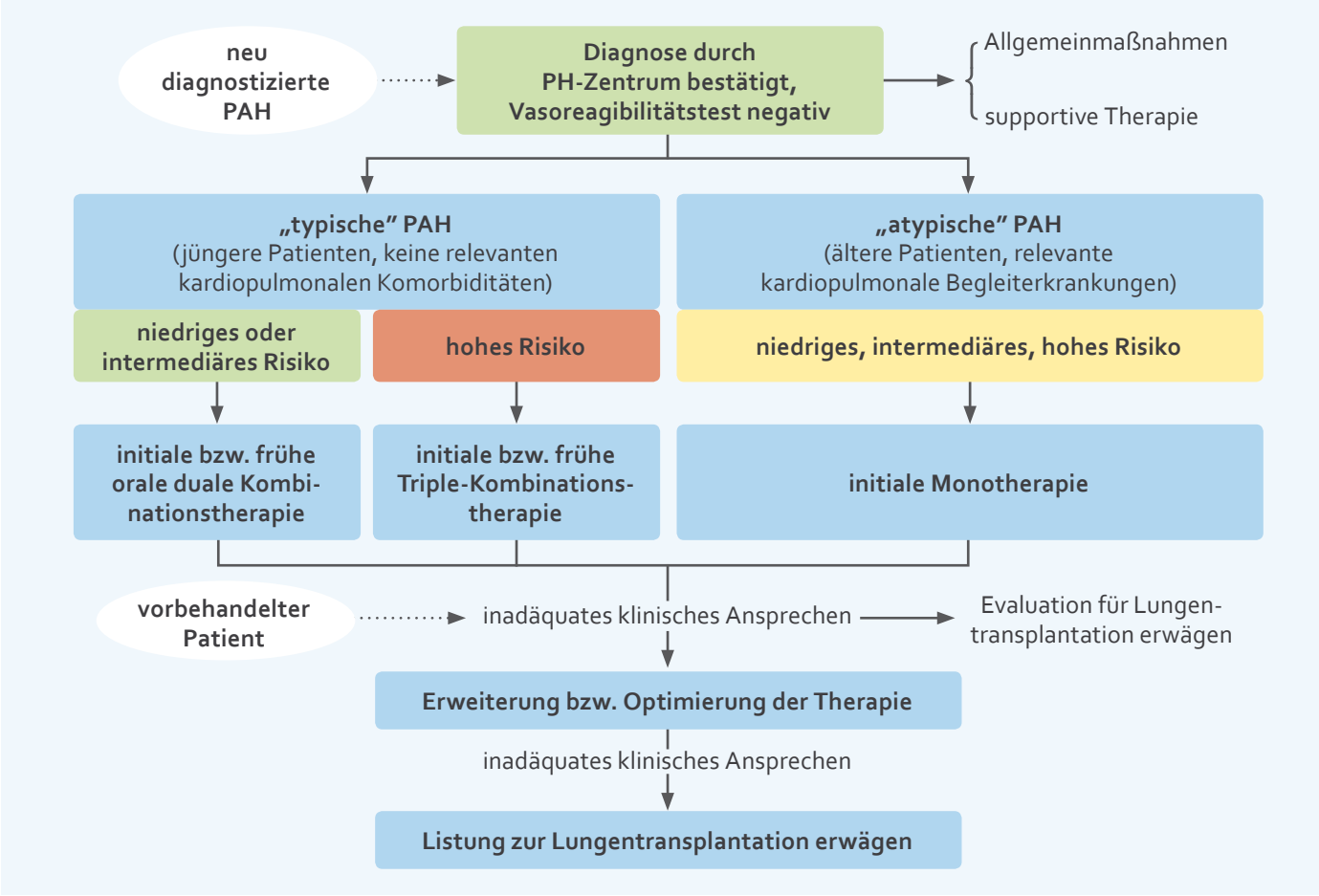
Zu den unterstützenden Therapiemaßnahmen gehören die

- Empfehlung der Behandlung mit Diuretika bei PAH-Patienten mit Anzeichen eines rechtsventrikulären Versagens und Flüssigkeitsretention
- Empfehlung einer Langzeit-Sauerstoffbehandlung bei Patienten, bei denen der O_2-Partialdruck im arteriellen Blut dauerhaft unter 8 kPa (60 mmHg) liegt
- Erwägung einer Korrektur einer Anämie und/oder eines Eisenmangels
- Vermeidung von ACE-Hemmern, AT1-Rezeptor-Antagonisten, Betablockern und Ivabradin, sofern diese nicht durch eine bestehende Komorbidität (wie Bluthochdruck, koronare Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz) erforderlich sind [32].

THERAPIEALGORITHMUS

Therapie bei neu diagnostizierter „typischer" PAH

Patienten mit niedrigem bzw. intermediärem Risiko sollten sobald als möglich innerhalb von drei Monaten nach PAH-Diagnose mit einer oralen dualen Kombinationstherapie aus ERA plus PDE-5i oder einem sGC-Stimulator behandelt werden. Die Monotherapie wird für diese Patienten nicht weiter als adäquat angesehen (**Abb. 7**).



Die Empfehlung zum Einsatz einer initialen Kombinationstherapie stützt sich auf die Ergebnisse der AMBITION-Studie, in der die initiale Kombinationstherapie mit Ambrisentan und Tadalafil mit Monotherapien mit einer dieser Substanzen untersucht wurde. Die Hauptergebnisse sind eine etwa 50%ige Risikoreduktion in der Zeit bis zum Therapieversagen bei initialer Kombinationstherapie sowie die signifikante Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke und des Markers NT-proBNP nach sechs Monaten [33].

Abbildung 7
Therapiealgorithmus für PAH-Patienten; nach [27]

© CME-Verlag 2020

Initiale orale duale Kombinationstherapie für „typische" PAH-Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko

Kombinationen anderer ERA oder PDE-5i können zur Therapie ebenfalls erwogen werden, sind aber noch nicht durch Langzeitdaten abgesichert.

Die initiale Kombinationstherapie mit einem ERA und dem sGC-Stimulator Riociguat wird aufgrund der Behandlungsrealität an einigen deutschen PH-Zentren in die Behandlungsempfehlungen aufgenommen, auch wenn noch keine Daten diese Kombination beschreiben [28].

Dreifachkombinationstherapie für „typische" PAH-Patienten mit hohem Risiko

Die europäischen Leitlinien empfehlen als Initialtherapie bei PAH-Patienten mit **hohem Risiko** eine initiale Dreifachkombinationstherapie aus ERA, PDE-5i und einem intravenösen Prostacyclin-Analogon (Epoprostenol oder Treprostinil). Diese Empfehlung stützt sich hauptsächlich auf Ergebnisse einer kleinen Fallserie, in der 19 Hochrisikopatienten mit Bosentan, Sildenafil und Epoprostenol behandelt wurden. Die beobachteten Verbesserungen von Hämodynamik, Symptomatik und Überlebensraten waren besser als unter Monotherapien bzw. Zweifachkombinationen.

Die Kölner Konsensus Konferenz formuliert die Therapieempfehlungen für „typische" PAH-Patienten mit hohem Risiko breiter und empfiehlt eine initiale oder sobald als möglich innerhalb von drei Monaten eingeleitete Dreifachkombinationstherapie aus ERA plus PDE-5i bzw. sGC-Stimulator plus einem Prostacyclin-Analogon. Dabei werden intravenöse bzw. subkutane Prostacyclin-Analoga den inhalativen (Iloprost) oder oralen Alternativen (Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten; Selexipag) vorgezogen [28].

THERAPIE BEI VORBEHANDELTEN „TYPISCHEN" PATIENTEN

Bei „typischen" Patienten mit **niedrigem Risiko** kann eine begonnene Therapie fortgesetzt werden. Bei Patienten, die mit PDE-5-Hemmern behandelt werden, sollte jedoch die Kombination mit einem ERA in Betracht gezogen werden. Diese Empfehlung beruht auf der Langzeitstudie SERAPHIN, in der die Wirkung und Sicherheit von Macitentan bei überwiegend mit PDE-5i vorbehandelten Patienten untersucht wurde. Es konnten signifikante Verbesserungen des progressionsfreien Überlebens sowie der 6-Minuten-Gehstrecke, der Funktionsklasse und des pulmonalen Gefäßwiderstandes nach sechs Monaten festgestellt werden [28].

Eskalation auf Zweifach- oder Dreifach-Kombinationstherapie für vorbehandelte PAH-Patienten mit mittlerem Risiko

Für vorbehandelte PAH-Patienten mit **intermediärem Risiko** wird die Eskalation auf eine Zweifach- oder Dreifach-Kombinationstherapie empfohlen. Orale Therapeutika werden initial bevorzugt; Patienten unter Monotherapie mit PDE-5i oder sGC-Stimulatoren sollen zusätzlich einen ERA erhalten bzw. *vice versa*. Besonders für Patienten, die bereits mit einer Kombination aus ERA und PDE-5i bzw. sGC-Stimulator behandelt werden, soll die zusätzliche Gabe von Selexipag erwogen werden. Inhalative, subkutane bzw. intravenöse Prostacyclin-Analoga können alternativ erwogen werden.

Eine zukünftige Option, die derzeit in Studien evaluiert wird, könnte der Wechsel von einem PDE-5i auf Riociguat darstellen [34, 28].

Die Therapie vorbehandelter PAH-Patienten mit **hohem Risiko** soll dann optimiert werden, wenn sich eine Möglichkeit ergibt. Im Vordergrund steht eine subkutane bzw. intravenöse Prostacyclin-Therapie. Ergänzend kann eine Umstellung von PDE-5i auf Riociguat erwogen werden. Bei Patienten, bei denen trotz dieser Maßnahmen ein hohes Risiko weiterbesteht, führen einige spezialisierte Zentren einen Therapieversuch mit einem nicht für die Behandlung der PAH zugelassenen Wirkstoff durch. Dieser konnte in einer Phase-III-Studie die 6-Minuten-Gehstrecke, die Hämodynamik und die Rechtsherzfunktion bei PAH-Patienten verbessern, die mit einer Zweifach- bzw. Dreifachkombinationstherapie vorbehandelt waren [28].

© CME-Verlag 2020

THERAPIE BEI PATIENTEN MIT „ATYPISCHER" PAH

Bei PAH-Patienten mit Komorbiditäten („atypische" PAH) wird in erster Linie eine Monotherapie ggf. mit nachfolgender sequenzieller Kombinationstherapie empfohlen. Diese Patienten sind in früheren Studien unterrepräsentiert; die Empfehlung erfolgt aufgrund der Datenlage daher nicht evidenzbasiert. Aktuelle Analysen zeigen jedoch, dass auch Patienten mit Komorbiditäten von einer Kombinationstherapie profitieren können [27, 28, 35].

Bei PAH-Patienten mit Komorbiditäten wird in erster Linie eine Monotherapie empfohlen

Bei inadäquatem klinischen Ansprechen einer optimierten Therapie sollte eine Listung zur Lungentransplantation frühzeitig erwogen werden. Momentan wird diese Option sehr selten genutzt [28].

WIRKSAMKEIT BEI SYSTEMISCHER SKLEROSE

Ältere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Therapeutika zur Behandlung der Kollagenose-assoziierten PAH (CTD-PAH) stammen oft aus Studien mit kurzen Laufzeiten oder mit Patientenpopulationen, in denen die Kollagenosen nicht aussagekräftig repräsentiert waren [27]. Seit wenigen Jahren stehen jedoch Ergebnisse aus mehreren Langzeitstudien zur Verfügung, in denen Patienten mit CTD-PAH einen Anteil von etwa 30 % stellen.

In Zulassungsstudien konnten günstige Effekte auch bei vorbehandelten Patienten gezeigt werden

In der ereignisorientierten, doppelblinden und randomisierten AMBITION-Studie wurde die Effektivität und Sicherheit der initialen Kombinationstherapie aus dem ERA Ambrisentan mit dem PDE-5i Tadalafil im Vergleich zu den jeweiligen Monotherapien untersucht. Die 500 Teilnehmer waren naiv für PAH-Therapien und konnten den WHO-FC II oder III zugeordnet werden. Die Ergebnisse zeigen eine etwa 50%ige Risikoreduktion in der Zeit bis zum Therapieversagen bei initialer Kombinationstherapie sowie die signifikante Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke und des Markers NT-proBNP nach sechs Monaten [33].

Eine Post-hoc-Analyse fokussierte die Subgruppe der 187 Patienten mit einer Fibrose-assoziierten PAH (CTD-PAH), zu denen auch 118 an systemischer Sklerose (SSc-PAH) Erkrankte zählen. Wie in der Gesamtstudienpopulation resultierte die initiale Kombinationstherapie auch bei Fibrose-assoziierter PAH in einer Erniedrigung des Risikos eines Therapieversagens. Unter allen CTD-PAH-Patienten lag die Reduktionsrate bei 57 % im Vergleich zu den gepoolten Monotherapien; bei SSc-PAH-Patienten lag die Rate bei 56 % [38].

In den Zulassungsstudien für Macitentan (SERAPHIN), Selexipag (GRIPHON) und Riociguat (PATENT) fiel auf, dass der primäre Studienendpunkt nicht nur bei behandlungsnaiven Patienten signifikant verbessert wurde, sondern auch bei solchen, die mit Substanzen anderer Klassen vorbehandelt waren. Der Primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Erreichen bzw. die Reduktion der Häufigkeit des Eintretens eines kombinierten Endpunktes aus Morbiditäts- und Mortalitätsereignissen (die Mortalität war in diesen Studien nicht signifikant reduziert, worauf diese auch nicht ausgelegt waren).

In der randomisierten und placebokontrollierten SERAPHIN-Studie wurde die Wirksamkeit von Macitentan bei Patienten untersucht, die überwiegend mit PDE-5i (Sildenafil) vorbehandelt waren oder den Wirkstoff als initiale Monotherapie erhielten. Für die Wirkstoffgruppe konnte eine Risikoreduktion mit günstigem Effekt auf den Verlauf der PAH bei Monotherapie und bei vorbehandelten Patienten gezeigt werden. Unter Macitentan kam es zu einer signifikanten Reduktion des relativen Risikos für das Eintreten des kombinierten primären Endpunktes aus Morbiditäts- und Mortalitätsereignissen, wobei die Mortalität allein betrachtet nicht signifikant reduziert wurde. Des Weiteren ergaben sich eine signifikante Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke, der WHO-FC und des pulmonalen Gefäßwiderstandes nach sechs Monaten [36].

© CME-Verlag 2020

Die Stratifikation der Studienergebnisse nach PAH-Ätiologie zeigt, dass neben Patienten mit anderen Krankheitsbildern der PAH auch die mit Kollagenose-assoziierter PAH von der Risikoreduktion unter Macitentan profitieren.

In der randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Langzeitstudie GRIPHON wurde die Wirksamkeit des Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten Selexipag untersucht. Teilnehmer waren unbehandelte Patienten und solche, die mit ERA und/oder einem PDE-5i vorbehandelt waren. Die Studienergebnisse zeigen für die Wirkstoffgruppe im Vergleich zu Placebo eine Reduktion des relativen Risikos für das Eintreten eines Ereignisses des kombinierten Endpunktes aus Morbiditäts- und Mortalitätsereignissen um 40%, praktisch unabhängig von gegebenenfalls vorbestehender Therapie. Die Mortalität allein betrachtet, wurde nicht signifikant reduziert, worauf die Studie auch nicht ausgelegt war [37].

Auch in dieser Studie ergibt die Aufschlüsselung nach der Ätiologie, dass die Wirksamkeit des Therapeutikums bei Patienten mit CTD-PAH, speziell auch bei PAH bei systemischer Sklerose, konsistent zu der übrigen Studienpopulation ist.

FAZIT

Pulmonal arterielle Hypertonie ist eine schwere Komplikation der systemischen Sklerose und geht unbehandelt mit einer schlechten Prognose einher.
Das mögliche Bestehen einer PAH sollte frühzeitig bedacht werden, insbesondere bei unerklärter Belastungsdyspnoe, Müdigkeit und Synkopen.
Diagnose und Klassifikation der PAH sind komplex und bedürfen Expertisen aus verschiedenen Fachrichtungen, um die Ergebnisse einer Vielzahl an Untersuchungen, einschließlich einer Rechtsherzkatheteruntersuchung, zu beurteilen.
Grundlage der therapeutischen Strategie ist die Risikostratifizierung der Patienten.
Zur Umsetzung des Therapieprinzips Vasodilatation steht eine Reihe von Wirkstoffen aus fünf Klassen zur Verfügung.
Basierend auf Evidenzen und Erfahrungen gewinnt die initiale Kombinationstherapie für immer mehr Patienten an Bedeutung.

LITERATUR

1. Jaeger VK et al. Incidences and Risk Factors of Organ Manifestations in the Early Course of Systemic Sclerosis: A Longitudinal EUSTAR Study. PLoS One. 2016 Oct 5; 11(10): e0163894
2. Aithala R et al. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: an update. Int J Rheum Dis. 2017 Jan; 20(1):5–24
3. Avouac J et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. J Rheumatol. 2010 Nov; 37(11):2290–8
4. Steen VD und Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. Ann Rheum Dis. 2007 Jul; 66(7):940–4
5. Elhai M et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2017; 76(11): 1897–1905
6. Koh ET et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. Br J Rheumatol. 1996 Oct; 35(10):989–93
7. Launay D et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Ann Rheum Dis. 2013 Dec; 72(12):1940–6
8. Mok CC et al. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. Arthritis & Rheumatism. 2011 May; 63(5): 1182–89
9. Kolstad KD et al. Long-Term Outcomes in Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension From the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma Registry (PHAROS). Chest. 2018 Oct; 154(4):862–71

 © CME-Verlag 2020

10. Rich S et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Intern Med. 1987 Aug;107(2):216–23
11. Humbert M et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med. 2006 May 1; 173(9):1023–30
12. Brown LM et al. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry. Chest. 2011 Jul; 140(1):19–26
13. Hachulla E et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinérAIR-Sclérodermie study. Rheumatology (Oxford). 2009 Mar; 48(3):304–8
14. Humbert M et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. Arthritis Rheum. 2011 Nov; 63(11):3522–30
15. Badesch DB et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. Chest. 2010 Feb; 137(2):376–87
16. Humbert M et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Circulation. 2010 Jul 13; 122(2):156–63
17. Kovacs G et al. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. Int J Cardiol. 2018 Dec 1; 272S:11–9
18. Galiè N et al. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Eur Respir J. 2019 Jan 24; 53(1). pii: 1802148
19. Galiè N et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J. 2015 Oct; 46(4):903–75
20. Kovacs G et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. Eur Respir J. 2009 Oct; 34(4):888–94
21. Hoeper MM et al. Pulmonale Hypertonie. Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 73–84
22. Opitz C et al. ESC-Leitlinie 2015: Diagnostik und Therapie der pulmonalen Hypertonie. Dtsch Med Wochenschr. 2016 Nov; 141(24):1764–9
23. Leuchte HH et al. Risk stratification strategy and assessment of disease progression in patients with pulmonary arterial hypertension: Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. Int J Cardiol. 2018 Dec 1; 272S:20–29
24. Leuchte HH et al. Risikostratifizierung und Verlaufskontrollen bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie. Dtsch Med Wochenschr. 2016 Oct; 141(S 01):S19–S25
25. Mercurio V et al. Risk assessment in scleroderma patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension: application of the ESC/ERS risk prediction model. Eur Respir J. 2018 Oct 18; 52(4). pii: 1800497
26. Weatherald J et al. Haemodynamics and serial risk assessment in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2018 Oct 18; 52(4). pii: 1800678
27. Hoeper MM et al. Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie. Dtsch Med Wochenschr. 2016 Oct; 141(S 01):S33–S41
28. Hoeper MM et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. Int J Cardiol. 2018 Dec 1; 272S:37–45
29. Lang IM, Palazzini M. The burden of comorbidities in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J Suppl. 2019 Dec; 21(Suppl K):K21–K28
30. Opitz C. Pulmonale Hypertonie: Was ist neu? Dtsch Arztebl. 2017; 114(13):[4]
31. Humbert M et al. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2014 Dec 9 ;130(24):2189-208
32. Grünig E et al. General measures and supportive therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. Int J Cardiol. 2018 Dec 1; 272S:30–36
33. Galiè N et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2015 Aug 27; 373(9):834–44

© CME-Verlag 2020

34. Hoeper MM et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. Eur Respir J. 2017 Sep 9;50(3). pii: 1602425
35. Rosenkranz S et al. Efficacy and safety of selexipag in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients with and without significant cardiovascular (CV) comorbidities. Eur Heart J Suppl. 2019 Oct; 40:Issue Supplement_1, ehz746.0032
36. Pulido T et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013 Aug 29; 369(9):809–18
37. Sitbon O et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2015 Dec 24; 373(26):2522–33
38. Coghlan JG et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. Ann Rheum Dis. 2017 Jul; 76(7):1219–27

Autor

Prof. Dr. med. Ralf Ewert
Leiter Bereich Pneumologie/Infektiologie
Universitätsmedizin Greifswald
Zentrum für Innere Medizin
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B
Ferdinand-Sauerbruch-Straße
17475 Greifswald

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

Janssen-Cilag GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: © Photographee.eu – Adobe Stock

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de

© CME-Verlag 2020

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:
- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage zur systemischen Sklerose (SSc) ist *falsch?*

- ☐ Die SSc ist eine Autoimmunerkrankung der kleinen Arterien, der Mikrogefäße und des Bindegewebes.
- ☐ Das Raynaud-Syndrom tritt bei etwa 90 % der Erkrankten auf und ist in den meisten Fällen das erste Krankheitszeichen.
- ☐ Erhöhte Titer antinukleärer Antikörper (ANA) und „Puffy Fingers" sind Frühzeichen der Erkrankung.
- ☐ Etwa ein Viertel aller Organmanifestationen tritt in den ersten beiden Jahren nach Einsetzen der Raynaud-Symptomatik auf.
- ☐ Etwa drei Viertel aller Organmanifestationen treten in den ersten fünf Jahren nach Einsetzen der Raynaud-Symptomatik auf.

? Welche Aussage zur pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei SSc ist richtig?

- ☐ Eine pulmonale Hypertonie (PH) tritt im Verlauf bei über 60 % der Patienten mit systemischer Sklerose auf.
- ☐ Patienten mit der limitierten Form der SSc entwickeln weit häufiger eine PAH als Patienten mit diffuser SSc.
- ☐ Die pathologische Linksherzbelastung resultiert aus der Erhöhung des pulmonal vaskulären Widerstandes infolge der Vaskulopathie.
- ☐ Die PAH gehört zu den häufigsten Todesursachen bei SSc.
- ☐ Laut EUSTAR-Register ist die PAH die häufigste Todesursache bei SSc.

? Welche Aussage zur Prognose bei SSc ist *falsch?*

- ☐ Die PAH ist bei betroffenen SSc-Patienten der prognosebestimmende Faktor.
- ☐ Im Vergleich mit Patienten ohne Herz-, Lungen- oder Nierenbeteiligung ist die Wahrscheinlichkeit des Überlebens mit einer PAH stark reduziert.
- ☐ Im Vergleich mit Patienten mit Lungenfibrose ist die Wahrscheinlichkeit des Überlebens mit einer PAH stark reduziert.
- ☐ Eine Untersuchung aus Hongkong zeigt, dass die Lebenserwartung SSc-erkrankter Frauen um etwa 34 Jahre erniedrigt ist.
- ☐ Die mediane 3-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit SSc-PAH beträgt 76 %.

? Welche Aussage zum Zeitpunkt der PAH-Diagnosestellung bei SSc ist richtig?

- ☐ Bei der Mehrzahl der betroffenen SSc-Patienten wurde die PAH frühzeitig bedacht und in einem frühen Krankheitsstadium diagnostiziert.
- ☐ Der Vergleich verschiedener Register zeigt, dass zwischen Symptombeginn und Diagnose einer PAH im Mittel ein Jahr vergeht.
- ☐ Trotz der Latenz kann der Großteil der Patienten bei Diagnosestellung in eine niedrige Funktionsklasse eingestuft werden.
- ☐ Etwa 80 bis 90 % der Patienten befinden sich zur Diagnose in den Funktionsklassen III oder IV.
- ☐ Mit höherer Funktionsklasse bei Diagnosestellung steigt die mittelfristige Überlebensrate.

? Welche Aussage zu PH und PAH bei SSc ist *falsch?*

- ☐ Typische Frühzeichen treten bei einer PAH nicht auf.
- ☐ Das führende Symptom jeder Form der pulmonalen Hypertonie (PH) ist eine progrediente Belastungsdyspnoe.
- ☐ Bei Progress der PAH treten meistens typische Symptome einer manifesten Linksherzinsuffizienz auf.
- ☐ Die genaue Klassifikation einer vorliegenden PH ist notwendig, da die Behandlungsstrategien der verschiedenen Formen stark variieren.
- ☐ In der klinischen Klassifikation steht die PAH, die mit Bindegewebserkrankungen assoziiert ist, in Gruppe 1.

? Welche Aussage zur Klassifikation und Definition der PAH bei SSc ist richtig?

- ☐ Den Leitlinien entsprechend wird die pulmonale Hypertonie (PH) als Anstieg des mittleren pulmonal arteriellen Druckes auf 15 mmHg oder mehr in Ruhe definiert.
- ☐ Der mittlere pulmonal arterielle Druck kann durch eine Echokardiografie abgeschätzt werden.
- ☐ Zur hämodynamischen Definition der PAH gehört ein pulmonal arterieller Verschlussdruck von maximal 25 mmHg.
- ☐ Zur hämodynamischen Definition der PAH gehört ein pulmonal vaskulärer Widerstand von über fünf Wood-Einheiten.
- ☐ Zur Stellung der PAH-Diagnose müssen andere Ursachen einer präkapillären PH, einschließlich PH infolge von Lungenerkrankungen, CTEPH oder andere Erkrankungen ausgeschlossen werden.

© CME-Verlag 2020

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage zur Risikostratifizierung ist richtig?

- ☐ Das Konzept der Risikostratifikation dient als Grundlage für das therapeutische Vorgehen und für die prognostische Einschätzung.
- ☐ Der individuelle Schweregrad der PAH soll allein anhand von hämodynamischen Befunden bewertet werden.
- ☐ Anhand eines Ampelschemas werden die Patienten entsprechend ihrer erwarteten 3-Jahres-Mortalität eingeteilt in: Niedrigrisiko-, Intermediärrisiko- und Hochrisikopatienten.
- ☐ Als Therapieziel gilt das Erreichen des Status „intermediäres Risiko" und eine Funktionsklasse II oder III nach WHO oder NYHA.
- ☐ Die Abschätzung des Risikos wird regelmäßig einmal pro Jahr wiederholt.

? Welche Aussage zur Diagnostik der PAH bei SSc ist *falsch?*

- ☐ Neben dem klinischen Verdacht erfordert die Diagnose einer PAH die Durchführung verschiedener gezielter Untersuchungen; ein Abdomen-Ultraschall gehört nicht dazu.
- ☐ Die Untersuchungen dienen auch der Charakterisierung der Ätiologie und des klinischen und hämodynamischen Schweregrades der PAH.
- ☐ Mittels Echokardiografie lässt sich häufig der systolische pulmonal arterielle Druck (PAPsys) abschätzen sowie das rechte Herz beurteilen.
- ☐ Bei einem mittels Echokardiografie abgeschätzten PAPsys ab 35 mmHg soll eine weitere Abklärung in Kooperation mit einem PH-Expertenzentrum erfolgen.
- ☐ Zur Bestätigung der PAH-Diagnose ist eine Rechtsherzkatheteruntersuchung erforderlich.

? Welche der folgenden Maßnahmen gehört zu den allgemeinen Maßnahmen und supportiven Therapien bei SSc-PAH?

- ☐ Vermeidung körperlicher Aktivität, die zu Überanstrengung und Verstärkung der Symptome führt.
- ☐ Erwägung der Sauerstoffgabe bei Flügen, wenn der Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut dauerhaft unter 80 mmHg liegt.
- ☐ Empfehlung einer Langzeits-Sauerstoffbehandlung bei Patienten, bei denen der O_2-Partialdruck im arteriellen Blut dauerhaft unter 80 mmHg liegt.
- ☐ Empfehlung einer Immunisierung gegen HPV und Enterokokken.
- ☐ Bevorzugung einer Allgemeinanästhesie gegenüber einer Regionalanästhesie bei elektiven Operationen.

? Welche Aussage zum DETECT-Algorithmus ist *falsch?*

- ☐ Behandlungsnaive „typische" Patienten mit niedrigem bzw. intermediärem Risiko sollten sobald als möglich innerhalb von drei Monaten nach PAH-Diagnose mit einer oralen dualen Kombinationstherapie aus ERA und PDE-5-Hemmer bzw. einem sGC-Stimulator behandelt werden.
- ☐ Behandlungsnaive „typischen" Patienten mit hohem Risiko sollten sobald als möglich innerhalb von drei Monaten nach PAH-Diagnose mit einer subkutanen bzw. intravenösen Riociguat-Therapie behandelt werden.
- ☐ Vorbehandelte „typischen" Patienten mit niedrigem Risiko können eine begonnene Therapie fortsetzen. Patienten, die mit PDE-5-Hemmern vorbehandelt wurden, sollten die Kombination mit einem ERA in Betracht ziehen.
- ☐ Vorbehandelten „typischen" Patienten mit intermediärem Risiko wird die Eskalation auf eine Zweifach- oder Dreifachkombinationstherapie empfohlen.
- ☐ Bei vorbehandelten „typischen" Patienten mit hohem Risiko steht eine subkutane bzw. intravenöse Prostacyclin-Therapie im Vordergrund.

 © CME-Verlag 2020