

H. Schulze-Koops
und die Kommission
Pharmakotherapie der DGRh

Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Therapie der pulmonalen Hypertonie bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen

I. Zusammenfassung

Die Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie bei rheumatologischen Erkrankungen ist eine komplexe, potentiell lebensgefährliche Therapie, die in die Hände von erfahrenen Zentren in Zusammenarbeit mit Pulmonologen gegeben werden sollte. Wegen der Gefährlichkeit der Erkrankung sollten den Patienten alle heute zur Verfügung stehenden Therapieoptionen angeboten werden. Dazu gehört v.a. in den Stadien NYHA III und IV auch die Behandlung mit Prostazyklinen, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und Phosphodiesterase V-Hemmern, wobei auch eine Kombination dieser Therapien sehr sinnvoll sein kann. Eine Entscheidung zu einer solchen Therapie sollte der behandelnde Arzt zusammen mit dem betroffenen Patienten im Einzelfall diskutieren, beide müssen zu engmaschigen Kontrollen bereit sein.

II. Hintergrund und diagnostische Maßnahmen

Die pulmonale Hypertonie ist eine potentiell lebensgefährliche Komplikation verschiedener rheumatischer Erkrankungen. Da die pulmonale Hypertonie lange klinisch stumm verlaufen kann und frühe klinische Symptome schwer von denen der Grund-

erkrankung zu unterscheiden sind, ist sie vor allem bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen unterdiagnostiziert. Die Prognose der pulmonalen Hypertonie verschlechtert sich jedoch mit steigendem pulmonal-arteriellen Druck dramatisch, daher ist die frühzeitige Diagnose für das Einleiten einer adäquaten Therapie essentiell. Dazu sollte bei Risikopatienten mindestens zweimal pro Jahr eine ausführliche Anamnese, die explizit nach möglichen Frühsymptomen einer pulmonalen Hypertonie fragt (Tab. 1), erhoben werden. Bei jedem Patienten mit einer rheumatischen Erkrankung und Dyspnoe sollten zusätzlich zur weiteren Diagnostik ein EKG (Rechtsherzbelastung?), eine 2D-Echokardiographie mit Doppelsonographie, eine Röntgenaufnahme des Thoraxes in zwei Ebenen (Durchmesser der Pulmonalarterien? Herzgröße?) und eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt werden. Da dopplersonographisch der Druckgradient über der Trikuspidalklappe nicht-invasiv ermittelt werden kann und die dopplersonographische Echokardiographie in weiten Bereichen gut mit der Rechtsherzkatheter-Untersuchung korreliert, empfiehlt die WHO, bei allen Patienten mit rheumatischen Erkrankungen unabhängig von Hinweiszeichen in der Anamnese einmal jährlich eine transthorakale 2D-Echokardiographie mit Doppelsonogra-

Tab. 1 Mögliche Frühsymptome der pulmonal-arteriellen Hypertonie

- schleichend zunehmende Belastungsdyspnoe
- Ruhedyspnoe
- rasche Ermüdbarkeit
- mangelnde körperliche Belastbarkeit
- Reizhusten
- Schwindelattacken
- Synkopen
- Brustschmerzen/balstungsabhängige Angina
- Rhythmusstörungen
- periphere Ödeme

PD Dr. med. Hendrik Schulze-Koops (✉)
Klinische Forschergruppe III
Nikolaus-Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin
Glückstraße 6
91054 Erlangen
Tel.: 09131/8533795
Fax: 09131/8534770
E-Mail: Schulze-Koops@med3.imed.uni-erlangen.de

phie durchzuführen. Eine pulmonale Hypertonie liegt vor, wenn der mittlere Druck in der Arteria pulmonalis 25 mmHg in Ruhe oder 30 mmHg unter Belastung übersteigt.

III. Allgemeinmaßnahmen und spezifische Therapie

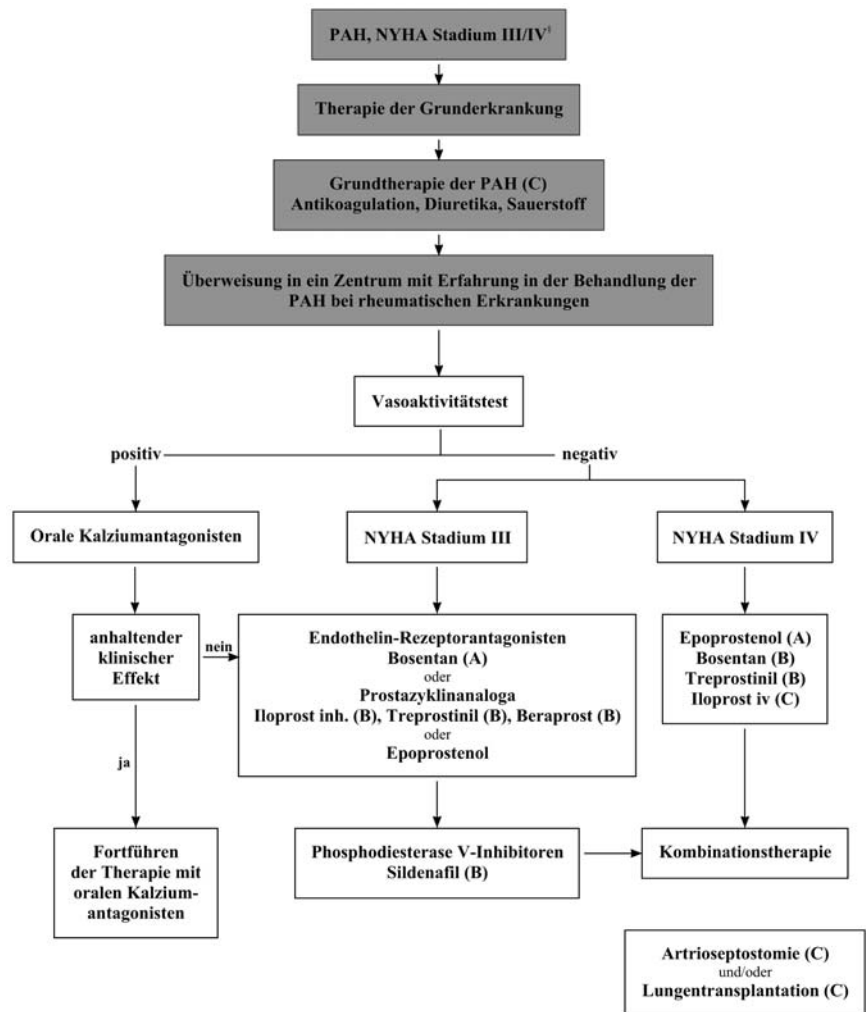
Grundsätzlich ist die Therapie der pulmonalen Hypertonie komplex und potentiell gefährlich und sollte daher nur in enger Kooperation mit einem Pulmonologen/pulmonologischen Zentrum erfolgen. Die Therapie der pulmonalen Hypertonie bei rheumatischen Erkrankungen lehnt sich an die allgemeinen Therapieempfehlungen bei pulmonaler Hypertonie an (siehe Abb. 1 [1]). Von zusätzlicher Bedeutung ist allerdings die Therapie der Grunderkrankung durch Immunsuppressiva und/oder zytotoxische Medika-

mente, da durch eine optimale immunsuppressive Therapie die klinischen Symptome der Grunderkrankung und die der Organmanifestationen der Grunderkrankung ebenso günstig beeinflusst werden können wie die für rheumatische Erkrankungen typischen hämodynamischen Abnormitäten.

Jeder Patient mit einer rheumatischen Erkrankung und einer pulmonalen Hypertonie sollte mit Antikoagulanzen behandelt werden, um das Risiko von Thromboembolien zu reduzieren. Dieses gilt insbesondere für Patienten mit Anti-Phospholipid-Antikörpern, da rezidivierende pulmonale Embolien zu einer pulmonal-arteriellen Hypertonie führen können, die aber nach Verhinderung weiterer Embolien lange reversibel ist. Im Einzelfall sind chirurgische Thrombektomien in der Behandlung der pulmonalen Hypertonie erfolgreich gewesen [2].

Diuretika (v.a. Spironolacton) werden zur symptomatischen Behandlung der sekundären Rechtsherzinsuffizienz eingesetzt, Digitalispräparate haben ei-

Abb. 1 Ein Evidenz-basierter Algorithmus zur Behandlung der PAH (modifiziert nach Galie et al., J Am Coll Cardiol 43:815–885): Der Algorithmus ist nur für Patienten der NYHA-Schweregrade III und IV gültig, da sie das größte Kollektiv der für den Algorithmus ausgewerteten Studien darstellen. Die Patienten in diesen Studien hatten in der Mehrzahl eine idiopathische PAH oder eine PAH in Zusammenhang mit Sklerodermie. Die Anwendung des Algorithmus auf Patienten mit anderen Erkrankungen oder in anderen NYHA-Schweregraden muss daher mit Vorsicht erfolgen. Die dunkel unterlegten Therapieempfehlungen können im Rahmen der internistischen Grundversorgung der Patienten erfolgen. Mit Beginn der invasiven Diagnostik (Vasoaktivitätstests) sollte die Therapie durch ein Zentrum mit Erfahrung in der Therapie der PAH bei rheumatischen Erkrankungen in Zusammenarbeit mit Pulmonologen erfolgen. inh.: inhalativ, iv: intravenös; Evidenzgrade in Klammern



nen messbaren hämodynamischen Effekt, sind jedoch weder eindeutig symptomatisch noch prognostisch wirksam. Unterstützend zur medikamentösen Therapie kann bei Patienten mit anhaltender Hypoxie ($SO_2 < 90\%$ bei Luftatmung) durch kontinuierliche Sauerstoffgabe (2 l/Minute) über den Euler-Lillestrand-Reflex eine moderate Reduktion des pulmonal-arteriellen Druckes durch Reduktion der Hypoxie-bedingten pulmonal-arteriellen Vasokonstriktion erreicht werden.

Vor dem Einsatz von Calcium-Kanalblockern wird empfohlen, einen Vasoreaktivitätstest durchzuführen (s. Abb. 1). Dabei sollte es zu einem Abfall des pulmonal-arteriellen Druckes von mindestens 10 mmHg bei konstanter oder steigender Herz auswurfleistung unter Belastung mit NO oder Prostazyklinen kommen. Fällt der Vasoreaktivitätstest positiv aus, ist eine Therapie mit oralen Calcium-Kanalblockern indiziert. Wird damit eine Verbesserung der pulmonalen Belastbarkeit auf Stadium NYHA I oder II auch nach mehreren Monaten erreicht, kann eine Monotherapie mit oralen Calcium-Kanalblockern fortgeführt werden. Sollte dieses Therapieziel nicht erreicht werden oder der Vasoreaktivitätstest negativ ausfallen, müssen andere medikamentöse Optionen zum Zuge kommen (s. Abb. 1).

Dabei werden heute vor allem Substanzen eingesetzt, die neben der Vasodilatation einen Effekt auf das *Vascular Remodelling* haben. Zu diesen Medikamenten gehören Prostazyklin (Epoprostenol) und seine Analoga (Iloprost, Treprostenil, Beraprost) (die seit kurzem auch in oral verfügbarer Form erhältlich sind), oral verfügbare Endothelin-1-A/B-Rezeptor

Antagonisten wie Bosentan oder Phosphodiesterase-V-Hemmer, wie z.B. Sildenafil. Es muss betont werden, dass langfristige Erfahrungen mit Bosentan und Sildenafil und vor allem ausführliche Erfahrungen bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen im Moment noch nicht vorliegen.

Die Hemmung der Phosphodiesterase V durch Substanzen wie Sildenafil stellt für die Therapie von peripheren Durchblutungsstörungen bei Autoimmunerkrankungen ein neues Behandlungsprinzip dar und scheint eine vielversprechende Bereicherung der augenblicklich verfügbaren Therapieoptionen zu sein [3–9]. In Einzelfällen mag es gerechtfertigt sein, Sildenafil oder in Zukunft andere Phosphodiesterase V-Hemmer, über die allerdings noch weniger klinische Erfahrungen vorliegen, zur Therapie von peripheren Durchblutungsstörungen bei rheumatischen Erkrankungen einzusetzen. Solche Behandlungen bleiben jedoch bis zur Vorlage größerer kontrollierter Studien und der erfolgten Zulassung der Medikamente für diese Behandlungsindikation individuelle Heilungsversuche mit den entsprechenden rechtlichen und ethischen Folgen für den behandelnden Arzt. Wegen der sich daraus ergebenden Notwendigkeit der intensiven, engmaschigen Überwachung der Patienten und der unvollständigen Datenlage über Langzeittherapien sollte die Behandlung von peripheren Durchblutungsstörungen von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen mit Phosphodiesterase-V-Hemmern größeren Zentren überlassen bleiben.

Die ultimative Therapie der pulmonalen Hypertonie stellt die bilaterale Lungen-Transplantation dar.

Literatur

1. Galie N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ (2004) Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43:81S–88S
2. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ (2001) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 345:1465–1472
3. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA (2000) Sildenafil in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 343:1342
4. Wilkens H, Guth A, König J, Forestier N, Cremers B, Hennen B, Böhm M, Sybrecht GW (2001) Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 104:1218–1222
5. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S (2002) Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 105:2398–2403
6. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG (2000) Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 84:E4
7. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F (2002) Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 136:515–522
8. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS (2004) Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 43:1149–1153
9. Watanabe H, Ohashi K, Takeuchi K, Yamashita K, Yokoyama T, Tran QK, Satoh H, Terada H, Ohashi H, Hayashi H (2002) Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 71:398–402