

# SGPH Newsletter

Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie

## Inhalt

Hauptthema: Pulmonale Hypertonie bei chronischen Lungenerkrankungen

Pathophysiologie der PH bei parenchymalen Lungenerkrankungen .....	1
PH-COPD .....	1
PH-ILD .....	2
PH-CPFE.....	2
Abklärungen und Diagnose .....	2
Behandlung .....	3

Die pulmonale Hypertonie (PH) wird je nach Ätiologie in fünf diagnostische Gruppen eingeteilt. Die dritte Gruppe der aktuellen Klassifikation umfasst PH im Zusammenhang mit COPD (chronisch-obstruktive Lungenerkrankung), ILD (interstitielle Lungenerkrankungen), anderen Lungenerkrankungen mit restriktiv-obstruktiver Charakteristik, schlafbezogenen Atmungsstörungen, alveolärer Hypoventilationsstörung, chronischer Höhenexposition und entwicklungsbedingten Lungenerkrankungen (1). Im Folgenden geht es um PH und COPD mit oder ohne Emphysem, PH und ILD anhand des Beispiels der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) sowie um PH und CPFE, der Kombination aus pulmonaler Fibrose und Emphysem, die alle zur dritten Gruppe gehören.

### Pathophysiologie der PH bei parenchymalen Lungenerkrankungen

Je nach vorliegender Erkrankung können verschiedene Mechanismen zur Entwicklung einer PH beitragen. Dazu gehört die Gefässverknappung (z.B. in Emphysemregionen), parenchymales oder vaskuläres Remodeling (z.B. bei IPF), Zytokinfreisetzung und Hypoxämie. Auch pulmonal-vaskuläre Fehlbildungen oder Thrombosen können zur Entstehung einer PH beitragen.

Im Gegensatz dazu liegt bei PH im Zusammenhang mit schlafbezogenen Atmungsstörungen, alveolärer Hypoventilationsstörung oder chronischer Höhenexposition eine Hypoxämie vor, obwohl die Struktur des Lungengewebes erhalten ist.

Physiologischerweise strömt das gesamte Blutvolumen vom rechten Herzen durch die Lungengefässe. Je nach Auswurfvolumen vermindert sich der Widerstand der Lungengefässe durch Dilatation oder das Einbeziehen zuvor wenig genutzter Gefässe. Während Pulmonalarterien ihren Durchmesser regulieren und dabei von vasokonstriktiven Signalen gesteuert werden (inkl. Hypoxämie-induzierten), ist der Widerstand in den alveolären Kapillaren hauptsächlich von alveolärem Druck und Volumen abhängig (2).

Die hypoxische Regulation (HPV: hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion oder Euler-Liljestrand-Mechanismus) spielt eine Rolle für die pulmonale Vasokonstriktion bei akuten und chronischen Lungenerkrankungen, wie zum Beispiel Lungenembolie oder COPD, die zu akuter oder chronischer PH führen können. Es ist ausserordentlich wichtig, diese pathophysiologischen Zusammenhänge zu beachten, wenn eine vasodilatierende Therapie der Lungenarterien bei einem PH-Patienten mit gemischten Lungenerkrankungen in Erwägung gezogen wird.

Die vasodilatative Therapie kann dazu führen, dass schlecht mit Sauerstoff versorgte Regionen aktiviert werden, was zu einer Verschlechterung der Hypoxämie führt.

### PH-COPD

COPD ist eine sehr häufige und meist mit dem Rauchen assoziierte Lungenerkrankung. Man schätzt, dass in der Schweiz 350'000 COPD-Patienten leben (3). Die Prävalenz der PH bei COPD ist eindeutig von der Schwere der Grunderkrankung abhängig. Im GOLD-Stadium 1 oder 2 haben rund 5% der COPD-Patienten eine PH, im GOLD-Stadium 3 sind es bereits 25% und im GOLD-Stadium 4 fast 40% (4, 5). Die mit der Zeit allmähliche Zunahme des pulmonalen Drucks bei PH-COPD ist wahrscheinlich relativ gering mit 0,39 bis 0,66 mmHg pro Jahr (6). In einer Kohorte mit 409 COPD-GOLD-4-Patienten hatten 36% einen mittleren pulmonal-arteriellen Druck (mPAP) von >25 mmHg (= PH), während eine schwere PH mit Werten >35 mmHg nur bei 3,9% der Patienten gefunden wurde (7); PH-COPD mit einem mPAP >40 mmHg ist selten (8). Während einer akuten COPD-Exazerbation steigt der mPAP um zirka 16 mmHg (9, 10), allerdings nicht bei allen Patienten (11). Die PH selbst

könnte Frequenz und Schweregrad der Exazerbationen beeinflussen, da erweiterte Pulmonalarterien mit schwereren COPD-Exazerbationen einhergehen (12).

### PH-ILD

Im Gegensatz zu COPD und Emphysem sind chronische Lungenfibrosen seltener. Die idiopathische Lungenfibrose (IPF) ist die häufigste idiopathische Form derILD, mit einer geschätzten Prävalenz von unter 5'000 Fällen in der Schweiz (13). Auch bei IPF ist die PH mit fortgeschrittenen Krankheitsstadien verbunden (d.h. der Schwere der zugrundeliegenden IPF). Die Prävalenz liegt bei 8 bis 15% zum Zeitpunkt der IPF-Diagnose (14, 15) und bei 35 bis 45% bei IPF-Patienten vor einer Lungentransplantation; bei Patienten mit fortgeschrittener IPF oder IPF im Endstadium liegt eine PH in 30 bis 50% beziehungsweise >60% der Fälle vor (5). Allerdings wiesen nur 9% der Patienten auf der Warteliste für eine Lungentransplantation einen mPAP >40 mmHg auf (16). Das Ausmass der funktionell oder radiologisch ermittelten Lungenfunktionsstörung korreliert kaum mit dem Schweregrad der PH (5, 7, 16). Der Verlauf der PH-ILD ist durch eine stetige Zunahme des mPAP um 0,17 bis 3,8 mmHg pro Monat charakterisiert (17, 18). Eine PH ist ein unab-

hängiger prognostischer Faktor für die Mortalität bei IPF (15).

### PH-CPFE

Die Kombination aus Lungenfibrose und Emphysem (CPFE) ist typisch für basale und apikale emphysematöse Lungenläsionen bei älteren, männlichen Rauchern, aber ihre Prävalenz ist recht niedrig. CPFE ist im Thorax-CT anhand typischer Merkmale zu erkennen und durch eine schwere Beeinträchtigung der Diffusionskapazität bei erhaltendem Volumen im Lungenfunktionstest charakterisiert. Eine PH-CPFE liegt bei bis zu 50% der CPFE-Patienten vor und 68% der PH-CPFE-Patienten haben einen mPAP >35 mmHg (5, 19). Das Vorliegen einer PH ist bei diesen Patienten mit einer schlechteren Prognose verbunden, sowie einer medianen Überlebensdauer von weniger als einem Jahr bei Patienten mit einem pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) >485 dyn.s.cm-5 (20).

### Abklärungen und Diagnose

Die Patienten bedürfen einer sorgfältigen Evaluation des Stadiums ihrer parenchymalen Lungenerkrankung (staging). Die Abklärungen umfassen Ganzkörperplethysmografie, Diffusionskapazität, arterielle Blutgasanalyse,

hoch auflösende CT (HRCT) des Thorax und schliesslich eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage und, falls möglich, Lungenbiopsie, um die Lungengewebsstruktur zu beurteilen. Das Messen der Leistungsfähigkeit mittels Ergospirometer im kardiopulmonalen Belastungstest (CPET), sowie im 6-Minuten-Gehtest oder im «Sit-to-Stand»-Test (21), gehört zur sorgfältigen Abklärung des Krankheitsstadiums. Die Echokardiografie ermöglicht das nicht-invasive Screening auf PH-COPD, PH-ILD und PH-CPFE (1).

Die Kombination klinischer und funktioneller Abklärungen mit einer BNP-Messung erwies sich als nützlich, um das Vorliegen einer PH vorherzusagen (22). Echokardiografische Befunde können fehlerhaft sein, insbesondere bei COPD-Patienten (23). Während die Echokardiografie und die Überweisung an ein Kompetenzzentrum bei echokardiografischen Anzeichen einer schweren PH empfohlen werden, ist eine Rechtsherzkatheteruntersuchung gemäss der kürzlich aktualisierten europäischen Guidelines (1) nur indiziert, wenn man sich davon therapeutische Konsequenzen verspricht (z.B. Lungentransplantation, Alternativdiagnosen wie PAH [pulmonal arterielle Hypertonie) oder CTEPH [chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie]).

Es gilt nach Faktoren zu suchen, welche die therapeutischen Entscheidungen beeinflussen können. Dazu

Tabelle 1

#### Hämodynamische Klassifikation der PH bei Lungenerkrankungen

	mPAP gemäss Rechtsherzkatheterbefund
COPD/ILD ohne PH	mPAP <25 mmHg
COPD/ILD mit PH	mPAP ≥25 mmHg aber <35 mmHg
COPD/ILD mit schwerer PH	mPAP >35 mmHg oder ≥25 mmHg mit niedrigem Herzminutenvolumen (<2,5 l/min/m <sup>2</sup> )

L mod. nach (1)

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; ILD: interstitielle Lungenerkrankungen; mPAP: mittlerer pulmonal-arterieller Druck;

PH: pulmonale Hypertonie

gehört eine Polysomnografie zur Abklärung einer obstruktiven Schlafapnoe oder nächtlicher Hypoventilation, eine Linksherzkatheteruntersuchung und Koronarangiografie bei Verdacht auf KHK oder Linksherzinsuffizienz sowie eine Inhalations-Perfusions-Lungenzintigrafie zum Ausschluss venöser Thromboembolien (1).

Manchmal ist es schwer zu entscheiden ob die PH und die Lungenerkrankung miteinander vergesellschaftet sind oder nur zufällig gleichzeitig vorliegen. In den aktuellen Guidelines werden die Patienten mit parenchymalen Lungenerkrankungen in drei Gruppen eingeteilt (s. Tabelle 1). PH-ILD-Patienten haben im Vergleich mit anderen PH-Gruppen die schlechtesten Überlebenschancen. Dies zeigte sich im Schweizer Register «Swiss registry for pulmonary hypertension» (24).

## Behandlung

PH bei COPD und ILD ist häufig und schwer zu behandeln. Es gibt keine randomisierten Langzeitstudien in der PH-COPD mit den bekannten für PAH zugelassenen Medikamenten. Kürzlich musste eine Studie mit PH-ILD-Patienten abgebrochen werden, weil sich unter Behandlung ein möglicherweise erhöhtes Nebenwirkungs- und Mortalitätsrisiko zeigte (25). Diese Behandlung könnte demnach gefährlich

sein und den Gasaustausch sogar verschlechtern, wenn weniger gut oxygenierte Regionen aktiviert werden, das heisst die Diskrepanz zwischen Ventilation und Perfusion noch gesteigert wird.

Interessanterweise bestehen einige Übereinstimmungen bei den Faktoren, welche die pathophysiologischen Mechanismen bei PAH und Lungenfibrose vermitteln. Darum wurden bei PAH wirksame Medikamente als anti-fibrotische Therapie bei ILD getestet – bis heute jedoch ohne eindeutige, konsistente Wirkung in verschiedenen Studien. Für IPF neu zugelassen wurden die Medikamente Pirfenidon und Nintedanib. Sie könnten eine PH bei ILD durch ihre anti-fibrotische Wirkung möglicherweise stabilisieren. Inwieweit diese Substanzen eine Bedeutung für die Behandlung bei PH-IPF haben, verdient weitere Studien. Obgleich die anti-fibrotischen Medikamente die Progression der IPF bremsen können, bleibt die Lungentransplantation die ultimative Behandlung der Lungensuffizienz bei PH-IPF-Patienten. Eine kürzlich publizierte Studie zeigte, dass IPF- und PH-IPF-Patienten nach einer Lungentransplantation die gleiche Überlebenschance haben (26). Obwohl neue Medikamente mit anti-fibrotischer Wirkung zur Verfügung stehen, gibt es noch keine spezifische, Evidenz-basierte Behandlung bei PH-ILD und auch keine solche für PH-COPD-Patienten mit oder ohne

Emphysem. Für PH-COPD, PH-ILD und PH-CPFE zielen die Empfehlungen darum auf eine optimale Behandlung der Grunderkrankung ab, um Symptomatik, Lebensqualität und Überlebensdauer zu verbessern (1, 5).

Literatur: Die Referenzliste ist unter [www.sgph.ch](http://www.sgph.ch) einsehbar.

## Unsere Webseite [www.sgph.ch](http://www.sgph.ch)

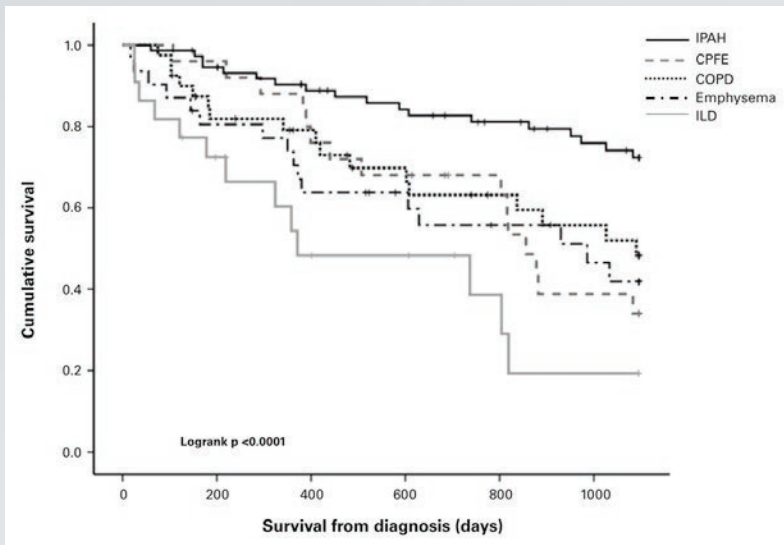


## CHEST - Joint Congress 2017 [www.chest-sgp-switzerland2017.org](http://www.chest-sgp-switzerland2017.org)

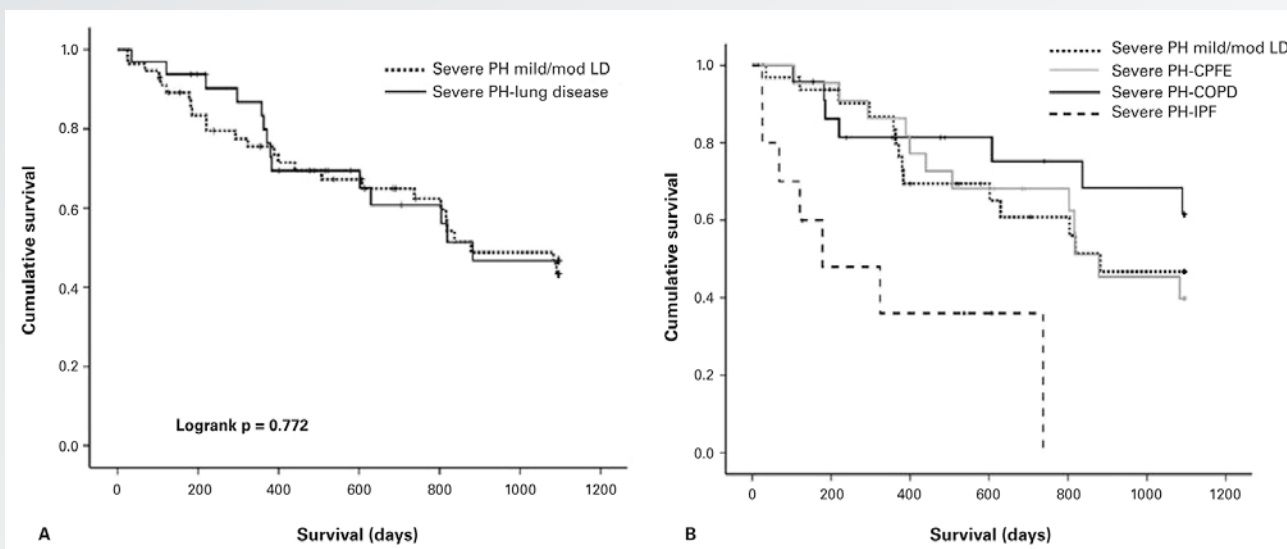


## Take home messages

- Bei Patienten mit COPD, ILD (IPF) und CPFE ist die PH in fortgeschrittenen Stadien der Grunderkrankung häufiger, sowie mit mehr Symptomen und einer schlechteren Prognose verbunden.
- Patienten mit Verdacht auf PH-COPD, PH-ILD und PH-CPFE sollten in ein Kompetenzzentrum mit Erfahrung bezüglich Abklärung und Behandlung beider Erkrankungen überwiesen werden.
- Die Echokardiografie wird als nicht invasive Methode zur Abklärung bei Verdacht auf PH bei Patienten mit Lungenerkrankungen empfohlen.
- Eine routinemässige Rechtsherzkatheteruntersuchung wird bei Verdacht auf PH-COPD und PH-ILD nicht empfohlen. Sie ist nur sinnvoll, wenn aus dem Resultat therapeutische Konsequenzen zu erwarten sind.
- Für die PAH-Behandlung zugelassene Medikamente werden nicht für Patienten mit PH im Zusammenhang mit chronischen parenchymalen Lungenerkrankungen empfohlen.



**Abbildung 1:** Überlebensrate von Patienten mit PAH (pulmonal arterielle Hypertonie) und Patienten mit PH im Zusammenhang mit CPFE (Kombination aus pulmonaler Fibrose und Emphysem), COPD, Emphysem und ILD (interstitielle Lungenerkrankungen). Die Überlebensrate ist bei PH-ILD signifikant geringer als bei PAH ( $p < 0,0001$ ), PH-COPD ( $p = 0,0026$ ) und PH-CPFE ( $p = 0,05$ ), während sich das Überleben bei anderen Phänotypen nicht signifikant unterschied (Abdruck mit Genehmigung der European Respiratory Society ©: Eur Resp J 2015; 46(5): 1378-1389.)



**Abbildung 2:** Überlebensrate nach Schwere der Lungenerkrankung. Bei Patienten mit schwerer PH (mPAP >35 mmHg Herzminutenvolumen < 2,5 l/min/m<sup>2</sup>) und leichter bis mittelschwerer Lungenerkrankung (FEV1 > 60%) zeigt sich kein Unterschied im Vergleich mit Patienten mit schwerer PH oder schwerer Lungenerkrankung (A). Im Gegensatz dazu hat eine zugrundeliegende schwere Lungenerkrankung einen signifikanten Einfluss auf das Überleben bei Patienten mit schwerer PH (B). (Abdruck mit Genehmigung der European Respiratory Society ©: Eur Resp J 2015; 46(5): 1378-1389.)

## Autoren

Dr. med. Manuela Funke-Chambour, Universitätsklinik für Pneumologie, Inselspital Bern

Prof. Dr. med. Thomas Geiser, Universitätsklinik für Pneumologie, Inselspital Bern

Prof. Dr. med. Otto Dagobert Schoch, Klinik für Pneumologie/Schlafmedizin, Kantonsspital St. Gallen

Dieser Artikel ist eine redigierte und gekürzte Übersetzung der englischsprachigen Publikation in Swiss Med Wkly. 2016;146:w14363

**Redaktion:** Prof. Dr. O. Schoch, Prof. Dr. L. Nicod, Prof. Dr. M. Schwerzmann, **verantwortlicher Redaktor:** Luca Lavina

**Verlag:** IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG • Münsterberg 1, 4001 Basel • Tel. +41 61 271 35 51, Fax +41 61 271 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

 ACTELION