



# SGPH Newsletter

Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie

## Systemsklerose

### Systemsklerose und pulmonal-arterielle Hypertonie

Stefan Oertle

#### Inhalt

Hauptthema: Systemsklerose und pulmonal-arterielle Hypertonie

Frühsymptome .....	1
Krankheitsbild .....	2
Evaluation .....	2
Therapie .....	3
Fallbericht Systemsklerose .....	4

#### SGPH Mitgliedschaft

##### Werden Sie Mitglied der SGPH, und ...

- Sie sind über den neuesten Stand der PH-Forschung informiert
- Sie sind auf dem aktuellsten Stand der PH-Weiterbildung
- Sie pflegen den Austausch mit anderen Fachdisziplinen
- Sie bauen persönliche Kontakte auf
- Sie nehmen an Workshops teil
- Sie tauschen Erfahrungen aus

Informationen zur SGPH-Mitgliedschaft finden Sie unter: [www.sgph.ch](http://www.sgph.ch)

Eine Krankheit, die ebenso tödlich wie Brust- oder Dickdarm-Krebs ist und die bereits im Frühstadium erkannt und behandelt werden muss, sollte man kennen. Die Systemsklerose ist eine autoimmune, chronische, schubweise auftretende Erkrankung, welche sich durch Entzündung, Vaskulopathie und exzessive Fibrosierung auszeichnet. Das 1- und 3-Jahres-Überleben von Systemsklerose-Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie betrug in einer retrospektiven Analyse der Johns Hopkins Universität 88 % resp. 49 %, wohingegen die idiopathische Form der pulmonalen Hypertonie eine bessere Prognose hat (95 % resp. 84 %). Obwohl die Systemsklerose selten ist – die jährlichen Neuerkrankungen dürften in Europa etwa 10/Mio betragen – ist durch die ungünstige Prognose eine Früherfassung wichtig. Die Schwierigkeit besteht darin, die unspezifischen Frühsymptome zu erkennen und die richtigen Massnahmen abzuleiten. Das vielschichtige, polydisziplinäre Krankheitsbild erfordert dabei meist den Hausarzt als „Krankheitsmanager“.

#### Frühsymptome

Frühzeichen sind oft ein Raynaud-Phänomen und „puffy fingers“. Positive ANAs (Scl-70, anti-Zentromer) führen zu einer Verdachtsdiagnose, welche durch eine Kapillarmikroskopie und rheumatologische Beurteilung gesichert werden kann. Unspezifische Zeichen einer Erkrankung

sind Belastungsintoleranz, Müdigkeit und Atemnot. Da die Erkrankung häufiger Frauen im Alter von 50 bis 60 Jahren trifft, werden die Beschwerden oft einem „Trainingsmangel“ zugeordnet. Rasseleräusche an der Lungenbasis werden als Linksinsuffizienz statt Fibrosierung interpretiert. Selbst die gängigen Laborabklärungen zeigen in der Frühphase oft keine Auffälligkeiten. Eine Echokardiographie in Ruhe kann noch normal sein. Eine Ergometrie kann Hinweise auf eine Rechtsherzbelastung (typisch: Repolarisationsstörungen V1-3) ergeben, eine Lungenfunktionstestung zeigt oft eine isoliert verminderte CO-Diffusionskapazität.

Ein nicht validierter aber praxistauglicher Test kann das Ableiten der Pulsoxymetrie beim Treppensteigen sein (markante Enttäuschung bei normalem Thorax-Röntgenbild). Ergänzende klinische Zeichen wie ein Raynaud-Phänomen oder Teleangiektasien können auf die Spur helfen (siehe Tab. 1).

**Tab. 1: Klinische Hinweise**

- Anstrengungsdyspnoe
- Palpitationen
- Raynaud-Phänomen
- Teleangiektasien, Mikrostomie
- EKG: Repolarisationsstörung V1-3
- Disproportional erhöhtes proBNP
- Antikörper: Scl-70 oder anti-Zentromer
- Enttäuschung unter Belastung

**Krankheitsbild**

Die Systemsklerose wird in eine diffuse/progressive (dcSSc) und eine limitierte Form unterteilt (lcSSc). Die Namensgebung „Sklerodermie“ wurde berechtigterweise verlassen, da die prognostisch relevanten Befunde vor allem die inneren Organe betreffen. Die Morphea – eine begrenzte, kutane Hautfibrose – ist ein rein dermatologisches Krankheitsbild ohne Bezug zur Systemsklerose.



Abb. 1: Hand eines Systemsklerose-Patienten

Die limitierte Form (lcSSc) ist meist nur durch das geschulte Auge zu erkennen! Frühzeichen können ein Raynaud-Phänomen, akrale Ulzerationen oder Teleangiektasien – vor allem im Gesicht – sein. Das Vollbild der limitierten Form, das CREST-Syndrom mit Calcinosis cutis, Raynaud-Phänomen, Oesophagus-Sklerose, Sklerodaktylie und Teleangiektasien, findet sich nur selten.

Pathogenetisch liegt eine entzündliche, autoimmune Erkrankung mit einer proliferativen Angiopathie und extrazellulären Matrixdeposition zu Grunde. Bei den Gefässen findet sich eine Endothel-Aktivierung und -Apoptose, eine Intima-/Media-Hyperplasie und eine Fibrosierung. Im Gegensatz zur reinen Vasokonstriktion des primären Raynaud-Phänomens ist die Vaskulopathie der Systemsklerose irreversibel und führt zu Minderperfusion und lokaler Thrombusbildung (siehe Abb. 1). Die Fibrosierung betrifft neben der Haut auch den Magen-Darm-Trakt (intestinale

Fibrose mit Malabsorption, eventuell intestinale Vaskulopathie), die Niere (sklerodermale Nierenkrise) und die Lunge (Alveolitis und Fibrosierung). Bei der Angiopathie steht neben der akralen Angiopathie insbesondere die Vaskulopathie der Lungenstrombahn (pulmonal-arterielle Hypertonie, PAH) im Vordergrund. Für die Prognose der Erkrankung sind der Lungenbefall (vor allem bei der diffusen Form) und die PAH (vor allem limitierte Form) relevant.

Die PAH ist eine faszinierende Kombination zwischen Physiologie und Molekularbiologie. Die grossen Fortschritte der letzten Jahre schlagen sich in verschiedenen Nomenklaturwechseln nieder: Nach der Evian-Klassifikation 1998 und der Venedig-Klassifikation 2003 gilt seit 2009 die Dana Point-Klassifikation. Diese Nomenklaturwechsel haben allerdings weder bei der Arzneimittelbehörde noch bei den Krankenkassen Einzug gehalten. Die PAH bei Systemsklerose gehört in die Gruppe der pulmonal-arteriellen Hypertonien (vgl. www.sgph.ch > Medical > Definition > Clinical classification). Der Begriff „sekundäre pulmonale Hypertonie“ wird nur noch von Laien verwendet. Die Mortalität wird insbesondere durch die Funktions-Klasse (FC, entspricht etwa den NYHA-Klassen) der PAH definiert: Sie beträgt nach zwei Jahren 65 % in der FC IV gegenüber 20 % in den FC I und II. Eine gleichzeitige Lungenfibrose ist ein zusätzlicher, prognostisch äusserst ungünstiger Parameter.

Parameter	Bessere Prognose	Schlechtere Prognose
Functional Class (FC)	I, II	III, IV
PVR (Wood Units)	< 8 Wood Units	> 8 Wood Units
%FVC / %DLCO	> 1.8	< 1.8
mPAP (Katheter)	< 40mmHg	> 40mmHg
6MWT	> 500m	< 300m
Lungenfibrose	fehlend	vorhanden
Cardiac Index	> 2.7 l/min/m <sup>2</sup>	< 2.7 l/min/m <sup>2</sup>
Antikörper	anti-Zentromer	anti-Scl70
BNP	< 180	> 180

**Evaluation**

Bei sehr unspezifischer Klinik sind sensitive Laborparameter als Screening-Methode geeignet: Erhöhte ANAs können auf die Fährte einer Systemsklerose führen, ein erhöhtes proBNP zeigt eine Kardiopathie an. Die ARA-Kriterien sind zur Diagnose der Frühform ungeeignet. Die Diagnose einer Systemsklerose wird durch eine rheumatologische Untersuchung (kutane Fibrose, akrale Ulzera, Mikrostomie, Teleangiektasien), eine Kapillarmikroskopie und ergänzende serologische Untersuchungen gestellt. Eine pulmonale Hypertonie (PH) wird echokardiographisch festgestellt, muss aber mittels Rechtsherzkatheter bestätigt werden. Bei Patienten mit Systemsklerose / CREST sollte jährlich eine Echokardiographie durchgeführt werden. Die gängigen Verlaufsparemeter sind sensitiv, aber wenig spezifisch und durch verschiedene Co-Faktoren beeinflusst, sie müssen durch eine mit dem Krankheitsbild erfahrene Person bewertet werden. Je nach Krankheitsstadium werden dreimonatlich bis jährlich mindestens folgende Parameter untersucht: Lungenfunktion, CO-Diffusionskapazität, 6-Minuten-Gehtest (6MWT), Echokardiographie, Rodnan-Skin-Score, proBNP (siehe Abb. 2). Je nach Lungenfunktion muss auch eine HR-CT-Untersuchung der Lunge erfolgen. Eine routinemässige bronchioalveoläre Lavage wird zur Zeit nicht empfohlen.

Prognostisch relevant sind unter anderem der 6MWT und die CO-Diffusionskapazität. Beide Parameter

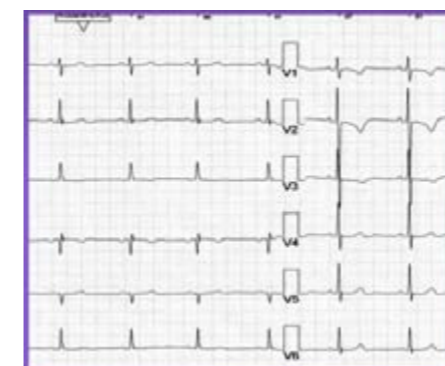


Abb. 2: EKG bei pulmonal-arterieller Hypertonie

werden sowohl durch die Lungenerkrankung wie auch durch die PH beeinflusst und sind entsprechend wenig diskriminierend. Für die gezielte Behandlung ist das Auseinanderhalten der kardialen (PAH) und der pulmonalen Krankheitsaktivität (Alveolitis, Fibrose) zentral.

Neben der statischen Lungenvolumina und der CO-Diffusionskapazität können der O<sub>2</sub>-Sättigungsverlauf und die Pulsfrequenz während des 6MWT eine Hilfe bieten. Ein rasches Ansteigen der Pulsfrequenz auf submaximale Werte zeigt eine Progredienz der PAH, ein isolierter Abfall der Sättigung eine pulmonale Problematik an. Bei schwierigen Therapie-Entscheiden muss oft ein Rechtsherzkatheter wiederholt werden.

**Therapie**

Im Fokus der therapeutischen Bemühungen steht die PH. Es sollte unbedingt versucht werden, diese in einem prognostisch günstigen Stadium zu halten (siehe Tab. 2): FC I oder II und 6MWT über 500m. Die Endothelin-Achse, der NO-Pathway, und die Prostazykline sind pathogenetisch unabhängige, beeinflussbare Faktoren. Entsprechend werden Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERAs wie Bosentan, Ambrisentan), PDE-5-Inhibitoren (Sildenafil) oder Prostazykline (Iloprost, Epoprostenol, Treprostinil) eingesetzt. Für die Systemsklerose ist der Endothelin-Antagonist Bosentan am besten untersucht. Er verbessert das Überleben im Vergleich zu historischen Kontrollen und wirkt auch

gegen die akralen Ulcera. Sildenafil verbessert die Hämodynamik und Morbidität, ob auch eine Verbesserung der Mortalität besteht, ist unklar. Entscheidend ist, dass die Behandlung in einer günstigen FC (etwa entsprechend der NYHA-Klassen) begonnen werden kann. Die First-line Bosentan-Behandlung in FC II zeigte ein 3-Jahres-Überleben von ca. 80 %, ein Beginn in FC III/IV ein 3-Jahres-Überleben von ca. 50 %. Bei ungenügendem Therapie-Ansprechen werden die Präparate kombiniert eingesetzt, auch wenn zu Kombinationstherapien nur wenige Studien verfügbar sind. Bei den Kombinationen ist zu berücksichtigen, dass Interaktionen bestehen und die Einzelwirkungen nicht addiert werden können (Metabolismus über CYP3A4). Da der natürliche Verlauf progredient ist, wird ein „not worsening“ bereits als Therapieerfolg gewertet: Die Krankheit kann in einer günstigen Prognose-Kategorie konserviert werden. Eine heterogene Patientenpopulation, das Zusammenfallen von Lungen- und Herzbefall und ein relativ langsamer Krankheitsverlauf machen prospektive Studien schwierig. Verschiedene PAH-Krankheitsregister, wie die SGPH seit Jahren eines führt, ermöglichen es, Therapieverläufe dieser seltenen, heterogenen Krankheit zu verfolgen und therapeutisch zu nutzen.

Zusätzlich zur Behandlung der PAH müssen auch die Behandlungen der anderen Organe evaluiert werden. Da eine Lungenfibrose prognostisch sehr ungünstig ist, sind eine regelmässige Lungenfunktionskontrolle und gegebenenfalls eine rasche, aggressive Therapie enorm wichtig (siehe Tab. 3). Dabei ist nicht alleine der Verlauf der Lungenfunktion entscheidend. Eine autoimmune Alveolitis ist klinisch (Husten, Fieber) und radiologisch („groundglass“ im HR-CT) zu Beginn besser zu erfassen als mit einer Lungenfunktion bzw. CO-Diffusions-Messung. Für die Behandlung des Lungen- und des Hautbefalls stehen verschiedene Immunsuppressiva (Cyclophosphamid u.v.a) und Biologika zu Verfügung. Bei fortgeschrittenem Lungenbefall muss eine Lungentransplantation erwogen werden. Akrale Zirkulationsstörungen werden meist mit Iloprost-Infusionen behandelt. In ausgewählten, rasch progredienten, und kutan rasch fibrosierenden Krankheitsstadien kann auch eine Stammzell-Transplantation erwogen werden. Diese ist allerdings mit einer relevanten Mortalität behaftet.

Das sehr vielschichtige Krankheitsbild verhindert allerdings griffige Therapie-Standards. Neben den rein medikamentösen Massnahmen sind wie bei jeder schweren, chronischen Krankheit auch viele andere Disziplinen

**Tab. 3: Lung Severity Scale in scleroderma** (Medsker et al. J Rheumatol. 1999; 26:2159-67)

Severity grade	Variable	Five year survival (%)
0 (None)	DL <sub>CO</sub> > 80 % FVC > 80 % No rales No CT fibrosis No PHT	86 %
1 (Mild)	DL <sub>CO</sub> 70-80 % FVC > 70-80 % Rales CT fibrosis PHT - mild	81 %
2 (Moderate)	DL <sub>CO</sub> 50-69 % FVC 50-69 %	84 %
3 (Severe)	DL <sub>CO</sub> < 50 % FVC < 50 % PHT - moderate	61 %
4 (End-stage)	O <sub>2</sub> required	36 %

involviert (Ergotherapie, Physiotherapie, Sozialdienst, Seelsorge u.a.m). Gerade in der Koordination dieser Massnahmen kommt dem Hausarzt eine zentrale Bedeutung zu.

In Europa bemüht sich vor allem die EUSTAR-Organisation ([www.eustar.org](http://www.eustar.org)) um die vielen Facetten der Erforschung und Behandlung der Systemsklerose.

Literatur:

1. Condliffe R. Am J Respir Crit Care. 2009; 179: 151
2. Le Pavec J. Am J Respir Crit Care. 2010; 181: 1285
3. Hachulla E. Eur Respir Rev. 2010; 19: 118, 314
4. Mathai SC. Arthritis Rheum. 2009; 60: 569
5. Galie N Eur. Heart J. 2009; 30: 2493

## Fallbericht Systemsklerose

Laurent Nicod

Eine 75-jährige Frau präsentiert sich Anfang 2003 mit Pulpaläsionen und einem Raynaud-Syndrom.

Eine Kapillaroskopie ergibt die Diagnose der Systemsklerose. In den serologischen Untersuchungen zeigen sich homogene antinukleäre Antikörper und Anti-Nukleoproteine vom Typ Scl 170 bis 1/160. Die Patientin weist eine invalidisierende Dyspnoe im Stadium II mit einem trockenen Husten auf; eine DLCO von 39% des Sollwertes und ein CT-Scan deuten auf eine interstitielle Entzündung vom Typ NSIP.

Eine Behandlung mit Endoxan wird zunächst für sechs Monate begonnen und über 12 Monate mit einer vorübergehenden Verbesserung der radiologischen Ergebnisse und der DLCO fortgeführt, aber die pulmonalen Funktionen verschlechtern sich nach einer kurzen Stabilisierung. Das klinische Bild verschlechtert sich allmählich trotz einer

Behandlung mit Adalat und Imurek in Kombination mit niedrigen Dosen an Prednison.

Im Jahr 2006 zeigt sich eine mikroskopische Hämaturie, die pulmonale FVC beträgt 64% und die DLCO liegt bei 27% vom Sollwert.

Im Dezember 2009 zeigt sich eine pulmonale Hypertonie im Echokardiogramm - bestätigt durch eine Rechterherz-Kathereruntersuchung - mit einem durchschnittlichen PAP von 25 mmHg und Widerständen bis 400 Dyn s cm<sup>-5</sup> ohne Linksherzinsuffizienz. Eine Behandlung mit Tracleer wird bei dieser Patientin eingeleitet, deren Compliance sowohl gegenüber der offensichtlich gut verträglichen Behandlung mit Tracleer als auch gegenüber CellCept, das anstelle von Imurek verabreicht wird, nicht gesichert ist. Die Hypertonie verschlimmert sich rasch mit einem durchschnittlichen PAP von 40 mmHg und Widerständen, die im Februar 2011 1672 dyn s cm<sup>-5</sup> erreichen. Die pro-BNP-Werte liegen nun bei 4731 ng/l und die Strecke im Gehstest, die im Dezember 2009 noch 380 m betrug, ist nicht länger als 120 m. Das restriktive Syndrom ist ebenfalls fortgeschritten mit einer FVC von 57% des Sollwertes.

Nur eine kombinierte Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie 1 Jahr zuvor hätte möglicherweise den Krankheitsverlauf der Patientin verändert, aber deren Wirkung bezüglich der pulmonalen Hypertonie bleibt meistens unzureichend und ohne nachgewiesene Wirkung auf die gleichzeitig vorhandene Fibrose. Die Patientin verstirbt nach der letzten Krankenhausuntersuchung an ihrer pulmonalen Hypertonie, die die schwere pulmonale Fibrose verschlimmerte.



## 5th international congress of the SSPH 2012

Die SGPH feiert vom 28.-29. September 2012 ihren 5. internationalen Kongress in Thun. Dieser greift neu gewonnene Erkenntnisse aus dem Bereich der pulmonalen Hypertonie auf und eignet sich hervorragend, um zahlreiche PH-Spezialisten aus den Fachgebieten der Kardiologie, Pneumologie, Intensivmedizin und Chirurgie anzutreffen.

Es erwartet Sie ein spannendes Programm im schönen Berner Oberland!

Programm und Anmeldung:  
[www.imk.ch/sgph2012](http://www.imk.ch/sgph2012)

**Redaktion:** PD Dr. O. Schoch, PD Dr. G. Domenighetti, Prof. Dr. L. Nicod, Dr. S. Oertle, PD Dr. M. Scherzmann, Dr. D. Weilenmann, **verantwortl. Redaktorin:** D. Prisi  
**Verlag:** **IMK** Institut für Medizin und Kommunikation AG, Münsterberg 1, 4001 Basel, Tel. 061 271 35 51, Fax 061 271 33 38, [sgph@imk.ch](mailto:sgph@imk.ch); Markennamen können warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein entsprechender Hinweis fehlen sollte. Für die Angaben zu Dosierung und Verabreichung von Medikamenten wird keine Gewähr übernommen. Mit freundlicher Unterstützung durch Actelion. Der Sponsor hat keinen Einfluss auf den Inhalt der Publikation.

ISSN 1661-9226



**Autoren:**

Dr. med. Stefan Oertle, FMH Innere Medizin und Rheumatologie, 3072 Ostermundigen, [stefan.oertle@hin.ch](mailto:stefan.oertle@hin.ch)  
Prof. Dr. med. Laurent Nicod, Div. de Pneumologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois CHUV, Lausanne, [laurent.nicod@chuv.ch](mailto:laurent.nicod@chuv.ch)