



# SGPH Newsletter

Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie

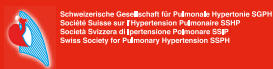
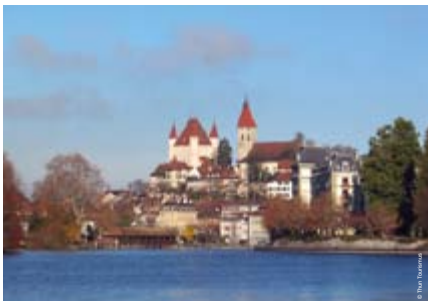
## COPD

### Inhalt

Hauptthema: Pulmonale Hypertonie und COPD

Definition und Einteilung .....	1
Prävalenz .....	1
Schweregrad und Out-of-Proportion pulmonale Hypertonie .....	2
Pathomechanismus .....	2
Diagnose .....	2
Ökonomische Relevanz .....	3
Therapie .....	3
Fallbericht COPD .....	3

5<sup>th</sup> international congress of the SSPH  
28.-29. September 2012 Thun



Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie SGPH  
Società Svizzera per l'Ipertensione Polmonare SSPH  
Società Svizzera di Ipertensione Polmonare SSPH  
Swiss Society for Pulmonary Hypertension SSPH

5<sup>th</sup> International Congress of the  
Swiss Society of Pulmonary Hypertension

September 28 – 29, 2012  
Congress Hotel Seepark Thun  
Thun, Switzerland  
www.imk.ch/sgph2012

## Pulmonale Hypertonie und chronisch obstruktive Pneumopathie

Peter Grendelmeier und Daiana Stolz

### Definition und Einteilung der pulmonalen Hypertonie

Eine pulmonale Hypertonie (PHT) ist definiert als ein mittlerer pulmonal-arterieller Druck (mPAP)  $\geq 25$  mmHg in Ruhe, gemessen in der Rechtsherzkatheteruntersuchung. Die Ursachen der PHT werden fünf unterschiedlichen Gruppen zugeordnet (siehe Tab. 1). Der Gruppe 3 gehören die pulmonalen Hypertonien infolge Lungenerkrankungen an, einschliesslich der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD, chronic obstructive pulmonary disease), oder die lang andauernde Hypoxämie.

### Prävalenz

Die Entwicklung einer PHT in Ruhe und unter Belastung ist eine häufige Komplikation im natürlichen Verlauf einer COPD. In Kohorten von Patienten mit schwerer COPD bzw. von Patienten mit COPD auf der Transplantationsliste konnte ein durchschnittlicher mPAP von etwa 25 mmHg nachgewiesen werden. In einer Studie bei Patienten vor Lungenvolumenreduktions-Chirurgie (LVRS) oder anlässlich einer Transplantationsabklärung konnte eine Prävalenz von 3.7 % für eine schwere (mPAP  $> 45$  mmHg), 9.8% für eine mässige

(36 – 45 mmHg) und 36.7 % für eine leichte PHT (25 – 35 mmHg) gefunden werden. Eigene Untersuchungen bei 167 Patienten, die mit einer Exazerbation hospitalisiert werden mussten, zeigten echokardiografisch bei 23 % der Patienten einen sPAP von über 35 mmHg.

**Tab. 1: Klassifizierung der Ursachen für PHT nach Dana Point Kriterien (vereinfacht)**

1. Pulmonal-arterielle Hypertonie
  - 1.1 Idiopathisch
  - 1.2 Hereditär
  - 1.3 Medikamenten- oder Toxin-induziert
  - 1.4 Assoziierte Formen (Sklerodermie, HIV, portopulmonare Hypertonie, kongenitale Herzkrankungen, Schistosomiasis, chronisch hämolytische Anämie)
  - 1.5 Persistierende PHT beim Neugeborenen
2. PHT infolge Linksherzerkrankung
3. PHT infolge Lungenerkrankungen
4. Chronisch thromboembolische PHT (CTEPH)
5. Multifaktorielle PHT

**Schweregrad und Out-of-Proportion pulmonale Hypertonie**

Die PHT im Rahmen einer COPD ist in der Regel nicht schwer. Allerdings ist bekannt, dass über die Hälfte der Patienten mit COPD ohne Zeichen einer PHT in Ruhe, unter Belastung einen pulmonalen Hochdruck entwickeln. Der daraus resultierende disproportionale Druckanstieg geht mit einer zusätzlichen Vasokonstriktion oder einer fehlenden Vasodilatation unter Belastung einher, und ist besonders bei Patienten mit schwerer COPD von Bedeutung. Wie bereits erwähnt, ist der Anteil Patienten mit COPD und einer schweren PHT gering. Liegt eine schwere PHT vor, muss unbedingt eine vollständige Abklärung der Ätiologie der pulmonalen Hypertonie erfolgen und insbesondere nach einer Linksherzerkrankung, einer chronisch thromboembolischen PHT und nach einem Adipositas-Hypoventilations-Syndrom gesucht werden. Besonders bei Patienten mit der Kombination von COPD, Adipositas-Hypoventilations-Syndrom und pulmonaler Hypertonie kann eine ausgeprägte respiratorische Globalinsuffizienz vorliegen, die sich im Schlaf noch verschlechtert. Falls eine schwere pulmonale Hypertonie ausschliesslich durch die COPD erklärt ist, spricht man von einer Out-of-Proportion PHT. Typischerweise steht bei diesen Patienten die Obstruktion in der Lungenfunktion nicht im Vordergrund, sondern eine schwer eingeschränkte Diffusionskapazität. In der arteriellen Blutgasanalyse fallen in der Regel eine schwere Hypoxämie und eine Hypokapnie auf.

Erwähnenswert ist auch das Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema (CPFE) Syndrome. Diese Patienten präsentieren gleichzeitig eine Lungenfibrose und ein Lungenemphysem. Dieses

Syndrom tritt häufiger bei Rauchern auf. Die Lungenfunktionsprüfung ist charakterisiert durch (annähernd) normale Lungenvolumina und eine schwer eingeschränkte Diffusionskapazität. Eine Hypoxämie in Ruhe wie auch noch akzentuiert unter Belastung sind typisch. In der Computertomografie des Thorax fallen Oberlappen-betonte emphysematöse Veränderungen und Unterlappen-betonte fibrotische Veränderungen auf. Häufig entwickeln diese Patienten eine pulmonale Hypertonie. Die Diagnosestellung von CPFE und PHT ist auch aus prognostischer Sicht wichtig, liegt doch das Einjahresüberleben in dieser Patientengruppe bei bloss 60 %.

**Pathomechanismus**

Pathologisch liegen der PHT bei COPD ein Verlust des Gefässbettes in Zonen mit Emphysem oder Fibrose, eine Proliferation der Intima der Pulmonalarterien sowie eine Hypertrophie der Media zugrunde (Tab. 2). Die Hypertrophie der Media kommt durch eine Proliferation, Hypertrophie und Transformation von Perizyten – kontraktile Zellen – zustande. Auch eine Polyzythämie kann zu einem erhöhten pulmonal-vaskulären Widerstand führen. Zudem kann eine Vasokonstriktion, bedingt durch eine hyperkapnische Azidose und die Hypoxämie beobachtet werden. Dabei scheint die alveoläre Hypoxie der wichtigste Mechanismus zu sein, der durch Vasokonstriktion der Pulmonalarterien unter 500 µm Durchmesser zu einem erhöhten pulmonal-arteriellen Widerstand führt. Allerdings variiert das Ausmass dieser Reaktion von Patient zu Patient. Dieser Mechanismus ist speziell wichtig in Situationen mit akuter Zunahme der Hypoxie, wie zum Beispiel im Rahmen einer Exazerbation der COPD, einer Hypoxämie im Schlaf oder unter Belastung. Eine alveoläre Hypoventilation führt vor allem in Phasen des REM-Schlafes oft zu einer Hypoxämie ohne zugrundeliegende Schlafstörung.

Auf molekularer Ebene ist die Expression von Endothelin-1 in Lungenarte-

rien erhöht. Endothelin-1 wird durch Endothelzellen freigesetzt und hat einen starken vasokonstriktiven Effekt.

**Diagnose**

Die Diagnose einer PHT bei Patienten mit COPD ist häufig erschwert durch die Tatsache, dass die Dyspnoe durch die Grundkrankheit scheinbar erklärt und die PHT nicht aktiv gesucht wird. Periphere Ödeme treten meist erst bei schwerer COPD auf und sind nicht zwingend Zeichen einer assoziierten PHT. Ein fix gespaltener zweiter Herzton, typisch für eine pulmonale Hypertonie, ist selten vorhanden bei COPD.

**EKG und Röntgen-Thorax** sind wenig sensitiv bezüglich der Diagnose einer PHT, sind aber prompt verfügbare und preisgünstige Abklärungen, die insbesondere Hinweise für alternative Erklärungen von Dyspnoe aufzeigen können.

**Bodyplethysmografisch** lässt sich die COPD nachweisen. Anhand von Vitalkapazität (VC), Erstsekundenvolumen (FEV1) und Tiffeneau-Quotient (FEV1/VC), lässt sich, wenig erstaunlich, der mPAP nicht abschätzen. Interessanterweise zeigen Patienten mit Out-of-Proportion PHT ein spezielles Muster mit relativ wenig ausgeprägter obstruktiver Ventilationsstörung, sehr tiefem Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>), verminderter Kohlenstoffmonoxid-Diffusion (DLCO) und deutlich erhöhtem alveolo-arteriellem Sauerstoffgradient.

Die **transthorakale Echokardiografie** ist der beste nicht invasive Test zum Nachweis von Zeichen einer PHT. Einschränkend muss erwähnt werden, dass durch die Hyperinflation der Lunge die echokardiografische Visualisierung erschwert werden kann.

Mittels **kardialer Magnetresonanztomografie (cMRI)** können die Ejektionsfraktion (EF) und die Masse des rechten Ventrikels am zuverlässigsten dargestellt werden. Allerdings ist die Rolle der cMRI zum direkten Nachweis einer PHT noch unklar.

**Perfusions-Ventilations-Szintigrafie, Computertomografie** des Thorax und eine **Schlafabklärung** sind sinnvoll zum Ausschluss alternativer Ursachen von Dyspnoe und PHT.

Eine funktionelle Abklärung mittels **Spiroergometrie** ist sinnvoll, gibt sie doch ebenfalls Hinweise speziell für die Unterscheidung zwischen schwerer COPD allein oder einer COPD mit schwerer PHT oder Out-of-Proportion PHT. Eine Out-of-Proportion PHT ist typischerweise durch erhöhte Atemäquivalente, einen verminderten maximalen Sauerstoffverbrauch, eine tiefe anaerobe Schwelle und einen verminderten Sauerstoffpuls ohne Aufbrauchen der Atemreserven gekennzeichnet.

Zur Diagnosesicherung der PHT ist die **Rechtsherzkatheteruntersuchung** weiterhin der Goldstandard. Zusätzlich erlaubt die Untersuchung die Festlegung des Schweregrades einer allfälligen PHT und die Unterscheidung zwischen prä- und postkapillärer PHT. Allerdings ist die Durchführung dieser Untersuchung aufgrund ihrer invasiven Natur nicht bei jedem Patienten mit COPD sinnvoll.

**Ökonomische Relevanz**

Die Gesundheitskosten scheinen bei diesen Patienten höher zu sein, das klinische Outcome schlechter als bei Patienten mit COPD ohne PHT.

**Therapie**

Hauptpfeiler der Therapie der PHT bei COPD ist die Heimsauerstofftherapie. Ziel dieser Therapie ist die Korrektur der alveolären Hypoxie, die zu einer Vasokonstriktion der pulmonalen Gefässe führt. Bereits vor über 30 Jahren konnte ein Überlebensvorteil für Patienten mit COPD und PHT unter einer Heimsauerstofftherapie über mehr als 15 Stunden täglich nachgewiesen werden. Zudem konnte eine Stabilisierung, zum Teil gar ein leichter Abfall des mPAP beobachtet werden. Dieser Vorteil entfiel bei einer kürzeren bzw. nur nächtlichen Verabreichung von Sauerstoff.

Für den Einsatz einer oralen Antikoagulation fehlen Daten, ob es sich nun um eine PHT im Rahmen der COPD, eine Out-of-Proportion PHT oder eine PHT im Rahmen eines CPFE Syndroms handelt.

Nur wenige Daten existieren über den Einsatz von spezifischen pulmonalen Vasodilatoren. Aktuell kann ihr Einsatz bei Patienten mit PHT im Rahmen einer COPD nicht empfohlen werden. Die einzige randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie mit Bosentan zeigte gar eine Abnahme der Gehstrecke, eine Verschlechterung der Oxygenierung und eine Abnahme der Lebensqualität in den behandelten Personen (siehe Fallbericht). Auch mit Sildenafil und Prostacyclin konnte kein klinischer Benefit nachgewiesen werden.

Unklar bleibt die Situation insbesondere bei Patienten mit Out-of-Proportion PHT und CPFE Syndrom. Randomisierte und Placebo-kontrollierte Studien sind nötig, um die Wirksamkeit von pulmonalen Vasodilatoren in diesen Patientengruppen zu untersuchen.

Literatur:  
 1. Chaouat A, Naeije R and Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. Eur Respir J 2008;32:1371-1385  
 2. Bernasconi M, Tamm M, Bingisser R et al. Midregional proatrial natriuretic peptide predicts survival in exacerbations of COPD. Chest 2011;140:91-99  
 3. Stolz D, Rasch H, Linka A et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. Eur Respir J 2008;32:619-628  
 4. Blanco I, Gimeno E, Munoz P A et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Feb 1;181(3):270-8  
 5. Archer S L, Mike D, Crow J et al. A placebo-controlled trial of prostacyclin in acute respiratory failure in COPD. Chest. 1996 Mar;109(3):750-5  
 6. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Ann Intern Med 1980;93:391-398  
 7. Jankowich M D, Rounds S I. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a review. Chest 2012;141:222-231

**Tab 2.: Ursachen für PHT bei COPD**

- Verlust des Gefässbettes
- Proliferation der Intima in Pulmonalarterien
- Hypertrophie der Media
- Polyzythämie

**Fallbericht chronisch obstruktive Pneumopathie**

Die 78-jährige Ex-Raucherin mit einem kumulierten Nikotinkonsum von 40 pack-years litt unter einer COPD GOLD IV mit einem Erstsekundenvolumen von 760 ml (30% soll). Es imponierte zudem eine schwere absolute und relative Überblähung. Die Diffusionskapazität war schwer eingeschränkt (23% soll) (Abb. 1). Die arterielle Blutgasanalyse in Ruhe und bei Zimmerluft zeigte eine Hypoxämie mit einer PO<sub>2</sub> von 7.3 kPa bei Normoventilation. Die Daten des Gehstests mit mobiler Spiroergometrie sind in der Tabelle auf S. 4 dargestellt.

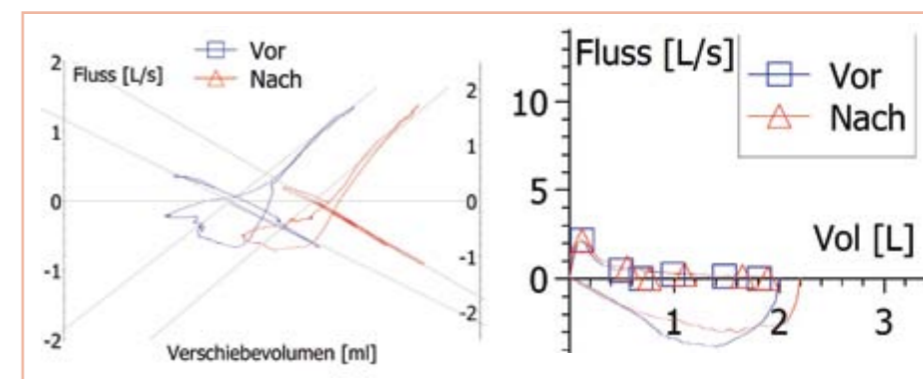


Abb. 1: Schwer eingeschränkte Diffusionskapazität beim Lungenfunktionstest

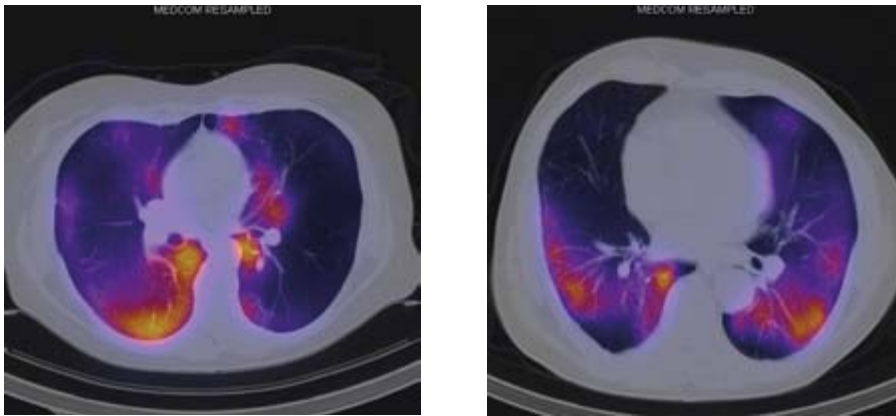


Abb. 2: Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie

Echokardiografisch imponierte eine exzentrische Hypertrophie des rechten Ventrikels mit erhaltener systolischer Funktion. Der geschätzte systolische pulmonal-arterielle Druck war mit 40 mmHg + ZVD erhöht.

Die Einzelphotonen-Emissionscomputertomografie (SPECT) zeigte ausgeprägte regionale Perfusionsausfälle (Abb. 2).

Die Patientin inhalierte mit einem langwirksamen Anticholinergikum, einem langwirksamen Betamimetikum sowie einem Steroid. Zudem wendete sie Sauerstoff in einer Dosierung von einem Liter pro Minute an.

Die Möglichkeit einer Lungenvolumenreduktions-Operation hatte die Patientin ausgeschlagen. Da trotz ambulanter

Rehabilitation eine ausgeprägte Anstrengungsdyspnoe anhielt, wurde bei erhöhtem pulmonal-arteriellem Druck eine Therapie mit Bosentan aufgenommen. Die Dosis betrug zu Beginn 62.5 mg zweimal täglich, und wurde nach zwei Wochen auf 125 mg zweimal täglich erhöht.

Im Verlauf berichtete die Patientin über eine neu aufgetretene Ruhedyspnoe. In der arteriellen Blutgasanalyse zeigte sich eine Zunahme der Hypoxämie mit einer  $PO_2$  von 6.2 kPa.

Die Daten des Gehstests mit mobiler Spiroergometrie sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. Der Effekt ist am ehesten durch eine Zunahme des Ventilation-Perfusions-Mismatches unter Bosentan erklärt. Hinweise für eine Exazerbation der COPD, eine Linksherzdekompensation, Lungenembolien oder einen Pneumothorax fehlten.

**Resultate des 12 Min-Gehstests mit mobiler Spiroergometrie vor und unter Bosentan-Therapie**

	vor	nach
VO <sub>2</sub> max maximale Sauerstoffaufnahme in ml/min (%soll)	605 (59)	494 (43)
VO <sub>2</sub> /kg Gewichtskorrigierte max. Sauerstoffaufnahme in ml/min/kg	9.8	8
SO <sub>2</sub> basal Sauerstoffsättigung vor dem Gehstest in %	93	86
SO <sub>2</sub> min minimale Sauerstoffsättigung während des Gehstests in %	76	70
WD Gehstrecke in Metern	290	180

**Redaktion:** PD Dr. O. Schoch, PD Dr. G. Domenighetti, Prof. Dr. L. Nicod, Dr. S. Oertle, PD Dr. M. Schwerzmann, 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; 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. Peter Grendelmeier, Oberarzt  
 Prof. Dr. med. MPH Daiana Stolz, Leitende Ärztin  
 Abteilung für Pneumologie, Universitätsspital Basel