

Pulmonale Hypertonie bei Kollagenosen - Sklerodermie

OA Boris Fugger

LKH Villach

Pulmonale Beteiligung bei SCL

- **Direkt:**

interstitielle Lungenerkrankung (ILD)
Lungengefäßerkrankung (PAH)

Können einzeln oder gemeinsam vorhanden sein!

(für 60% der Todesfälle bei SCL verantwortlich)
Steen, Ann Rheum Dis 2007;66:640ff

- **Indirekt:**

pleurale Beteiligung
Thrombembolien
Aspiration und Aspirationspneumonie
medikamenteninduzierte Pneumonitis
Beteiligung der Atemwege
Lungenkarzinom
Atemmuskelschwäche
Restriktion durch Entzündung der Haut
sekundäre PH durch Herzmuskelbeteiligung

PAH und PH

- **PAH** ist die häufigste Form der Gefäßerkrankung bei Sklerodermie-Gruppe 1 der WHO

(idiopathische PAH und PAH bei rheumatischen Erkrankungen und Kollagenosen)
definiert – **mPAP > 25 mmHg, PCWP < 15 mmHg PGW > 3 Wood in Ruhe**
Prevalenz: 7-13%: bei IcSSc (CREST) 9,2%, bei dcSSC 5,8% (Rechtsherzkatheder)

(Eular- scleroderma Trial and Research database)
- **PH** bei Linksherzbeteiligung und diastolischer Dysfunktion-Gruppe 2 der WHO

definiert- **mPAP > 25 mmHg, PCWP > 15 mmHg**
- **PH** verursacht durch die Hypoxie bei Lungenfibrose-Gruppe 3 der WHO

definiert- **mPAP> 25 mmHg, PCWP < 15 mmHg, hochgradige Restriktion in der Lungenfunktion und hochgradig eingeschränkte DLCO**
- **PVOD:** seltene Form, ca. 10% der PAH

typische Konstellation (CT: zentrilobuläre GG, verdickte Septen, Pleuraerguß, pulm. Stauung und Lymphadenopathie, schwere Hypoxie im 6minWT) auch medikamenteninduziert, genetisch.
- **Und Kombination dieser 3 Formen!**

Risikofaktoren

- Ältere Patienten
- Schwere Raynaud Symptomatik/ausgeprägte digitale Ulzerationen
- Diagnose einer IcSSC (CREST)
- Verminderte Dichte an Nagelbeetkapillaren und mehr Teleangiektasien
- Antikörperprofil: anti-U3 Ribonukleoprotein AK, anti-Topoisomerase II alpha AK, antizentromer AK, **anti SCL70 dagegen häufiger mit progressiver ILD und seltener mit PAH)**

Typischer SSc-PAH- Patient:

Ist älter,
schwerer krank
und weiblich im Vergleich zur idiopathischen Form der PAH

Pathogenese

- Ist nach wie vor unklar
- Ursprünglich ist die Beschädigung des Endothels mit subsequenter Apoptose, Entzündung und **Dysregulation der Angiogenese**
- Folge ist **Obliteration der Arterien** und **Einengung** durch die **Fibrose**
- Patienten mit SSc-PAH haben Veränderungen des zellulären und humoralen Immunsystems:
 - Lungengewebe von diesen Patienten zeigt ein up-Regulation der Gene die für die Antigenpresentation, Chemokine und Methallothionen Expression (Hypoxie induzierte Vasopression) ähnlich der IPAH
 - Endothelin-1 (potenter Vasokonstriktor) und IL-8 sind erhöht
- Muskularisation der kleinen pulmonalen Arteriolen und **Mediahypertrophie** und **Intimahyperplasie** (Stadium I)
- **Endothelfibrose** (Stadium III)
- Gefäßproliferation (**plexiforme Läsionen**) und **in situ Thrombosen** (Stadium IV und V)

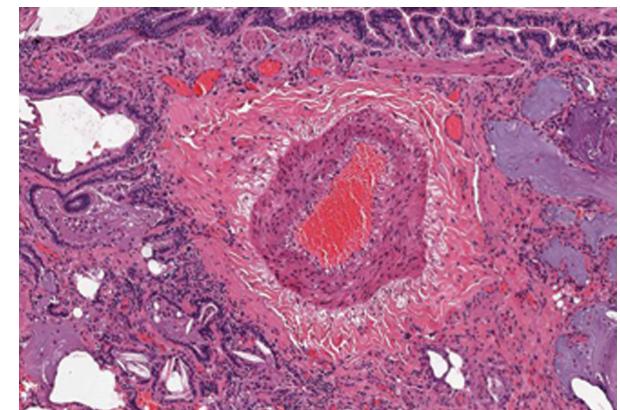


FIGURE 5. A pulmonary arteriole from a patient with systemic sclerosis-associated pulmonary artery hypertension showing significant medial hypertrophy.

Klinik der PAH

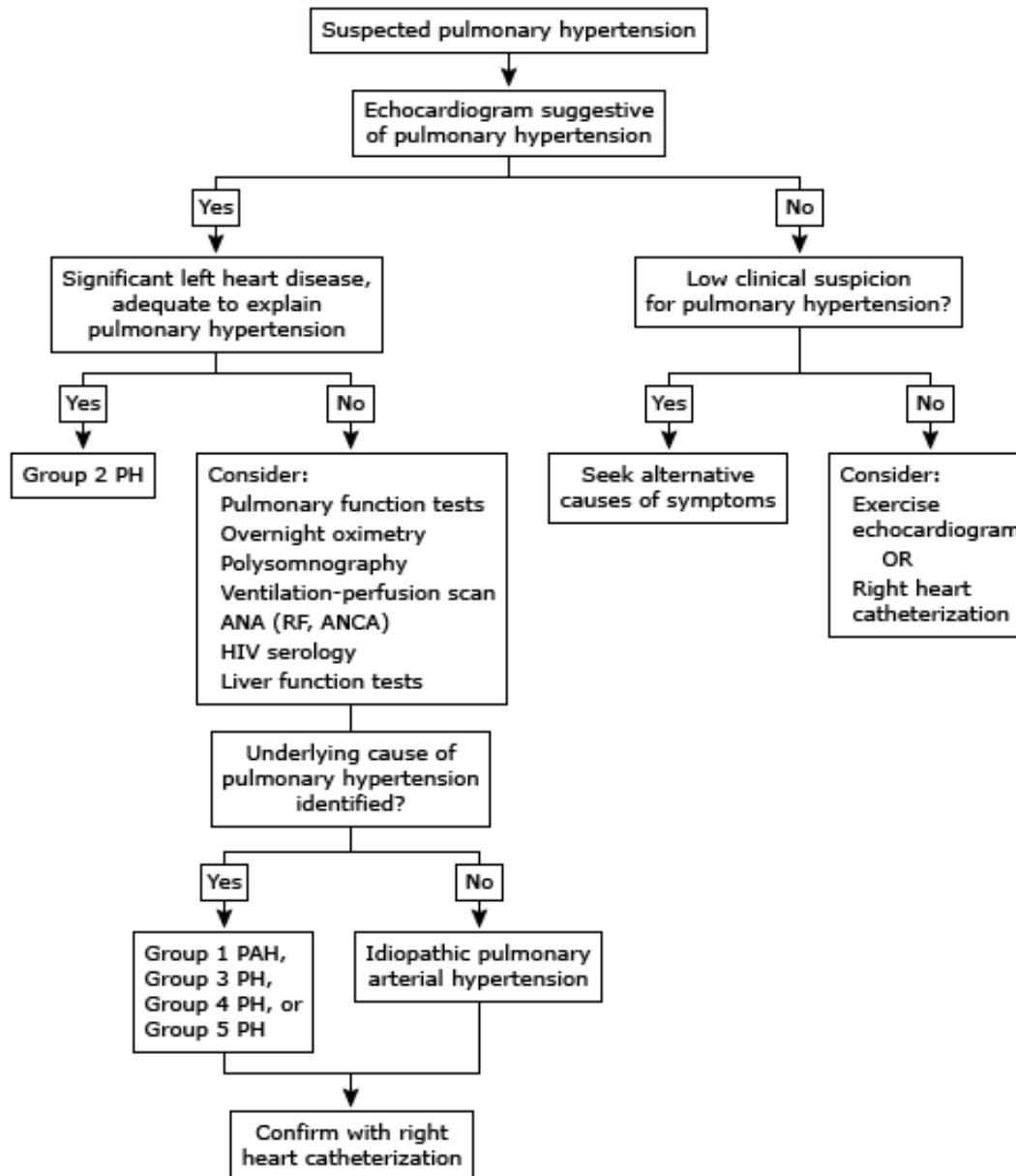
Symptome sind unspezifisch und deshalb wird Diagnose verspätet gestellt, was vor allem bei **SSc –PAH** fatal ist! (2,5-3 Jahre)

Trias:

- **Belastungsdyspnoe, Müdigkeit**
- **Atypischer Thorax Schmerz** (subendokardiale Hypoperfusion, dyn.Kompression der li.Koronararterie durch die ausgewitete Pulmonalarterie)
- **Synkope unklarer Ätiologie** (Verlust der Fähigkeit den CO unter Belastung zu erhöhen)
- **Periphere Ödeme** durch zunehmende **Rechtsherzinsuffizienz**
- **Anorexie und Oberbauchbeschwerden rechts** (Leberstauung)
- **Heiserkeit** (Kompression des linken N. laryngeus recurrens durch die dilatierte PA)

Unbedingt an Pulmonale Hypertonie denken!!!

Diagnostischer Algorithmus



Screening

Das Screening ist für Patienten mit Sklerodermie essentiell, da diese Patientengruppe von einer rechtzeitigen Diagnose und Therapieeinleitung extrem an Überlebenszeit gewinnt!

Welche Modalität macht Sinn?

Echokardiographie und Lungenfunktion (**FVC/DLCO >1,4%**)



EXTENDED REPORT

Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study

J Gerry Coghlan,¹ Christopher P Denton,² Ekkehard Grünig,³ Diana Bonderman,⁴ Oliver Distler,⁵ Dinesh Khanna,⁶ Ulf Müller-Ladner,⁷ Janet E Pope,⁸ Madelon C Vonk,⁹ Martin Doelberg,¹⁰ Harbajan Chadha-Boreham,¹¹ Harald Heinzl,¹² Daniel M Rosenberg,¹¹ Vallerie V McLaughlin,⁶ James R Seibold,¹³ on behalf of the DETECT study group

Erster evidenz-basierter Detektions-algorithmus

Screening n=646 SSc seit >3J + DLCO<60% predicted

Eingeschlossen n=488

RHC n=466

- PH n=145 (31%)
 - PAWP ≤ 15 mmHg n=87 (19%)
 - PAWP >15 mmHg n=30 (6%)
 - FVC < 60% or 60-70% without norm HRCT n=27 (6%) →
- No PH n=321 (69%)



Screening

Empfehlung der Arbeitsgruppe in Nizza und ERS/ESC Guidelines:

- Alle Patienten mit systemischer Sklerose sollten auf PAH untersucht werden!
- Lungenfunktion mit DLCO und Echokardiogramm sowie NT-pro-BNP
- Diese Test sollten bei Sklerodermie jährlich wiederholt werden!
- Empfehlung für Rechtsherzkatheder für Patienten mit einer Kollagenose:
 - Dyspnoe in den letzten 3 Monaten, unerklärte Dyspnoe, und Verschlechterung der Dyspnoe
 - Körperliche Zeichen einer Rechtherzbelastung oder Rechtherzversagen
 - Echokardiographie mit SPAP > 45mmHg in Ruhe oder rechtsventrikuläre Dilatation
 - DLCO < 50% bei fehlender Lungenfibrose
- Wir führen ergänzend noch die Spiroergometrie durch, da gezeigt werden konnte, dass die Echokardiographie in bis zu 31% falsch negative Ergebnisse bringt.

(Kölner Konsensus Empfehlung)

Risikobeurteilung

ERJ 2015;46:903-975 ESC/ERS Guidelines Nazzareno Galie, Marc Humbert

TABLE 13 Risk assessment in pulmonary arterial hypertension

Determinants of prognosis ^a (estimated 1-year mortality)	Low risk <5%	Intermediate risk 5–10%	High risk >10%
Clinical signs of right heart failure	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope ^b	Repeated syncope ^c
WHO functional class	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165–440 m	<165 m
Cardiopulmonary exercise testing	Peak VO ₂ >15 ml/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ slope <36	Peak VO ₂ 11–15 ml/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO ₂ slope 36–44.9	Peak VO ₂ <11 ml/min/kg (<35% pred.) VE/VCO ₂ slope ≥45
NT-proBNP plasma levels	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/l	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Imaging (echocardiography, CMR imaging)	RA area <18 cm ² No pericardial effusion	RA area 18–26 cm ² No or minimal, pericardial effusion	RA area >26 cm ² pericardial effusion
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 l/min/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 l/min/m ² SvO ₂ <60%

Follow up und Wiederholen der Risikobeurteilung

TABLE 14 Suggested assessment and timing for the follow-up of patients with pulmonary arterial hypertension

	At baseline	Every 3–6 months ^a	Every 6–12 months ^a	3–6 months after changes in therapy ^a	In case of clinical worsening
Medical assessment and determination of functional class	+	+	+	+	+
ECG	+	+	+	+	+
6MWT/Borg dyspnoea score	+	+	+	+	+
CPET	+		+		+ ^e
Echo	+		+	+	+
Basic lab ^b	+	+	+	+	+
Extended lab ^c	+		+		+
Blood gas analysis ^d	+		+	+	+
Right heart catheterization	+		+ ^f	+ ^e	+ ^e

Diagnostik

- Herausragende Bedeutung der **Echokardiographie**:
Die Untersuchung dient zur Abschätzung des Risikos für eine PH (nicht zur Diagnose)

- **Wichtigste Parameter:**

- Maximale trikuspidale Regurgitationsgeschwindigkeit (TRV)
- Vergrößerung des rechten Ventrikels
- Verkleinerung der rechtsventrikulären Akzelerationszeit
- Abflachung des interventrikulären Septums
- Vergrößerung der Fläche des re. Vorhofs $>18\text{cm}^2$
- Pulmonal arterieller Durchmesser $>25\text{mm}$
- Dilatation der V.cava inferior $>21\text{mm}$
mit verkleinerten inspiratorischen Kollaps $<50\%$

TABLE 8A Echocardiographic probability of pulmonary hypertension in symptomatic patients with a suspicion of pulmonary hypertension

Peak tricuspid regurgitation velocity (m/s)	Presence of other echo 'PH signs' ^a	Echocardiographic probability of pulmonary hypertension
≤2.8 or not measurable	No	Low
≤2.8 or not measurable	Yes	Intermediate
2.9–3.4	No	
2.9–3.4	Yes	
>3.4	Not required	High

- **Prognoseparameter:**

- TAPSE
- Perikarderguß

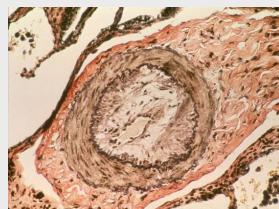
A: The ventricles ^a	B: Pulmonary artery ^a	C: Inferior vena cava and right atrium ^a
Right ventricle/left ventricle basal outflow Doppler acceleration time $>105\text{ msec}$ and/or midsystolic notching	Right ventricular basal diameter ratio >1.0	Inferior cava diameter $>21\text{ mm}$ with decreased inspiratory collapse ($<50\%$ with a sniff or $<20\%$ with quiet inspiration)
Flattening of the interventricular septum (left ventricular eccentricity index >1.1 in systole and/or diastole)	Early diastolic pulmonary regurgitation velocity $>2.2\text{ m/sec}$	Right atrial area (end-systole) $>18\text{ cm}^2$
	PA diameter $>25\text{ mm}$.	

PA: pulmonary artery. ^aEchocardiographic signs from at least two different categories (A/B/C) from the list should be present to alter the level of echocardiographic probability of pulmonary hypertension.

Diagnostik

PAH ist charakterisiert durch

- präkapilläre PH
 - PAP \geq 25 mmHg
 - PAWP \leq 15 mmHg
- PVR > 3 Wood Einheiten ($>240 \text{ dyn s cm}^{-5}$)
- Abwesenheit von PH in Folge von
 - Lungenkrankheiten
 - Thromboembolie und
 - anderen seltenen Erkrankungen (Gruppe 5)



Diagnose einer pulmonalen Hypertonie kann letztlich nur mittels **Rechtsherzkatheder** erfolgen!

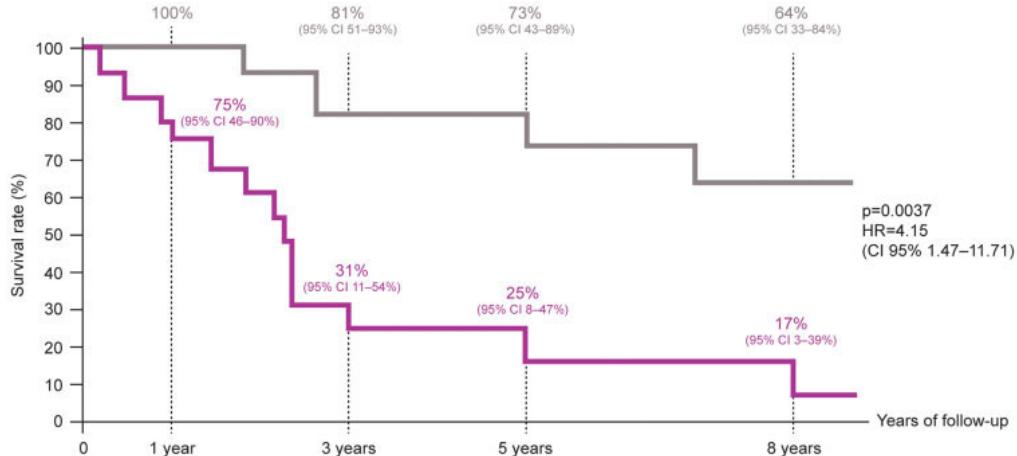
Parameter die gemessen werden sollten:

- Druckmessung in PA, PA-Wedge Position, RV, RA
- HZV mit Thermodilutionsmethode
- Vasoreaktivitätstestung
- BGA VCI, PA(Svo₂), Wedge-Position
- Berechnung PVR, DPG

TABLE 3 Haemodynamic definitions of pulmonary hypertension^a

Definition	Characteristics ^a	Clinical group(s) ^b
PH	PAPm \geq 25 mmHg	All
Pre-capillary PH	PAPm \geq 25 mmHg PAWP \leq 15 mmHg	1. Pulmonary arterial hypertension 3. PH due to lung diseases 4. Chronic thromboembolic PH 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Post-capillary PH	PAPm \geq 25 mmHg PAWP $>$ 15 mmHg	2. PH due to left heart disease 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Isolated post-capillary PH (Ipc-PH)	DPG $<$ 7 mmHg and/or PVR \leq 3 WU ^c	
Combined post-capillary and pre-capillary PH (Cpc-PH)	DPG \geq 7 mmHg and/or PVR $>$ 3 WU ^c	

Therapie



Humbert, Arthritis Rheum 2011;63:3522-3530

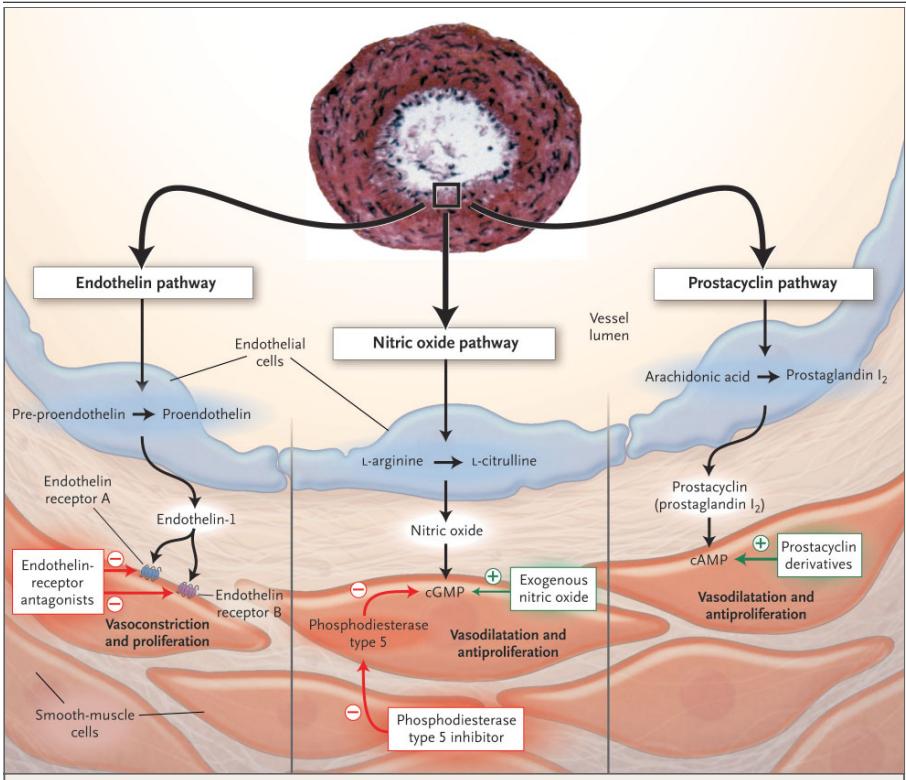
Figure 2. Eight-year survival from diagnosis of systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension (SSc-PAH) among patients who were diagnosed either during routine clinical practice ($n = 16$) (purple bar) or using a systematic detection program ($n = 16$) (gray bar). Values at each time point are the survival rate with 95% confidence interval (95% CI). HR = hazard ratio.

Das Überleben der Patienten mit SSc-PAH hat die schlechteste Prognose, deshalb ist das frühzeitige Erkennen und Einleiten einer Therapie **zwingend!**

Verschiedene Detektionsverfahren wurden evaluiert, ohne eindeutige Empfehlung!
Im Rahmen unseres Sklerodermie Netzwerkes haben wir uns für folgende Vorgangsweise entschieden:

- Jährliches 2D-Echo, EKG, große Lungenfunktion mit DLCO,
- Wenn in der Anamnese Atemnot oder zunehmende Atemnot angegeben wird Spiroergometrie(bis 31% der milden PAH wurden mit alleinigem Echoscreening nicht erfasst)
- Abhängig davon- **RHC oder Links/Rechtsherzkatheder**

Therapie

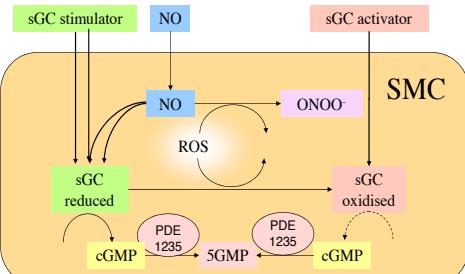


Pharmakologische Typen:

- ETA-selektive Substanzen
- Dual selektive Substanzen

Endothelin Rezeptor Antagonist

Stimulatoren und Aktivatoren



sGC=lösliche Guanylylzyklase
SMC = glatte Muskelzelle

Olschewski & Olschewski, Unimed 2011
Medizinische Welt, 2011, Seite 122/11

3 Behandlungspfade, die entweder einzeln oder in Kombination eingesetzt werden, stehen zur Verfügung:

• Prostacyclin und Analoga

Nizza Empfehlung für WHO Klasse III und IV: 1-A



- Prostacyclin-Analoga
 - Iloprost
 - Treprostinil=UT15
 - Beraprost

PROSTANOIDE

- Synonyme für Prostanoide
 - Prostacyclin
 - Prostazyklin
 - PGI₂
 - Epoprostenol
- Non-Prostanoid IP Agonisten
 - Selexipag

- NO- PDE5 Inhibitoren und Guanylate cyclase Stimulatoren**
- Endothelin-Rezeptor-Antagonisten**

Phospho-Di-Esterase 5 Inhibitoren

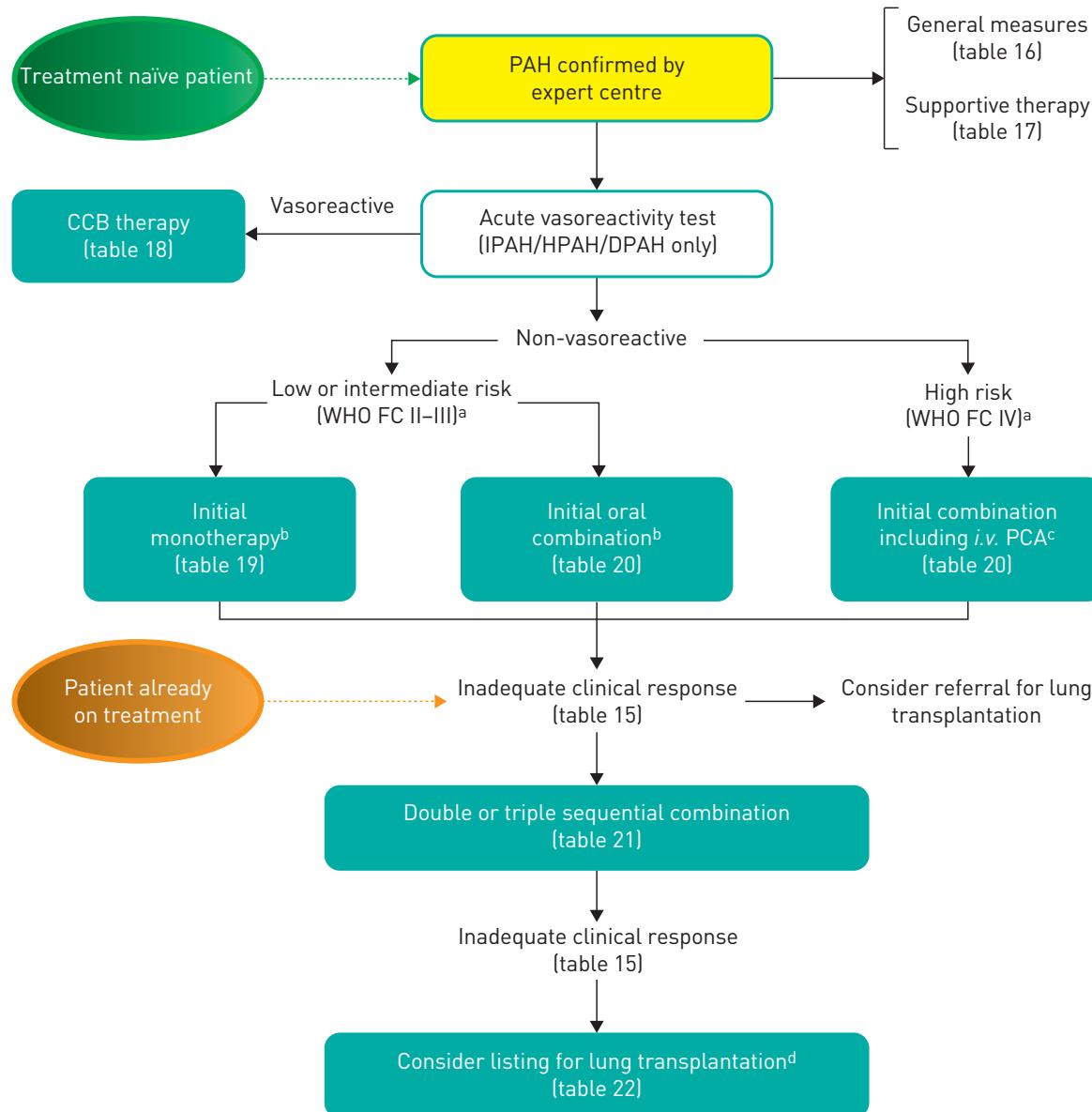
Nizza Empfehlung für WHO Klasse II und III: 1-A/B
Für WHO Klasse IV: IIa-C

- Zugelassene Substanzen
 - Sildenafil
 - Tadalafil

PDE5i



Therapiealgorithmus nach ESC/ERS Guidelines



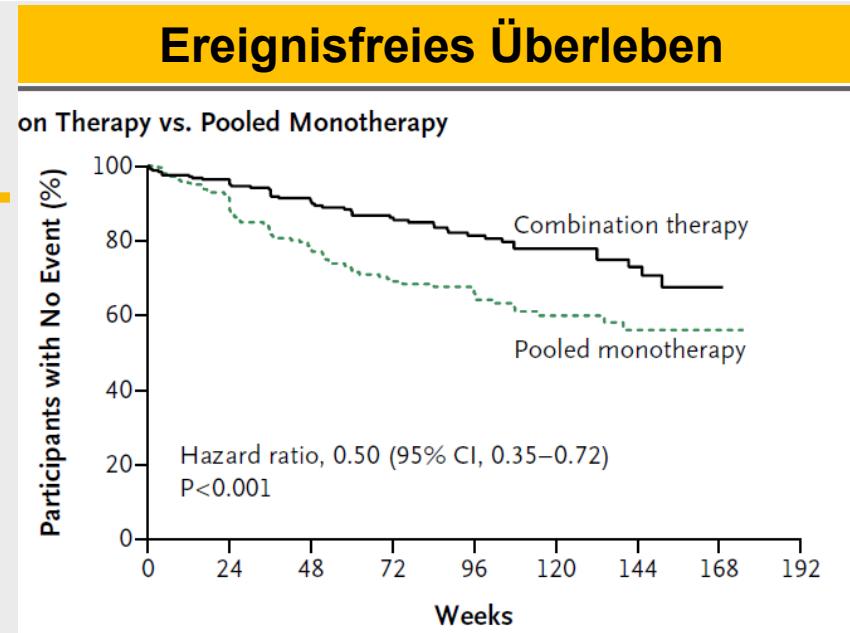
Sequentielle oder initiale Kombinationstherapie

Initiale Therapie mit Ambrisentan plus Tadalafil bei PAH

Galiè et al. NEJM 2015; 373:834-844

Patienten (primäre Analyse)

- N=500 PAH
 - 53% IPAH
 - 38% SSc APAH
- Alter = 54 J
- PAP = 49 mmHg; PVR 825 dyn s cm⁻⁵
- 6 mwd 352 m
- WHO FC II/III = 30/70



Bei der schlechten Prognose der SSc-PAH ist eine initiale Kombinationstherapie sicher sinnvoll!
Vor allem da zunehmende Evidenz besteht sowohl für besseres Überleben als auch deutlichere hämodynamische Verbesserung

AJRCCM 2015;192;9 1102-1110

Allgemeine und supportive Maßnahmen

- Impfung
 - (Pneumokokken und Influenza)
- Überwachtes Training (REHA)
- Flugreisen
 - (O₂ bei WHO FC III und IV und paO₂<60mmHG)
- Anästhesie (epidural)
- Schwere körperliche Anstrengung sollte vermieden werden
- Diuretika
 - (bei Rechtsherzinsuffizienz und versagen)
- Sauerstoff
 - (PaO₂<60mmHg)
- Antikoagulation
 - (nur bei IPAH, HPAH, PAH durch Appetitzügler, - bei SSc-PAH erhöhtes GI-Blutungsrisiko)
- Korrektur der Anämie und Eisenmangel
- Herzinsuffizienz Medikamente bei entsprechender Komorbidität

Zusammenfassung

- Pulmonale Hypertonie bei Sklerodermie ist die häufigste Form der PAH auch in Kombination mit Lungenfibrose!
- Atemnot ist der sensibelste Indikator!
- Sie ist charakterisiert durch rasche Progredienz und schweren Verlauf!
- Strategische Screeninguntersuchungen sind sinnvoll und sollten jährlich wiederholt werden! (**ECHO, DLCO, NT-pro BNP**)
- PAH kommt auch bei anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises vor, jedoch im Gegensatz zur SSc-PAH bessern sich diese durch die Grundbehandlung!
- Moderne Behandlungsschemata verbessern zunehmend die Prognose

Danke für Ihre Aufmerksamkeit!