

Kollagenosen und Pulmonale Hypertonie – Diagnostik und neue Therapieansätze

Prof. Dr. med. Jürgen Behr

Schwerpunkt Pneumologie, Medizinische Klinik und Poliklinik I der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Definition und Epidemiologie

Die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) ist definiert durch einen erhöhten pulmonal-arteriellen Mitteldruck von ≥ 25 mmHg bei normalem pulmonal-kapillären Verschlussdruck von ≤ 15 mmHg unter Ruhebedingungen. Ausgehend von dieser Definition der PAH zeigen aktuelle Registerdaten, dass die Prävalenz der Erkrankung bei etwa 15/ 1 Million Einwohner, die Inzidenz bei 2,4/ 1 Millionen Einwohner pro Jahr liegt. Innerhalb der Gruppe der PAH werden nach der neuen PH-Klassifikation von Dana Point verschiedene Untergruppen differenziert, zu denen auch die Kollagenosen assoziierte PAH gehört. Verschiedene Statistiken zeigen, dass innerhalb der Gruppe der PAH die Kollagenosen assoziierten Formen ca. 10-15% ausmachen. Betrachtet man die einzelnen Bindegewebskrankheiten, so ergibt sich die höchste PAH-Prävalenz bei Patienten mit Sklerodermie (7-12%) und insbesondere bei Patienten mit limitierter Sklerodermie entsprechend dem CREST-Syndrom (10-30%). Mischkollagenosen und Lupus erythematodes zeigen in etwa in etwa 5 bis max. 10% eine PAH. Bei den anderen Kollagenosen wie Sjögren-Syndrom, Polymyositis/Dermatomyositis und rheumatoide Arthritis geht man von max. 1% der Patienten mit einer PAH aus.

Pathogenese

Hinsichtlich der Pathogenese der Erkrankung spielen insbesondere bei den Kollagenosen Entzündungsmediatoren eine relevante Rolle, indem sie wesentlich zur Endotheldysfunktion, Endothelproliferation und In-situ-Thrombose beitragen. Histologisch sind PAH-Formen im Rahmen von Kollagenosen von der idiopathischen oder familiären PAH nicht zu unterscheiden.

Diagnostik

Hinsichtlich der Diagnostik stellen Anamnese, körperliche Untersuchung, EKG, Röntgen-Thorax und Echokardiographie die Basismaßnahmen dar. Ein besonderer Wert kommt hierbei der Echokardiographie zu, weil sie als einzige nicht-invasive Methode den direkten Nachweis einer Rechtsherzbelastung und pulmonalen

Druckerhöhung führen kann. Wohlgedenkt sei hier betont, dass mittels Echokardiographie die Diagnose pulmonale arterielle Hypertonie nicht zweifelsfrei gestellt werden kann. Dementsprechend bedarf es weiterer diagnostischer Schritte zum Ausschluss wichtiger Differenzialdiagnosen. Zur Bestätigung der Diagnose und vor Einleitung einer spezifischen Therapie ist die Durchführung einer Rechtsherzkatheteruntersuchung ggf. mit Vasoreagibilitätstestung obligat und unabdingbar. Insbesondere bei den Kollagenosen muss darauf hingewiesen werden, dass neben der PAH entsprechend der Dana Point Klasse 1 auch andere Formen der pulmonalen Hypertonie auftreten können. So finden sich bei vielen Kollagenosen auch myokardiale oder koronare Beteiligungen, es können Endokarditiden oder auch eine Myokardamyloidose auftreten, die letztlich zu einer Linksherzerkrankung und einer pulmonal-venösen Hypertonie führen können entsprechend der Klasse 2 der Dana Point Klassifikation. Zahlreiche Kollagenosen können auch mit interstitiellen Lungenerkrankungen, Bronchiolitiden oder organisierenden Pneumonien einhergehen und auf diese Weise zu einer pulmonalen Hypertonie führen, die dann der Klasse III der Dana Point Klassifikation zuzuordnen ist. Im Rahmen eines Lupus Antikoagulanz oder eines Antiphospholipidsyndroms können auch Lungenembolien, z. B. beim Lupus erythematodes, eine pulmonale Hypertonie auslösen, die dann der Klasse IV der Dana Point Klassifikation zuzuordnen ist. Schließlich gibt es Kollagenosen mit vaskulitischem Befall der Lungengefäße (z. B. Lupus oder Mischkollagenosen), bei denen dann eine immunsuppressive Therapie wirksam sein kann und die Erkrankung der Klasse V der Dana Point Klassifikation zuzuordnen ist. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer eingehenden Differenzialdiagnose und sicheren Diagnosestellung.

Prognose und Therapie

Das Auftreten einer PAH im Rahmen einer Kollagenose ist in aller Regel mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Im Vergleich zur idiopathischen PAH verläuft die PAH im Rahmen der Sklerodermie sogar noch ungünstiger und weist unbehandelt eine 1-Jahresüberlebensrate von nur etwa 50% auf. Um so bedeutsamer ist die Beobachtung, dass die neuen, spezifischen Therapeutika für die pulmonale arterielle Hypertonie auch bei Patienten mit Kollagenose positive Effekte erzielen. So konnte mit intravenöser Dauerinfusion von Prostazyklin eine signifikante Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke, der Atemnot und der pulmonalen Hämodynamik im Verlaufe von 12 Wochen nachgewiesen werden. Auch für die oral verfügbaren Medikamente -

Endothelinrezeptorantagonisten und Phosphodiesterase-V—Inhibitoren - gibt es überzeugende Befunde für die Wirksamkeit in der Gruppe der Kollagenosen assoziierten PAH. Eine kürzlich veröffentlichte Übersichtsarbeit von Condliffe et al. (American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2009; 179:151-157) hat ebenfalls bestätigt, dass die zu erwartende schlechte Prognose der Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie im Rahmen von Kollagenosen durch die spezifischen Therapeutika günstig beeinflusst werden kann, insbesondere dann, wenn weniger fortgeschrittene Erkrankungen (NYHA-Klasse II) behandelt werden. Dementsprechend lässt sich der in der WHO-Konferenz von Dana Point empfohlene Therapiealgorithmus auch auf Patienten mit Kollagenosen assoziierter PAH übertragen, wobei entscheidend der Therapiebeginn möglichst bereits der WHO-Klasse II ist. Darüber hinaus soll bei Nichterreichen eines adäquaten Behandlungserfolges (z. B. Verbleib in der NYHA-Klasse III trotz Therapie) eine Kombinationstherapie eingesetzt werden. Für alle Patienten sind begleitende Therapiemaßnahmen mit oraler Antikoagulation, Diuretikatherapie nach Bedarf, ggf. Sauerstofflangzeittherapie und im Einzelfall einer ärztlich überwachten Rehabilitation empfohlen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Kollagenosen assoziierte PAH möglichst frühzeitig diagnostiziert werden soll. Hierzu empfehlen die aktuellen Leitlinien für Patienten mit systemischer Sklerodermie eine jährliche Echokardiographie. Die Diagnosesicherung muss jedoch immer mittels Rechtsherzkatheter erfolgen. Bei gesicherter Kollagenosen assoziierter PAH sollte eine spezifische Monotherapie eingeleitet und bei Nichterreichen eines hinreichenden Therapieerfolges durch eine Kombinationstherapie ergänzt werden. Sowohl für die Diagnosesicherung als auch die Therapieeinleitung und Erfolgskontrolle wird die enge Kooperation mit einem ausgewiesenen PH-Zentrum empfohlen, wo auch über weiterreichende Therapiemaßnahmen, wie z. B. Durchführung einer Lungentransplantation, im Einzelfall entschieden werden kann.