

Pulmonal arterielle Hypertension im Kindesalter: Screening und Behandlung

Maurice Beghetti, Genf
Margrit Fasnacht, Zürich

Die pulmonal arterielle Hypertension ist eine fortschreitende Erkrankung, charakterisiert durch einen erhöhten pulmonal arteriellen Druck und Widerstand. Sie führt zu einer rechtsventrikulären Dysfunktion und im Allgemeinen zum Tod. Die idiopathische oder familiäre pulmonal arterielle Hypertension ist eine seltene Erkrankung (1–2/1 000 000/Jahr) und betrifft üblicherweise junge Erwachsene (mittleres Diagnosealter: 36 Jahre) mit einer Prädominanz der Frauen von 3,5:1. Sie kann aber auch im Kindesalter auftreten. Bis vor kurzem war die Prognose für die pädiatrische Population genau so düster wie diejenige der Erwachsenenpopulation. Nach den Empfehlungen der WHO ist die pulmonal arterielle Hypertension definiert als eine Erhöhung des mittleren pulmonal arte-

riellen Druckes in Ruhe > 25 mm Hg und unter Belastung > 30 mm Hg. Die Ätiologie der pulmonalen Hypertension ist unterschiedlich. Am letzten Weltkongress über pulmonale Hypertension (Venedig 2003) wurde eine neue diagnostische Klassifikation auf Grund klinischer Kriterien erstellt. Sie umfasst verschiedene Ursachen der pulmonalen Hypertension (PHT) (Tabelle 1). Im Kindesalter sind die häufigsten Ätiologien: Pulmonal arterielle Hypertension assoziiert mit angeborenen oder erworbenen Herzfehler, persistierende pulmonale Hypertension beim Neugeborenen, idiopathische oder familiäre pulmonal arterielle Hypertension und pulmonale Hypertension assoziiert mit chronischen pulmonalen Erkrankungen. In diesem Artikel werden wir uns im Wesentlichen auf die idiopathische

oder familiäre pulmonal arterielle Hypertension konzentrieren, wobei einige Punkte, die in diesem Artikel diskutiert werden, auch auf andere Ätiologien der PHT anwendbar sind. Das Gebiet der pulmonal arteriellen Hypertension hat in den letzten Jahren grosse Fortschritte gemacht, einerseits im Verständnis pathophysiologischer Mechanismen pulmonal vaskulärer Erkrankungen, andererseits auf dem Gebiet der Therapie mit der Einführung neuer Medikamente. Es ist heutzutage fast sicher, dass eine der Hauptanomalien eine Endotheldysfunktion mit einer verminderten Produktion von vasodilatatorischen Substanzen, wie Stickstoffmonoxid (NO) oder Prostacyclin und einer vermehrten Produktion von Vasokonstriktoren wie Endothelin oder Thromboxan ist. Letztere Substanzen wirken zusätzlich promitotisch und bewirken eine Proliferation der glatten Muskelzellen und der extrazellulären Matrix. Dieses Verständnis der Mechanismen erlaubte von einer reinen Vasodilatator-Therapie (Calciumantagonisten) zu einer Therapie, die mehr auf ein «Remodeling» des pulmonalen Gefässbetts zielt, zu wechseln. Dies führte zu einer Änderung der Prognose der Krankheit. Die Resultate randomisierter und kontrollierter Studien bei Erwachsenen zeigten, dass gewisse Behandlungen den Krankheitsverlauf ändern. Dies bei einer Krankheit mit bis anhin fehlenden Therapiemöglichkeiten und äusserst schlechter Kurzzeitprognose. Heutzutage ist es möglich, nicht nur die Symptome und Lebensqualität zu verbessern, sondern auch das Überleben. Obwohl bisher noch keine gleichwertigen Studien an pädiatrischen Patienten durchgeführt wurden, lassen vorläufige Resultate die Effektivität dieser Therapien im Kindesalter voraussagen.

Screening der pulmonalen Hypertension

Speziell bei einer prognostisch so ungünstigen Krankheit, ist es äusserst wichtig, die Diagnose schnell zu etablieren. Es zeigt sich leider, dass die Diagnose häufig verzögert gestellt wird und die pädiatrischen Patienten mit einer PHT sehr spät dem Spezialisten überwiesen werden. Um eine frühzeitige Diagnose stellen zu können, muss man

1. an die Krankheit denken,
2. bei unerklärter Dyspnoe, ob in Ruhe oder unter Belastung, ein EKG und/oder Echokardiogramm zum Ausschluss einer pulmonal arteriellen Hypertension durchführen.

- **Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)**
 - Idiopathic (IPAH)
 - Familial (FPAH)
 - Related to:
 - Collagen Vascular Disease
 - Congenital systemic to pulmonary shunts
 - Portal hypertension
 - HIV infection
 - Drugs and toxins
 - Other (Thyroid disorders, Glycogen Storage Disease, Gaucher's Disease, Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia, Hemoglobinopathies, Myeloproliferative Disorders, Splenectomy)
 - Associated with significant venous or capillary involvement
 - Pulmonary veno-occlusive disease
 - Pulmonary capillary hemangiomatosis
 - Persistent pulmonary hypertension of the Newborn
- **Pulmonary Venous Hypertension**
 - Left-sided atrial or ventricular heart disease
 - Left-sided valvular heart disease
- **Pulmonary Hypertension associated with hypoxemia**
 - Chronic obstructive pulmonary disease
 - Interstitial lung disease
 - Sleep disordered breathing
 - Alveolar hypoventilation disorders
 - Chronic exposure to high altitude
 - Developmental abnormalities
- **Pulmonary Hypertension due to chronic thrombotic and/or embolic disease**
 - Thromboembolic obstruction of proximal pulmonary arteries
 - Thromboembolic obstruction of distal pulmonary arteries
 - Pulmonary embolism (tumor, parasites, foreign material)
- **Miscellaneous**
 - Sarcoidosis, Histiocytosis X, Lymphangiomatosis, Compression of pulmonary vessels (adenopathy, tumor, fibrosing mediastinitis)

Tabelle 1: Revised Clinical and Classification of Pulmonary Hypertension (Venice 2003).

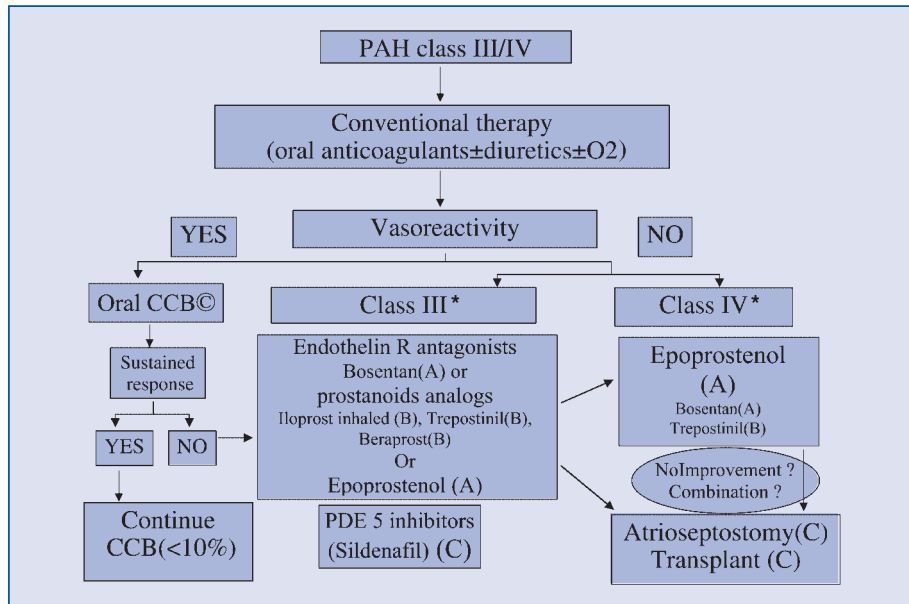


Abbildung 1: Algorithmus der Behandlung.

A: Clear efficacy evidence from at least 2 randomized controlled trials (RCTs) with no heterogeneity in results.

B: Efficacy evidence from one single RCT or 2 RCT with heterogeneity.

C: Efficacy evidence from observational studies.

CCB: Calcium channel blockers; PAH: pulmonary hypertension; PDE: phosphodiesterase inhibitors.

* Functional Classification NYHA

Class I: Patients with pulmonary hypertension but without resulting limitation of physical activity.

Ordinary physical activity does not cause undue dyspnea or fatigue, chest pain or near syncope.

Class II: Patients with pulmonary hypertension resulting in slight limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Ordinary physical activity causes undue dyspnea or fatigue, chest pain or near syncope.

Class III: Patients with pulmonary hypertension resulting in marked limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Less than ordinary activity causes undue dyspnea or fatigue, chest pain or near syncope.

Class IV: Patients with pulmonary hypertension with inability to carry out any physical activity without symptoms. These patients manifest signs of right heart failure. Dyspnea and/or fatigue may even be present at rest. Discomfort is increased by any physical activity.

Die Symptome beim Säugling sind oft unspezifisch wie Appetitverminderung, Wachstumsretardierung, Lethargie, Tachypnoe, Tachykardie und Irritabilität. Kinder mit einem offenen Foramen ovale oder mit einem Vorhofseptumdefekt können mit einer Zyanose, bedingt durch den Rechts-links-Shunt auf Vorhofsniveau, auffallen. Bei älteren Kindern ist die Anstrengungsdyspnoe ein frühes Symptom. An die Möglichkeit einer PHT muss gedacht und die Abklärung vorangetrieben werden. Es ist nicht aussergewöhnlich, dass Kinder mit einer schweren pulmonal arteriellen Hypertension während mehrerer Jahre als Asthmatiker behandelt werden, bevor die Diagnose gestellt wird.

Ein weiteres Symptom speziell im Kindesalter ist die Synkope, die während oder unmittelbar nach Belastung auftreten kann. Wiederum ist es nicht ungewöhnlich Kinder zu sehen, die wegen Krampfanfällen oder Epilepsie behandelt werden, obwohl es sich um eine pulmonal arterielle Hypertension handelt.

Physikalische Untersuchung

Die kardiovaskuläre Untersuchung zeigt im Allgemeinen einen verstärkten Rechtsherzimpuls und einen lauten, knallenden zweiten Herzton. Manchmal lässt sich ein Tricuspidalinsuffizienz- oder Pulmonalinsuffizienzgeräusch auskultieren. Kinder können sich auch mit einer Thoraxdeformität, einem so genannten Herzbuckel oder «Voussure cardiaque» auf Grund der rechtsventrikulären Hypertrophie, präsentieren. Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz wie Hepatomegalie und periphere Ödeme sind Zeichen einer weit fortgeschrittenen Erkrankung.

EKG und Echokardiogramm erlauben häufig eine Diagnosestellung vor dem Auftreten von Symptomen und klinischen Zeichen. Es ist wichtig, die Patienten frühzeitig an ein auf pulmonal arterielle Hypertension spezialisiertes Zentrum zu überweisen, damit die komplette Abklärung mit Ausschluss assoziierter Erkrankungen durchgeführt werden kann und die definitive Diagnose einer idiopathischen

pulmonal arteriellen Hypertension gestellt werden kann. Der Spezialist wird auch einen Herzkatheteruntersuchung durchführen, welche unerlässlich ist für die Wahl der Therapie.

Behandlung

Die Durchführung eines Herzkatheters ist wichtig, einerseits um die kompletten hämodynamischen Messungen des Patienten zu erhalten, andererseits um die Vasoreaktivität des pulmonalen Gefässbettes zu testen. Diese Tests werden mit Stickstoffmonoxid (NO) oder Prostazyklinderivaten (inhaliert oder intravenös) durchgeführt und erlauben die Beurteilung, ob das pulmonale Gefässbett «reaktiv» ist. Von einem reaktiven Gefässbett spricht man, wenn beim Verabreichen einer dieser Substanzen der pulmonale Druck praktisch auf normale Werte abfällt bei gleichzeitig normalem bis erhöhtem Herzzeitvolumen. Kinder mit einem reaktiven pulmonalen Gefässbett können von einer Therapie mit Calciumantagonisten (Nifedipin, Amlodipin oder Felodipin) profitieren, zusammen mit allgemein gültigen Massnahmen wie Einschränkung der körperlichen Belastung und Vermeidung von Aufenthalten in grossen Höhen sowie frühzeitige Behandlung aller Infektionen. Bei Erwachsenen gehört eine orale Antikoagulation mit Coumarinpräparaten zur Basistherapie. Mit einer Antikoagulation konnte ein positiver Effekt auf den Krankheitsverlauf der pulmonal arteriellen Hypertension gezeigt werden. Arbeiten, die dies auch im Kindesalter zeigen, fehlen bisher. Im Allgemeinen werden auch pädiatrische Patienten antikoaguliert, obwohl das Einstellen des INR Wertes häufig schwierig ist, insbesondere bei Kleinkindern. Im Falle einer Hypoxie wird eine Sauerstofftherapie eingeleitet. Bei eindeutiger Flüssigkeitsretention und Rechtsherzinsuffizienz werden Diuretika verabreicht.

Abbildung 1 beschreibt einen Behandlungsalgorithmus, welcher für Erwachsene während des vor kurzem in Venedig 2003 stattgefundenen Weltkongresses über pulmonale Hypertension verabschiedet wurde. Obwohl wir nicht in der Lage sind, Studien durchzuführen, die die Richtigkeit dieses Behandlungsschemas beim Kind bestätigen, zeigen vorläufige Resultate, dass ein ähnlicher therapeutischer Ansatz angewendet werden kann. Für die meisten dieser Medikamente sind die pädiatrischen Dosierungen noch nicht als übliche Therapie anerkannt. In der Praxis wird jedoch sehr oft eine Adaptation der Erwachsenenbehandlung auf Grund von vorläufigen

Studien verwendet. Es ist deshalb zurzeit zu früh, definitive Empfehlungen abzugeben.

Derzeit ist die kontinuierliche intravenöse Infusion von Epoprostenol (Prostazyklinanalog) die einzige in der Schweiz offiziell anerkannte Therapie beim Kind. Diese Anerkennung erfolgte auf Grund von Studien, die eine Verbesserung des klinischen Verlaufes und des Überlebens der Patienten zeigten. Die optimale Dosierung des Medikamentes ist unterschiedlich. Die Behandlung wird mit einer Dosis von 2 ng/kg/min begonnen und dann langsam während der ersten Wochen gesteigert bis zu Dosen zwischen 10 und 40 ng/kg/min. Die Behandlung ist zwar effektiv, Medikamentennebenwirkungen wie Hauteruptionen, Kopfschmerzen, Diarrhoe und Arthralgien sind möglich. Komplikationen werden vor allem durch die Notwendigkeit eines zentralvenösen Katheters bei kontinuierlicher intravenöser Medikamentenverabreichung mittels einer Pumpe verursacht. Es können Infektionen (Kathetersepsis), Thromben und manchmal Pumpdysfunktionen mit dem Risiko einer Rebound-Reaktion der PHT auftreten.

Beim Erwachsenen wurden noch drei andere Prostazyklinanaloga in Studien getestet: Es handelt sich dabei um Iloprost, das inhaliert wird, Beraprost (in der Schweiz nicht erhältlich), das oral verabreicht wird, und Trepstinil, das über kontinuierliche subkutane Infusionen verabreicht wird. Das Iloprost und Trepstinil sollten noch dieses Jahr in der Schweiz zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertension beim Erwachsenen zugelassen werden. Trepstinil ist für pädiatrische Patienten ungeeignet, da kontinuierliche subkutane Infusionen oft lokale Reaktionen auslösen und deshalb unangenehm sind. Vorläufige Resultate bei der Iloprost-Inhalationstherapie beim Kind zeigen ähnliche Resultate wie bei den Erwachsenen (persönliche Erfahrungen der Autoren), aber leider auch gleiche Probleme. Es ist notwendig, die Inhalationen 6–8-mal täglich durchzuführen, was bei Kindern manchmal schwierig ist. Auch gibt es bis heute keine klaren Richtlinien bezüglich Dosierung des Iloprosts beim Kind. Bei einzelnen Kindern, die zu jung für eine Iloprost-Inhalationstherapie sind, werden in der Schweiz auch kontinuierliche intravenöse Iloprosttherapien durchgeführt. Der Vorteil des Iloprost im Vergleich zu Epoprostenol ist eine längere Halbwertszeit und die etwas tieferen Kosten. Ein selektiv auf das pulmonale Gefässbett wirkender Vasodilatator ist das Stickstoffmonoxid (NO). Die Wirksamkeit in der Testung

der Reaktivität der pulmonalen Gefässe ist gut dokumentiert. Es ist auch zur Behandlung der persistierenden pulmonalen Hypertension des Neugeborenen akzeptiert. Der Gebrauch von NO zur ambulanten kontinuierlichen Langzeitbehandlung der pulmonal arteriellen Hypertension ist vorstellbar. Derzeit gibt es aber noch einige Probleme, insbesondere bestehen keine Vorrichtungen, um das Gas an Haushalte zu liefern. Daran wird zurzeit gearbeitet und es ist möglich, dass diese Vorrichtungen bald zur Verfügung stehen.

Endothelinrezeptorenblocker, vor allem das Bosentan (Tracleer®), ein Medikament, welches in der Schweiz zur Behandlung der pulmonal arteriellen Hypertension zugelassen ist, öffnen interessante Perspektiven dank der oralen Applikationsmöglichkeit. Die Resultate bei Erwachsenen sind sehr ermutigend. Eine publizierte Studie bei Kindern hat die Behandlungsdosierung bei Kindern über 10 kg Körpergewicht evaluiert und ebenfalls einen positiven Effekt gezeigt. Die Behandlung mit Bosentan erfordert eine monatliche Kontrolle der Transaminasen, da Bosentan in 5–10% der Fälle hepatotoxisch sein kann. Die Resultate einer nicht kontrollierten pädiatrischen Studie werden 2004 publiziert werden. Andere Substanzen werden zurzeit geprüft. Eine der interessantesten ist das Sildenafil (Viagra®). Sildenafil ist ein spezifischer Phosphodiesterasehemmer und wird in der Absicht verwendet, die CGMP-Menge zu erhöhen. CGMP ist der zelluläre Bote des NO und induziert die Vasorelaxation. Aktuell gibt es ein paar kleine publizierte Studien, die die Wirksamkeit des Sildenafils demonstrieren. Die Resultate der ersten kontrollierten randomisierten Studie werden 2004 erwartet. Die Entwicklung verschiedener Therapieansätze ist extrem schnell. Auf Grund ihrer unterschiedlichen Wirkungsweisen wurden Prostazykline, Endothelinrezeptorantagonisten und sogar das Sildenafil bereits kombiniert. Dies könnte sich sogar als wirkungsvoller erweisen als eine Monotherapie. Unsere Erfahrungen in der Schweiz mit einer Kombinationstherapie mit Iloprost und Bosentan sind positiv (nicht publizierte Resultate) und eröffnen interessante Möglichkeiten.

Die Medikamente, die zur Behandlung der PHT verwendet werden, sind extrem teuer. So können sich die reinen Medikamentenkosten bei der Iloprost-Inhalationstherapie auf bis zu Fr. 110 000/Jahr belaufen, die Kosten für das Bosentan auf etwa Fr. 63 000/Jahr. Eine Kombinationstherapie (reine Medikamentenkosten) beläuft sich auf Fr. 120 000 bis 170 000.

Da – bis auf das Bosentan – bisher keines der Medikamente in der Schweiz für die Therapie der PHT zugelassen ist, müssen vor Therapiebeginn Kostengutsprachen durch die Versicherer eingeholt werden.

Zusammenfassend handelt es sich bei der pulmonal arteriellen Hypertension um eine seltene und prognostisch ungünstige Erkrankung. Die kürzlichen Errungenschaften zeigen, dass eine frühzeitige Diagnose und Start der neuen Therapien zu einer signifikanten Verbesserung führen. Es ist deshalb äusserst wichtig, an die Diagnose zu denken und den Patienten dem Spezialisten zu überweisen. Um die Behandlung zu optimieren und die Prognose zu verbessern, muss die Betreuung der Patienten in Zusammenarbeit zwischen Spezialisten und betreuenden Ärzten in der Praxis erfolgen.

Referenzen

- 1) Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99: 1197–208.
- 2) Barst RJ, Ivy D, Dingemans J et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 372–82.
- 3) Barst RJ, Langley D, Frost A et al. Sitaxsentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003.
- 4) Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2119–25.
- 5) Beghetti M, Berner M, Rimensberger PC. Long term inhalation of iloprost in a child with primary pulmonary hypertension: an alternative to continuous infusion. *Heart* 2001; 86: E10.
- 6) Beghetti M, Nicod L, Barazzoni-Argiroffo C, Rimensberger PC. New combined treatments avoided transplantation in a child with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2004; 90: 154.
- 7) Haworth SG. Pulmonary hypertension in the young. *Heart* 2002; 88: 658–64.
- 8) Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–9.
- 9) Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903.
- 10) Simonneau G, Barst RJ, Galie N et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800–4.
- 11) Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* 2003; 21: 155–76.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Margrit Fasnacht
Oberärztin Kinderkardiologie
Universitäts-Kinderklinik
Steinwiesstr. 75
8032 Zürich
Tel. 01 266 71 11
Fax 01 266 79 81
margrit.fasnacht@kispi.unizh.ch