



Individualisiertes Management der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH)

Prof. Dr. med. Dirk Skowasch, Bonn

Zusammenfassung

Dieser Artikel stellt die gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH), einer Unterform der pulmonalen Hypertonie (PH), vor. Die aktuellen Leitlinien der ESC/ERS zur pulmonalen Hypertonie haben die aus zahlreichen neuen Studien gewonnenen Erkenntnisse gesammelt, bewertet und den diagnostischen Algorithmus sowie die Empfehlungen für die Behandlung entsprechend angepasst. In dieser Fortbildung werden die neuen Richtlinien zur medikamentösen Therapie der PAH zusammengefasst und eingeordnet. Weitere Schwerpunkte liegen auf den überarbeiteten hämodynamischen Definitionen von PAH und den besonderen Aspekten in der Therapie der PAH bei Patienten mit Komorbiditäten.

In den letzten Jahren hat sich die Behandlung der PAH dank zahlreicher Medikamentenstudien erheblich verbessert. Es stehen nun insgesamt elf PAH-Wirkstoffe zur Verfügung, die gemäß den neuen Leitlinien als Monotherapie oder in Kombinationstherapie unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen eingesetzt werden können. Da es sich bei PAH um eine seltene und komplex zu behandelnde Erkrankung handelt, sollten die Patienten in enger Zusammenarbeit mit den vor Ort behandelnden Ärzten in einem spezialisierten Zentrum betreut werden.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die hämodynamische Definition und Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (PH),
- ✓ die wichtigsten Neuerungen in den Leitlinien zur PH der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS) von 2022,
- ✓ die moderne medikamentöse Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH),
- ✓ besondere Aspekte in der Therapie der PAH mit Komorbiditäten.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Fortbildungspartner

Janssen-Cilag GmbH



EINLEITUNG

Die pulmonale Hypertonie (PH) jedweder Ursache ist weitverbreitet und betrifft etwa 1 % der Weltbevölkerung, wobei die Prävalenz bei Personen >65 Jahren bis zu 10 % erreicht [1]. Die Unterform pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) ist hingegen eine vergleichsweise seltene, aber häufig lebensbedrohliche Erkrankung [2]. Die optimale Behandlung sollte, wenn möglich, in spezialisierten Fachzentren durchgeführt werden, in enger Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Ärzten. Die überarbeiteten Leitlinien zur PH der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS) von 2022 weisen im Vergleich zur vorherigen Version von 2015 viele neue Empfehlungen für das Management der Patienten mit PAH auf [2, 3]. In den vergangenen Jahren wurden signifikante Fortschritte in der Behandlung und Risikostratifikation der PAH sowie anderer Formen des pulmonalen Hochdruckes erzielt. Des Weiteren beinhalten die aktualisierten Leitlinien bedeutende Anpassungen hinsichtlich der hämodynamischen Definitionen von PH und aktualisierte Diagnose- sowie Therapieempfehlungen [2].

HÄMODYNAMISCHE DEFINITION UND KLASSIFIKATION

Die hämodynamische Definition der PH wurde überarbeitet. Sie basiert nun auf einer invasiven Rechtsherzkatheteruntersuchung, die einen pulmonal arteriellen Mitteldruck (PAPm) von >20 mmHg nachweist. Folglich wurde der Schwellenwert im Vergleich zu den vorherigen Leitlinien (≥ 25 mmHg) um 5 mmHg reduziert [2, 3]. Der Grenzwert des pulmonal arteriellen Wedge-Druckes (PAWP) zur Unterscheidung zwischen prä- und postkapillärer PH wurde bei 15 mmHg beibehalten. Allerdings wurde der Schwellenwert für die Definition einer präkapillären Komponente bei PH im Hinblick auf den pulmonal vaskulären Widerstand (PVR) gesenkt, von ≥ 3 Wood-Einheiten (WE) auf >2 WE. Diese Anpassungen basieren auf aktuellen Erkenntnissen aus umfangreichen Patientenstudien, die belegen, dass selbst ein moderat erhöhter pulmonal arterieller Mitteldruck (PAPm) in Bezug auf den pulmonal vaskulären Widerstand (PVR) mit einer erhöhten Sterblichkeitsrate einhergeht [4, 5]. Die aktualisierte Leitlinie führt auch eine neue Definition für Belastungs-PH ein, die nicht nur auf dem PAPm allein beruht, sondern auf dem Verhältnis von PAPm zum Herzzeitvolumen (HZV) unter Belastung basiert.

Die klinische Klassifikation der PH bleibt weiterhin in fünf Hauptgruppen unterteilt (■ **Tab. 1**) [2]:

1. PAH
2. PH, assoziiert mit Linksherzerkrankungen
3. PH, assoziiert mit Lungenerkrankungen
4. PH, assoziiert mit pulmonalarteriellen Obstruktionen
5. Pulmonale Hypertonie mit unklarer und/oder multifaktorieller Genese

Die fünf Hauptgruppen lassen sich nach klinischen Kriterien weiter unterteilen (■ **Tab. 2**, Seite 4). Die Berücksichtigung dieser Klassifikation sowie eine präzise differenzialdiagnostische Abklärung sind von entscheidender Bedeutung, da die evidenzbasierten therapeutischen Ansätze bei den verschiedenen PH-Formen grundlegend variieren. Letztendlich sollten alle Formen von PH und die resultierende Rechtsherzinsuffizienz als systemische Krankheitsbilder betrachtet werden, die vielfältige Auswirkungen auf verschiedene Organsysteme haben [6].

Definitionen	ESC/ERS-PH-Leitlinien 2015	ESC/ERS-PH-Leitlinien 2022	Klinische Gruppen
PH	PAPm ≥ 25 mmHg	PAPm > 20 mmHg	Alle
Präkapilläre PH	PAPm ≥ 25 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg	PAPm > 20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR > 2 WE	1, 3, 4, 5
Postkapilläre PH	PAPm ≥ 25 mmHg PAWP > 15 mmHg	PAPm > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg	2, 5
Isoliert postkapilläre PH (IpcPH)	DPG < 7 mmHg und/oder PVR ≤ 3 WE	PVR < 2 WE	2
Kombiniert post- und präkapilläre PH (CpcPH)	DPG ≥ 7 mmHg und/oder PVR > 3 WE	PVR > 2 WE	2
Belastungs-PH		PAPm/HZV-Slope zwischen Ruhe und Belastung > 3 mmHg/l/min	

Abkürzungen: PAPm = pulmonal arterieller Mitteldruck („mean pulmonary artery pressure“); PAWP = pulmonal arterieller Wedge-Druck („pulmonary arterial wedge pressure“); PVR = pulmonal vaskulärer Widerstand („pulmonary vascular resistance“); DPG = diastolischer Druckgradient („diastolic pressure gradient“); WE = Wood-Einheiten; HZV = Herzzeitvolumen

DIAGNOSTIK

Es vergehen häufig Jahre, bis die Diagnose PH bei symptomatischen Patienten gestellt wird [2]. Da es mittlerweile wirksame Therapieoptionen für viele Formen der PH gibt, ist eine schnellere Diagnosestellung von großer Bedeutung. Daher wurde der diagnostische Algorithmus für die PH in den aktualisierten Leitlinien grundlegend überarbeitet. Der Algorithmus ist sowohl für Patienten mit Verdacht auf PH als auch für solche mit anderweitig nicht erklärbarer Atemnot anwendbar. Die diagnostischen Schritte richten sich nach dem Weg des Patienten durch das medizinische System, einschließlich Hausarzt, Kardiologe/Pneumologe und Expertenzentren (■ **Abb. 1**) [2].

Tabelle 1

Vergleich der hämodynamischen Definitionen der pulmonalen Hypertonie (PH) in den ESC/ERS-Leitlinien von 2022 im Vergleich zu 2015; adaptiert nach [2, 3]

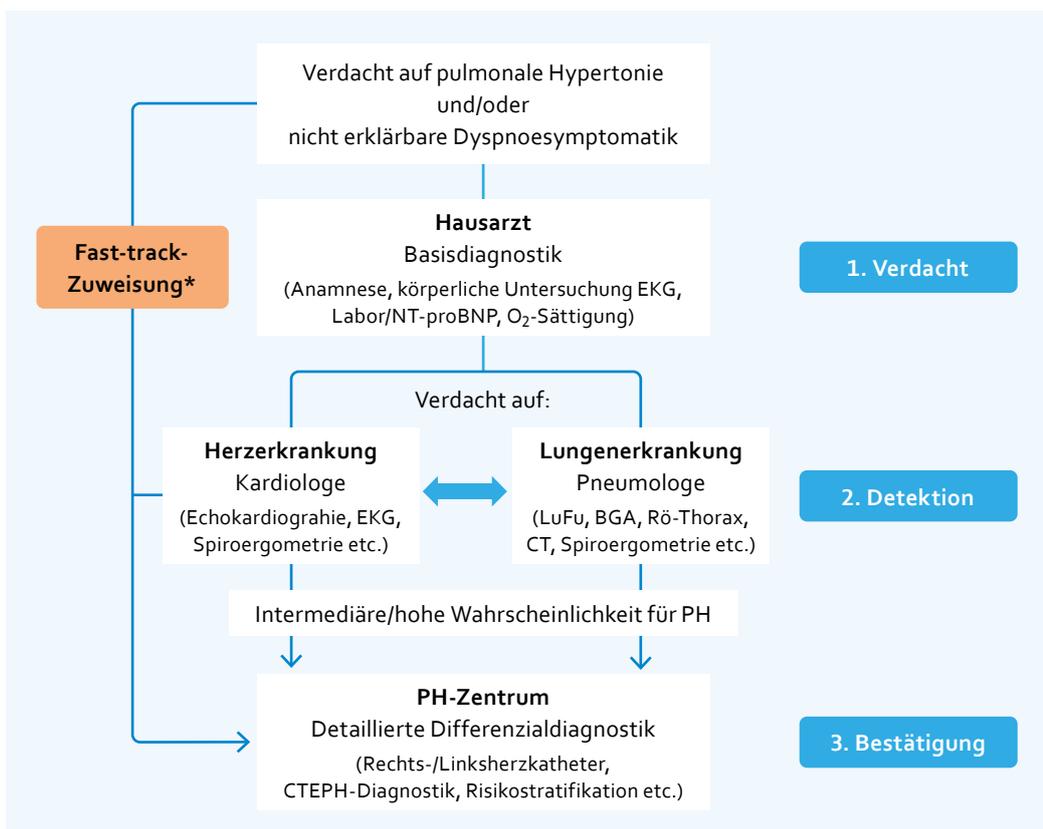


Abbildung 1

Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie (PH) und/oder anderweitig nicht erklärbare Dyspnoe; adaptiert nach [2]

* Bei Warnhinweisen/Rechtsherzinsuffizienz und/oder Verdacht auf pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) oder chronisch thromboembolische PH (CTEPH)

Abkürzungen
NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide
LuFu = Lungenfunktionsuntersuchung
BGA = Blutgasanalyse
Rö = Röntgen
CT = Computertomografie

GRUPPE 1: PAH	1.1	Idiopathische PAH
	1.1.1	Non-Responder in der Vasoreaktivitätstestung
	1.1.2	Akute Responder in der Vasoreaktivitätstestung
	1.2	Hereditäre PAH
	1.3	PAH, assoziiert mit Medikamenten/Toxinen
	1.4	PAH, assoziiert mit
	1.4.1	Bindegewbserkrankung
	1.4.2	HIV-Infektion
	1.4.3	portaler Hypertonie
	1.4.4	angeborenem Herzfehler
	1.4.5	Schistosomiasis
1.5	PAH mit Zeichen venöser/kapillärer (PVOD/PCH) Beteiligung	
1.6	Persistierende PH des Neugeborenen	
GRUPPE 2: PH, assoziiert mit Links-herzerkrankungen	2.1	Herzinsuffizienz
	2.1.1	HFpEF
	2.1.2	HFrEF/HFmrEF
2.2	Klappenerkrankung	
2.3	Kongenitale/erworbene kardiovaskuläre Erkrankungen, einhergehend mit postkapillärer PH	
GRUPPE 3: PH, assoziiert mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie	3.1	Obstruktive Lungenerkrankung oder Emphysem
	3.2	Restriktive Lungenerkrankung
	3.3	Lungenerkrankung mit gemischt restriktivem/obstruktivem Muster
	3.4	Hypoventilationssyndrom
	3.5	Hypoxie ohne Lungenerkrankung (z. B. große Höhe)
	3.6	Pulmonale Entwicklungsstörungen
GRUPPE 4: PH, assoziiert mit pulmonal arteriellen Obstruktionen	4.1	Chronisch thromboembolische PH
	4.2	Andere pulmonal arterielle Obstruktionen
GRUPPE 5: PH mit unklarem und/oder multifaktoriellem Mechanismus	5.1	Hämatologische Erkrankungen
	5.2	Systemische Erkrankungen
	5.3	Metabolische Erkrankungen
	5.4	Chronische Niereninsuffizienz mit oder ohne Hämodialyse
	5.5	Pulmonale tumoröse thrombotische Mikroangiopathie
	5.6	Fibrosierende Mediastinitis

Abkürzungen: PAH = pulmonal arterielle Hypertonie; HIV = humanes Immundefizienzvirus; PVOD = pulmonale venookklusive Erkrankung („pulmonary veno-occlusive disease“); PCH = pulmonale kapilläre Hämangiomatose; HFpEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion („heart failure with preserved ejection fraction“); HFrEF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion („heart failure with reduced ejection fraction“); HFmrEF = Herzinsuffizienz mit mäßig gradig reduzierter Ejektionsfraktion („heart failure with moderately reduced ejection fraction“)

Tabelle 2

Klinische Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (PH) gemäß den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Europäischen Atemwegsgesellschaft (ERS) von 2022; adaptiert nach [2]

Bei Personen, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PAH aufweisen, wie Patienten mit Kollagenosen oder Sklerodermie sowie Familienangehörige von Patienten mit einer erblichen oder familiären Form von PAH, wird empfohlen, jährlich eine Echokardiografie zur Früherkennung durchzuführen [2]. Die Echokardiografie ist die wichtigste nicht invasive diagnostische Methode zur Beurteilung der PH. Die ESC/ERS-Leitlinien verwenden den Begriff „echokardiografische Wahrscheinlichkeit für PH“, der in die Kategorien niedrig, intermediär und hoch unterteilt wird.

Dies erfolgt anhand der maximalen Refluxgeschwindigkeit an der Trikuspidalklappe („peak tricuspid regurgitation velocity“, peak TRV, Schwellenwert >2,8 m/s) sowie anderer echokardiografischer Parameter, die den rechten Ventrikel, die Pulmonalarterie und die Anzeichen einer Rechtsherzinsuffizienz (Vena cava inferior [VCI], rechtes Atrium[RA]-Fläche) umfassen. Zusätzlich wird das Verhältnis von „tricuspid annular plane systolic excursion“ (TAPSE) zum systolischen pulmonal arteriellen Druck („systolic pulmonary artery pressure“, sPAP, TAPSE/sPAP-Verhältnis) berücksichtigt, was eine sensiblere Erkennung der PH unter Berücksichtigung der aktualisierten hämodynamischen Definition ermöglicht [7]. Im Rahmen der diagnostischen Untersuchung müssen potenzielle Ursachen für die PH identifiziert werden, einschließlich Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF), Herzinsuffizienz mit leicht reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF), Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurf fraktion (HFpEF), linksseitige Klappenerkrankungen sowie Lungenerkrankungen wie interstitielle oder obstruktive Lungenerkrankungen. Darüber hinaus ist es erforderlich, chronisch rezidivierende Lungenembolien mithilfe bildgebender Verfahren wie Ventilations-/Perfusionsszintigrafie und Dual-Energy-Computertomographie (CT) sicher auszuschließen. Die definitive Diagnosestellung der PH erfolgt durch eine Rechtsherzkatheteruntersuchung [2].

PULMONAL ARTERIELLE HYPERTONIE: THERAPIE UND RISIKO-STRATIFIKATION

Die PAH bleibt eine schwerwiegende und bislang unheilbare Erkrankung. Bislang galt die PAH als eine Erkrankung, die v. a. jüngere Personen, darunter hauptsächlich Frauen, betrifft [2]. Allerdings zeigen neuere europäische und US-amerikanische

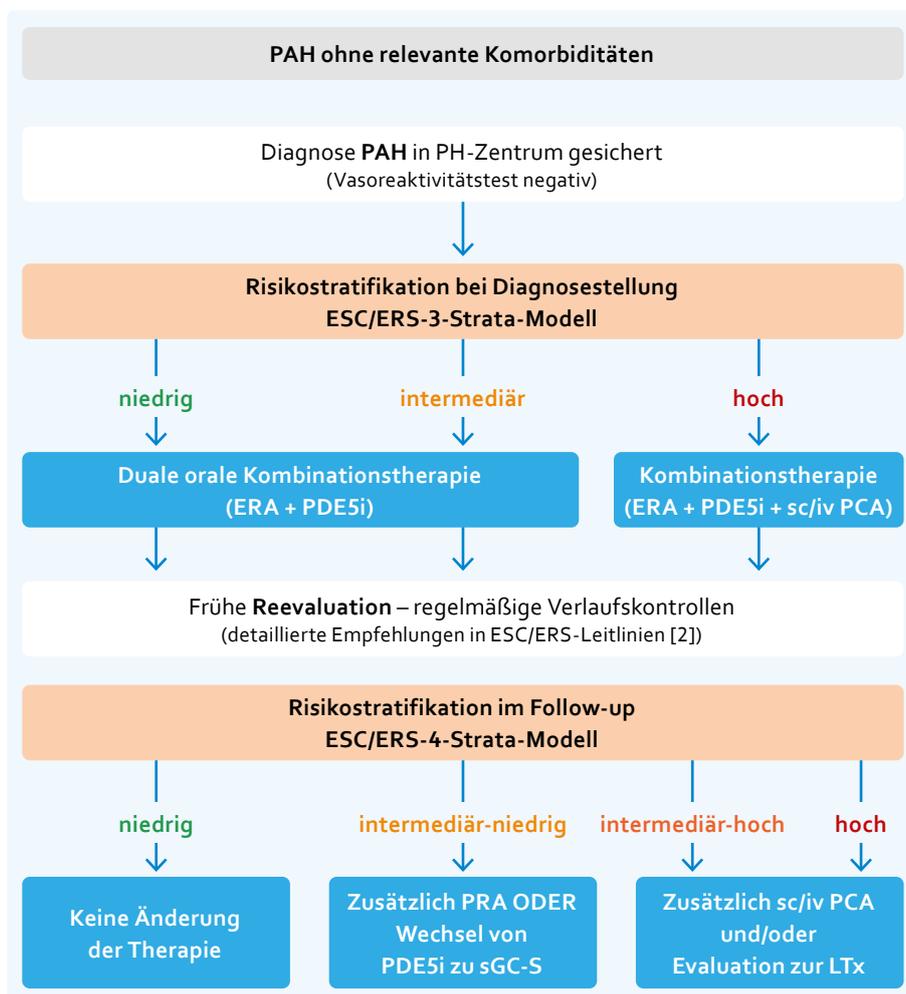


Abbildung 2

Empfehlungen zur Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) ohne relevante Komorbiditäten; adaptiert nach [2]

Abkürzungen

ERA = Endothelin-Rezeptorantagonist

ERS = European Respiratory Society

iv = intravenös

LTx = Lungentransplantation

PCA = Prostacyclin-Analogen

PDE5i = Phosphodiesterase-5-Inhibitor

PH = pulmonale Hypertonie

PRA = Prostacyclin-Rezeptoragonist

sc = subkutan

sGC-S = Stimulator der löslichen („soluble“)

Guanylatzyklase

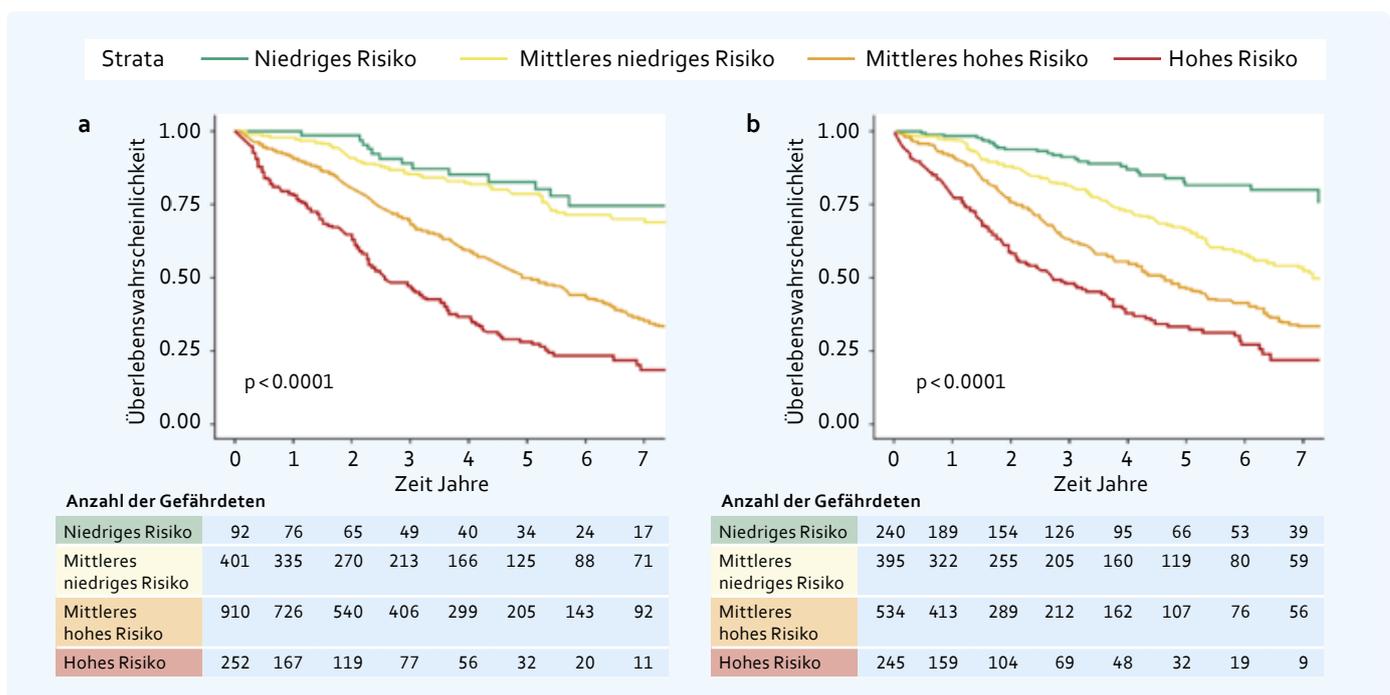
Registerdaten, dass sich die demografische Verteilung der PAH wandelt und zunehmend ältere Patienten betroffen sind. Damit geht auch ein Anstieg der kardio-pulmonalen Komorbiditäten bei PAH-Patienten einher [8]. Zusätzlich zur gezielten medikamentösen Therapie umfasst die Behandlung auch allgemeine Maßnahmen wie die Verabreichung von Diuretika, Sauerstofftherapie, psychosoziale Unterstützung und standardisiertes körperliches Training. Die medikamentösen Optionen umfassen eine Vielzahl von Wirkstoffen, die den Stickstoffmonoxid-(NO-)Signalweg (wie Phosphodiesterase-5-Inhibitoren [PDE5i] und lösliche Guanylatcyclase [sGC]-Stimulatoren), den Endothelin-Signalweg (durch Endothelinrezeptorantagonisten [ERA]) oder den Prostacyclin-Signalweg (mit Prostacyclin-Analoga [PCA] und Prostacyclin-Rezeptoragonisten [PRA]) beeinflussen [2]. Bei einer kleinen Untergruppe von Patienten, den sogenannten akuten Vasorespondern, kann eine erfolgreiche Behandlung mit hochdosierten Calciumantagonisten in Erwägung gezogen werden.

Der evidenzbasierte Therapiealgorithmus der Leitlinien der ESC/ERS von 2022 empfiehlt bei Patienten **ohne bedeutsame Begleiterkrankungen** eine auf das individuelle Risiko abgestimmte Behandlungsstrategie (■ **Abb. 2**) [2].

Bei der Diagnosestellung erfolgt eine umfassende Evaluierung unter Verwendung verschiedener Untersuchungsmethoden; die Patienten werden gemäß 3-Strata-Modell in niedriges, intermediäres oder hohes Risiko eingestuft. Basierend auf Daten des COMPERA-Registers und einer externen Validierung durch das „French Pulmonary Hypertension Network“- (FPHN-)Register wurde eine zusätzliche Unterteilung in intermediär niedrig und intermediär hoch (4-Strata-Modell) vorgenommen, die im Follow-up einen festen Stellenwert hat (■ **Abb. 3**) [9]. Dabei werden insbesondere die funktionelle Klasse gemäß der Weltgesundheitsorganisation (WHO), die zurückgelegte Strecke im 6-Minuten-Gehtest und der „N-terminal pro-brain natriuretic peptide“- (NT-proBNP-)Spiegel berücksichtigt. Die Leitlinien der ESC/ERS von 2022 empfehlen die Anwendung dieses 4-Strata-Modells für die frühzeitige Neubewertung und die Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen, gegebenenfalls unter Einbeziehung zusätzlicher Untersuchungsmethoden wie Echokardiografie, Rechtsherzkatheter und Spiroergometrie [2].

Für Patienten ohne bedeutsame Komorbiditäten mit einem geringen oder mittleren Sterblichkeitsrisiko wird anfänglich eine duale orale Kombinationstherapie mit PDE5i und ERA empfohlen [10]. Patienten mit einem hohen Mortalitätsrisiko

Abbildung 3
Kaplan-Meier-Überlebenskurven basierend auf den vier Risiko-Strata, die im Rahmen der COMPERA 2.0-Studie a) zu Beginn und b) beim ersten Follow-up erhoben wurden; adaptiert nach [9]



sollten eine anfängliche Kombinationstherapie erhalten, die eine subkutane oder intravenöse Prostanoidtherapie einschließt.

Im Rahmen der Re-Evaluation ist bei Patienten mit niedrigem Risiko, die bereits behandelt werden, in der Regel keine Änderung der aktuellen Therapie notwendig. Für Patienten mit intermediär niedrigem Risiko im Follow-up wird empfohlen, die Therapie entweder durch die Zugabe des PRA Selexipag zu erweitern (IIa-Empfehlung) oder von PDE5i auf den sGC-Stimulator Riociguat (IIb-Empfehlung) umzustellen [2]. Die GRIPHON-Studie hat gezeigt, dass Selexipag eine 40%ige Verringerung des Risikos für den primären Endpunkt, bestehend aus Tod aus jeder Ursache oder einer mit pulmonaler arterieller Hypertonie zusammenhängenden Komplikation, bewirkt (■ **Abb. 4**) [11].

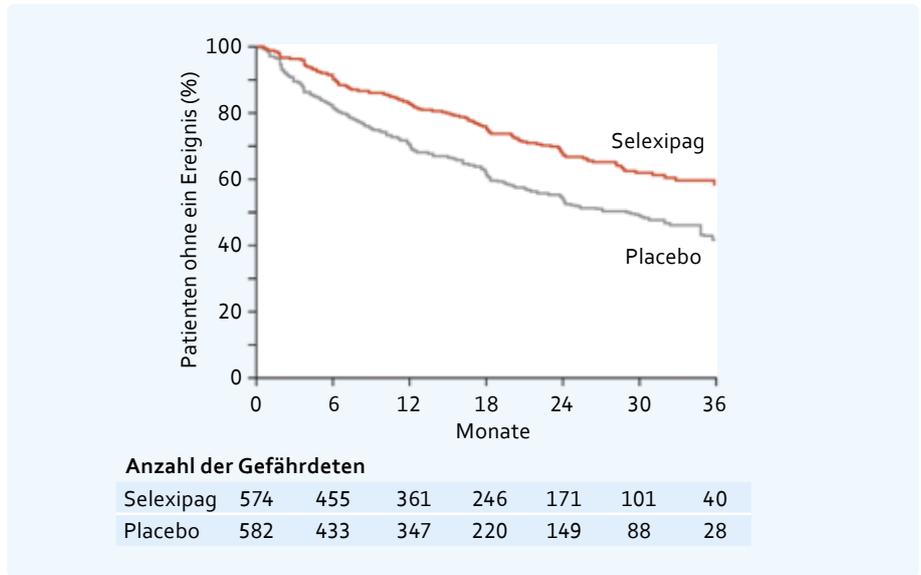
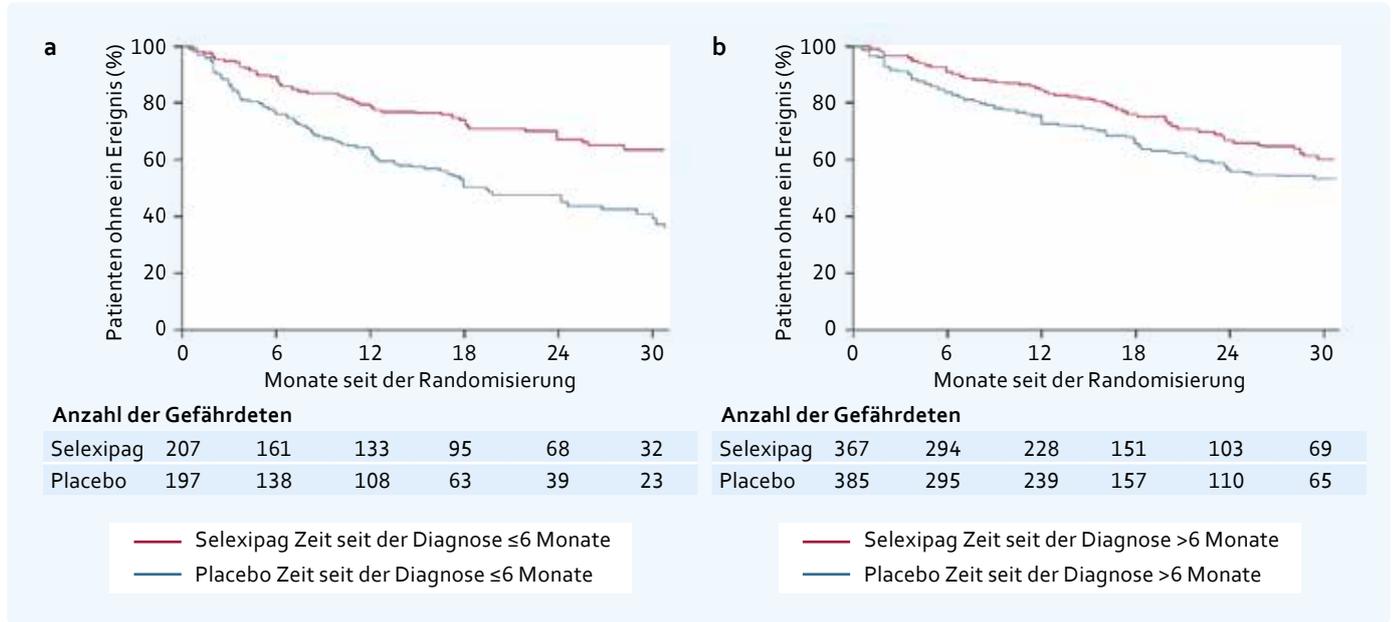


Abbildung 4
Kaplan-Meier-Überlebenskurven für Selexipag versus Placebo bei Patienten mit PAH in der GRIPHON-Studie; der Endpunkt war Tod (jeglicher Ursache) oder eine Krankheitsprogression der PAH; adaptiert nach [11]

In einer Post-hoc-Analyse wurde der Einfluss des Zeitpunktes für den Therapiebeginn mit Selexipag untersucht. Es wurde festgestellt, dass der Nutzen größer ist, wenn die Therapie innerhalb von sechs Monaten nach der Diagnose begonnen wird (■ **Abb. 5**) [12].

Bei Patienten mit einem intermediär hohen oder hohen Risiko kann die Therapie durch subkutane oder intravenöse Prostacyclin-Gabe erweitert werden. Falls

Abbildung 5
Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die Zeitspanne von der Baseline bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis bei PAH, stratifiziert nach der Zeit seit der Diagnose. Zeit von der Baseline bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis bis zum Ende der doppelblinden Behandlung plus sieben Tage bei Patienten mit einer Zeit seit der Diagnose der PAH zu Beginn von (a) ≤ 6 Monaten und (b) > 6 Monaten; adaptiert nach [12]



dies nicht möglich ist, kann eine ähnliche Vorgehensweise wie bei Patienten mit intermediär niedrigem Risiko angewendet werden, indem Selexipag hinzugefügt wird oder PDE5i auf Riociguat umgestellt werden. Wenn sich unter maximaler Therapie eine Verschlechterung der Erkrankung zeigt, sollten diese Patienten rechtzeitig in einem Transplantationszentrum vorgestellt werden, um die Indikation für eine Lungentransplantation zu überprüfen [2].

PULMONAL ARTERIELLE HYPERTONIE MIT KOMORBIDITÄTEN

Eine bedeutende Aktualisierung der ESC/ERS-Leitlinien von 2022 besteht in der Hervorhebung von **PAH-Patienten mit Komorbiditäten**. Diese Patienten, die in der Praxis eigentlich die überwiegende Mehrheit der diagnostizierten PAH-Patienten ausmachen, wurden in klinischen Studien zur PAH-Therapie lange Zeit systematisch ausgeschlossen. Daher gibt es nur eine begrenzte wissenschaftliche Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit spezifischer PAH-Therapien. Diese Erkenntnisse wurden meist aus Beobachtungsstudien oder Post-hoc-Analysen großer randomisierter Studien gewonnen (■ **Abb. 6**) [2].

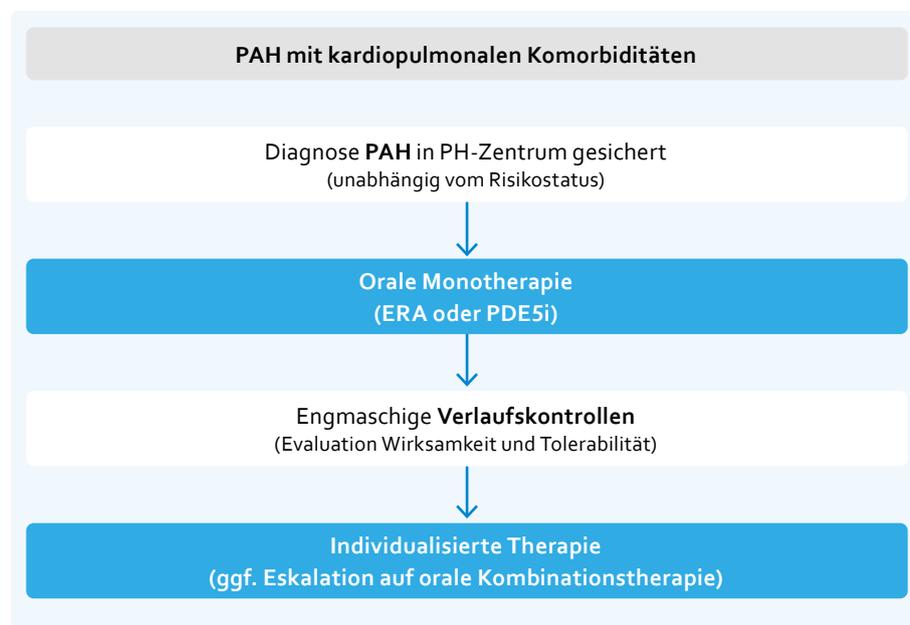


Abbildung 6

Empfehlungen zur Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie mit kardiopulmonalen Komorbiditäten; adaptiert nach [2]

Abkürzungen

ERA = Endothelin-Rezeptorantagonist

PAH = pulmonal arterielle Hypertonie

PDE5i = Phosphodiesterase-5-Inhibitor

PH = pulmonale Hypertonie

Komorbiditäten betreffen u. a. häufig ältere Patienten. Es wird eine Unterscheidung zwischen einem pulmonalen Phänotyp (mit Faktoren wie Raucheranamnese und niedriger Lungendiffusionskapazität) und einem kardialen Phänotyp (mit Faktoren wie Hypertonie, Diabetes, Adipositas und koronarer Herzkrankheit) vorgenommen [2]. Patienten mit pulmonalem Phänotyp ähneln hinsichtlich klinischer Merkmale, Ansprechen auf Therapie und Sterblichkeitsrate häufig denjenigen in der Gruppe 3 der PH. Aus Post-hoc-Analysen der AMBITION- und GRIPHON-Studien sowie Registerdaten (COMPERA) gibt es Hinweise darauf, dass auch Patienten mit mehreren Komorbiditäten von PAH-Kombinationstherapien profitieren können, wenn auch in der Regel in geringerem Maße [13, 14, 15]. So zeigte die Post-hoc-Analyse der AMBITION-Studie, dass die Patienten mit <3 Komorbiditäten im Vergleich zu Patienten mit >3 Komorbiditäten unter einer Kombinationstherapie mit ERA und PDE5i eine größere Risikoreduktion erreichten [14]. Auch die Daten der SERAPHIN-Studie lassen vermuten, dass PAH-Patienten mit kardialen Komorbiditäten von einer Kombinationstherapie mit PDE5i und ERA bezüglich körperlicher Belastbarkeit und verminderter Erkrankungsprogression profitieren [16]. In der Post-hoc-Analyse der GRIPHON-Studie wurde die Wirkung von Selexipag bei PAH-Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen untersucht. Es konnte

gezeigt werden, dass Selexipag das Risiko eines Morbiditäts-/Mortalitätsereignisses im Vergleich zu Placebo unabhängig vom Vorliegen von Begleiterkrankungen reduziert [15]. Auch wenn es Hinweise gibt, dass Patienten mit kardialen Komorbiditäten von einer Kombinationstherapie profitieren können, wird allerdings eine reduzierte Wirksamkeit sowie eine eingeschränkte Verträglichkeit beobachtet. Die aktualisierten Leitlinien zur pulmonalen Hypertonie (PH) empfehlen für Patienten mit PAH und Komorbiditäten daher [2]:

1. Unabhängig von ihrem individuellen Risikostatus sollten sie eine vorsichtigere Einführung der Therapie durch eine anfängliche Monotherapie mit PDE5i oder ERA erhalten.
2. Es sollten regelmäßige Verlaufskontrollen durchgeführt werden, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit zu bewerten.
3. Die Entscheidungen bezüglich einer Eskalation der Therapie oder einer Kombinationstherapie sollten individuell getroffen werden.

Eine nach der Veröffentlichung der Leitlinien im COMPERA-Register durchgeführte Studie zeigte, dass Patienten mit PAH und Komorbiditäten (kardialer Phänotyp) von einer gezielten PAH-Therapie profitieren, jedoch aufgrund ungünstiger Ausgangswerte die Schwellenwerte für ein niedriges Risiko nicht erreichen. Trotzdem stellt ein intermediär niedriges Risiko ein realistisches und prognostisch bedeutendes Therapieziel für diese Patienten dar [17]. Um eine optimale Therapieentscheidung hinsichtlich Monotherapie versus Kombinationstherapie zu treffen, sind Zusatzkriterien erforderlich, die jedoch bisher noch nicht umfassend Eingang in die Leitlinien gefunden haben. Empfohlen wird die Berücksichtigung der folgenden Kriterien: Ein Linksherzphänotyp, da hier die Datenlage günstig ist, jüngeres Alter, das Vorhandensein weniger Begleiterkrankungen und eine gute Verträglichkeit der Medikamente sprechen eher für eine Kombinationstherapie (■ **Abb. 7**) [18].

Abbildung 7

Faktoren, die die Wahl zwischen Monotherapie und Kombinationstherapie bei PAH in Verbindung mit Begleiterkrankungen beeinflussen; adaptiert nach [18]

Kombinationstherapie	Monotherapie
Linksherz-Phänotyp	Kardiopulmonaler oder Lungen-Phänotyp
Jüngeres Alter	Älteres Alter
Ausgeprägte Hämodynamik/ höhere pulmonale vaskuläre Resistenz	Geringe Hämodynamik/ niedrigere pulmonale vaskuläre Resistenz
Geringere Anzahl von Begleiterkrankungen	Höhere Anzahl von Begleiterkrankungen
Geringere Schwere der Begleiterkrankungen	Höhere Schwere der Begleiterkrankungen
Verbesserte Lebensqualität	Unveränderte/verschlechterte Lebensqualität
Verbesserte körperliche Ausdauer	Unveränderte/verschlechterte körperliche Ausdauer
Gute Medikamentenverträglichkeit	Geringe Medikamentenverträglichkeit
Patientenzufriedenheit	Geringe Patientenzufriedenheit

FAZIT

- Die überarbeiteten Leitlinien zur PH der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS) von 2022 bieten zahlreiche Neuerungen.
- Die aktuelle hämodynamische Definition der PH basiert auf der Rechtsherzkatheteruntersuchung.
- Die PAH stellt eine wichtige Unterform der PH dar, die mit einer hohen Mortalität einhergeht.
- Eine detaillierte Differenzialdiagnostik mit Risikostratifikation ist entscheidend, um eine jeweils individuell optimale Therapie zu ermöglichen.
- Patienten ohne Komorbiditäten mit initial niedrigem bis intermediärem Risiko sollten anfänglich eine duale orale Therapie bestehend aus ERA plus PDE5i erhalten.
- Patienten ohne Komorbiditäten mit initial hohem Risiko sollten eine initiale Triple-Therapie bestehend aus ERA plus PDE5i plus PCA (sc. oder iv.) erhalten.
- Bei PAH-Patienten mit Komorbiditäten ist häufig lediglich eine Monotherapie möglich. Patienten mit Komorbiditäten können jedoch von PAH-Kombinationstherapien profitieren, wenn auch in der Regel in geringerem Maße. Für die Monotherapie sprechen u. a. hohes Patientenalter, zahlreiche und schwere Komorbiditäten sowie eine geringe Medikamentenverträglichkeit.
- Patienten mit hohem Risiko im Follow-up sollten für eine Lungentransplantation evaluiert werden.

LITERATUR

1. Hoepfer MM et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016;4:306–322
2. Humbert M et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2023;61:2200879
3. Galiè N et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;37:67–119
4. Maron BA et al. Association of Borderline Pulmonary Hypertension With Mortality and Hospitalization in a Large Patient Cohort: Insights From the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking Program. *Circulation* 2016;133:1240–1248
5. Maron BA et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020;8:873–884
6. Rosenkranz S et al. Systemic Consequences of Pulmonary Hypertension and Right-Sided Heart Failure. *Circulation* 2020;141:678–693
7. Huston JH et al. Association of Mild Echocardiographic Pulmonary Hypertension With Mortality and Right Ventricular Function. *JAMA Cardiol* 2019;4:1112
8. Hoepfer MM et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:1435–1444
9. Hoepfer MM et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J* 2022;60:2102311
10. Chin KM et al. Three- Versus Two-Drug Therapy for Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1393–1403
11. Sitbon O et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New Engl J Med* 2015;373:2522–2533
12. Gaine S et al. Relationship Between Time From Diagnosis and Morbidity/Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2021;160:277–286
13. Opitz CF et al. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:368–378
14. McLaughlin V et al. Patients with pulmonary arterial hypertension with and without cardiovascular risk factors: Results from the AMBITION trial. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:1286–1295
15. Rosenkranz S et al. The impact of comorbidities on selexipag treatment effect in patients with pulmonary arterial hypertension: insights from the GRIPHON study. *Eur J Heart Fail* 2022;24:205–214
16. Channick R et al. Poster-Nr. 1014-09. *Ann Sci ACC Congress* 2020
17. Rosenkranz S et al. Risk stratification and response to therapy in patients with pulmonary arterial hypertension and comorbidities: A COMPERA analysis. *J Heart Lung Transplant* 2023;42:102–114
18. Skowasch et al. Unveröffentlichtes Manuskript

Referent

Prof. Dr. Dirk Skowasch
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum Bonn (AöR)
Venusberg-Campus 1
53127 Bonn

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für
medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

Janssen-Cilag GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: yodiyim – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



NOTIZEN

NOTIZEN

CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage zur Prävalenz der pulmonalen Hypertonie (PH) ist korrekt?

- Die Prävalenz der PH in der Weltbevölkerung beträgt etwa 5 %.
- Personen im Alter von <65 Jahren sind am häufigsten von PH betroffen.
- Die Prävalenz der PH in der Weltbevölkerung beträgt etwa 1 %.
- Die Prävalenz der PH bei Personen ≥ 65 Jahren liegt bei etwa 25 %.
- Bei Personen ≥ 65 Jahren beträgt die Prävalenz der PH nur etwa <1 %.

? Welche Antwort ist *nicht* richtig bezüglich der überarbeiteten hämodynamischen Definition der pulmonalen Hypertonie (PH)?

- Der Grenzwert des pulmonal arteriellen Wedge-Druckes (PAWP) zur Unterscheidung zwischen prä- und postkapillärer PH entspricht 15 mmHg.
- Sie basiert auf einer invasiven Rechtsherzkatheteruntersuchung.
- Ein mPAP von >20 mmHg entspricht der aktuellen Definition der PH.
- Die aktuelle Definition erfordert einen mPAP von >25 mmHg.
- Der Schwellenwert für die Definition einer präkapillären Komponente bei PH im Hinblick auf den pulmonal vaskulären Widerstand (PVR) beträgt >2 Wood-Einheiten (WE).

? Mit welchen Erkrankungen kann die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) eine Assoziation aufweisen?

- HIV-Infektion
- Portale Hypertonie
- Angeborener Herzfehler
- Schistosomiasis
- Mit allen genannten Störungen

? Was gehört *nicht* zur Basisdiagnostik bei Verdacht auf pulmonale Hypertonie (PH)?

- Körperliche Untersuchung
- Ventilations-/Perfusionsszintigrafie
- EKG
- NT-proBNP
- Messung der O₂-Sättigung

? Welche Antwort ist *nicht* richtig bezüglich der Echokardiografie zur Früherkennung der pulmonalen Hypertonie (PH) und deren Verwendung in den ESC/ERS-Leitlinien?

- Die Echokardiografie ist die wichtigste nicht invasive diagnostische Methode zur Beurteilung der PH.
- Die echokardiografische Wahrscheinlichkeit für PH wird in die Kategorien niedrig, intermediär und hoch unterteilt.
- Die Echokardiografie bewertet die PH anhand der maximalen Refluxgeschwindigkeit an der Trikuspidalklappe („peak tricuspid regurgitation velocity“, peak TRV, Schwellenwert >2,8 m/s) sowie anderer echokardiografischer Parameter.
- Chronisch rezidivierende Lungenembolien können mithilfe der Echokardiografie sicher ausgeschlossen werden.
- Die Echokardiografie berücksichtigt u. a. das Verhältnis von „tricuspid annular plane systolic excursion“ (TAPSE) zum systolischen pulmonal arteriellen Druck („systolic pulmonary artery pressure“, sPAP, TAPSE/sPAP-Verhältnis).

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Antwort ist *nicht* richtig bezüglich der Behandlung der pulmonalen Hypertonie (PH) gemäß den ESC/ERS-Leitlinien von 2022?

- Zusätzlich zur medikamentösen Therapie umfasst die Behandlung auch allgemeine Maßnahmen.
- Die medikamentösen Optionen umfassen u. a. Wirkstoffe, die den Prostacyclin-Signalweg beeinflussen.
- Bei einer kleinen Untergruppe von Patienten, den akuten Vasorespondern, kann eine erfolgreiche Behandlung mit hochdosierten Calciumantagonisten in Erwägung gezogen werden.
- ESC/ERS empfehlen bei der initialen Diagnosestellung die Anwendung eines 4-Strata-Modells.
- Die medikamentösen Optionen umfassen u. a. Wirkstoffe, die den Stickstoffmonoxid-(NO-) Signalweg beeinflussen.

? Welche initiale Therapie wird für Patienten ohne Komorbiditäten mit geringem oder mittlerem Sterblichkeitsrisiko bei pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) empfohlen?

- Monotherapie mit einem PDE5i (Phosphodiesterase-5-Inhibitor).
- Duale orale Kombinationstherapie mit PDE5i und Endothelin-Rezeptorantagonist (ERA).
- Duale orale Kombinationstherapie mit PDE5i und Prostacyclin-Rezeptorantagonist.
- Duale orale Kombinationstherapie mit ERA und Calciumantagonist.
- Orale Erstlinien-Triple-Kombinationstherapie mit Selexipag, PDE5i und ERA.

? Welche Therapiemaßnahme wird im Follow-up für Patienten ohne Komorbiditäten mit intermediär-niedrigem Risiko bei pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) empfohlen?

- Fortsetzung der aktuellen Therapie ohne Änderung
- Hinzufügen einer subkutanen oder intravenösen Prostanoidtherapie
- Hinzufügen eines Calciumkanalblockers
- Zugabe des PRA Selexipag zur bestehenden Therapie
- Umstellung von Riociguat auf PDE5i

? Welches Fazit kann aus den Ergebnissen der GRIPHON-Studie hinsichtlich des Therapiezeitpunktes mit Selexipag nach Diagnosestellung bei pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) gezogen werden?

- Der Nutzen von Selexipag ist unabhängig vom Zeitpunkt des Therapiebeginnes nach der Diagnose.
- Die Therapie mit Selexipag entfaltet die optimale Wirkung, wenn sie innerhalb von sechs Monaten nach Diagnosestellung begonnen wird.
- Die Therapie mit Selexipag sollte erst sechs Monaten nach Diagnosestellung begonnen werden.
- Die GRIPHON-Studie zeigt keinen Nutzen von Selexipag in Bezug auf den primären Endpunkt.
- Der Nutzen von Selexipag ist geringer, wenn die Therapie innerhalb von sechs Monaten nach der Diagnose begonnen wird.

? Welcher Faktor spricht im Rahmen der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) mit Komorbiditäten eher für eine Monotherapie als eine Kombinationstherapie?

- Jüngeres Patientenalter
- Gute Medikamentenverträglichkeit
- Höheres Lebensalter des Patienten
- Höhere pulmonale vaskuläre Resistenz
- Geringere Schwere der Begleiterkrankungen