



Aktuelle leitliniengerechte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie

Prof. Dr. K. Milger-Kneidinger, München; Priv.-Doz. Dr. M. Held, Würzburg

Zusammenfassung

Die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) ist eine Unterform der pulmonalen Hypertonie (PH). Die PAH stellt eine ernste und oftmals lebensbedrohliche Erkrankung dar. Dank zahlreicher klinischer Studien konnte die Behandlung der PAH in den letzten Jahren deutlich verbessert werden. Aufgrund der Seltenheit und der komplexen Natur der PAH sollte die Betreuung der Patienten in einem spezialisierten Zentrum in enger Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Ärzten erfolgen.

Derzeit stehen insgesamt elf Wirkstoffe zur Verfügung, die gemäß den aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS) entweder als Monotherapie oder als Kombinationstherapie unter Berücksichtigung von individuellen Risikofaktoren und Begleiterkrankungen eingesetzt werden können. Eine ausführliche Differenzialdiagnostik mit Risikostratifizierung ist entscheidend, um eine individualisierte optimale Therapie zu ermöglichen.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die wesentlichen therapeutischen Neuerungen in den Leitlinien zur pulmonalen Hypertonie (PH) der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS) von 2022,
- ✓ die Prinzipien und aktuellen Entwicklungen in der modernen medikamentösen Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH),
- ✓ spezielle Aspekte in der therapeutischen Herangehensweise bei der PAH, insbesondere im Zusammenhang mit begleitenden Komorbiditäten,
- ✓ die Vorteile einer angemessenen frühen Therapieeskalation bei PAH.

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) ist eine weitverbreitete Krankheit und betrifft etwa 1 % der Weltbevölkerung, wobei die Prävalenz bei Personen >65 Jahren bis zu 10 % erreicht [1]. Im Gegensatz dazu ist die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH), eine Unterform der PH, eine zwar vergleichsweise seltene, aber oftmals lebensbedrohliche Erkrankung [2]. Die optimale Behandlung sollte, wenn möglich, in spezialisierten Fachzentren durchgeführt werden, in enger Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Ärzten. Die Symptome der PAH resultieren v. a. aus der hämodynamischen Beeinträchtigung der rechten Herzkammer und äußern sich im frühen Stadium der Erkrankung hauptsächlich bei körperlicher Betätigung. Im weiteren Verlauf ist das klinische Bild von einer fortschreitenden Dyspnoe auch schon bei geringer Anstrengung geprägt [2]. Die Definition der PH basiert auf einer hämodynamischen Untersuchung mittels Rechtsherzkatheterisierung. Eine PAH liegt demnach bei einem mittleren pulmonal arteriellen Druck (mPAP) >20 mmHg und einem pulmonal vaskulären Widerstand (PVR) >2 Wood-Einheiten (WE) im Ruhezustand vor.

Die überarbeiteten Leitlinien zur PH der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS) von 2022 enthalten im Vergleich zur Vorgängerversion von 2015 viele neue Empfehlungen für das Therapiemanagement bei PAH [2]. In den vergangenen Jahren wurden bedeutende Fortschritte in der Risikostratifizierung und Therapie der PAH und anderen Formen der PH erzielt [2]. Gegenwärtig stehen insgesamt elf Wirkstoffe zur Verfügung, die gemäß den ESC/ERS-Leitlinien von 2022 sowohl als Monotherapie als auch in Kombinationstherapie unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen angewendet werden können [2].

THERAPIEALGORITHMUS

Die PAH ist eine lebensbedrohliche und bisher unheilbare Erkrankung. Bei Diagnostikstellung wird eine umfangreiche diagnostische Abklärung durchgeführt [2]. Die Patienten werden gemäß einem 3-Strata-Modell in die drei Kategorien niedriges, intermediäres oder hohes Risiko, innerhalb eines Jahres zu versterben, eingestuft. Es existieren verschiedene medikamentöse Behandlungsoptionen, die auf unterschiedliche physiologische Signalwege wirken. Dazu gehören Substanzen, die den Stickstoffmonoxid-(NO-)Signalweg beeinflussen, wie Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5i) und lösliche Guanylatcyclase-(sGC-)Stimulatoren. Zudem werden der Endothelin-Signalweg durch Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA) sowie der Prostacyclin-Signalweg durch Prostacyclin-Analoga (PCA) und Prostacyclin-Rezeptorantagonisten (PRA) moduliert. Bei den Vasorespondern, die eine kleine Untergruppe der PAH-Patienten darstellen, kann eine Behandlung mit hochdosierten Calciumkanalblocker (CCB) wirksam sein (■ **Abb. 1**) [2].

VASOREAKTIVITÄTSTEST

Der Zweck des pulmonal arteriellen Vasoreaktivitätstests bei PAH besteht darin, eine Subgruppe von Patienten zu identifizieren, die potenziell auf eine Behandlung mit hochdosierten Calciumkanalblockern (CCB) anspricht (■ **Abb. 2**) [2]. Es ist wichtig, diese Patienten zu identifizieren, weil bei ausreichendem Ansprechen auf CCB von einer vergleichsweise günstigen Prognose auszugehen ist. Der Vasoreaktivitätstest ist nur bei Patienten mit idiopathischer PAH (IPAH), hereditärer PAH (HPAH) oder PAH assoziiert mit Medikamenten und/oder Toxinen (DPAH) empfohlen [2]. Inhalatives NO oder inhaliertes Iloprost sind die empfohlenen Testsubstanzen. Für intravenöses (i. v.) Epoprostenol gibt es ähnliche Evidenz, jedoch dauert der Test aufgrund schrittweiser Dosissteigerungen und wiederholter Messungen wesentlich länger und ist daher weniger praktikabel [3]. Adenosin i. v. wird

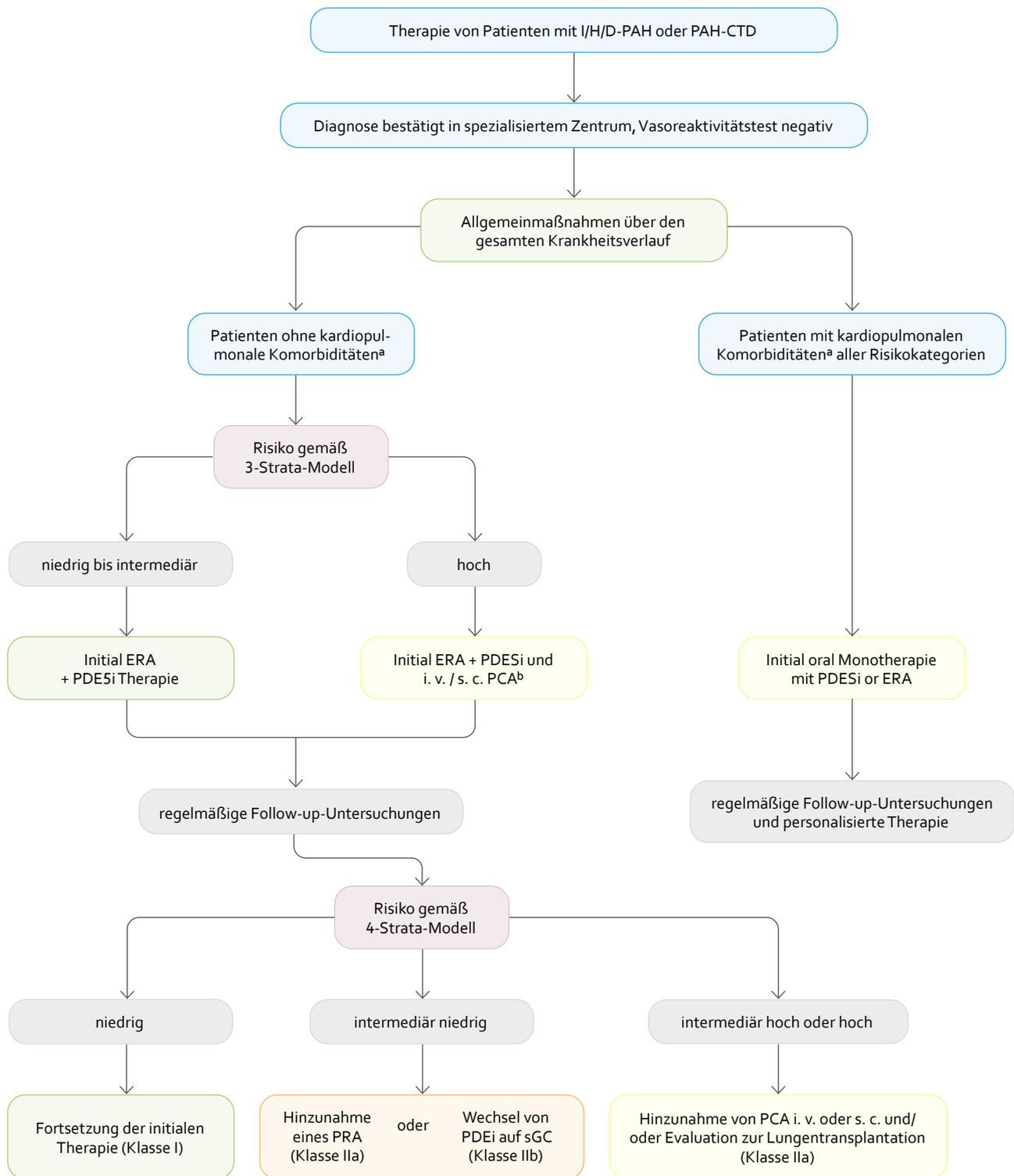


Abbildung 1

Evidenzbasierter Behandlungsalgorithmus der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) bei Patienten mit idiopathischer, erblicher, medikamentenassoziierter und mit Bindegewebskrankheiten assoziierter PAH; modifiziert nach [2]

Abkürzungen

DLCO = Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxid; ERA = Endothelin-Rezeptorantagonist; I/H/D-PAH = idiopathische, erbliche oder medikamentenassozierte pulmonal arterielle Hypertonie; i. v. = intravenös; PAH-CTD = mit Bindegewebskrankheiten assoziierte pulmonal arterielle Hypertonie; PCA = Prostacyclin-Analoga; PDE5i = Phosphodiesterase-5-Inhibitor; PH = pulmonale Hypertonie; PRA = Prostacyclin-Rezeptoragonist; ReCo = Empfehlung; s. c. = subkutan; sGC = lösliche Guanylatcyclyase-Stimulatoren

^a Kardiopulmonale Begleiterkrankungen sind Zustände, die mit einem erhöhten Risiko für linksventrikuläre diastolische Dysfunktion einhergehen, dazu gehören Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus und koronare Herzkrankheit; pulmonale Begleiterkrankungen können Anzeichen einer milden Lungenparenchymerkrankung aufweisen und sind oft mit einer niedrigen DLCO (Lungendiffusionskapazität für Kohlenmonoxid; <45 % des vorhergesagten Wertes) verbunden

^b Intravenöses Epoprostenol oder i. v./s. c. Treprostinil

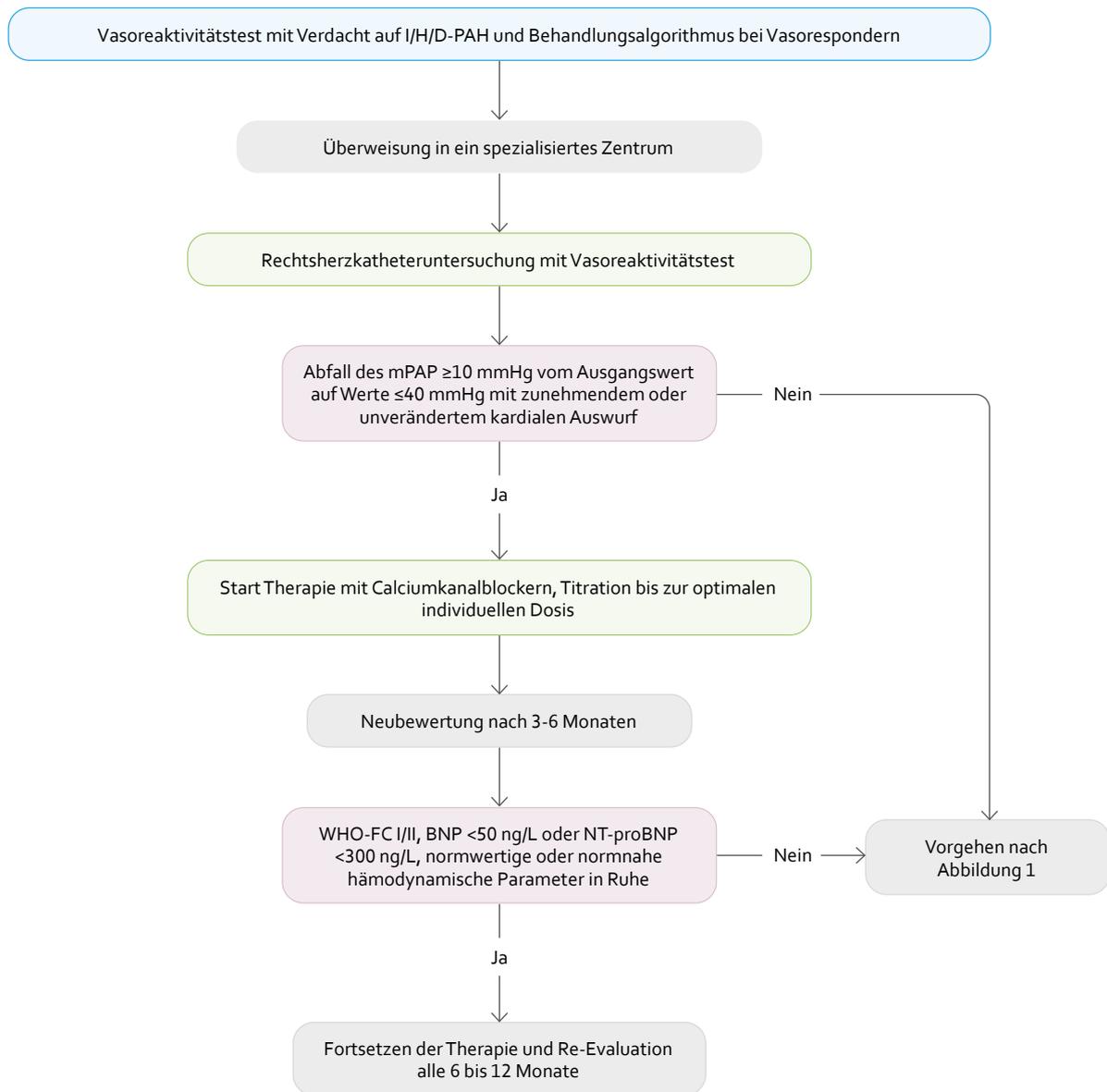


Abbildung 2

Algorithmus für den Vasoreaktivitätstest bei Patienten mit vermuteter Diagnose einer idiopathischen, erblichen oder medikamentenassoziierten pulmonal arteriellen Hypertonie; modifiziert nach [2]

Abkürzungen

BNP = Brain Natriuretic Peptide; I/H/D-PAH = idiopathische, erbliche oder medikamentenassoziierte pulmonal arterielle Hypertonie; mPAP = mittlerer pulmonal arterieller Druck; NT-proBNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide; PH = pulmonale Hypertonie; PVR = pulmonaler vaskulärer Widerstand; WHO-FC = Weltgesundheitsorganisation Funktionsklasse; WU = Wood Units

^a Inhalatives Stickstoffmonoxid und inhaliertes Iloprost werden empfohlen; intravenöses Epoprostenol kann verwendet werden, wenn inhaliertes Stickstoffmonoxid oder inhaliertes Iloprost nicht verfügbar sind
^b Details siehe Text. ^c mPAP ≤30 mmHg und PVR ≤4 WU

aufgrund häufiger Nebenwirkungen nicht mehr empfohlen. Eine positive akute Reaktion wird definiert als eine Reduktion des mPAP ≥ 10 mmHg auf einen absoluten Wert ≤ 40 mmHg, bei gleichzeitig erhöhtem oder unverändertem Herzzeitvolumen [2].

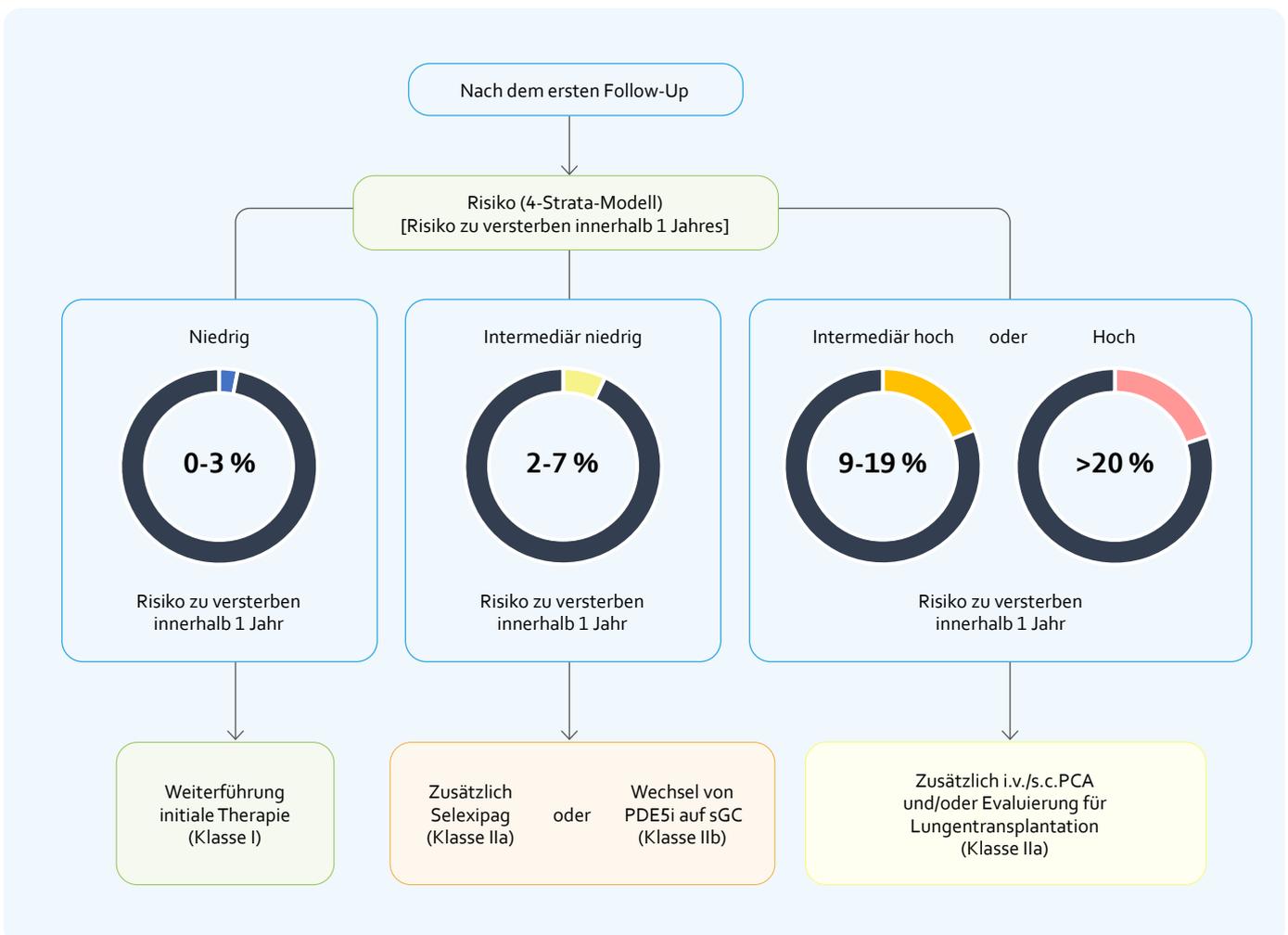
Stratifizierung im Follow-up

Basierend auf Daten aus dem „Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension“- (COMPERA-) Register und einer externen Validierung durch das „French Pulmonary Hypertension Network“- (FPHN-) Register wurde für die erste Follow-up-Untersuchung eine Risikostratifizierung empfohlen, die auf einem 4-Strata-Modell beruht. Hier erfolgt eine weitere Unterteilung des intermediären Risikobereiches in ein intermediär niedriges und ein intermediär hohes Risiko. Dies hat für die Behandlung im weiteren Erkrankungsverlauf einen hohen Stellenwert [2]. Hierbei werden besonders die funktionelle Klasse nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO), die zurückgelegte Strecke im 6-Minuten-Gehtest und der Spiegel des „N-terminal pro-brain natriuretic peptide“ (NT-proBNP) berücksichtigt (■ Abb. 3) [4].

Abbildung 3

Risikoeinschätzung und Therapieanpassung im Follow-up bei pulmonal arterieller Hypertonie (PAH); zusammengefasst nach [2]

Abkürzungen
PDE5i = Phosphodiesterase-5-Inhibitor;
sGC = lösliche Guanylatcyclase-Stimulatoren



Nach der initialen Follow-up-Untersuchung empfiehlt die ESC/ERS-Leitlinie von 2022 eine Eskalation der Therapie unter Einbeziehung des Prostacyclin-Signalweges bei Patienten, die ein intermediär niedriges bis hohes Risiko aufweisen [2]. Allein bei Patienten mit niedrigem Risiko sollte die Therapie unverändert beibehalten werden. Bei Patienten mit einem intermediär niedrigen Risikostatus sollte die Zugabe von Selexipag erwogen werden (Evidenzgrad Klasse IIa, Level B). Für

Patienten mit einem intermediär hohen oder hohen Risiko wird empfohlen, die zusätzliche Gabe von intravenös (i. v.) oder subkutan (s. c.) verabreichten PCA in Betracht zu ziehen und die Evaluation einer Lungentransplantation zu erwägen. Bei Patienten mit einem intermediär niedrigen Risikostatus ist zudem ein Wechsel von PDE5i auf Riociguat möglich (Evidenzgrad Klasse IIb, Level B) [2].

ALLGEMEINE MASSNAHMEN

Personen, die an PAH leiden, benötigen spezielle Empfehlungen hinsichtlich ihrer täglichen Aktivitäten [2]. Sie müssen sich an die Herausforderungen einer chronisch fortschreitenden und lebensbedrohlichen Erkrankung anpassen [5]. Die Diagnose führt häufig zu einem gewissen Grad an sozialer Isolation. Die Ermutigung von Patienten und ihren Angehörigen, sich Selbsthilfeorganisationen anzuschließen, kann sich positiv auf den Umgang mit der Erkrankung, auf das Selbstbewusstsein und auf die Zukunftsperspektive auswirken [5]. Zu den allgemeinen Maßnahmen gehören u. a. Beratung über Kontrazeption, Empfehlungen zur Prävention respiratorischer Infektionen gemäß STIKO-Empfehlung sowie überwachtes körperliches Training (■ Abb. 4).

Abbildung 4

Allgemeine Maßnahmen und supportive Therapie bei pulmonaler Hypertonie; modifiziert nach [5]

Abkürzungen:

I/H/DPAH = idiopathische, erbliche oder medikamentenassoziierte pulmonal arterielle Hypertonie;
 APAH = assoziierte pulmonal arterielle Hypertonie

Allgemeine Maßnahmen bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie



Schwangerschaft vermeiden



Influenza- und Pneumokokken-Immunisierung nach STIKO



Psychologische Betreuung
 Häufig Depressionen, Angststörungen



Überwachtes körperliches Training



Sauerstoffgabe (bei Flügen und Höhengaufenthalt > 1500 Meter üNN)



Regionalanästhesie
 wenn möglich einer Allgemeinanästhesie vorziehen

Supportive Therapie



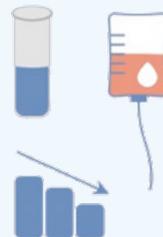
Diuretika
 Schleifendiuretika, Aldosteron-Antagonisten



Langzeitsauerstofftherapie
 Sättigung < 90 %;
 PaO₂ < 8 kPa (60 mmHg)



Antikoagulation INR 2-3 CTEPH
 I / H / DPAH prüfen
 Nicht generell bei APAH



Eisenmangel-Korrektur



Anwendung von ACE-Hemmern, AT₁-Antagonisten, β-Blockern, Ivabradin nur bei spezieller Indikation wie Komorbidität



Behandlung von Arrhythmien
 Elektrokonversion / Ablation bei Vorhofflimmern

SPEZIFISCHE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Calciumkanalblocker

Patienten mit PAH, die auf den Vasoreaktivitätstest ansprechen, können von einer Behandlung mit CCB profitieren [3, 6]. Allerdings zeigen <10 % der Patienten mit idiopathischer PAH (IPAH), hereditärer PAH (HPAH) oder medikamentenassoziiertes PAH (DPAH) eine ausreichende Response. Bei anderen Formen der PAH gilt eine akute vasodilatatorische Reaktion nicht als prädiktiv für einen günstigen Verlauf unter CCB [2]. Patienten, die die Kriterien für eine positive akute vasodilatatorische Antwort erfüllen und mit CCB behandelt werden, sollten auf Sicherheit und Wirksamkeit engmaschig überwacht werden. Eine vollständige Neubewertung nach drei bis sechs Monaten Therapie, einschließlich Rechtsherzkatheterisierung, ist erforderlich. Zusätzliche akute Vasoreaktivitätstests sollten bei der Nachuntersuchung durchgeführt werden, um eine nachhaltige vasodilatatorische Reaktion sicherzustellen. Von einer zufriedenstellenden Langzeit-Response auf die CCB-Therapie ist auszugehen, wenn Patienten eine WHO-Funktionsklasse I/II erreichen sowie eine deutliche hämodynamische Verbesserung (idealerweise mPAP <30 mmHg und PVR <4 WU) aufweisen. Im Fall einer unzureichenden Response sollte eine zusätzliche PAH-Therapie eingeleitet werden [2].

Endothelin-Rezeptorantagonisten

Die Bindung von Endothelin-1 an die Endothelin-Rezeptoren A und B auf den glatten Muskelzellen der Lungenarterien fördert eine Vasokonstriktion sowie eine Zellproliferation. Es hat sich gezeigt, dass die selektive Blockade von Endothelin-A-Rezeptoren und die nicht selektive Blockade von sowohl A- als auch B-Rezeptoren bei PAH wirksam sind. Zu den bei PAH eingesetzten ERA gehören Ambrisentan, Bosentan und Macitentan. ERA können teratogene Effekte bewirken und sollten während der Schwangerschaft nicht verwendet werden [2].

Phosphodiesterase-5-Inhibitoren und Guanylatcyclase-Stimulatoren

PDE5i und sGC-Stimulatoren dürfen weder miteinander noch mit Nitraten kombiniert werden, da dies zu einer systemischen Hypotonie führen kann [7]. Mehrere randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit Patienten, die an PAH leiden und mit Sildenafil behandelt wurden (mit oder ohne Hintergrundtherapie), haben eine günstige Wirkung hinsichtlich körperlicher Leistungsfähigkeit, Symptomreduktion und Hämodynamik bestätigt [8–10]. In einer RCT mit 406 Patienten, die an PAH litten (davon 53 % unter begleitender Bosentan-Therapie) und mit Tadalafil in Dosierungen von bis zu 40 mg einmal täglich behandelt wurden, wurden positive Ergebnisse in Bezug auf körperliche Leistungsfähigkeit, Symptomreduktion, Hämodynamik und der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung gezeigt [11]. Während PDE5i den NO-cGMP(cyclisches Guanosinmonophosphat)-Weg verstärken, indem sie den Abbau von cGMP verlangsamen, erhöhen sGC-Stimulatoren die cGMP-Produktion, indem sie das Enzym direkt stimulieren. In einer RCT mit 443 PAH-Patienten (davon 44 % unter begleitender Therapie mit ERA und 6 % unter PCA), die mit dem sGC-Stimulator Riociguat in Dosierungen von bis zu 2,5 mg dreimal täglich behandelt wurden, zeigten sich positive Ergebnisse in Bezug auf körperliche Leistungsfähigkeit, Hämodynamik, WHO-Funktionsklasse (WHO-FC) und Zeit bis zur klinischen Verschlechterung [12].

Prostacyclin-Analoga und Prostacyclin-Rezeptoragonisten

Bei Patienten mit PAH ist der Prostacyclin-Metabolismus gestört. Es wird eine geringere Expression von Prostacyclin-Synthase in pulmonalen Arterien beobachtet, zudem ist die Ausscheidung von Prostacyclin-Metaboliten im Urin vermindert [13]. PCA und PRA bewirken eine effektive Vasodilatation, hemmen die Thrombozytenaggregation und weisen zudem zytoprotektive sowie antiproliferative

Eigenschaften auf. Die typischen Nebenwirkungen dieser Wirkstoffe sind auf eine systemische Vasodilatation zurückzuführen. Dazu gehören v. a. Kopfschmerzen, Flush, Kieferschmerzen und Diarrhö [2].

Epoprostenol

Epoprostenol weist eine kurze Halbwertszeit von drei bis fünf Minuten auf und erfordert eine kontinuierliche i. v. Verabreichung mittels einer Infusionspumpe und die Anlage eines permanenten Tunnelkatheters. Die Wirksamkeit wurde in mehreren Studien nachgewiesen. Schwere unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit dem Verabreichungssystem umfassen Pumpenfehlfunktionen, lokale Infektionen an der Injektionsstelle, Katheterobstruktionen und Sepsis [2].

Iloprost

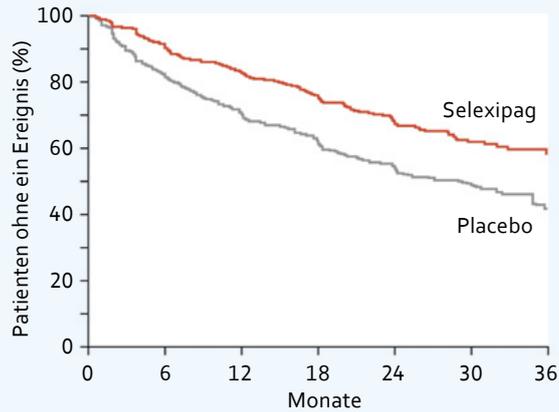
Das PCA Iloprost ist für die inhalative Verabreichung zugelassen. Die inhalative Anwendung von Iloprost wurde in einer RCT untersucht, in der sechs bis neun Inhalationen von Iloprost gegen Placebo bei unbehandelten Patienten mit PAH oder CTEPH (Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie) verglichen wurden. Die Studie zeigte eine Steigerung der körperlichen Belastbarkeit, eine Symptomlinderung, eine Reduktion des PVR sowie eine geringere Anzahl von unerwünschten klinischen Ereignissen der Iloprost-Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe [14].

Treprostinil

Treprostinil steht für die s. c., i. v., inhalative und orale Verabreichung zur Verfügung. Treprostinil s. c. verbessert die körperliche Belastbarkeit, Hämodynamik und Symptomlast bei Patienten mit PAH [15]. Aufgrund seiner chemischen Stabilität kann Treprostinil auch i. v. über implantierbare Pumpen verabreicht werden, was die Anwendung erleichtert und wahrscheinlich das Auftreten von Infektionen an der Infusionsstelle verringert. Für die inhalative und orale Anwendung wurde ebenfalls eine Wirksamkeit demonstriert. Eine Zulassung steht in Europa allerdings noch aus [2].

Selexipag

Selexipag ist ein oral verfügbarer, selektiver PRA, dessen chemische Struktur und Pharmakologie signifikant von Prostacyclin abweicht. Die GRIPHON-Studie („Prostacyclin Receptor Agonist In Pulmonary Arterial Hypertension Study“), die die klinische Wirksamkeit von Selexipag untersucht, ist mit n = 1156 eingeschlossenen Patienten die derzeit umfangreichste klinische Studie zur PAH. Die mittlere Behandlungsdauer betrug 63,7 Wochen für die Placebogruppe und 70,7 Wochen für die Selexipag-Gruppe [16]. Die Ergebnisse der GRIPHON-Studie zeigen, dass die Anwendung von Selexipag mit einer 40%igen Reduktion des Risikos für den primären Endpunkt verbunden ist. Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus Tod oder Eintreten einer Komplikation im Zusammenhang mit der PAH. Die Komplikationen im Zusammenhang mit PAH umfassten, jeweils gemäß ärztlicher Beurteilung, eine Krankheitsprogression oder eine Komplikation der PAH, die zu einem Krankenhausaufenthalt führte, die Notwendigkeit einer parenteralen Prostanoid-Therapie oder den Bedarf nach einer Langzeitsauerstofftherapie oder die Erfordernis einer Lungentransplantation oder die Indikation für eine Ballonatriumseptostomie (■ **Abb. 5**) [16].

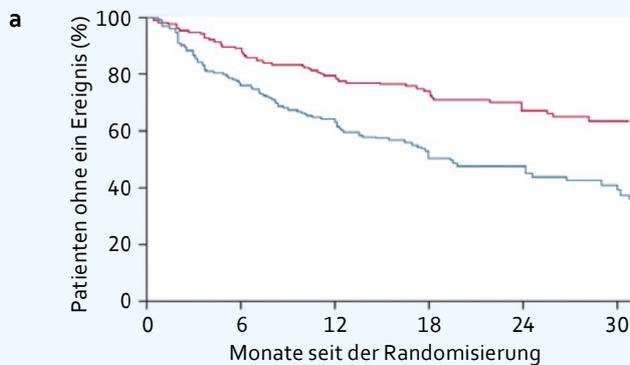


Anzahl der Gefährdeten

Selexipag	574	455	361	246	171	101	40
Placebo	582	433	347	220	149	88	28

Abbildung 5

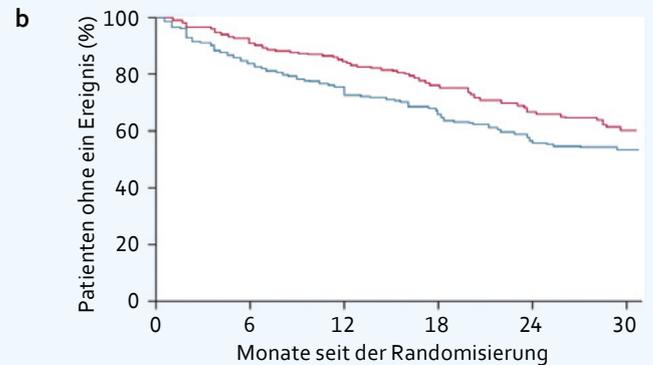
Kaplan-Meier-Überlebenskurven für Selexipag versus Placebo bei Patienten mit PAH in der GRIPHON-Studie; der Endpunkt war Tod (jeglicher Ursache) oder eine Krankheitsprogression der PAH; adaptiert nach [16]



Anzahl der Gefährdeten

Selexipag	207	161	133	95	68	32
Placebo	197	138	108	63	39	23

— Selexipag Zeit seit der Diagnose ≤6 Monate
 — Placebo Zeit seit der Diagnose ≤6 Monate



Anzahl der Gefährdeten

Selexipag	367	294	228	151	103	69
Placebo	385	295	239	157	110	65

— Selexipag Zeit seit der Diagnose >6 Monate
 — Placebo Zeit seit der Diagnose >6 Monate

In einer Post-hoc-Analyse wurde der Effekt des Startzeitpunktes der Selexipag-Therapie untersucht. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass der Nutzen größer ist, wenn die Behandlung innerhalb der ersten sechs Monate nach Diagnosestellung aufgenommen wird. Eine frühzeitige Therapieeskalation führt also zu einem günstigeren Langzeitverlauf (■ **Abb. 6**) [17].

Eine frühe Eskalation der Therapie führt vor allem bei PAH-Patienten im frühen Krankheitsstadium zu einer deutlichen Reduktion der Morbidität und Mortalität (■ **Abb. 7**) [17].

Die Dosierung von Selexipag beginnt mit 200 µg zweimal täglich und kann in Schritten von jeweils 200 µg bis zu einer maximal tolerierten Dosis ≤1600 µg zweimal täglich gesteigert werden. Jeder Dosierungsschritt sollte nach ca. einer Woche erfolgen, kann jedoch auch mehr Zeit in Anspruch nehmen. Das Ziel ist es, die höchste individuell verträgliche Dosis (200 µg bis 1600 µg zweimal täglich) zu erreichen [18]. Die häufigsten Nebenwirkungen von Selexipag umfassen Kopfschmerzen, Diarrhö, Übelkeit und Kieferschmerzen [19]. In der realen Anwendungspraxis zeigten sich Nebenwirkungen verstärkt während der Titrationsphase. Sie sind meist selbstlimitierend und nehmen in der Erhaltungsphase ab. Bei Bedarf können die Nebenwirkungen zeitweise symptomatisch behandelt werden. Es empfiehlt sich, die höchste tolerierbare Dosis, die während der Dosistitration erreicht wurde,

Abbildung 6

Kaplan-Meier-Überlebenskurven zeigen den Zeitverlauf von der Ausgangssituation bis zum ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis bei pulmonal arterieller Hypertonie (PAH), unterteilt nach der Zeit seit der Diagnose. Die betrachtete Zeitspanne erstreckt sich von der Baseline bis zum Zeitpunkt des ersten Morbiditäts- oder Mortalitätsereignisses und endet sieben Tage nach Beendigung der doppelblinden Behandlung. Die Patienten sind dabei in zwei Gruppen eingeteilt: (a) mit einer Zeit seit der Diagnose von ≤6 Monaten und (b) mit einer Zeit seit der Diagnose von >6 Monaten; modifiziert nach [17]

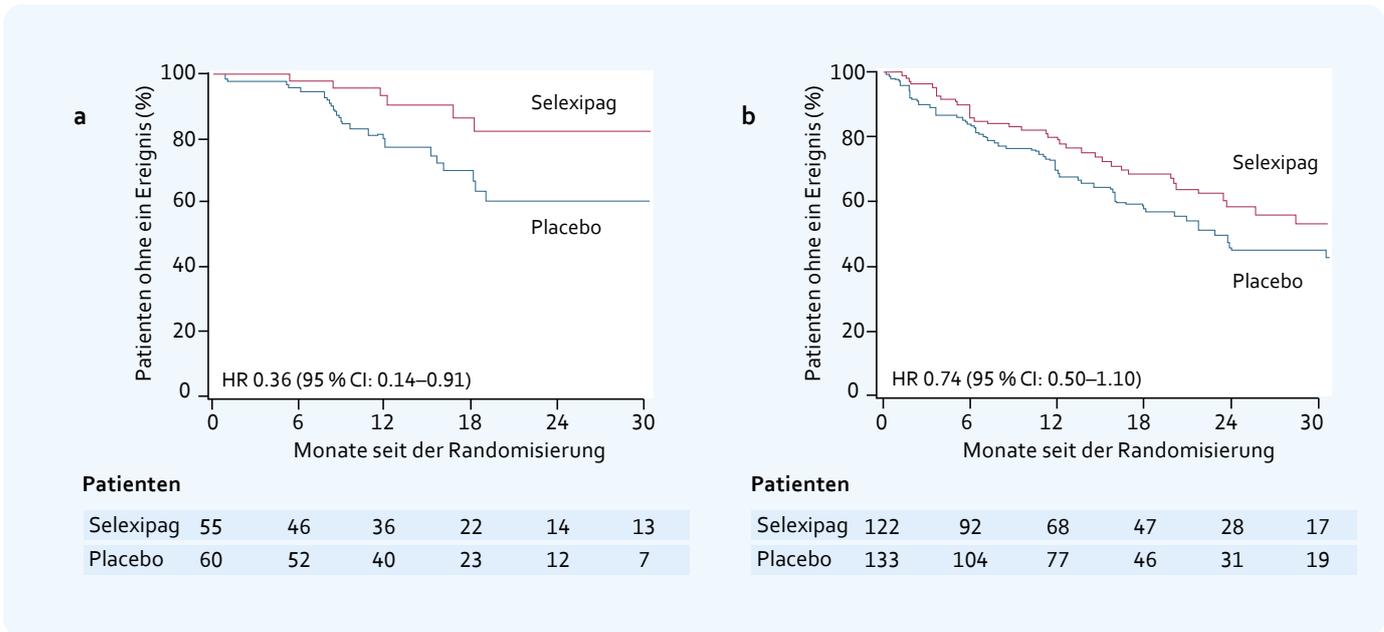


Abbildung 7

Eine frühzeitige Eskalation der Therapie nach der Diagnose führt zu einer deutlicheren Verbesserung im Langzeitverlauf; modifiziert nach [17]

beizubehalten. Sollte die Verträglichkeit der Therapie im Verlauf bei einer festgelegten Dosis abnehmen, könnte eine symptomatische Behandlung und/oder eine Reduzierung auf die nächstniedrigere Dosis erwogen werden [19, 20]. Die maximale Dosis kann von Patient zu Patient unterschiedlich sein. Der Behandlungseffekt von Selexipag war in allen Gruppen der individualisierten Erhaltungsdosis konsistent, sodass auch bei vergleichsweise geringer Erhaltungsdosis, die der höchsten verträglichen Dosierung entspricht, ein Vorteil nachweisbar war [16]. In der „GRIPHON Open Label Extension“- (OLE-) Studie zeigte Selexipag eine günstige Langzeitverträglichkeit. Die Inzidenzrate unerwünschter Ereignisse, die zu einem Abbruch der Therapie führten, betrug ein Ereignis pro Jahr pro zehn Patienten [21]. Ein frühzeitiges und proaktives Management von Nebenwirkungen ab Therapiebeginn ist entscheidend für die Adhärenz (■ **Abb. 8**) [16, 19, 22].

Es kommt darauf an, die Patienten vor Therapiebeginn gründlich über das mögliche Auftreten von und Vorgehen bei Nebenwirkungen aufzuklären [22]. Trotz relevanter Nebenwirkungen können Medikamente, die auf den Prostacyclin-Signalweg abzielen, bei PAH nicht nur eine Verbesserung des Überlebens, sondern auch eine Steigerung der Lebensqualität bewirken [23].

THERAPIE VON PATIENTEN MIT KOMORBIDITÄTEN

Eine wesentliche Neuerung in den aktualisierten ESC/ERS-Leitlinien von 2022 besteht darin, dass PAH-Patienten mit Begleiterkrankungen verstärkt berücksichtigt werden [2]. Diese Patientengruppe, die in der Praxis eigentlich die Mehrheit der PAH-Patienten ausmacht, wurde in klinischen Studien lange Zeit systematisch ausgeschlossen. Infolgedessen existiert nur eine begrenzte Evidenz bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit spezifischer PAH-Therapien für diese Patienten [2]. Obwohl Hinweise darauf hinweisen, dass Patienten mit kardialen Komorbiditäten von einer Kombinationstherapie profitieren können, wurden dennoch eine reduzierte Wirksamkeit sowie eine eingeschränkte Verträglichkeit beobachtet [2]. Die aktualisierten Leitlinien zur pulmonalen Hypertonie (PH) empfehlen daher für Patienten mit PAH und Komorbiditäten:

- Eine vorsichtige Einführung der Therapie durch eine anfängliche Monotherapie mit PDE5i oder ERA, unabhängig von ihrem individuellen Risikostatus.
- Regelmäßige Verlaufskontrollen zur Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit sollten durchgeführt werden.
- Die Entscheidungen bezüglich einer Eskalation der Therapie oder einer Kombinationstherapie sollten individuell getroffen werden.

Empfehlungen für Patienten	Klinischer Aspekt/Nebenwirkung	Empfehlungen für Ärzte
Einnahme zu den Mahlzeiten kann die Verträglichkeit verbessern	Administration	-
Heizkissen, Massage, Akupunktur, Akupressur, Entspannungstechniken	Kopfschmerzen	Planen einer prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen
Tabletten zu den Mahlzeiten einnehmen; kleine, häufige Mahlzeiten; Lebensmittel auf Ingwerbasis verzehren	Übelkeit und Erbrechen	Verschreibung von Antiemetika zur Vermeidung oder Kontrolle von Übelkeit
Motilität verringern durch Ernährungsumstellung: z. B. mehr Ballaststoffe, glutenfrei, fettarm	Diarrhö	Antidiarrhoika sind nur gelegentlich notwendig
Kieferschmerzen: Langsam essen und trinken; Kaugummi vor dem Essen; Salzcracker/Bonbons lutschen	Schmerz oder Myalgie	Kieferschmerzen: Normalerweise keine Maßnahmen notwendig. Patienten beruhigen > Verbesserung nach Gewöhnung Refraktäre Schmerzen: Überweisung zum Schmerzspezialist

Abbildung 8

Therapiemanagement von Selexipag-Nebenwirkungen in der Titrationsphase; zusammengefasst nach [16, 19, 22]

Eine nach der Veröffentlichung der Leitlinien im COMPERA-Register durchgeführte Studie zeigte, dass Patienten mit PAH und Komorbiditäten von einer gezielten PAH-Therapie profitieren, jedoch aufgrund ungünstiger Ausgangswerte die Schwellenwerte für ein niedriges Risiko nicht erreichen [24]. Trotzdem stellt ein intermediär niedriges Risiko ein realistisches und prognostisch bedeutendes Therapieziel für diese Patienten dar. Um eine optimale Therapieentscheidung hinsichtlich Monotherapie versus Kombinationstherapie zu treffen, sind zusätzliche Kriterien erforderlich, die jedoch bisher noch nicht umfassend Eingang in die Leitlinien gefunden haben [2].

Es wurde festgestellt, dass Selexipag das Risiko eines Morbiditäts-/Mortalitätsereignisses im Vergleich zu Placebo unabhängig vom Vorliegen von Begleiterkrankungen reduziert. Etwa die Hälfte der Patienten in der GRIPHON-Studie (n = 584, 50,5 %) wiesen Begleiterkrankungen auf. Die Patienten wurden u. a. in die folgenden Untergruppen eingeteilt: Untergruppe A (<3 Begleiterkrankungen und

Erfüllung der hämodynamischen Kriterien; n = 962) und Untergruppe B (≥3 Begleiterkrankungen und/oder nicht erfüllte hämodynamische Kriterien; n = 144) [25]. Selexipag verringerte im Vergleich zu Placebo das Risiko für ein Morbiditäts- oder Mortalitätsereignis sowohl in Untergruppe A (Hazard Ratio, HR = 0,66) als auch in Untergruppe B (HR = 0,50) mit einem konsistenten Behandlungseffekt in den beiden Gruppen (■ Abb. 9) [25].

Selexipag vs Placebo (HR [95% CI])

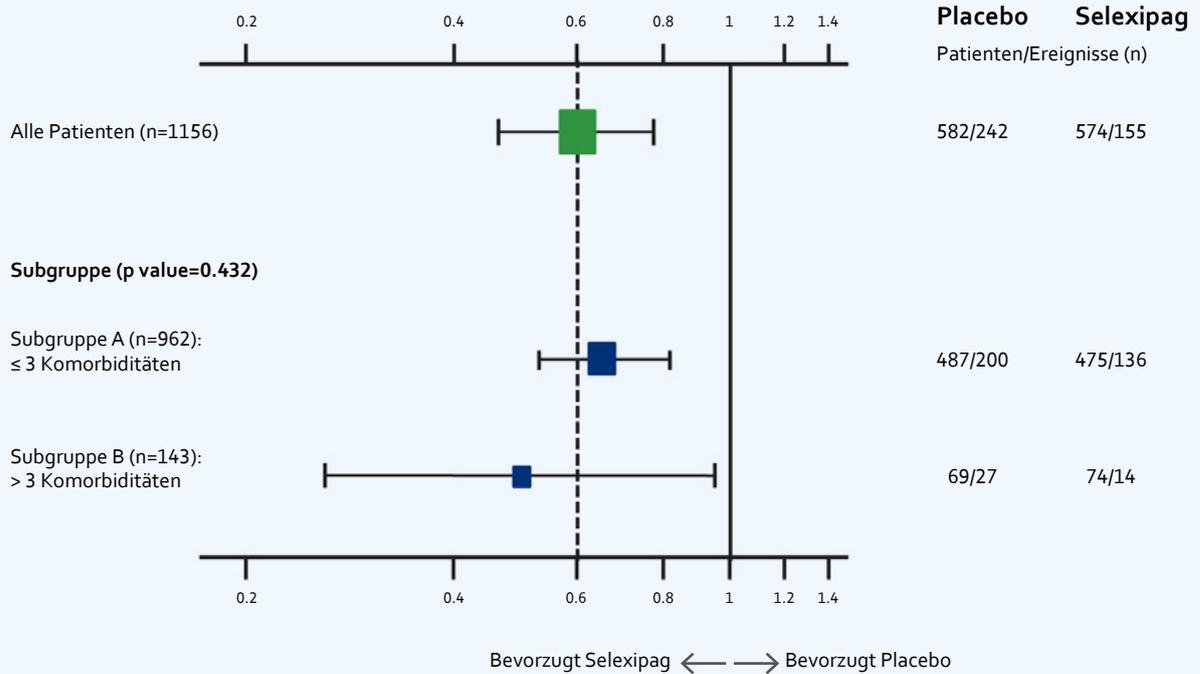


Abbildung 9

Konsistente Risikoreduktion durch Selexipag bei PAH-Patienten mit und ohne signifikante Komorbiditäten; modifiziert nach [25]

Bei Patienten mit >3 Komorbiditäten sollte entsprechend dem Therapiealgorithmus für Patienten ohne Komorbiditäten und mit hohem Risiko bereits initial eine Triple-Therapie, einschließlich parenteraler Behandlung, in Erwägung gezogen werden [2]. Beobachtungen aus der realen klinischen Versorgung legen nahe, dass die frühe Triple-Therapie gut verträglich ist. Sie verlangsamt die Erkrankungsprogression und verbessert die Lebensqualität [26–28].

FAZIT

- Die überarbeiteten Leitlinien zur pulmonalen Hypertonie (PH) von 2022, herausgegeben von der European Society of Cardiology (ESC) und der European Respiratory Society (ERS), enthalten zahlreiche neue Therapieempfehlungen.
- Innerhalb der PH stellt die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) eine bedeutende Unterform dar, die mit einer hohen Mortalität einhergeht.
- Eine ausführliche Differenzialdiagnostik mit Risikostratifizierung ist entscheidend, um eine individuell optimale Therapie zu ermöglichen.
- Bei Patienten ohne Komorbiditäten und einem anfänglich niedrigen bis intermediären Risiko empfiehlt sich als initiale Behandlung eine duale orale Therapie, bestehend aus Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA) plus Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5i).
- Bei Patienten mit Komorbiditäten wird initial eine Monotherapie mit ERA oder PDE5i empfohlen.
- Für Patienten ohne Komorbiditäten, jedoch mit anfänglich hohem Risiko, wird eine initiale Triple-Therapie empfohlen, bestehend aus ERA plus PDE5i plus Prostacyclin-Analoga (PCA).
- Eine frühe Eskalationstherapie mit dem Prostacyclin-Rezeptoragonist (PRA) Selexipag auf die individuell maximal verträgliche Dosis kann mit einem Vorteil hinsichtlich des Überlebens und der Lebensqualität einhergehen.

LITERATUR

1. Hoeper 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 Heart J* 2022;43:3618–3731
3. Sitbon O et al. Long-Term Response to Calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2005;111:3105–3111
4. Hoeper MM et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J* 2022;60:2102311
5. Grünig E et al. Allgemeine und supportive Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016. *DMW – Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2016;141:526–32
6. Rich S et al. The Effect of High Doses of Calcium-Channel Blockers on Survival in Primary Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76–81
7. Galiè N et al. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J* 2015;45:1314–1322
8. Galiè N et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148–2157
9. Sastry BKS et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149–1153
10. Simonneau G. Addition of Sildenafil to Long-Term Intravenous Epoprostenol Therapy in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *Ann Intern Med* 2008;149:521
11. Galiè N et al. Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2009;119:2894–2903
12. Ghofrani H-A et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330–340
13. Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Med* 2003;2:123–137
14. Olschewski H et al. Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–329
15. Simonneau G 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;165:800–804
16. Sitbon O et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015;373:2522–2533
17. Gaine S et al. Relationship Between Time From Diagnosis and Morbidity/Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2021;160:277–286
18. Janssen-Cilag GmbH. Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe; <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/EducationMaterial/Anlagen/sz/selexipag-uptravi-aerzte2.html> (abgerufen im Februar 2024)
19. Fachinformation Uptravi®; Stand: Dezember 2023
20. de Raaf MA et al. Endothelin-1 receptor antagonists in fetal development and pulmonary arterial hypertension. *Reprod Toxicol* 2015;56:45–51
21. Chang S-A et al. Real-world practice patterns and characteristics of adverse events with selexipag in Korean patients with pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Drug Saf* 2022;21:1423–1432
22. Galiè N et al. Long-Term Survival, Safety and Tolerability with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Results from GRIPHON and its Open-Label Extension. *Adv Ther* 2022;39:796–810
23. Kingman M et al. Management of prostacyclin side effects in adult patients with pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2017;7:598–608
24. 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

25. O'Connell C et al. Comparative Safety and Tolerability of Prostacyclins in Pulmonary Hypertension. *Drug Saf* 2016;39:287–294
26. 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
27. Barnikel M et al. Real-life data on Selexipag for the treatment of pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2019;9:2045894019832199
28. Farber HW et al. Risk Assessment at Baseline and One Year in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). *Am J Respir Crit Care Med* 2019:A2503–A2503
29. Berlier C et al. Real-Life Experience with Selexipag as an Add-On Therapy to Oral Combination Therapy in Patients with Pulmonary Arterial or Distal Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Retrospective Analysis. *Lung* 2019;197:353–360

Referenten

Prof. Dr. med. Katrin Milger-Kneidinger
LMU Klinikum - Medizinische Klinik und Poliklinik V
Campus Großhadern
Marchioninstr.15
81375 München

Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Held
Klinikum Würzburg Mitte gGmbH
Salvatorstr. 7
97074 Würzburg

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: © Rasi Bhadramani – iStock

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



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 bezüglich der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) ist korrekt?

- PAH betrifft etwa 10 % der Weltbevölkerung.
- Die Symptome der PH treten hauptsächlich im Ruhezustand auf.
- Die definitive Diagnose der PH basiert auf der Echokardiografie.
- Die Therapie der PAH hat sich in den letzten Jahren kaum weiterentwickelt.
- Gemäß den ESC/ERS-Leitlinien von 2022 stehen nunmehr elf Wirkstoffe zur Verfügung.

? Welche Aussage bezüglich der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) ist richtig?

- Patienten mit PAH benötigen meist keine spezifischen Empfehlungen für ihre alltäglichen Aktivitäten.
- Die Diagnose der PAH führt in der Regel zu vermehrter sozialer Interaktion.
- Der Anschluss an Selbsthilfeorganisationen hat keinen Einfluss auf den Umgang mit der Erkrankung.
- Die PAH ist in aller Regel keine lebensbedrohliche Krankheit.
- Der Anschluss an Selbsthilfeorganisationen kann sich positiv auswirken.

? Welche der folgenden Maßnahmen wird NICHT generell für alle Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) empfohlen?

- Influenza- und Pneumokokken-Immunisierung nach STIKO
- Überwachtes körperliches Training
- Korrektur eines Eisenmangels
- Antikoagulation bei allen Formen der PAH
- Aufklärung über Kontrazeption von Patientinnen im gebärfähigen Alter

? Welche Aussage bezüglich des Vasoreaktivitätstests bei pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) trifft NICHT zu?

- Der Zweck des Vasoreaktivitätstests bei PAH ist die Identifikation von Patienten, die potenziell auf eine Behandlung mit hochdosierten Calciumkanalblockern (CCB) ansprechen.
- Der Vasoreaktivitätstest wird nur bei Patienten mit IPAH, HPAH oder DPAH empfohlen.
- Inhalatives NO oder inhaliertes Iloprost sind die bevorzugten Testsubstanzen für den Vasoreaktivitätstest.
- Intravenöses Epoprostenol ist die bevorzugte Substanz für den Vasoreaktivitätstest aufgrund seiner schnellen Wirkung.
- Eine positive akute Reaktion auf den Vasoreaktivitätstest wird definiert als eine Reduktion des mittleren pulmonal arteriellen Druckes (mPAP) um ≥ 10 mmHg auf einen absoluten Wert von ≤ 40 mmHg bei gleichzeitig erhöhtem oder unverändertem Herzzeitvolumen.

? Welche Aussage bezüglich der Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) trifft NICHT zu?

- Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5i) beeinflussen den Stickstoffmonoxid-(NO-)Signalweg.
- Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA) beeinflussen den Prostacyclin-Signalweg.
- Prostacyclin-Analoga (PCA) und Prostacyclin-Rezeptoragonisten (PRA) beeinflussen den Prostacyclin-Signalweg.
- Bei akuten Vasorespondern kann eine Behandlung mit hochdosierten Calciumkanalblockern (CCB) erfolgreich sein.
- Lösliche Guanylatcyclase-(sGC-)Stimulatoren beeinflussen den Stickstoffmonoxid-(NO-)Signalweg.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Aussage bezüglich der Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) trifft NICHT zu?

- Nach der initialen Follow-up-Untersuchung empfiehlt die ESC/ERS-Leitlinie eine Eskalation der Therapie unter Einbeziehung des Prostacyclin-Signalweges bei Patienten mit intermediär niedrigem bis hohem Risiko.
- Die Hinzunahme von Selexipag wird bei Patienten mit intermediär niedrigem Risiko empfohlen.
- Für Patienten mit hohem Risiko wird eine Herztransplantation empfohlen.
- Die Zugabe von intravenös (i. v.) oder subkutan (s. c.) verabreichten Prostacyclin-Analoga (PCA) wird bei Patienten mit intermediär hohem oder hohem Risiko empfohlen.
- Bei Patienten mit intermediär niedrigem Risiko kann ein Wechsel von PDE5i zu Riociguat sinnvoll sein.

? Welche Aussage zur Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) ist richtig?

- Patienten mit PAH, die auf einen Vasoreaktivitätstest ansprechen und mit Calciumkanalblockern (CCB) behandelt werden, sollten nach drei bis sechs Monaten Therapie eine vollständige Neubewertung einschließlich Rechtsherzkatheterisierung erhalten.
- Endothelin-Rezeptorantagonisten (ERA) haben nachweislich keine teratogenen Effekte und können während der Schwangerschaft bedenkenlos verwendet werden.
- Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5i) und Guanylatcyclase-Stimulatoren dürfen ohne Bedenken mit Nitraten kombiniert werden.
- Riociguat gehört zur Klasse der Prostacyclin-Analoga (PCA).
- Die Langzeit-Response auf die CCB-Therapie ist zufriedenstellend, wenn Patienten eine WHO-Funktionsklasse III erreichen und eine moderate hämodynamische Verbesserung aufweisen.

? Welche Aussage zur Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) ist richtig?

- Prostacyclin-Analoga (PCA) und Prostacyclin-Rezeptoragonisten (PRA) bewirken eine geringere Expression von Prostacyclin-Synthase in den Pulmonalarterien.

- Epoprostenol weist eine Halbwertszeit von drei bis fünf Stunden auf und kann intermittierend verabreicht werden.
- Die häufigsten unerwünschten Ereignisse bei Prostacyclin-Analoga und -Rezeptoragonisten sind Kopfschmerzen, Flush, Kieferschmerzen und Diarrhö.
- Inhalatives Iloprost zeigt bei PAH keine signifikante Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit im Vergleich zu Placebo.
- Treprostinil steht ausschließlich für die orale Verabreichung zur Verfügung.

? Welche Aussage zur Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) mit Selexipag ist richtig?

- Selexipag ist strukturell identisch mit Prostacyclin.
- Eine Behandlung mit Selexipag innerhalb der ersten sechs Monate nach Diagnosestellung zeigt eine überlegene Verbesserung des komplikationsfreien Überlebens im Vergleich zu einem späteren Therapiebeginn.
- Eine frühzeitige Eskalation der Therapie mit Selexipag führt vor allem bei PAH-Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zu einer deutlichen Reduktion der Morbidität und Mortalität.
- Die initiale Dosierung von Selexipag beträgt 100 µg zweimal täglich und kann in Schritten von jeweils 100 µg bis zu einer maximal tolerierten Dosis von ≤600 µg zweimal täglich gesteigert werden.
- Selexipag wird intravenös verabreicht.

? Welche Aussage bezüglich der Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH) mit Selexipag trifft NICHT zu?

- Es sollte die jeweils individuell höchste verträgliche Dosis ermittelt werden.
- Kopfschmerzen, Diarrhö, Übelkeit und Kieferschmerzen zählen zu den häufigsten Nebenwirkungen von Selexipag.
- Das Auftreten von Nebenwirkungen gilt als Nachweis, dass die Therapie unwirksam ist.
- Nebenwirkungen von Selexipag zeigen sich verstärkt während der Titrationsphase und nehmen typischerweise in der Erhaltungsphase ab.
- Das Nachlassen von Nebenwirkungen kann den nächsten Schritt in der Titration indizieren und somit die Ermittlung der optimalen Dosierung unterstützen.