

Gezielte medikamentöse Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie bei Patient*innen ohne Komorbiditäten

Targeted therapy for pulmonary arterial hypertension in patients without comorbidities

Autorinnen/Autoren

Hans Klose¹, Lars Harbaum², Manuel J. Richter³, Mona Lichtblau⁴, Alberto M. Marra⁵, Hans-Joachim Kabitz⁶, Satenik Harutyunova⁷, Katrin Milger-Kneidinger⁸, Tobias J. Lange^{9,10}

Institute

- 1 Abteilung für Pneumologie, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland
- 2 Abteilung für Pneumologie, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, zzt. Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland
- 3 Medizinische Klinik II, Justus-Liebig-Universität Gießen, Universitäten Gießen und Marburg Lung Center (UGMLC), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Deutschland
- 4 Klinik für Pneumologie, Zentrum für Pulmonale Hypertonie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz
- 5 Department of Translational Medical Sciences, "Federico II" University of Naples, Napoli, Italy
- 6 Klinik für Pneumologie und Schlafmedizin, Kantonsspital Aarau (KSA), Aarau, Schweiz
- 7 Zentrum für pulmonale Hypertonie, Thoraxklinik an der Universitätsklinik Heidelberg, Heidelberg, Deutschland
- 8 Medizinische Klinik und Poliklinik V, Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) Klinikum, LMU München, Comprehensive Pneumology Center, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), München, Deutschland
- 9 Abteilung für Innere Medizin II, Pneumologie und Beatmungsmedizin, Kreisklinik Bad Reichenhall, Bad Reichenhall, Deutschland
- 10 Fakultät für Medizin, Lehrstuhl für Innere Medizin II, Universität Regensburg, Regensburg, Deutschland

Schlüsselwörter

pulmonalarteriellen Hypertonie, Kalziumkanalblocker, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten, Phosphodiesterase-5-Inhibitoren, Guanylatzyklase-Stimulatoren, Prostazyklin-Analoga, Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten, Therapiestrategie

Keywords

pulmonary arterial hypertension, calcium channel blockers, endothelin receptor antagonists, Phosphodiesterase 5

inhibitors, soluble guanylate cyclase stimulators, prostazyklin analogues, prostazyklin, treatment strategies

Bibliografie

Pneumologie 2023; 77: 890–900

DOI 10.1055/a-2145-4711

ISSN 0934-8387

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Priv.-Dozent Dr. Hans Klose, Abteilung für Pneumologie, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Zentrum für Onkologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Deutschland
klose@uke.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die neuen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und European Respiratory Society (ERS) von 2022 zur pulmonalen Hypertonie fassen die aktuelle Evidenz zusammen und legen Therapiestrategien dar. Um der veränderten klinischen Präsentation der Patient*innen, bei denen eine pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) in Europa diagnostiziert und behandelt wird, Rechnung zu tragen, werden Behandlungsempfehlungen für Patient*innen mit und ohne kardiopulmonale Komorbiditäten unterschieden. Dieser Artikel stellt die gezielte Therapie der PAH bei Patient*innen ohne kardiopulmonale Komorbiditäten vor und konzentriert sich auf Patient*innen mit idiopathischer, hereditärer, medikamenten-/toxinassoziierter oder mit Bindegeweberkrankungen-assoziierter PAH. Bei diesen Patient*innen orientiert sich die Therapieeinleitung und Anpassung im Krankheitsverlauf an einer multiparametrischen Bewertung des Mortalitätsrisikos. Für Patient*innen mit niedrigem oder intermediärem Risiko wird eine initiale, orale Kombinationstherapie (Phosphodiesterase-5-Inhibitor und Endothelin-Rezeptor-Antagonist) empfohlen. Bei Patient*innen mit hohem Risiko sollte eine Dreifach-Kombinationstherapie mit einem i. v./s. c. Prostazyklin-Analoga in Betracht gezogen werden. Wenn unter der Therapie ein niedriger Risiko-

status nicht erreicht wird, sollte eine sequentielle Therapieerweiterung mit einem Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten oder einem Prostazyklin-Analogen in Betracht gezogen werden. Alternativ kann eine Umstellung des Phosphodiesterase-5-Inhibitors auf einen Guanylatzyklase-Stimulator erwogen werden.

ABSTRACT

The 2022 guidelines on pulmonary hypertension from the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) provide therapeutic strategies that account for the variability in the clinical presentation of newly diagnosed patients. We summarize treatment recommendations for pulmonary arterial hypertension (PAH) in patients without significant comorbidities, particularly

for idiopathic, hereditary, drug/toxin-induced, or connective tissue disease-associated PAH. In this group of patients, multidimensional assessments for short-term mortality risk guide initial treatment decisions and treatment decisions during follow-up. Upfront dual combination therapy (phosphodiesterase type-5 inhibitor and endothelin receptor antagonist) is recommended for low- and intermediate-risk patients, and triple therapy including a parenteral prostacyclin should be considered in high- or intermediate-high-risk patients. If a low or intermediate-low-risk profile cannot be achieved during therapy, sequential add-on therapy escalation with parenteral prostacyclin or a prostacyclin receptor agonist should be considered, and switching from a phosphodiesterase type-5 inhibitor to a guanylate cyclase stimulator may also be considered.

Einführung

Die Anzahl der für die Behandlung von Patient*innen mit pulmonaler Hypertonie (PAH) zugelassenen, medikamentösen Therapien ist in den letzten 20 Jahren stetig gestiegen und ermöglicht heute vielen Patient*innen eine deutliche Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, Lebensqualität und des Langzeitüberlebens. Zeitgleich hat sich die klinische Präsentation der neu diagnostizierten Patient*innen mit idiopathischer PAH (IPAH) verändert. Die überwiegende Zahl der Patient*innen weist heute zum Zeitpunkt der Diagnosestellung pulmonale oder kardiovaskuläre Komorbiditäten auf und das Durchschnittsalter liegt in europäischen Registern teils bei über 70 Jahren [1]. Hingegen weisen nur ca. 12% der IPAH-Patient*innen bei Diagnosestellung keine pulmonalen oder kardiovaskulären Komorbiditäten auf [1]. Konsequenterweise unterscheiden die Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung zwischen Patient*innen mit und ohne kardiopulmonale Komorbiditäten. Dieser Beitrag beschreibt die medikamentöse Behandlung von PAH-Patient*innen ohne kardiopulmonale Komorbidität und konzentriert sich auf Patient*innen mit idiopathischer, hereditärer, medikamenten-/toxinassoziierter oder mit Bindegewebs-erkrankungen-assoziiierter PAH.

Nach der überarbeiteten hämodynamischen Definition in den aktuellen europäischen Leitlinien kann eine PAH bei Patient*innen mit einem mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) >20 mmHg, einem pulmonalarteriellen Wedgedruck ≤ 15 mmHg und einem pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) >2 WU diagnostiziert werden [2]. Die Wirksamkeit von Medikamenten konnte bisher jedoch nur bei Patient*innen mit einem mPAP ≥ 25 mmHg und einem PVR >3 WU gezeigt werden [2]. Es sind derzeit keine Daten zur Bestätigung der Wirksamkeit bei Patient*innen mit einem mPAP >20 und <25 mmHg und einem PVR >2 und <3 WU verfügbar. Für diese Patient*innengruppe ist die Wirksamkeit von für PAH zugelassenen Medikamenten somit noch nicht erwiesen. Dasselbe trifft auch bei Patient*innen mit belastungsinduzierter pulmonaler Hypertonie (PH) zu, welche per Definition nicht die diagnostischen Kriterien einer PAH in Ruhe erfüllen.

Die gezielte Therapie erfolgt anhand einer Risikostratifikation nach klinischen Parametern zum Zeitpunkt der Erstdiagnose mit 3 Risikogruppen (► **Abb. 1**) und wird im klinischen Verlauf anhand von 4 Risikogruppen (► **Abb. 2**) angepasst.

Die Komplexität der Diagnosestellung unterstreicht die Wichtigkeit einer Vorstellung in einem PH-Zentrum, um Behandlungsstrategien an die Diagnose und deren Schweregrad anzupassen und in ausgewählten Fällen auch individuelle Therapieentscheidungen zu treffen.

Kommentar: Studien, die die Auswirkung der PH-spezifischen Medikation bei Patient*innen mit einem mPAP >20 und <25 mmHg und einem PVR >2 und <3 WU untersuchen, sind ein Bestandteil aktueller sowie zukünftiger Forschung. Die Wirksamkeit der PAH-Therapie auf die pulmonale Hämodynamik, Belastbarkeit sowie Lebensqualität der Patient*innen bei „milder“ pulmonalvaskulärer Erkrankung sollte dabei im Vordergrund stehen.

Vasoreagibilitätstestung und Kalziumkanalblocker

Bei Patient*innen mit neu diagnostizierter idiopathischer, hereditärer, medikamenten-/toxinassoziierter PAH muss eine akute Vasoreagibilitätstestung im Rahmen des diagnostischen Rechtsherzkatheters erfolgen, da Patient*innen mit einem positiven Vasoreagibilitätstest von einer Behandlung mit einem hochdosierten Kalziumkanalblocker (CCB) profitieren könnten [3–5]. Eine positive akute Vasoreagibilität liegt vor, wenn nach Gabe von inhalativem Stickstoffmonoxid oder Iloprost der mPAP um ≥ 10 mmHg vom Ausgangswert auf ≤ 40 mmHg abfällt bei gleichbleibendem oder angestiegenem Herzzeitvolumen [2]. Weniger als 10% der zu testenden Patient*innen sind Vasoresponder. Wichtig ist, dass eine akute positive Vasoreagibilität keine Vorhersage über ein günstiges Langzeitansprechen auf CCBs bei Patient*innen mit anderen PAH-Formen erlaubt [3–5]. CCBs, die bei PAH überwiegend eingesetzt werden, sind Nifedipin, Diltiazem und Amlodipin. Lercanidipin stellt eine Alternative insbesondere bei Auftreten von Unterschenkelödemen unter

Zu erwartende 1-Jahres-Mortalität	Niedriges Risiko (<5%)	Intermediäres Risiko (5–20%)	Hohes Risiko (>20%)
Klinische Befunde und Variablen			
Zeichen für Rechtsherzversagen	Keine	Keine	Vorhanden
Progress von Symptomen und klinischen Manifestationen	Keine	Langsam	Schnell
Synkopen	Keine	Gelegentlich ^a	Wiederholt ^b
WHO-FC	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165–440 m	<165 m
CPET	PeakVO ₂ > 15 mL/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ Slope < 36	PeakVO ₂ 11–15 mL/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO ₂ Slope 36–44	PeakVO ₂ <11 mL/min/kg (<35% pred.) VE/VCO ₂ Slope >44
BNP NT-proBNP	BNP <50 ng/L NT-proBNP < 300 ng/L	BNP 50–800 ng/L NT-proBNP 300–1100 ng/L	BNP >800 ng/L NT-proBNP >1100 ng/L
Echokardiografie	RA-Fläche <18 cm ² TAPSE/sPAP >0,32 mm/ mmHg kein Perikarderguss	RA-Fläche 18–26 cm ² TAPSE/sPAP 0,19–0,32 mm/ mmHg minimaler Perikarderguss	RA-Fläche >26 cm ² TAPSE/sPAP <0,19 mm/ mmHg moderater bis großer Perikarderguss
Kardio-MRT	RVEF >54 % SVI >40 mL/m ² RVESVI <42 mL/m ²	RVEF 37–54 % SVI 26–40 mL/m ² RVESVI 42–54 mL/m ²	RVEF <37 % SVI <26 mL/m ² RVESVI >54 mL/m ²
Hämodynamik	RAP <8 mmHg CI ≥2,5 L/min/m ² SVI >38 mL/m ² SvO ₂ >65 %	RAP 8–14 mmHg CI 2,0–2,4 L/min/m ² SVI 31–38 mL/m ² SvO ₂ >65 %	RAP >14 mmHg CI <2,0 L/min/m ² SVI <31 mL/m ² SvO ₂ <60 %

WHO-FC: Weltgesundheitsorganisation-Funktionsklasse; 6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; BNP: Brain natriuretic peptide; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide; RA: rechter Vorhof; RAP: rechtsatrialer Druck; CPET: Spiroergometrie; MRT: Kernspintomografie; sPAP: systolischer pulmonal arterieller Druck; SvO₂: gemischtvenöse Sättigung; RVESVI: rechtsventrikulärer endsystolischer Volumenindex; RVEF: rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; SVI: Schlagvolumenindex; TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion; VE/VCO₂: ventilatorische Äquivalente für Kohlendioxid; VO₂: Sauerstoffaufnahme.

^a Synkope bei schwerer körperlicher Belastung oder orthostatisch bei sonst stabilem Patienten.

^b Wiederholte Episode von Synkopen, sogar bei nur leichter körperlicher Belastung.

► **Abb. 1** Risikostratifikation 3-Strata-Modell für die Einschätzung bei Erstdiagnose. Reproduced with permission of the © European Society of Cardiology & European Respiratory Society 2023; European Respiratory Journal 61 (1) 2200879; DOI: 10.1183/13993003.00879-2022 Published 6 January 2023 [rerif]

Amlodipin dar. Die hohen Tagesdosen müssen schrittweise erreicht werden, und die häufigsten unerwünschten Ereignisse sind systemische Hypotonie und periphere Ödeme. Aufgrund dieser potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen ist der Nachweis einer positiven Vasoreagibilität zwingend erforderlich und eine hochdosierte CCB-Therapie ohne den Nachweis einer Vasoreagibilität kontraindiziert. Das Therapieansprechen sollte nach 3–6 Monaten der Behandlung mit CCBs bei positiver Vasoreagibilität sorgfältig evaluiert werden, einschließlich der Durchführung eines erneuten Rechtsherzkatheters. Bleibt ein zufriedenstellendes Ansprechen aus (nach Konsensvorschlag in der Leitlinie definiert als WHO-Funktionsklasse I–II, einem niedrigen B-Typ natriuretisches Peptid [BNP bzw. NT-proBNP] und

einem PVR <4 WU), sollte eine zusätzliche leitliniengerechte PAH-Therapie eingeleitet werden.

Zugelassene Medikamente zur gezielten, medikamentösen Behandlung der PAH

Für die gezielte Therapie der PAH sind in Deutschland aktuell Medikamente zugelassen, die in 3 Stoffwechselwege eingreifen: Endothelin-Stoffwechselweg, Stickstoffmonoxid-Guanosinmonophosphat-Stoffwechselweg und Prostazyklin-Stoffwechselweg. Im Folgenden werden die Wirkmechanismen und Merkmale der unterschiedlichen Wirkstoffklassen und Substanzen kurz zusammengefasst.

Prognosefaktoren	Niedriges Risiko	Intermediär-niedriges Risiko	Intermediär-hohes Risiko	Hohes Risiko
Punkte	1	2	3	4
WHO-FC	I oder II	–	III	IV
6MWD	>440 m	320–440 m	165–319 m	<165 m
BNP oder NT-proBNP [ng/L]	<50 ng/L <300 ng/L	50–199 ng/L 300–649 ng/L	200–800 ng/L 650–1100 ng/L	>800 ng/L >1100 ng/L

WHO-FC: Weltgesundheitsorganisation-Funktionsklasse; 6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; BNP: Brain natriuretic peptide; NT-proBNP: N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

Das Risiko wird berechnet, indem die Summe aller zutreffenden Variablen durch ihre Anzahl dividiert wird.

WHO-FC I und II entsprechen beide jeweils 1 Punkt und sind mit einem guten Langzeitüberleben assoziiert.

▶ **Abb. 2** Risikostratifikation 4-Strata-Modell für die Einschätzung im Verlauf. Reproduced with permission of the © European Society of Cardiology & European Respiratory Society 2023: European Respiratory Journal 61 (1) 2200879; DOI: 10.1183/13993003.00879-2022 Published 6 January 2023 [rerif]

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA)

Die Bindung von Endothelin-1 an die Endothelin-Rezeptoren A und B auf den glatten Gefäßmuskelzellen der Pulmonalarterien fördert die Vasokonstriktion und Proliferation [6], wobei Endothelin-B-Rezeptoren in der Lunge hauptsächlich auf den Endothelzellen exprimiert werden und die Gefäßerweiterung durch eine beschleunigte Produktion von Prostazyklin und Stickstoffmonoxid sowie den Abbau von Endothelin-1 fördern [6]. Dennoch hat sich gezeigt, dass eine selektive Blockade der Endothelin-A-Rezeptoren allein oder eine nicht-selektive Blockade der A- und B-Rezeptoren eine vergleichbare Wirksamkeit aufweist [6]. Die zugelassenen, oralen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA) haben teratogene Wirkungen und sollen während einer Schwangerschaft nicht verwendet werden [7].

Ambrisentan blockiert vorwiegend die Endothelin-A-Rezeptoren und ist als oraler ERA in der Dosierung von 1-mal 5 mg und 1-mal 10 mg pro Tag für die Behandlung von Erwachsenen PAH-Patient*innen zugelassen. Ambrisentan ist wirksam in Bezug auf Symptome, körperliche Leistungsfähigkeit und pulmonale Hämodynamik. Auch die Zeit bis zu einer klinischen Verschlechterung konnte durch Ambrisentan verzögert werden [8]. Ambrisentan kann zur Ausbildung von peripheren Ödemen führen.

Bosentan ist ein oraler nicht-selektiver Antagonist von A- und B-Rezeptoren und zugelassen in einer Dosierung bis 2-mal 125 mg pro Tag bei erwachsenen Patient*innen mit PAH. Bosentan verbessert die körperliche Leistungsfähigkeit, die pulmonale Hämodynamik und die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung [9]. Dosisabhängig kann es zu einer Erhöhung der hepatischen Transaminasen kommen, die in etwa 10% der behandelten Patient*innen beobachtet werden kann (reversibel nach Dosisreduktion oder Absetzen). Daher sollten bei Patient*innen, die Bosentan erhalten, monatlich Leberfunktionstests durchge-

führt werden. Aufgrund pharmakokinetischer Wechselwirkungen kann Bosentan die Verlässlichkeit von hormonellen Kontrazeptiva reduzieren und die Serumspiegel von Warfarin, Sildenafil und Tadalafil senken [10–13].

Macitentan ist ein oraler, dualer ERA, der in einer Dosierung von 1-mal 10 mg pro Tag für die Behandlung von Erwachsenen mit PAH zugelassen ist. Macitentan verbesserte die körperliche Leistungsfähigkeit und verzögerte das Auftreten eines zusammengesetzten Endpunkts der klinischen Verschlechterung [14]. Bei wenigen Patient*innen konnte unter Macitentan ein Abfall des Hämoglobins unter 8 g/dL beobachtet werden [14].

Phosphodiesterase-5-Inhibitoren und Guanylatzyklase-Stimulatoren

Die Stimulierung der löslichen Guanylatzyklase durch endotheliales Stickstoffmonoxid führt zur Produktion des intrazellulären Botenstoffs zyklisches Guanosinmonophosphat in den glatten Muskelzellen der Pulmonalarterien. Dieser Stoffwechselweg wird durch den Abbau des intrazellulären Botenstoffs über verschiedene Phosphodiesterasen kontrolliert. Die Phosphodiesterase vom Subtyp 5 ist dabei in den Lungengefäßen reichlich exprimiert. Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5i) und sGC-Stimulatoren (sGCs) führen zu einer Vasodilatation der Pulmonalarterien. Sie dürfen nicht miteinander und nicht mit Nitraten, die z. B. in der Behandlung der Angina Pectoris eingesetzt werden, kombiniert werden, da dies das Risiko einer systemischen Hypotonie steigert [15].

Sildenafil ist ein oraler PDE5i, der in einer Dosierung von bis zu 3-mal 20 mg zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit PAH zugelassen ist. Studien konnten zeigen, dass Sildenafil (mit oder ohne Hintergrundtherapie) einen günstigen Effekt auf die körperliche Leistungsfähigkeit, die Symptome und die Hämodynamik bei Patient*innen mit PAH hat [16–18]. Die meisten Nebenwirkungen von Sildenafil sind leicht bis

mäßig schwer und hängen hauptsächlich mit der Vasodilatation zusammen (Kopfschmerzen, Flushing und Epistaxis).

Tadalafil ist ein oraler PDE5i, der in einer Dosierung von bis zu 1-mal 40 mg zur Behandlung von Erwachsenen Patient*innen mit PAH zugelassen ist. In einer Studie an 406 PAH-Patient*innen (53 % erhielten Bosentan als Vortherapie) zeigte Tadalafil eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Symptome, Hämodynamik und der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung [19]. Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar zu dem von Sildenafil.

Riociguat ist ein oral wirksamer sGSc, der in einer Dosierung von bis zu 3-mal 2,5 mg pro Tag zur Behandlung von Erwachsenen Patienten mit PAH zugelassen ist. Während PDE5i den Abbau des intrazellulären Botenstoffs verlangsamen, steigert Riociguat dessen Produktion durch eine direkte Stimulierung des Enzyms, sowohl in Gegenwart als auch in Abwesenheit von endogenem Stickstoffmonoxid [20]. In einer randomisierten Studie an 443 PAH-Patient*innen (50 % mit einer Vortherapie) zeigte Riociguat eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit inkl. WHO-Funktionsklasse, der pulmonalen Hämodynamik und verzögerte die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung [21]. Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar mit dem der PDE5i.

Prostazyklin-Analoga und Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten

Prostazyklin-Analoga und Prostazyklin-Rezeptor-Agonisten bewirken eine starke Vasodilatation, hemmen die Thrombozytenaggregation und haben darüber hinaus sowohl zytoprotektive als auch antiproliferative Eigenschaften [22]. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen dieser Wirkstoffe stehen im Zusammenhang mit der systemischen Vasodilatation und umfassen Kopfschmerzen, Übelkeit, Kieferschmerzen und Diarrhö.

Epoprostenol hat eine kurze Halbwertszeit (3–5 Minuten) und muss kontinuierlich i.v. über eine Infusionspumpe und einen permanenten getunnelten Katheter verabreicht werden. Es ist eine thermostabile Formulierung erhältlich, die bis zu 48 Stunden stabil bleibt [23]. Seine Wirksamkeit wurde in 3 unverbundenen, randomisierten Studien gezeigt [24–26]. Hier verbesserte Epoprostenol die Symptome, die körperliche Leistungsfähigkeit, die Hämodynamik und hatte einen positiven Einfluss auf die Gesamtmortalität [24]. Zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit dem Verabreichungssystem gehören Fehlfunktionen des Applikationssystems, Katheterinfektionen und Sepsis. Epoprostenol wird in Deutschland eher zurückhaltend eingesetzt.

Iloprost ist ein Prostazyklin-Analoga, das für die inhalative Verabreichung zugelassen ist. Inhalatives Iloprost wurde in einer randomisierten Studie untersucht, bei der 6 bis 9 wiederholte Iloprost-Inhalationen am Tag bei Patient*innen mit PAH oder CTEPH erfolgten [27]. Im Vergleich zum Placebo verbesserte Iloprost die körperliche Leistungsfähigkeit, Symptome und pulmonale Hämodynamik [27].

Treprostinil ist für die s.c., i.v., inhalative und orale Verabreichung erhältlich. In der Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit PAH werden in Deutschland die s.c. und i.v. Applikationsformen eingesetzt. Treprostinil s.c. wird über Infu-

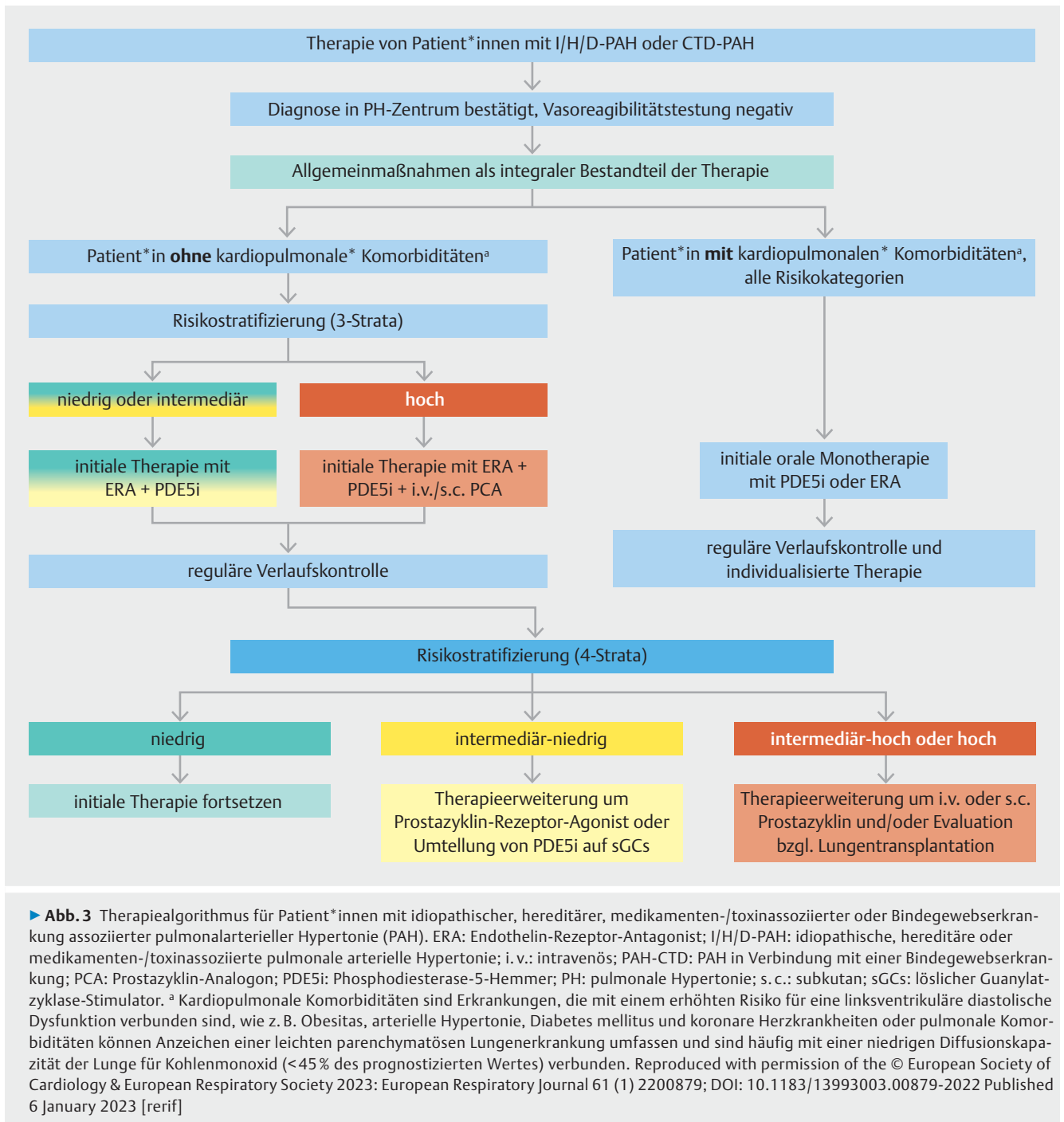
sionspumpen und s.c. platzierter Infusionsnadel verabreicht. Es verbesserte in einer klinischen Studie die körperliche Leistungsfähigkeit, die Hämodynamik und die Symptome der Patient*innen [28]. Schmerzen an der Infusionsstelle waren die häufigste unerwünschte Wirkung, die in 8 % der Fälle zum Abbruch der Behandlung führte [28]. Aufgrund seiner chemischen Stabilität (über mehrere Wochen bei Raumtemperatur) kann Treprostinil auch dauerhaft i.v. über implantierbare Pumpen verabreicht werden, was den Komfort verbessert und wahrscheinlich das Auftreten von katheterassoziierten Infektion verringert [29, 30]. Infusionspumpen werden dabei häufig in die Bauchdecke implantiert und durch einen getunnelten zentralvenösen Katheter verabreicht. Aufgrund dieser Applikationsformen ist Treprostinil wohl das am häufigsten eingesetzte parenterale Prostazyklin in Deutschland.

Selexipag ist ein oral verfügbarer, selektiver Prostazyklin-Rezeptor-Agonist, der sich chemisch vom Prostazyklin unterscheidet und andere pharmakologische Eigenschaften aufweist. Selexipag ist in einer Dosierung von 2-mal 200 bis 2-mal 1600 µg pro Tag zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit PAH zugelassen. In einer randomisierten Studie an 1156 Patient*innen mit PAH reduzierte Selexipag als Monotherapie oder bei bereits bestehender Vortherapie (ERA und/oder PDE5i) das Auftreten eines zusammengesetzten Endpunkts der klinischen Verschlechterung [31]. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Diarrhö, Übelkeit und Kieferschmerzen.

Kommentar: In einer kürzlich publizierten prospektiven deutschen Studie konnte die Machbarkeit einer intravenösen Prostazyklintherapie mit Epoprostenol als Alternative zur s.c. Treprostinilgabe bei Patient*innen mit schwerer PAH gezeigt werden [32]. Der Einsatz von Epoprostenol könnte zudem auf Intensivstationen zur Behandlung des Rechtsherzversagens mit der in diesem Kontext vorteilhaften kurzen Halbwertszeit berechtigt sein (via zentralvenösem Zugang). Die mit der parenteralen Prostazyklin-Therapie assoziierten unerwünschten, vorwiegend mit den Applikationssystemen assoziierten Ereignisse, können durch wachsende Erfahrungen mit den jeweiligen Systemen in spezialisierten PH-Zentren inkl. Patient*innenschulungen minimiert werden. Bei der Auswahl eines ERA werden heutzutage i. d. R. die moderneren ERA Ambrisentan und Macitentan verwendet, während Bosentan als Initialtherapie bei der PAH aufgrund der möglichen Arzneimittelinteraktionen nicht mehr als 1. Wahl eingesetzt wird.

Therapiestrategien in der Behandlung von Patient*innen mit PAH ohne kardiopulmonale Komorbiditäten

Therapieentscheidungen zu Beginn oder im Verlauf der Behandlung von PAH-Patient*innen sollten, neben dem Vorhandensein von kardiopulmonalen Komorbiditäten, auf einer umfassenden, multiparametrischen Bewertung der Erkrankungsschwere beruhen. Der Schweregrad der Erkrankung kann durch eine Risikostratifizierung ermittelt werden, die sich aus verschiedenen klinischen, laborchemischen, bildgebenden und hämodynamischen Parametern zusammensetzt. Anhand dieser Risikobe-



wertung lassen sich Patient*innen mit niedrigem, intermediärem und hohem 1-Jahres-Mortalitätsrisiko identifizieren [2] (► **Abb. 1**). Im Verlauf der Erkrankung lässt sich ein verändertes Risikoprofil anhand von 3 nicht-invasiven Parametern abschätzen und jene Patient*innen identifizieren, die unter gezielter Therapie ein verbliebenes intermediäres (intermediär-niedrig oder intermediär-hoch) oder sogar hohes Mortalitätsrisiko aufweisen. Dabei zeigen die 6-Minuten-Gehstrecke, die WHO-Funktionsklasse und die Plasmakonzentration des NT-proBNP/BNP im Verlauf das Risikoprofil der PAH-Patient*innen an [2] (► **Abb. 2**).

Initiale Therapieentscheidungen

Für Patient*innen mit niedrigem oder intermediärem Mortalitätsrisiko wird eine initiale Kombinationstherapie mit einem ERA und einem PDE5i empfohlen (► **Abb. 3**). Dieser Ansatz wurde in der AMBITION-Studie untersucht, in der eine initial, orale Kombinationstherapie mit Ambrisentan und Tadalafil mit einer initialen Monotherapie mit je einem der beiden Medikamente verglichen wurde [33]. Der primäre, kombinierte Endpunkt war die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung (erstes Ereignis aus Tod, Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Verschlechterung der PAH, Fortschreiten der Erkrankung oder

Empfehlungen	Klasse ^b	Level ^c
Empfehlungen für die initiale Therapiestrategie		
Bei Patient*innen mit I/H/D-PAH, die ein niedriges oder intermediäres Mortalitätsrisiko aufweisen, ist eine erste Kombinationstherapie mit einem PDE5i und einem ERA empfohlen.	I	B
Bei Patient*innen mit I/H/D-PAH, bei denen ein hohes Sterberisiko besteht, sollte eine initiale Kombinationstherapie mit einem PDE5i, einem ERA und i.v./s.c. Prostazyklin-Analoga in Betracht gezogen werden ^d .	Ila	C
Empfehlungen für Behandlungsentscheidungen während des Follow-ups		
Bei Patient*innen mit I/H/D-PAH, die unter einer ERA/PDE5i-Therapie ein intermediär-niedriges Mortalitätsrisiko aufweisen, sollte die zusätzliche Gabe von Selexipag erwogen werden.	Ila	B
Bei Patient*innen mit I/H/D-PAH, die unter der ERA/PDE5i-Therapie ein intermediär-hohes oder hohes Mortalitätsrisiko aufweisen, sollte die zusätzliche Gabe von i.v./s.c. Prostazyklin-Analoga und eine Überweisung für Lungentransplantationsevaluation erwogen werden.	Ila	C
Bei Patient*innen mit I/H/D-PAH, die ein intermediär-niedriges Mortalitätsrisiko aufweisen, während sie eine ERA/PDE5i-Therapie erhalten, kann ein Wechsel von PDE5i zu Riociguat erwogen werden.	Ilb	B
Empfehlungen für die initiale orale Arzneimittelkombinationstherapie		
Initiale Kombinationstherapie mit Ambrisentan und Tadalafil wird empfohlen.	I	B
Initiale Kombinationstherapie mit Macitentan und Tadalafil wird empfohlen.	I	B
Initiale Kombinationstherapie mit anderen ERAs und PDE5is sollte in Betracht gezogen werden.	Ila	B
Initiale Kombinationstherapie mit Macitentan, Tadalafil, und Selexipag wird nicht empfohlen.	III	B

CI, Herzindex; DLCO, Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid; DPAH, Medikamenten/Toxin-assoziierte pulmonale arterielle Hypertonie; ERA, Endothelin-Rezeptor-Antagonist; HFpEF, Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion; HPAH, hereditäre pulmonale arterielle Hypertonie; IPAH, idiopathische pulmonale arterielle Hypertonie; i.v., intravenös; LTx, Lungentransplantation; PAH, pulmonale arterielle Hypertonie; PDE5i, Phosphodiesterase-5-Hemmer; PVR, pulmonaler Gefäßwiderstand; RAP, rechter Vorhofdruck; s.c., subkutan; SVI, Schlagvolumenindex; WU, Wood-Einheiten.

^a Kardiopulmonale Begleiterkrankungen treten vor allem bei älteren Patient*innen auf und umfassen Risikofaktoren für HFpEF wie Obesitas, Diabetes, koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie und/oder eine niedrige DLCO als Ausdruck einer Erkrankung des Lungenparenchyms.

^b Klasse der Empfehlung.

^c Grad der Evidenz.

^d Eine anfängliche Dreifach-Kombinationstherapie mit i.v./s.c. Prostazyklin-Analoga kann auch bei Patient*innen mit intermediärem Risiko, aber schwerer hämodynamischer Beeinträchtigung in Betracht gezogen werden (z.B. RAP ≥ 20 mmHg, CI $< 2,0$ L/min/m², SVI < 31 ml/m² und/oder PVR ≥ 12 WU).

► **Abb. 4** Empfehlungen für die Behandlung von nicht vasoreagiblen Patient*innen mit idiopathischer, hereditärer oder Medikamenten/Toxin-assoziiertes pulmonaler arterieller Hypertonie (I/H/D-PAH) ohne kardiopulmonale Komorbiditäten^a. Reproduced with permission of the © European Society of Cardiology & European Respiratory Society 2023; European Respiratory Journal 61 (1) 2200879; DOI: 10.1183/13993003.00879-2022 Published 6 January 2023 [rerif]

unbefriedigendem langfristigen klinischen Ansprechen). Die Hazard Ratio für den primären Endpunkt betrug in der Kombinationstherapiegruppe im Vergleich zur gepoolten Monotherapiegruppe 0,50 (95%-Konfidenzintervall 0,35–0,72; $P < 0,001$), und es traten signifikante Verbesserungen bei der 6-Minuten-Gehstrecke und Plasmakonzentration des NT-proBNP mit der initialen Kombinationstherapie ein.

In der TRITON-Studie wurde bei PAH-Patient*innen eine initiale Zweifach-Kombinationstherapie aus Macitentan und Tadalafil mit einer Dreifach-Kombinationstherapie aus Macitentan, Tadalafil und Selexipag verglichen [34]. Der primäre Endpunkt war der PVR, der nach 26 Wochen unter der Doppel- bzw. Dreifach-Kombinationstherapie um 52 bzw. 54% gesenkt werden konnte. Die mittlere 6-Minuten-Gehstrecke hatte sich um 55 bzw. 56 m erhöht. TRITON zeigte also keinen Vorteil der oralen Dreifach- gegenüber der oralen Zweifach-Kombinations-

therapie als initiale Therapiestrategie in Bezug auf den primären Endpunkt, bestätigte aber, dass erhebliche Verbesserungen der Hämodynamik und der körperlichen Leistungsfähigkeit mit der anfänglichen ERA/PDE5i-Kombinationstherapie erzielt werden können. Eine anfängliche orale Dreifach-Kombinationstherapie wird nicht empfohlen, da es derzeit keine Evidenz für diese Strategie gibt (► **Abb. 4**).

Bei Patient*innen mit hohem Risiko sollte eine initiale Dreifach-Kombinationstherapie mit einem i.v./s.c. Prostazyklin-Analoga in Betracht gezogen werden (► **Abb. 3**) [35–37]. Die zugrunde liegende Evidenz beruht zwar auf Fallserien (Evidenzgrad C), es besteht jedoch Konsens darüber, dass diese Strategie die höchsten Erfolgsaussichten hat, insbesondere angesichts der Registerdaten aus Frankreich, die zeigen, dass eine initiale Dreifach-Kombinationstherapie unter Einbeziehung eines i.v./s.c. Prostazyklin-Analogs mit einem besseren Langzeitüber-

Empfehlungen	Klasse ^a	Level ^b
Allgemeine Empfehlung für eine sequenzielle Kombinationstherapie		
Eine Entscheidung zur Therapieeskalation auf Basis der Risikostratifikation und generellen Behandlungsstrategien wird empfohlen.	I	C
Evidenz aus Studien mit einem zusammengesetzten Morbiditäts-/Mortalitätseindpunkt		
Die Hinzugabe von Macitentan zu PDE5i oder oralen/inhalativen Prostazyklin-Analoga wird empfohlen, um das Auftreten von Morbiditäts-/Mortalitätseignissen zu verringern.	I	B
Der Hinzugabe von Selexipag zu ERAs ^c und/oder PDE5i wird empfohlen, um das Auftreten von Morbiditäts-/Mortalitätseignissen zu verringern.	I	B
Die Hinzugabe von oralem Treprostinil zur ERA- oder PDE5i/Riociguat-Monotherapie wird empfohlen, um das Auftreten von Morbiditäts-/Mortalitätseignissen zu verringern.	I	B
Der Hinzugabe von Bosentan zu Sildenafil ist nicht empfohlen, um das Auftreten von Morbiditäts-/Mortalitätseignissen zu verringern.	III	B
Evidenz aus Studien mit Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke als primären Endpunkt		
Der Hinzugabe von Sildenafil zu Epoprostenol wird zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit empfohlen.	I	B
Der Hinzugabe von inhaliertem Treprostinil zu einer Sildenafil- oder Bosentan-Monotherapie sollte erwogen werden, um die körperliche Leistungsfähigkeit zu verbessern.	IIa	B
Der Hinzugabe von Riociguat zu Bosentan sollte zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit erwogen werden.	IIa	B
Der Hinzugabe von Tadalafil zu Bosentan kann zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit erwogen werden.	IIb	C
Der Hinzugabe von inhaliertem Iloprost zu Bosentan kann zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit erwogen werden.	IIb	C
Der Hinzugabe von Ambrisentan zu Sildenafil kann zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit erwogen werden.	IIb	C
Der Hinzugabe von Bosentan zu Sildenafil kann zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit erwogen werden.	IIb	C
Der Hinzugabe von Sildenafil zu Bosentan kann zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit erwogen werden.	IIb	C
Andere sequentielle Doppel- oder Dreifach-Kombinationstherapien können in Betracht gezogen werden, um die körperliche Leistungsfähigkeit zu verbessern und/oder die PH-Symptome zu lindern.	IIb	C
Evidenz aus Studien mit der Sicherheit der Kombinationstherapie als primären Beobachtungspunkt		
Die Kombination von Riociguat und PDE5i ist nicht empfohlen ^d .	III	B

6MWD, 6-Minuten-Gehstrecke; ERA, Endothelin-Rezeptor-Antagonist; PDE5i, Phosphodiesterase-5-Hemmer; PH, pulmonale Hypertonie.

^a Klasse der Empfehlung.

^b Grad der Evidenz.

^c Die in der GRIPHON-Studie verwendeten ERAs waren Bosentan und Ambrisentan.

^d In der PATENT-Plus-Studie wurde die Kombination von Sildenafil und Riociguat untersucht.

► **Abb. 5** Empfehlungen zur sequenziellen Therapie bei Patient*innen mit idiopathischer, hereditärer oder medikamenten-/toxinassoziierter pulmonaler arterieller Hypertonie (I/H/D-PAH). Reproduced with permission of the © European Society of Cardiology & European Respiratory Society 2023; European Respiratory Journal 61 (1) 2200879; DOI: 10.1183/13993003.00879-2022 Published 6 January 2023 [rerif]

leben verbunden war im Vergleich zu einer Mono- oder einer Zweifach-Kombinationstherapie [37]. Eine initiale Dreifach-Kombinationstherapie mit einem i.v./s.c. Prostazyklin-Analoga sollte auch bei Patient*innen mit intermediärem Risiko in Betracht gezogen werden, wenn eine schwere hämodynamische Beeinträchtigung festgestellt werden kann (► **Abb. 4**) [35, 38].

Therapieentscheidungen im Rahmen der Verlaufsbeurteilung

Patient*innen, die unter der Therapie ein niedriges Risikoprofil erreichen, haben ein deutlich besseres Langzeitüberleben als Patient*innen mit intermediärem oder hohem Risikostatus nach Therapieeinleitung [39–41]. Das Erreichen und Aufrechterhalten eines Niedrigrisikoprofils ist daher ein wichtiges Ziel

bei der Behandlung von Patient*innen mit PAH ohne kardiopulmonale Komorbiditäten. Wenn dies in der Risikostratifizierung unter PAH-Therapie nicht festgestellt werden kann, sollte eine Therapieerweiterung/-umstellung erfolgen (► **Abb. 3**).

In mehreren klinischen Studien wurden die Sicherheit und Wirksamkeit einer sequenziellen Kombinationstherapie bei Patient*innen mit PAH untersucht (► **Abb. 5**). An der SERAPHIN-Studie, die die Wirksamkeit von Macitentan prüfte, nahmen 742 PAH-Patient*innen teil, von denen 63,7% zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits PAH-Medikamente erhielten, zumeist Sildenafil [14]. Auch in dieser Subgruppe verringerte Macitentan das Risiko einer klinischen Verschlechterung im Vergleich zu Placebo [14]. Auch in der GRIPHON-Studie, die die Wirksamkeit von Selexipag prüfte und an der 1156 Patient*innen teilnahmen, war das Risiko einer klinischen Verschlechterung unter Selexipag niedriger, unabhängig von der bereits bestehenden Vortherapie [31]. Dies galt auch für die Subgruppe von Patient*innen, die bereits eine Kombinationstherapie aus ERA und PDE5i erhielten [31].

Neben einer Therapieerweiterung wurde die Umstellung von PDE5i auf Riociguat als Strategie zur Behandlungseskalation untersucht [42]. Die REPLACE-Studie war eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie, in die Patient*innen aufgenommen wurden, die eine PDE5i-basierte Therapie erhielten und hierunter eine WHO-FC III und eine 6-Minuten-Gehstrecke von 165–440 m aufwiesen [42]. Die Patient*innen, die von der PDE5i-Therapie auf eine Therapie mit Riociguat wechselten, erreichten häufiger den primären, kombinierten Endpunkt einer klinischen Verbesserung basierend auf der WHO-FC, der 6-Minuten-Gehstrecke und NT-proBNP im Vergleich zu Patient*innen, die die PDE5i-Therapie fortsetzten. Insgesamt zeigte sich eine klinische Verbesserung nach 24 Wochen bei 41% der Patient*innen, die auf Riociguat umgestellt wurden, und bei 20% der Patient*innen, die ihren PDE5-Inhibitor beibehielten [42].

Zusammenfassend kann auf Grundlage der vorliegenden Evidenz empfohlen werden, dass bei Patient*innen, die trotz einer ERA- und PDE5i-Therapie ein intermediär-niedriges Risiko aufweisen, die Hinzugabe von Selexipag oder eine Umstellung von PDE5i auf Riociguat erwogen werden sollte (► **Abb. 5**). Des Weiteren kann empfohlen werden, dass bei Patient*innen, die unter oraler Therapie ein intermediär-hohes oder hohes Risiko aufweisen, die Hinzugabe von i.v. Epoprostenol oder i.v./s.c. Treprostinil und eine Überweisung zur Lungentransplantationsevaluation in Betracht gezogen werden sollte (► **Abb. 5**).

Kommentar: Patient*innen mit intermediär-hohem oder hohem Risiko, trotz optimaler Therapie und Versorgung, sollten, sofern sie hierfür geeignet sind, spätestens bei Initiierung der parenteralen Prostazyklintherapie in einem Lungentransplantationszentrum vorgestellt werden.

Lungentransplantation

Die Überweisung in ein Lungentransplantationszentrum sollte bei PAH-Patient*innen früh in Betracht gezogen werden. Wichtige Kriterien (kein vollständiges Vorliegen erforderlich) für die Überweisung sind eine hohe Risikogruppe trotz bestmöglicher

PAH-Therapie, progressive Erkrankung, i.v. oder s.c. Prostazykloneinleitung, Erkrankung mit hohem Risiko wie pulmonal veno-okklusive Erkrankung (PVOD) oder pulmonalkapilläre Hämangiomasose, systemische Sklerose, großes progressives Aneurysma der Pulmonalarterie. Bei PAH-Patient*innen wird meist eine Doppellungentransplantation durchgeführt, während eine kombinierte Herz-Lungen-Transplantation für Patient*innen mit zusätzlichem, nicht korrigierbarem Herzfehler vorgesehen ist.

Seit Einführung des Lung allocation score (LAS) wurde die Wartelistenmortalität gesenkt und die Chancen auf ein Organ erhöht. Die Patient*innen und ihre nächsten Angehörigen sollten aktiv in den Untersuchungsprozess vor Transplantation eingebunden und über die Risiken und Chancen aufgeklärt werden. Die Entscheidung zur Transplantation sollte gemeinsam mit den Patient*innen und dem betreuenden Team getroffen werden. Patient*innen, die die frühe Phase nach Transplantation von einem Jahr überleben, haben eine gute Prognose mit einer medianen Lebenserwartung von 10 Jahren.

Neue, gezielte Therapien der PAH

In einer kürzlich abgeschlossenen Phase-3-Studie konnte die Wirksamkeit von Sotatercept bei PAH-Patient*innen gezeigt werden [43]. Sotatercept ist ein Fusionsprotein, bestehend aus der Fc-Domäne des humanen IgG und der extrazellulären Domäne des humanen Acitivin-Rezeptors Typ IIA. Letzterer bindet an Liganden des TGF- β -Stoffwechselwegs und reduziert somit die Verfügbarkeit für die Aktivierung dieses Stoffwechselwegs in der Pulmonalarterie, was die vaskuläre Homöostase begünstigt. In der STELLAR-Studie wurde an insgesamt 323 PAH-Patient*innen die Hinzugabe von Sotatercept zu bereits bestehender, umfangreicher PAH-Therapie mit Placebo verglichen [43]. Über die Hälfte der Patient*innen (60,1%) erhielt bei Studieneinschluss bereits eine Dreifach-Kombinationstherapie (in 39,9% mit einem s.c./i.v. Prostazyklin-Analogen). Alle Patient*innen hatten per Einschlusskriterium einen PVR von mindestens 5 WU (durchschnittlich 9,5 WU). Im Rahmen der Studie erfolgte die s.c.-Applikation von Sotatercept alle 3 Wochen mit einer Zieldosis von 0,7 mg pro Kilogramm des Körpergewichts. Sotatercept führte nach 24 Behandlungswochen zu einer Verbesserung des primären Endpunkts, der körperlichen Leistungsfähigkeit gemessen anhand der 6-Minuten-Gehstrecke [43]. Die durchschnittliche Verbesserung der Gehstrecke betrug 34,4 m in der Sotatercept-Gruppe und 1,0 m in der Placebo-Gruppe. Eine Verbesserung konnte ebenfalls in Bezug auf 8 von 9 sekundären Endpunkten beobachtet werden, darunter PVR, WHO-FC und NT-proBNP. Das Sicherheitsprofil entsprach den aus vorherigen Studien bekannten Nebenwirkungen, insbesondere die Ausbildung von Teleangiektasien und Blutungen (hauptsächlich Nasenbluten und Zahnfleischbluten, Blutbildveränderungen) konnte beobachtet werden. Die STELLAR-Studie liefert vielversprechende Daten für eine neue Richtung in der Therapie der PAH und für einen neuen Kombinationspartner innerhalb zukünftiger Therapiestrategien.

Zusammenfassung und Ausblick

Das Hauptziel der medikamentösen PAH-Therapie besteht weiterhin darin, die Krankheit zu kontrollieren, indem Patient*innen langfristig auf einem guten klinischen Niveau stabilisiert werden und die rechtsventrikuläre Funktion möglichst verbessert und erhalten wird. In der aktuellen Leitlinie wird nun dem veränderten klinischen Bild der neu diagnostizierten Patient*innen Rechnung getragen und es werden PAH-Patient*innengruppen unterschieden, die von unterschiedlichen Behandlungsstrategien profitieren. Patient*innen mit PAH ohne kardiopulmonale Komorbiditäten entsprechen dabei am ehesten jenen Patient*innen, die auch in klinische Studien eingeschlossen wurden und von einem frühzeitigen Einsatz von Kombinationstherapien eindeutig profitieren. Derzeit werden Kombinationen aus ERA und PDE5i bevorzugt als initiale Therapie eingesetzt, zusammen mit s.c./i.v. verabreichten Prosta-zyklin-Analoga bei hohem Risiko. Eine initiale, orale Dreifach-Kombinationstherapie wird derzeit nicht durch Daten unterstützt. Es liegen hingegen Daten vor, die unterstützen, dass bereits bei intermediär-niedrigem Risiko unter gezielter Therapie die Therapieerweiterung um Selexipag oder die Therapieumstellung von PDE5i auf Riociguat sinnvoll sind. Infolge der vielversprechenden Ergebnisse zu Sotatercept könnten sich neue Möglichkeiten zu Therapiekombinationen und Kombinationszeitpunkten eröffnen. Der optimale Zeitpunkt einer Therapie mit Sotatercept nach der Zulassung des Medikamentes ist noch unklar. Nach den positiven Studienergebnissen bei bereits bestehender Mehrfachtherapie könnten Patient*innen, die unter einer initialen Kombinationstherapie kein niedriges Risiko-profil erreichen, bereits frühzeitig von dem Einsatz von Sotatercept profitieren. Auch die Diskussion über eine Step-down-Strategie, wenn sich der Zustand von Patient*innen langfristig im niedrigen Risikobereich stabilisiert hat, könnte zukünftig geführt werden, um Nebenwirkungen oder Risiken im Zusammenhang mit einer fortlaufenden, intensiven Behandlung zu minimieren.

Interessenkonflikt

H.K.: Honorare für Vorträge und/oder Beratungstätigkeit und/oder Unterstützung für die Teilnahme an Fortbildungen von Bayer, Gossamer Bio, Janssen Cilag, MSD, Orphacare und Pfizer, OMT, UT.

L.H.: Vortragshonorare von Janssen-Cilag und AOP Health sowie Forschungsmittel von MSD.

M.J.R.: Vortrags- und/oder Beratungshonorare von Bayer vital, Janssen, MSD.

M.L.: Unterstützung zur Teilnahme an medizinischen Kongressen/ Fort- und Weiterbildungen von MSD, Orpha Swiss und Janssen. Advisory Board-Tätigkeiten für MSD (bezahlt) und Orpha Swiss (unbezahlt).

S.H.: Vortrags- und/oder Beratungshonorare von OMT, Janssen, MSD.

K.M.K.: Vortrags- und/oder Beratungshonorare von AOP-Pharma, Ferrer, Janssen, MSD.

T.J.L.: Honorare für Vorträge und/oder Beratungstätigkeit und/oder Unterstützung für die Teilnahme an Fortbildungen von Acceleron Pharma, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Ferrer, Gossamer Bio, Janssen Cilag, MSD, Orphacare und Pfizer.

Literatur

- [1] Hoepfer MM, Pausch C, Grünig E et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39: 1435–1444
- [2] Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023; 61: 2200879
- [3] Sitbon O, Humbert M, Jaïs X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105–3111
- [4] Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76–81
- [5] Montani D, Savale L, Natali D et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010; 31: 1898–1907
- [6] Clozel M, Maresta A, Humbert M. Endothelin receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol* 2013; 218: 199–227
- [7] Xing J, Cao Y, Yu Y et al. In Vitro Micropatterned Human Pluripotent Stem Cell Test (μ P-hPST) for Morphometric-Based Teratogen Screening. *Sci Rep* 2017; 7: 8491
- [8] Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117: 3010–3019
- [9] Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903
- [10] Giersbergen P vanL, Halabi A, Dingemans J. Pharmacokinetic interaction between bosentan and the oral contraceptives norethisterone and ethinyl estradiol. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44: 113–118
- [11] Paul GA, Gibbs JS, Boobis AR et al. Bosentan decreases the plasma concentration of sildenafil when coprescribed in pulmonary hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 107–112
- [12] Weber C, Banken L, Birnboeck H et al. Effect of the endothelin-receptor antagonist bosentan on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 847–854
- [13] Wrishko RE, Dingemans J, Yu A et al. Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 610–618
- [14] Pulido T, Adzerikho I, Channick RN et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809–818
- [15] Galiè N, Müller K, Scalise AV et al. PATENT PLUS: a blinded, randomized and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015; 45: 1314–1322
- [16] Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148–2157
- [17] Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1149–1153
- [18] Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521–530
- [19] Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894–2903
- [20] Schermuly RT, Janssen W, Weissmann N et al. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opin Investig Drugs* 2011; 20: 567–576

- [21] Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 330–340
- [22] Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and Prostazyklin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995; 48: 890–896
- [23] Sitbon O, Delcroix M, Bergot E et al. EPITOME-2: An open-label study assessing the transition to a new formulation of intravenous epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J* 2014; 167: 210–217
- [24] Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (Prostazyklin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296–301
- [25] Rubin LJ, Mendoza J, Hood M et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous Prostazyklin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 485–491
- [26] Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425–434
- [27] Olschewski H, Simonneau G, Galiè N et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–329
- [28] Simonneau G, Barst RJ, Galiè N et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a Prostazyklin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800–804
- [29] Bourge RC, Waxman AB, Gomberg-Maitland M et al. Treprostinil Administered to Treat Pulmonary Arterial Hypertension Using a Fully Implantable Programmable Intravascular Delivery System: Results of the DellVery for PAH Trial. *Chest* 2016; 150: 27–34
- [30] Richter MJ, Harutyunova S, Bollmann T et al. Long-term safety and outcome of intravenous treprostinil via an implanted pump in pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 1235–1244
- [31] Sitbon O, Channick R, Chin KM et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 2522–2533
- [32] Degering J, Egenlauf B, Harutyunova S et al. Tolerability, safety and survival in patients with severe pulmonary arterial hypertension treated with intravenous epoprostenol (Veletri®): a prospective, 6-months, open label, observational, non-interventional study. *Respir Res* 2023; 24: 18
- [33] Galiè N, Barberà JA, Frost AE et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 834–844
- [34] Chin KM, Sitbon O, Doelberg M et al. Three- Versus Two-Drug Therapy for Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 1393–1403
- [35] Sitbon O, Jaïs X, Savale L et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* 2014; 43: 1691–1697
- [36] D'Alto M, Badagliacca R, Argiento P et al. Risk Reduction and Right Heart Reverse Remodeling by Upfront Triple Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2020; 157: 376–383
- [37] Boucly A, Savale L, Jaïs X et al. Association between Initial Treatment Strategy and Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204: 842–854
- [38] Weatherald J, Boucly A, Chemla D et al. Prognostic Value of Follow-Up Hemodynamic Variables After Initial Management in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2018; 137: 693–704
- [39] Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 4175–4181
- [40] Boucly A, Weatherald J, Humbert M et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018; 51: 1800279
- [41] Hoeper MM, Kramer T, Pan Z et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700740
- [42] Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 573–584
- [43] Hoeper MM, Badesch DB, Ghofrani HA et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2023; 388: 1478–1490