

Allgemeine Maßnahmen und Management der pulmonal-arteriellen Hypertonie

General measures and management of pulmonary arterial hypertension

Autorinnen/Autoren

Mona Lichtblau¹, Satenik Harutyunova², Robert Nechwatal³, Laura Mayer¹, Hans-Joachim Kabitz⁴, Finn Moritz Wilkens², Sören Uiker³, Ekkehard Grünig², Daniel Ritter⁵, Andreea Florea², Nicola Benjamin²

Institute

- 1 Klinik für Pneumologie, Universitätsspital Zürich, Zürich, Schweiz
- 2 Zentrum für pulmonale Hypertonie, Thoraxklinik Heidelberg gGmbH am Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland
- 3 Rehaklinik Heidelberg Königstuhl, Heidelberg, Deutschland
- 4 Klinik für Pneumologie und Schlafmedizin, Kantonsspital Aarau (KSA), Schweiz
- 5 Klinikum Würzburg Mitte, Standort Missionsärztliche Klinik, Würzburg, Deutschland

Schlüsselwörter

pulmonalarterielle Hypertonie, allgemeine Maßnahmen, supportive Therapie

Keywords

pulmonary arterial hypertension, general measures, supportive treatment

Bibliografie

Pneumologie 2023; 77: 907–915

DOI 10.1055/a-2145-4741

ISSN 0934-8387

© 2023. Thieme. All rights reserved.

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

Korrespondenzadresse

Nicola Benjamin, Dr. sc. hum., Thoraxklinik Heidelberg gGmbH am Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für pulmonale Hypertonie, Röntgenstraße 1, 69126 Heidelberg, Deutschland
Nicola.benjamin@med.uni-heidelberg.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Betreuung von Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie (PAH) erfordert ein multimodales Konzept und Management vielschichtiger Maßnahmen, die die medika-

mentöse Therapie für das Management von Nebenwirkungen und der Rechtsherzinsuffizienz umfassen sowie die Aufklärung u. a. über Schwangerschaft und Flugreisen, psychosoziale Unterstützung, körperliches Training und Prophylaxe durch Impfungen.

Positive Studienergebnisse haben zu einer gesteigerten Empfehlung eines spezifischen Trainings bei pulmonaler Hypertonie geführt. Auch wurde die Empfehlung zur Eisengabe auf die aktuelle Evidenzlage angepasst.

Besonderen Fokus hat in den aktuellen Leitlinien die Ausarbeitung der Empfehlungen zu Schwangerschaftsaufklärung und Verhütung sowie dem Management einer Schwangerschaft erhalten.

In diesem Artikel soll ein Überblick über die Empfehlungen zu allgemeinen Maßnahmen und zum Management der PAH gemäß ESC/ERS-Leitlinien gegeben werden. Ergänzungen der Leitlinienempfehlungen wurden durch die Autoren als Kommentare gekennzeichnet.

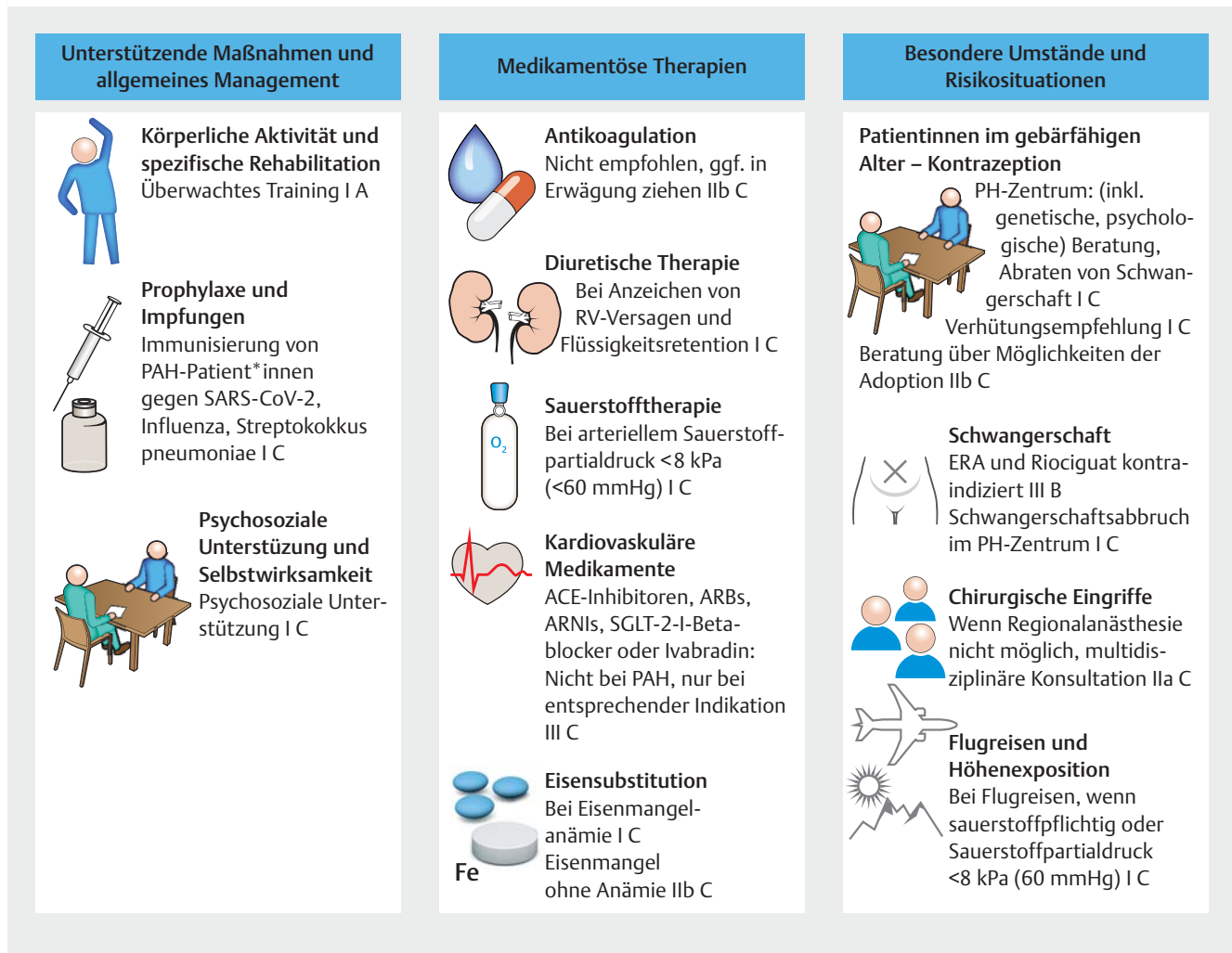
ABSTRACT

Care of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) needs a multi-facetted concept and measures, including management of adverse reactions, right heart insufficiency as well as information on pregnancy, travels by air, psychosocial support, physical exercise training and prophylaxis by vaccination.

Positive study results led to an higher recommendation of specialized exercise training in pulmonary hypertension. Also, the recommendation on iron substitution was amended according to the current evidence.

In the current guidelines, special focus was given to the elaboration of recommendations regarding pregnancy, including patient information, contraception and patient management in case of pregnancy.

This article aims to provide an overview on the recommendations of general measures, special circumstances and patient management according to the ESC/ERS guidelines. Amendments to the guideline recommendations are given as comments from the authors of this article.



► **Abb. 1** Übersicht über Empfehlungen zu allgemeinen Maßnahmen und Management der PAH. Die gekürzten Angaben entsprechen den Leitlinienempfehlungen zu allgemeinen Maßnahmen und unterstützenden Therapien der PAH.

Aufgrund der Komplexität der Erkrankung erfordert die Betreuung von Patient*innen mit pulmonaler Hypertonie (PH) ein multimodales, interdisziplinäres Therapiekonzept mit dem Ziel einer individualisierten Behandlung. Besondere Berücksichtigung sollten die allgemeine medikamentöse Behandlung inklusive des Managements deren Nebenwirkungen, die Behandlung der Rechtsherzinsuffizienz, eine psychosoziale Unterstützung sowie die Förderung der Eigenständigkeit der/des Patient*innen finden. In diesem Artikel soll ein Überblick über die Empfehlungen zu allgemeinen Maßnahmen und zum Management der PAH gemäß ESC/ERS-Leitlinien [1] gegeben werden (► **Abb. 1**). Ergänzungen der Leitlinienempfehlungen wurden durch die Autoren als Kommentare gekennzeichnet.

Unterstützende Maßnahmen und allgemeines Management (► **Abb. 2**)

Körperliche Aktivität und spezifische Rehabilitation

In den letzten Jahren wuchs die Evidenz zu den positiven Effekten eines spezifischen, angeleiteten und überwachten körperlichen Trainings bei Patient*innen mit PH, sodass dieses seit den ESC/ERS-Leitlinien in 2015 in einem spezifischen und überwachten Rahmen empfohlen wurde [2]. Aufgrund der Veröffentlichung weiterer randomisierter, kontrollierter Studien, insbesondere einer europäischen, multizentrischen Studie mit 116 Patient*innen mit pulmonalerarterieller Hypertonie (PAH)/chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) [3], wurde der Empfehlungsgrad zu körperlicher Aktivität und Training in den aktuellen Leitlinien auf I A gesteigert.

Voraussetzung für die Teilnahme an einem spezialisierten Trainingsprogramm ist die optimierte, medikamentöse Behandlung der Erkrankung sowie ein stabiler klinischer Zustand [4].

ESC/ERS Leitlinie 2015			ESC/ERS Leitlinie 2022		
Empfehlungen	Klasse ^a	Level ^b	Empfehlungen	Klasse ^a	Level ^b
Ein überwachtes Bewegungstraining sollte bei Patient*innen mit körperlicher Dekonditionierung erwogen werden.	IIa	B	Ein überwachtes Bewegungstraining wird bei Patient*innen mit PAH unter stabiler medizinischer Therapie empfohlen.	I	A
Psychosoziale Unterstützung wird für PAH-Patient*innen empfohlen.	I	C	Psychosoziale Unterstützung wird für PAH-Patient*innen empfohlen.	I	C
Immunisierung von PAH-Patient*innen gegen Influenza und Pneumokokken-Infektion wird empfohlen.	I	C	Immunisierung von PAH-Patient*innen gegen SARS-CoV-2, Influenza, Streptokokkus pneumoniae wird empfohlen.	I	C
Eine Diuretikatherapie wird bei PAH-Patient*innen mit Anzeichen von RV-Versagen und Flüssigkeitsretention empfohlen.	I	C	Eine Diuretikatherapie wird bei PAH-Patient*innen mit Anzeichen von RV-Versagen und Flüssigkeitsretention empfohlen.	I	C
Eine langfristige Sauerstofftherapie wird bei PAH-Patient*innen mit arteriellem Sauerstoffpartialdruck <8 kPa (60 mmHg) empfohlen ^c .	I	C	Eine langfristige Sauerstofftherapie wird bei PAH-Patient*innen mit arteriellem Sauerstoffpartialdruck <8 kPa (<60 mmHg) empfohlen ^c .	I	C
Eine Korrektur des Eisenstatus und/oder Anämie kann bei PAH Patient*innen erwogen werden.	IIb	C	Bei Vorliegen einer Eisenmangelanämie bei PAH-Patient*innen wird eine Korrektur des Eisenstatus empfohlen.	I	C
			Liegt keine Anämie vor, kann bei PAH-Patient*innen mit Eisenmangel eine Eisensupplementierung in Betracht gezogen werden.	IIb	C
Eine orale Antikoagulation kann bei Patient*innen mit IPAH, HPAH und DPAH in Betracht gezogen werden.	IIb	C	Eine Antikoagulation wird im Allgemeinen bei PAH-Patient*innen nicht empfohlen, kann aber im Einzelfall in Betracht gezogen werden.	IIb	C
Die Verwendung von ACE-Inhibitoren, Angiotensin-2-Rezeptor-Blockern, Betablocker oder Ivabradin werden bei PAH-Patient*innen nicht empfohlen, es sei denn, dies ist aufgrund von Komorbiditäten (z. B. Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit, Linksherzversagen oder Arrhythmien) erforderlich.	III	C	Die Verwendung von ACE-Inhibitoren, ARBs, ARNIs, SGLT-2-I Betablocker oder Ivabradin werden bei PAH-Patient*innen nicht empfohlen, es sei denn, dies ist aufgrund von Komorbiditäten (z. B. Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit, Linksherzversagen oder Arrhythmien) erforderlich.	III	C
Exzessive körperliche Aktivität, die zu alarmierenden Symptomen führt, wird bei PAH-Patient*innen nicht empfohlen.	III	C			
			Besondere Umstände		
Sauerstoffgabe auf Flugreisen sollte bei Patient*innen in WHO-FC III und IV und bei denjenigen mit einem konsistenten arteriellen Sauerstoffpartialdruck <8 kPa (60mmHg) berücksichtigt werden.	IIa	C	Sauerstoffgabe auf Flugreisen wird bei Patient*innen empfohlen, die auf Meereshöhe Sauerstoffpflichtig sind, oder dort einen arteriellen Sauerstoffpartialdruck <8 kPa (<60mmHg) haben.	I	C
Bei elektiven Operationen sollte eine epidurale Anästhesie wann immer möglich vorgezogen werden.	IIa	C	Für Interventionen, welche nicht-regionale Anästhesieverfahren benötigen, sollte eine multidisziplinäre Konsultation über das Risiko-Nutzen-Verhältnis in einem PH-Zentrum erwogen werden.	IIa	C

ACEi, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer; ARB, Angiotensin-Rezeptor-Blocker; ARNI, Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Hemmer; HF, Herzinsuffizienz; PAH, pulmonal arterielle Hypertonie; PH, pulmonale Hypertonie; RV, rechter Ventrikel; SARS-CoV-2, schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus-2; SGLT-2i, Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitor.

^a Klasse der Empfehlung.

^b Grad der Evidenz.

^c Bei mindestens zwei Gelegenheiten gemessen.

► **Abb. 2** Empfehlungen für allgemeine Maßnahmen und besondere Umstände – Änderungen zu den Leitlinien 2015.

Kommentar: Die positiven Effekte des Trainings wurden in zahlreichen Metaanalysen bestätigt und beinhalten die Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität sowie eine positive Beeinflussung der Symptome (entsprechend WHO-Funktionsklasse) [4]. Im Rahmen der Europäischen Trainingsstudie konnte gezeigt werden, dass die Etablierung eines standardisierten Programms mit einer Kooperation zwischen einem Expertenzentrum und einer Rehabilitationseinrichtung effektiv ist und etabliert werden kann [4]. Das Training sollte von PH-Expert*innen angeleitet und in Rehabilitationseinrichtungen durchgeführt werden, die Erfahrung mit der Behandlung funktionell schwergradig eingeschränkter PH-Patient*innen aufweisen. Bisher ist jedoch nur wenig über die optimalen Trainingsmethoden und das beste Setting zur Überwachung der Patient*innen bekannt, sodass hier weiterer Forschungsbedarf besteht, um mehr Patient*innen ein körperliches Training anbieten zu können.

Prophylaxe und Impfungen

Es wird empfohlen, PAH-Patient*innen im Sinne einer allgemein präventiven Maßnahme gegen Influenza, Streptococcus pneumoniae und SARS-CoV-2 zu impfen.

Kommentar: Zusätzlich ist eine Impfung gegen Pertussis und Herpes Zoster zu erwägen.

Psychosoziale Unterstützung und Selbstwirksamkeit

Die PH geht mit sozialen und emotionalen Veränderungen einher, die mit der Erkrankungsschwere korrelieren und das soziale Umfeld sowie das Berufsleben der Patient*innen beeinflussen können [5, 6]. Die psychosoziale Unterstützung der Patient*innen sowie ihrer Familien ist für den Umgang mit der Erkrankung essenziell und kann zur Förderung der Therapieadhärenz und Selbstwirksamkeit beitragen. Eine Einbindung in Therapieentscheidungen sowie die Aufklärung über die möglichen Folgen bei Nichteinhaltung der Therapie sind dabei unerlässlich. Screeningmethoden zur Identifizierung von Patient*innen mit Interventionsbedarf für psychologische/psychiatrische Unterstützung und ggf. medikamentöse Begleittherapie sollten berücksichtigt werden.

Faktoren, die die Therapieadhärenz beeinflussen, können von Patient*innen (z. B. Demografie, kognitive Beeinträchtigung, Polypharmazie, unerwünschte Ereignisse/Nebenwirkungen, psychologische Gesundheit, Gesundheitskompetenz, Verständnis der/s Patient*innen für die Therapieprinzipien und Komorbiditäten), Ärzt*innen (Fachwissen, Kenntnis der Leitlinien und multidisziplinärer Therapie-Teamansatz) und vom Gesundheitssystem (Arbeitsumfeld, Zugang zu Behandlungen und Kosten) abhängig sein [7]. Zur Förderung der Therapieadhärenz sollten die Patient*innen in Therapieentscheidungen mit eingebunden werden und angemessen über die individuellen Behandlungsoptionen und deren Rationale informiert werden („partizipative Entscheidungsfindung“ bzw. engl. „shared decision making“). Auch sollten die Erwartungen an die Therapie sowie deren mögliche Nebenwirkungen und Folgen einer Nichtbehandlung besprochen werden.

Auch die Einbindung in Selbsthilfegruppen kann den Patient*innen den Zugang zu einem vielfältigen Unterstützungs-

angebot ermöglichen. Aufgrund der eingeschränkten Prognose ist bei entsprechender Indikation die Anbindung an eine Pflege- oder palliativmedizinische Versorgung angezeigt.

Kommentar: Im Rahmen einer Rehabilitation kann die Indikation einer psychologischen Unterstützung eruiert und diese bereits begonnen werden. Strategien zur eigenständigen Überwachung und Kontrolle klinischer Parameter sollten nach Möglichkeit geschult und gefördert werden.

Die palliativmedizinische Versorgung von PH-Patient*innen erfordert spezifische, für die Erkrankung angepasste Versorgungsstrukturen. Die Datenlage ist nur gering, sodass hier weiterer Forschungsbedarf besteht.

Medikamentöse Therapien

Antikoagulation

Bei Patient*innen mit CTEPH ist eine lebenslange therapeutische Antikoagulation indiziert, um der Bildung weiterer Gefäßverengungen vorzubeugen und Re-Embolien zu verhindern. Auch bei Patient*innen mit idiopathischer PAH kann eine Antikoagulation vor dem Hintergrund gehäufte In-situ-Thrombosen der Lungengefäße sowie Anomalien des Gerinnungs- und des fibrinolytischen Systems erwogen werden. Des Weiteren besteht bei Patient*innen mit angeborenen Herzfehlern oder PA-Aneurysmen ein erhöhtes Risiko für Thrombosen der zentralen Pulmonalarterie.

Gemäß Registerdaten werden ca. 43% der Patient*innen mit idiopathischer PAH mit Antikoagulanzen behandelt [8]. Jedoch gibt es keine robusten klinischen Daten und keine randomisierten, kontrollierten Studien, die einen positiven Effekt einer therapeutischen Antikoagulation bei pulmonalarterieller Hypertonie zeigen. In Registerstudien wurden inkongruente Ergebnisse erzielt, die einen Überlebensvorteil bei Patient*innen mit IPAH zeigten [9], der von weiteren Studien jedoch nicht reproduziert werden konnte [10]. In 2 weiteren Metaanalysen [11, 12] wurden ebenfalls Hinweise auf einen Überlebensvorteil für Patient*innen mit IPAH identifiziert. Die Metaanalysen wiesen jedoch methodische Mängel auf und sind daher vorsichtig zu interpretieren. Bei Patient*innen mit Kollagenose-assoziiierter PAH (CTD-APAH) scheint eine therapeutische Antikoagulation mit einer schlechteren Prognose assoziiert zu sein [10, 11] und die Indikation zur therapeutischen Antikoagulation sollte deswegen zurückhaltend gestellt werden. Für weitere Formen der PH wie die PAH bei angeborenen Herzfehlern oder Patient*innen mit i. v. Prostazyklintherapie liegen ebenfalls keine Daten vor. Die Entscheidung für oder gegen eine (therapeutische) Antikoagulation sollte daher individuell, auch unter Berücksichtigung eines erhöhten Blutungsrisikos, erfolgen.

Kommentar: Neue Registerdaten des PHAR-Registers aus den USA deuten auf einen Zusammenhang einer erhöhten Hospitalisierungsrate und einer schlechteren Lebensqualität bei Patient*innen mit Gruppe-1-PH (idiopathische/hereditäre/medikamenten- und toxininduzierte PAH, Kollagenose-assoziierte PAH, HIV-induzierte PAH, pulmonal veno-okklusive Erkrankung), die eine Antikoagulation erhalten, hin [13]. Somit besteht ein weiterer Forschungsbedarf.

Diuretische Therapie

Die Rechtsherzinsuffizienz führt zu einer Volumenretention, mit reduziertem renalem Blutfluss sowie Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Mechanismus. Die steigenden rechtsventrikulären Füllungsdrücke verursachen einen venösen Blutrückstau in die Nieren durch Erhöhung des interstitiellen und tubulären hydrostatischen Druckes mit konsekutiver Nierenfunktionsverschlechterung und Verringerung der renalen Sauerstoffversorgung. Folglich nimmt die Kontrolle und Therapie des Volumenhaushalts eine bedeutende Position im Therapiemanagement der PH ein. Insbesondere bei Anzeichen von vermehrter Volumenretention wie dem Auftreten von (peripheren) Ödemen wird die Trinkmenge reduziert und die Flüssigkeitsretention mithilfe diuretischer Medikamente reguliert. Gemäß klinischer Indikation und Nierenfunktion können alle 3 Diuretikaklassen (Schleifendiuretika, Thiazide und Mineralkortikoid-Rezeptorantagonisten) einzeln oder in Kombination eingesetzt werden.

Patient*innen mit PH sollten ihr Gewicht regelmäßig kontrollieren und im Falle einer Gewichtszunahme ihre/n Arzt/Ärztin konsultieren. Für das Therapiemanagement mit Überwachung des Gewichts, Kontrolle der Nierenfunktion und der Serumelektrolyte ist eine interprofessionelle und multidisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Expertenzentrum inklusive spezialisiertem medizinischem Assistenzpersonal, niedergelassenem/r Facharzt/Fachärztin, Hausarzt/ärztin sowie ggf. Psycholog*innen/Psychiater*innen, Therapeut*innen, Betreuer*innen und Patient*innen notwendig.

Eine intravaskuläre Volumendepletion ist zu vermeiden, da diese einen Abfall des Herzzeitvolumens und konsekutiv des systemischen Blutdrucks verursachen kann. Auch im Rahmen der zielgerichteten PAH-Medikation kann es zu vermehrten peripheren Flüssigkeitseinlagerungen kommen, sodass neben der Rechtsherzinsuffizienz auch Medikamentennebenwirkungen als Ursache in Betracht gezogen werden müssen.

Kommentar: Die Überwachung des Volumenhaushalts mittels spezifischer Maßnahmen wie einer Trinkmengenreduktion sollte im Therapiemanagement berücksichtigt werden. Weitere Studien zur Wirksamkeit entsprechender Maßnahmen sind notwendig. Auch die Extremwetterlagen sollten in die Beratung und Betreuung von Patient*innen mit Lungenhochdruck mit einfließen. Insbesondere bei Hitzewellen sollten Patient*innen, die unter strenger diuretischer und dualer oder Triple-PAH-Therapie stehen, ihren systemischen Blutdruck gut kontrollieren, da mit symptomatischen Hypotonien zu rechnen ist.

Sauerstofftherapie

Kurzfristige Effekte einer Sauerstoffgabe beinhalten eine Verringerung des pulmonalvaskulären Widerstands und eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit. Die langfristige Gabe von Sauerstoff und deren Wirkung ist bei PH-Patient*innen noch nicht ausreichend untersucht. Die arterielle Hypoxämie ist bei PAH-Patient*innen meist nur gering ausgeprägt. Bei Patient*innen mit angeborenem Herzfehler liegt demgegenüber meist eine ausgeprägte Hypoxämie vor, diese lässt sich jedoch durch eine Sauerstoffgabe nicht korrigieren [14].

Aufgrund mangelnder Evidenzlage zum Einsatz einer Sauerstofflangzeittherapie bei Patient*innen mit PH dienen die Richtlinien von Patient*innen mit chronisch obstruktiver pulmonaler Erkrankung (COPD) als Grundlage für die Therapieentscheidung einer zusätzlichen Sauerstoffgabe. Demnach wird eine Sauerstoffgabe empfohlen, wenn der PaO₂ wiederholt < 8 kPa (< 60 mmHg) unter Ruhebedingungen beträgt und ein Cor pulmonale vorliegt. Eine mobile O₂-Supplementation kann erwogen werden, wenn die belastungsinduzierte Desaturation korrigierbar ist bzw. der Patient eine Verbesserung der Symptome unter O₂-Supplementation zeigt. Bei nächtlicher Hypoxämie kann eine nächtliche Sauerstofftherapie indiziert sein [15]. Bei Patient*innen mit Shunts bzw. Eisenmangel-Syndrom ist eine Sauerstoffgabe zumeist nicht indiziert.

Kommentar: Bei der Durchführung eines körperlichen Trainings ist die Sauerstoffgabe besonders zu prüfen, um die resultierende Hypoxämie zu korrigieren. Bei Patient*innen, die eine Langzeitsauerstofftherapie erhalten, ist das Management, insbesondere die Versorgung bei Urlaubsreisen, zu berücksichtigen.

Kardiovaskuläre Medikamente

Die Anwendung von Medikamenten, die bei Linksherzinsuffizienz indiziert sind, z. B. Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACE-Inhibitoren), Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARBs), Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren (ARNI), Natrium-Glukose-Cotransporter-2-Inhibitoren (SGLT-2), Betablocker oder Ivabradin, ist bei Patient*innen mit PAH sehr sorgfältig zu prüfen, da diese Medikamente eine Abnahme der Herzfrequenz und einen Blutdruckabfall, einzeln oder in Kombination, bewirken können. Bisher liegen keine ausreichenden Daten vor, die eine adäquate Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles für die oben genannten Medikamente erlauben.

Bei Patient*innen mit PAH, die eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie entwickeln, ist der Einsatz von Digoxin/Digitoxin nicht untersucht.

Kommentar: Der Einsatz von SGLT-2-Inhibitoren bei PAH-Patient*innen mit Komorbiditäten (diastolische Dysfunktion) und deren Auswirkung auf die PH ist Gegenstand aktueller Forschung.

Eisensubstitution

Ein Eisenmangel kommt bei Patient*innen mit PAH häufig vor und kann gravierende Auswirkungen mit einer Verschlechterung der Symptome, der kardialen Pumpfunktion und der Prognose haben [16]. Dementsprechend wird empfohlen, die Indikation zur Eisensubstitution mit Messung des Ferritinspiegels, Transferrinsättigung und löslichen Transferrinrezeptoren regelmäßig zu überprüfen. Ein Eisenmangel ist dabei durch ein Serumferritin < 100 µg/L oder Serumferritin 100–299 µg/L und eine Transferrinsättigung < 20% definiert [17].

Liegt eine schwere Eisenmangelanämie mit Hämoglobin < 7–8 g/dl vor, ist eine intravenöse Eisengabe indiziert [18, 19]. Orale Eisenpräparate mit Eisen(Fe²⁺)sulfat, Eisengluconat und Eisenumfumarat haben meist eine schlechte Verträglichkeit und sind in ihrer Wirksamkeit eingeschränkt. Als Alternative steht Eisen-Maltol zur Verfügung, welches in einer kleinen, nicht verblin-

ESC/ERS Leitlinie 2015			ESC/ERS Leitlinie 2022		
	Klasse	Level	Empfehlungen	Klasse ^a	Level ^b
Es wird empfohlen, dass Frauen im gebärfähigen Alter eine Schwangerschaft vermeiden.	I	C	Es wird empfohlen, dass Frauen mit PAH im gebärfähigen Alter zum Zeitpunkt der Diagnose über die Risiken und Unwägbarkeiten im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft beraten werden; dabei sollte von einer Schwangerschaft abgeraten werden und bei Bedarf psychologische Unterstützung hinzugezogen werden.	I	C
			Es wird empfohlen, Frauen mit PAH im gebärfähigen Alter eine klare Verhütungsempfehlung zu geben, die die individuellen Bedürfnisse der Frau berücksichtigt, aber auch die signifikanten Auswirkungen von Verhütungsversagen bei PAH berücksichtigt.	I	C
			Es wird empfohlen, dass Frauen mit PAH, die eine Schwangerschaft in Betracht ziehen oder schwanger werden, umgehend in einem erfahrenen PH-Zentrum beraten werden, um die genetische Beratung und die gemeinsame Entscheidungsfindung zu erleichtern und falls benötigt, den Patientinnen und ihren Familien psychologische Unterstützung zu bieten.	I	C
			Für Frauen mit PAH, die einen Schwangerschaftsabbruch vornehmen lassen, wird empfohlen, dass dieser in PH-Zentren durchgeführt wird, die psychologische Betreuung zur Unterstützung für die Patientinnen und ihre Familien bieten.	I	C
			Für Frauen mit PAH, die einen Kinderwunsch haben, kann, sofern verfügbar, eine Adoption mit einer genetischen Beratung vor der Konzeption in Betracht gezogen werden.	IIb	C
			Da in präklinischen Modellen für Endothelin-Rezeptor-Antagonisten und Riociguat ein teratogenes Potenzial festgestellt wurde, sind diese Arzneimittel während der Schwangerschaft nicht empfohlen.	III	B

PAH, pulmonale arterielle Hypertonie; PH, pulmonale Hypertonie.

^a Klasse der Empfehlung.

^b Grad der Evidenz.

► **Abb. 3** Empfehlungen für Frauen im gebärfähigen Alter – Änderungen zu den Leitlinien 2015.

deten Studie eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit bei PH-Patient*innen und leichtem bis mittelschwerem Eisenmangel und Anämie zeigte [20]. Bei Patient*innen ohne Anämie hat sich die Eisensubstitution als nicht wirksam gezeigt [21]. Bisher liegen jedoch keine Ergebnisse randomisierter, kontrollierter Studien vor, die den Einsatz oraler und intravenöser Eisengaben bei Patient*innen mit PAH untersuchen.

Kommentar: Bei Patient*innen mit CTD-APAH sollte eine Korrektur eines Eisenmangels ohne Anämie geprüft werden, da zunehmende Hinweise auf einen Einfluss des Eisenstatus auf das Überleben bestehen [22, 23].

Besondere Umstände und Risikosituation (► Abb. 3)

Patientinnen im gebärfähigen Alter Kontrazeption

Jede PAH-Patientin im gebärfähigen Alter sollte eine klare Beratung zur Empfängnisverhütung erhalten, die die individuellen Bedürfnisse der Frau berücksichtigt, aber auch schwerwiegende Folgen eines Versagens der Kontrazeption bei PAH anerkennt.

Bei Patientinnen, die mit Bosentan behandelt werden, ist eine verminderte Effizienz von hormonellen Kontrazeptiva möglich. Es gibt keine Kontraindikation für die vielen zur Verfügung

stehenden Empfängnisverhütungen. Bei der chirurgischen Sterilisation sollte das erhöhte perioperative Risiko in Betracht gezogen werden. Die postkoitale hormonelle Notfallverhütung kann bei Patientinnen mit PH eingesetzt werden.

Kommentar: Auch Männer sollten unter Therapie mit Lungenhochdruckmedikamenten kein Kind zeugen, da die Medikamente Einfluss auf die Keimzellen haben können und so eine mögliche Missbildung nicht auszuschließen ist.

Schwangerschaft

Die mütterliche Sterblichkeitsrate bei PAH/PH konnte durch verbesserte Behandlungsstrategien von 56% auf 11–25% gesenkt werden, bleibt jedoch weiterhin hoch [24]. Zwar liegen Berichte über günstige Schwangerschaftsverläufe vor [25], dennoch bleibt eine Schwangerschaft mit unvorhersehbaren Risiken verbunden.

Das Risiko für einen ungünstigen Schwangerschaftsverlauf ist v. a. bei Frauen mit einer unzureichend therapierten PAH erhöht (mittleres oder hohes Risikoprofil gemäß ERS-Guidelines 2022 [1] und Anzeichen einer RV-Dysfunktion), und im Falle einer Schwangerschaft sollten sie sorgfältig beraten und ein frühzeitiger Abbruch empfohlen werden.

Für Patientinnen mit gut eingestellter Erkrankung (niedriges Risikoprofil und [nahezu] normaler Ruhehämodynamik), die eine Schwangerschaft in Betracht ziehen, wird eine individuelle Beratung und gemeinsame Entscheidungsfindung empfohlen. Auch über Alternativen wie die Möglichkeit einer Adoption sollten die Patientinnen informiert werden.

Während oder nach einer Schwangerschaft kann sich der Gesundheitszustand jederzeit verschlechtern, sodass die Patientinnen über die Risiken einer Schwangerschaft aufgeklärt werden sollten, damit die Frauen und ihre Familien fundierte, informierte Entscheidungen treffen können. Bei hereditärer PAH sollte eine genetische Beratung vor der Empfängnis in Betracht gezogen werden. Das Thema Schwangerschaft bei PH ist ein sehr sensibles Thema und erfordert eine einfühlsame Kommunikation. Bei Bedarf sollte psychologische Unterstützung angeboten werden.

Schwangere Frauen mit bestehender oder neu diagnostizierter PAH sollten in PH-Zentren behandelt werden, die über ein multidisziplinäres Team mit Erfahrung im Umgang mit PH in der Schwangerschaft verfügen. Im Falle einer Fortsetzung der Schwangerschaft muss die PAH-Therapie gegebenenfalls angepasst werden. Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERAs) und Riociguat empfiehlt es sich wegen möglicher oder unbekannter Teratogenität abzusetzen. Trotz begrenzter Evidenz gelten CCBs, PDE5-Inhibitoren und inhalative/i.v./subkutane (s.c.) Prostazyklinanaloga als sicher während der Schwangerschaft. Selexipag wurde in einzelnen deutschsprachigen Zentren eingesetzt.

Kommentar: Das multidisziplinäre Team zur Betreuung einer Schwangerschaft und Planung der Entbindung einer PH-Patientin sollte das PH-Expertenteam, Gynäkologie, Anästhesie und Intensivmedizin umfassen. Die Geburt sollte gemäß klinischen Erfahrungen

zwischen der 34. und 38. Schwangerschaftswoche per Sectio vorgenommen werden, um die Kreislaufbelastung im Rahmen einer natürlichen Geburt und die damit verbundenen Risiken der Rechtsherzbelastung zu vermeiden. Die Belastung für die schwangere Patientin und die Reifung des ungeborenen Kindes sollten bei der Entscheidung des Zeitpunkts berücksichtigt werden. Die Anästhesie ist individuell unter Abwägung der Risiken vorzunehmen.

Chirurgische Eingriffe

Chirurgische Eingriffe bei nicht regionalen Anästhesieverfahren sind mit einem erhöhten Risiko für Rechtsherzversagen und Tod verbunden. Dabei korreliert das Risiko mit dem Schweregrad der PH und der Art und Dringlichkeit des Eingriffs (3,5% perioperative Mortalitätsrate bei nicht-kardialen und nicht-geburtshilflichen Operation, 2% bei elektiven Eingriffen und 15% bei Notfallingriffen) [26]. Die Entscheidung für eine Operation sollte nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung (Indikation, Dringlichkeit, Schweregrad der PH und Patient*innenpräferenzen) von einem multidisziplinären Team unter Beteiligung eines/r PH-Arzt/Ärztin getroffen werden. Risiko-Scores zur Vorhersage des perioperativen Mortalitätsrisikos wurden entwickelt, bedürfen aber weiterer Validierung [27]. Allgemeine Empfehlungen können auch für die bevorzugte Anästhesieform nicht gegeben werden.

Wann immer möglich, sollte eine präoperative Optimierung der PAH-Therapie angestrebt und regionalen Anästhesieverfahren der Vorzug gegenüber einer Vollnarkose gegeben werden (siehe auch die ESC-Leitlinien 2022 zur kardiovaskulären Beurteilung und Behandlung von Patient*innen, die sich einer nicht-kardialen Operation unterziehen [28]) und, sofern notwendig, orale PH-Therapien vorübergehend auf intravenöse oder inhalative Substanzen gewechselt werden.

Flugreisen und Höhenexposition

Unter hypobarer Hypoxie kann es bei PAH-Patient*innen zu einer relevanten Hypoxämie mit konsekutiver hypoxischer pulmonaler Vasokonstriktion und zunehmender RV-Belastung kommen. Der Kabinendruck während eines Langstreckenflugs entspricht einer Höhe von bis zu 2438m über NN mit einer entsprechenden Reduktion des Sauerstoffpartialdrucks. Die Empfehlungen zur Sauerstoffsupplementation während Flugreisen haben sich seit den letzten Leitlinien nicht geändert. Für Patient*innen mit einem $\text{PaO}_2 < 8 \text{ kPa}$ ($< 60 \text{ mmHg}$) sollte im Flugzeug eine Sauerstoffzufuhr von 2l/min verabreicht werden, um näherungsweise Verhältnisse wie auf Meereshöhe schaffen zu können. Patient*innen, die bereits Sauerstoff auf Meereshöhe erhalten, sollten ihre Sauerstoffzufuhr während des Fliegens erhöhen [29].

Die Patient*innen sollten auf Reisen schriftliche Informationen über ihre Krankheit (einschließlich einer Medikamentenliste) mitführen, zusätzliche Dosen ihrer Medikamente mitnehmen und sich über lokale PH-Zentren in der Nähe ihres Reiseziels informieren.

Kommentar: Die Flussrate sollte für Flugreisen um mindestens 2 l/min gesteigert werden. Eine Sauerstoffgabe während Flügen wird zudem bei Patient*innen, die eine belastungsinduzierte Oxygenierungsstörung zeigen, empfohlen. Weitere Studien zur Wirksamkeit dieser Maßnahme sind notwendig.

Es gibt nun erste Evidenz, dass klinisch stabile Patient*innen mit PAH/CTEPH, die auf Meereshöhe nicht hypoxämisch sind, einen Höhengenaufenthalt bis 2500 m für <24 h gut tolerieren [30, 31].

Interessenkonflikt

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

S.H., R.N., F.M.W., S.U., A.F.: kein Interessenkonflikt.

E.G. hat Honorare für Vorträge/Konsultationen von Bayer/MSD, Ferrer, GEBRO, GSK, Janssen und OMT erhalten. Forschungsförderung für klinische Studien wurde von Acceleron, Actelion, BayerHealthCare, MSD, Bellerophon, GossamerBio, Janssen, Novartis, OMT, Pfizer, REATE und United Therapeutics erhalten.

H.J.K.: Reise-/Übernachungskosten, Honorare, Forschungsunterstützung von folgenden Firmen: Anamed; AstraZeneca; Bayer; Berlin Chemie/Menarini; Bezirksärztekammer Südbaden, Boehringer Ingelheim; Chiesi; Daiichi-Sankyo; Deutsche Forschungsgemeinschaft; Dräger; Fisher & Paykel Healthcare; Grifols; GSK; Heinen & Löwenstein; Janssen Johnson & Johnson; Lilly; MSD; Mundipharma; Novartis; Pfizer; Portola; Philips Healthcare; Pulmonox; ResMed; Roche; Sanofi Genzyme; Sapiro Life; Weinmann.

D.R. erhielt Honorare für Vortragstätigkeiten von Janssen und MSD.

N.B. erhielt Honorare für Vortragstätigkeit durch das Universitätsspital Zürich.

Literatur

- [1] Humber M et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022; 43: 3618–3731
- [2] Galie N et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015; 46: 903–975
- [3] Grunig E et al. Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2021; 42: 2284–2295
- [4] Grunig E et al. ERS statement on exercise training and rehabilitation in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1800332
- [5] Kingman M et al. Living with pulmonary hypertension: unique insights from an international ethnographic study. *BMJ Open* 2014; 4: e004735
- [6] Olsson KM et al. Prevalence of Mental Disorders and Impact on Quality of Life in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Front Psychiatry* 2021; 12: 667602
- [7] Kjellstrom B et al. Adherence to disease-specific drug treatment among patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *ERJ Open Res* 2020; 6: 00299-2020
- [8] Hoepfer MM et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700740
- [9] Olsson KM et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERRA). *Circulation* 2014; 129: 57–65
- [10] Preston IR et al. Effect of Warfarin Treatment on Survival of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Circulation* 2015; 132: 2403–2411
- [11] Khan MS et al. Is Anticoagulation Beneficial in Pulmonary Arterial Hypertension? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018; 11: e004757
- [12] Wang P et al. Can anticoagulants improve the survival rate for patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2020; 196: 251–256
- [13] Garry JD et al. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension – association with mortality, healthcare utilization, and quality of life: The Pulmonary Hypertension Association Registry (PHAR). *J Heart Lung Transplant* 2022; 41: 1808–1818
- [14] Sandoval J et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1682–1687
- [15] Adir Y, Humbert M, Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2021; 57: 2002258
- [16] Sonnweber T et al. The crucial impact of iron deficiency definition for the course of precapillary pulmonary hypertension. *PLoS One* 2018; 13: e0203396
- [17] McDonagh T et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1664–1672
- [18] Ruiter G et al. Intravenous iron therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and iron deficiency. *Pulm Circ* 2015; 5: 466–472
- [19] Kramer T et al. Ferric carboxymaltose in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: a long-term study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2021; 12: 1501–1512
- [20] Olsson KM et al. Oral iron supplementation with ferric maltol in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2020; 56: 2000616
- [21] Howard L et al. Supplementation with Iron in Pulmonary Arterial Hypertension. Two Randomized Crossover Trials. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18: 981–988
- [22] Ruiter G et al. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 285–292
- [23] Xanthouli P et al. Hypochromic red cells as a prognostic indicator of survival among patients with systemic sclerosis screened for pulmonary hypertension. *Arthritis Res Ther* 2023; 25: 38
- [24] Kiely DG et al. Improved survival in pregnancy and pulmonary hypertension using a multiprofessional approach. *BJOG* 2010; 117: 565–574
- [25] Corbach N et al. Favorable Pregnancy Outcomes in Women With Well-Controlled Pulmonary Arterial Hypertension. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 689764
- [26] Meyer S et al. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur Respir J* 2013; 41: 1302–1307
- [27] Hassan HJ et al. A novel approach to perioperative risk assessment for patients with pulmonary hypertension. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00257-2021
- [28] Halvorsen S et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2022; 43: 3826–3924

- [29] Coker RK et al. BTS Clinical Statement on air travel for passengers with respiratory disease. *Thorax* 2022; 77: 329–350
- [30] Schneider SR et al. Effect of a day-trip to altitude (2500 m) on exercise performance in pulmonary hypertension: randomised crossover trial. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00314-2021
- [31] Schneider SR et al. Cardiorespiratory Adaptation to Short-Term Exposure to Altitude vs. Normobaric Hypoxia in Patients with Pulmonary Hypertension. *J Clin Med* 2022; 11: 2769