Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie

Therapy of Pulmonary Arterial Hypertension

H. Klose[1,2], L. Harbaum[1,2], T. Oqueka[1,2], M. Simon[1,2], E. Grünig[3]

[1] Zentrum für pulmonal arterielle Hypertonie, Martin Zeitz Zentrum für seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
[2] Sektion Pneumologie, II. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
[3] Zentrum für pulmonale Hypertonie, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg

Zusammenfassung

Die pulmonale Hypertonie (PH) gliedert sich nach der 5. Weltkonferenz in Nizza in fünf Gruppen. Die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH; Gruppe 1) umfasst neben der idiopathischen PAH genetisch und medikamentös bedingte Formen sowie die assoziierte PAH. Bewiesen oder ausgeschlossen werden kann die Diagnose einer PH nur durch die Rechtsherzkatheteruntersuchung. Ohne Diagnosestellung mittels Rechtsherzkatheters sollte keine gezielte Therapie begonnen werden. Neben allgemeinen und supportiven Maßnahmen existieren aktuell vier Gruppen von Medikamenten, die für die gezielte Behandlung der PAH zugelassen sind. Kombinationstherapien, entweder sequenziell oder initial („up-front"), gewinnen an Bedeutung in der Behandlung der PAH. Therapieziele zur Steuerung der Behandlung und Abschätzung des individuellen Patientenrisikos wurden definiert. Trotz aller Innovationen ist ein kurativer Therapieansatz bei der Behandlung der PAH noch in weiter Ferne. Daher stellt nach Ausschöpfung der derzeit verfügbaren medikamentösen und supportiven Maßnahmen die Lungentransplantation eine wichtige Therapieoption dar.

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is classified into five distinct groups according to the fifth world conference in Nice 2013. Pulmonary arterial hypertension (PAH) comprises idiopathic PAH, hereditary PAH, drug-induced and associated PAH. Right heart catheterization is essential for the diagnosis of PH and should precede initiation of a targeted PAH therapy. Besides general measures and supportive therapy, four different classes of targeted drugs have been approved for the treatment of PAH. Combination therapy, either sequential or initial (up-front), is increasingly gaining recognition. Risk stratification and treatment goals have been defined to guide therapeutic decisions. However, cure is still far from reach and lung transplantation is an important treatment option for patients with end-stage disease under optimal supportive and targeted drug therapy.

VNR
2760512015147122473

Bibliografie
DOI http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1392103
Online-Publikation: 28. 7. 2015
Pneumologie 2015; 69: 483–495
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse
Dr. med. Hans Klose
Sektion Pneumologie,
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
klose@uke.de

Lernziele

Ziel dieses Beitrags ist die Darstellung von allgemeinen, supportiven und gezielten Therapiemaßnahmen bei der pulmonal arteriellen Hypertonie, die aus dem 5. Weltkongress für pulmonale Hypertonie (PH) in Nizza im Jahr 2013 hervorgegangen sind. Die Angaben zu Empfehlungsgrad und Evidenzlevel zu den verschiedenen Therapiemaßnahmen sind der in Nizza überarbeiteten European Respiratory Society (ERS)/European Society of Cardiology (ESC)-Leitlinie angepasst (**Tab. 1** und **Tab. 2**) [1].

Einleitung

Die Therapie nur weniger Krankheiten war in der letzten Zeit solch einem Wandel unterworfen wie die der pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH). Noch vor etwa 20 Jahren gab es keine gezielten Therapieoptionen, und die Lebenserwartung der Patienten betrug 2,7 Jahre nach Diagnosestellung. Die pulmonale Hypertonie (PH) gliedert sich nach der 5. Weltkonferenz in Nizza in fünf Gruppen: Die PAH (Gruppe 1) umfasst neben der idiopathischen PAH (IPAH) genetisch und medikamentös bedingte Formen sowie die assoziierte PAH (APAH). Die vier weiteren Gruppen bilden die PH kardialer (Gruppe 2), pulmonaler (Gruppe 3), chronisch thromboembolischer (CTEPH; Gruppe 4) oder multifaktorieller (Gruppe 5) Genese.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Tab. 1 Übersicht der Empfehlungsgrade.

Empfehlungsgrad	Definition	Vorgeschlagener Terminus
I	Nach Evidenz/Expertenmeinung sind Nutzen und Wirksamkeit gegeben.	wird empfohlen, ist indiziert
IIa	Evidenz/Expertenmeinung überwiegt zugunsten des Nutzens und der Wirksamkeit.	sollte erwogen werden
IIb	Evidenz/Expertenmeinung für den Nutzen und die Wirksamkeit ist weniger gut etabliert.	kann erwogen werden
III	Evidenz/Expertenmeinung besteht nicht, dass der Nutzen und die Wirksamkeit gegeben sind. Möglicherweise schädlich.	wird nicht empfohlen

Tab. 2 Übersicht der Evidenzlevel.

Evidenzlevel	Definition
A	Daten aus mehreren randomisierten, klinischen Studien oder Meta-Analysen.
B	Daten aus einer einzigen randomisierten, klinischen Studie oder großen, nicht-randomisierten Studien.
C	Expertenmeinung, kleine nicht-randomisierte Studien, retrospektive Studien oder Registerdaten.

Tab. 3 Empfehlungen zu allgemeinen Maßnahmen bei Patienten mit PAH (nach Grünig E. et al. [2]).

Allgemeine Maßnahmen	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Schwangerschaft bei Patientinnen mit PAH soll vermieden werden.	I	C
Impfungen gegen Pneumokokken und Grippe werden empfohlen.	I	C
Überwachtes Training für dekonditionierte Patienten wird empfohlen.	I	A
Psychosoziale Unterstützung von Patienten mit PAH sollte empfohlen werden.	IIa	C
Sauerstofftherapie auf Flügen ist zu erwägen für Patienten in WHO funktioneller Klasse III oder IV sowie bei dauerhaften PaO_2-Werten unter 60 mmHg.	IIa	C
Für elektive operative Eingriffe ist eine epidurale Anästhesie zu bevorzugen, sofern dies möglich ist.	IIb	C

Die wichtigste nicht-invasive Untersuchungsmethode bei dem Verdacht auf das Vorliegen einer PH ist die Echokardiografie. Bewiesen oder ausgeschlossen werden kann die Diagnose jedoch nur durch die Rechtsherzkatheteruntersuchung. Ohne Diagnosestellung mittels Rechtsherzkatheters sollte keine spezifische Therapie begonnen werden. Im Zentrum des diagnostischen Algorithmus steht die Ventilations-Perfusions-Szintigrafie zum sicheren Ausschluss einer CTEPH. Hierbei handelt es sich um eine potenziell mittels Operation kurativ behandelbare Form der PH, die daher nicht übersehen werden darf.

Für die Behandlung der PAH stehen heute neben allgemeinen und supportiven Maßnahmen gezielte medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung. Allgemeine Maßnahmen umfassen Empfehlungen zu Schwangerschaft, Impfungen, überwachtem Training, psychosozialer Unterstützung und perioperativem Vorgehen. Die supportive Therapie beinhaltet die Optimierung bzw. Anpassung von Antikoagulation, Diuretika- und Digitalis-Gabe sowie die Sauerstofftherapie [2–4]. Die gezielte medikamentöse Therapie umfasst eine wachsende Anzahl von Substanzen, die zu einer signifikanten Verbesserung von Symptomatik, Leistungsfähigkeit und Überlebenszeit bzw. zu einer Verzögerung des Eintritts klinischer Verschlechterung („time to clinical worsening", TTCW) führen [3–5]. Eine Metaanalyse, die 23 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) berücksichtigte, zeigte, dass durch eine gezielte medikamentöse Therapie im Vergleich zum Placebo nach einem durchschnittlichen Behandlungszeitraum von 14,3 Wochen eine Reduktion der Mortalität um 43% und eine Verringerung der Hospitalisierungsrate um 61% erreicht werden konnte [6]. Die Behandlung der PAH umfasst auch interventionelle oder operative Maßnahmen wie die atriale Septostomie oder die Lungentransplantation. In ▶ **Abb. 1** ist der aktuelle Therapiealgorithmus dargestellt [3]. Die Steuerung der Behandlung richtet sich nach den definierten Therapiezielen [7].

Jeder Patient mit PAH sollte in einem auf PH spezialisierten Zentrum diagnostiziert und therapiert werden. Zur notwendigen Neu- und Weiterentwicklung von Therapieoptionen werden auch in Zukunft komplexe, kontrollierte Studien notwendig sein. Diese werden flankiert durch breite, internationale Register, welche kontinuierlich die Dauertherapie überwachen und damit die Patientensicherheit erhöhen.

Allgemeine Maßnahmen

Die Empfehlungen für allgemeine Maßnahmen sind in ▶ **Tab. 3** zusammengefasst.

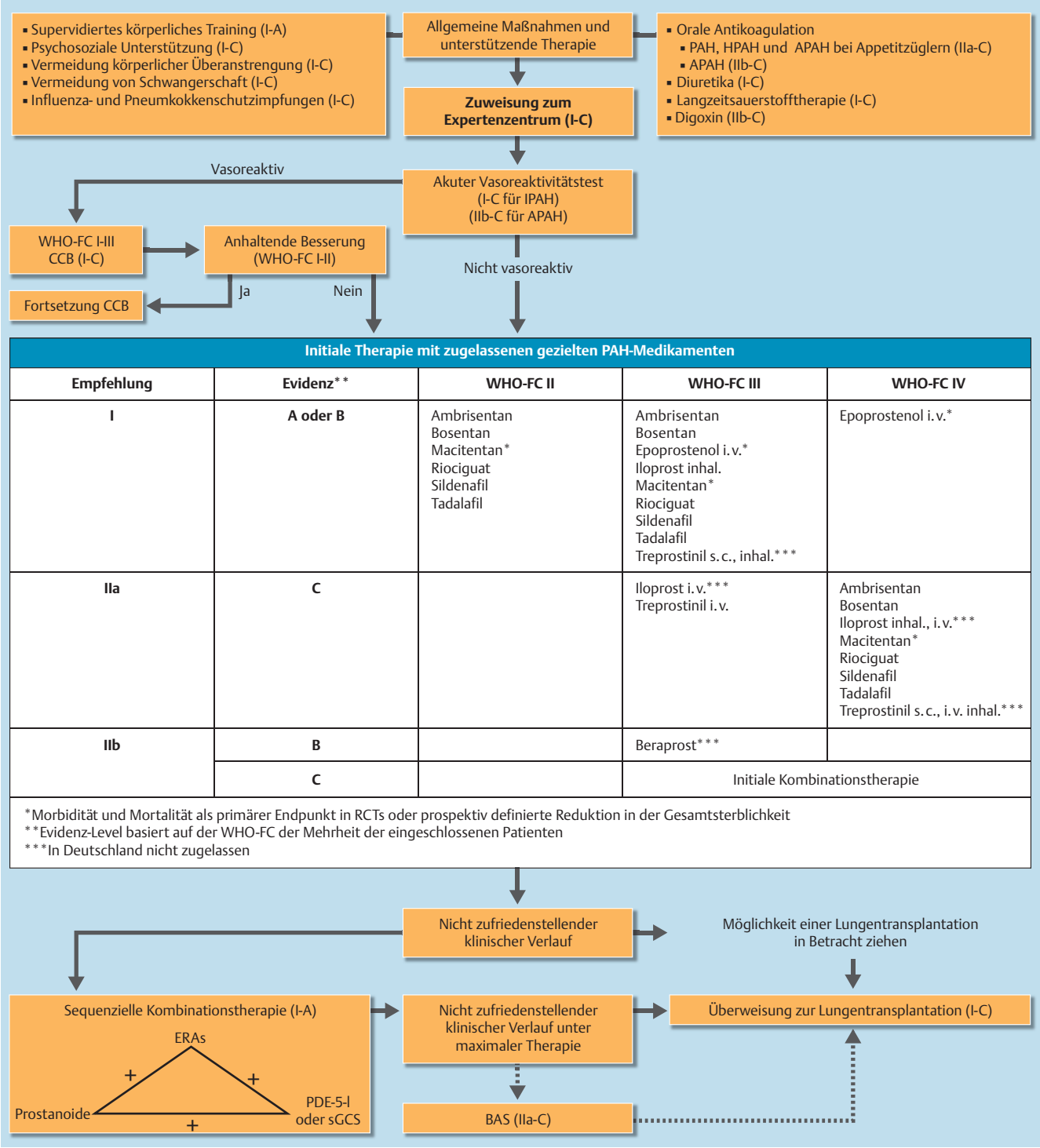
Den höchsten Empfehlungsgrad (I-A) erhielt das überwachte spezialisierte Training [3]. Grund hierfür ist eine breite Datenlage, die einen positiven Effekt des Trainings sowohl auf Parameter der körperlichen Belastbarkeit als auch auf die Lebensqualität belegt [1]. Zudem war das Training mit einem verlängerten Überleben assoziiert.

Weitere Maßnahmen mit einem hohen Empfehlungsgrad sind eine sichere Kontrazeption zur Vermeidung einer potenziell vital bedrohlichen Schwangerschaft für Patientinnen mit idiopathischer PAH (IPAH), hereditärer PAH (HPAH) und assoziierter PAH (APAH) (I-C) sowie die Grippe- und Pneumokokken-Schutzimpfung entsprechend den Empfehlungen der ständigen Impfkommission (I-C) [1].

Patienten mit Depression und Angststörungen, die mit zunehmender körperlicher Beeinträchtigung bei bis zu 40% der Patienten mit PAH auftreten [8–10], sollte eine psychotherapeutische und/oder pharmakologische Behandlung angeboten werden (IIb-C) [11, 12].

Zertifizierte kontinuierliche medizinische Fortbildung für Ärzte und Fachärzte 3 online CME Thieme

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



Initiale Therapie mit zugelassenen gezielten PAH-Medikamenten

Empfehlung	Evidenz**	WHO-FC II	WHO-FC III	WHO-FC IV
I	A oder B	Ambrisentan Bosentan Macitentan* Riociguat Sildenafil Tadalafil	Ambrisentan Bosentan Epoprostenol i. v.* Iloprost inhal. Macitentan* Riociguat Sildenafil Tadalafil Treprostinil s. c., inhal.***	Epoprostenol i. v.*
IIa	C		Iloprost i. v.*** Treprostinil i. v.	Ambrisentan Bosentan Iloprost inhal., i. v.*** Macitentan* Riociguat Sildenafil Tadalafil Treprostinil s. c., i. v. inhal.***
IIb	B		Beraprost***	
	C		Initiale Kombinationstherapie	

*Morbidität und Mortalität als primärer Endpunkt in RCTs oder prospektiv definierte Reduktion in der Gesamtsterblichkeit
**Evidenz-Level basiert auf der WHO-FC der Mehrheit der eingeschlossenen Patienten
***In Deutschland nicht zugelassen

Abb. 1 Evidenz-basierter Therapiealgorithmus für Patienten mit PAH (nach [3, 5]). APAH assoziierte PAH; BAS Ballonatrioseptostomie; CCB Kalzium-Antagonist; ERA Endothelin-Rezeptor-Antagonist; FC Funktionelle Klasse; HPAH hereditäre PAH; IPAH idiopathische PAH; PDE-5-I Phosphodiesterase-5-Inhibitor; RCT randomisierte kontrollierte Studie; sGCS Stimulator der löslichen Guanylatcyclase.

Supportive Therapie

Beim 5. Weltkongress in Nizza wurden keine Änderungen hinsichtlich der Empfehlungen zur Antikoagulation, Diuretika-, Digitalis- und Sauerstofftherapie im Vergleich zu der ERS/ESC-Leitlinie aus dem Jahr 2009 ausgesprochen (**Tab. 4**) [4], jedoch wurden inzwischen neue Studienergebnisse zur Anwendung von Diuretika, Antikoagulantien und antiarrhythmischer Therapie veröffentlicht. Mit einer Änderung bzw. Ergänzung der bestehenden Empfehlungsgrade und Evidenzlevel im Rahmen der neu aufgelegten Leitlinie (voraussichtlich Ende 2015) ist daher zu rechnen.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Tab. 4 Empfehlungen zur supportiven Therapie bei Patienten mit PAH.

Supportive Therapie	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad
Diuretische Therapie bei Patienten mit PAH bei Zeichen des Rechtsherzversagens und Flüssigkeitsretention.	I	C
Langzeitsauerstofftherapie ist indiziert bei Patienten mit PAH, wenn PaO_2 dauerhaft < 60 mmHg.	I	C
Orale Antikoagulation ist indiziert bei IPAH, HPAH und PAH durch Appetitzügler.	IIa	C
Digoxin kann erwogen werden bei PAH Patienten mit atrialer Tachyarrhythmie, wenn eine Frequenzkontrolle angestrebt wird.	IIb	C

Tab. 5 Therapieziele in der Behandlung der PAH (nach [6]).

Parameter	Ziel
WHO-Funktionsklasse	I oder II.
Echokardiografie/kardiale Magnetresonanztomografie	normale bzw. annähernd normale rechtsventrikuläre Größe und Funktion.
Hämodynamik	Normalisierung der rechtsventrikulären Funktion (RAP < 8 mmHg und CI > 2,5 – 3,0 l/min/m²).
6-Minuten-Gehstrecke	> 380 bis 440 m (möglicherweise zu gering bei jüngeren Patienten).
Spiroergometrie	Peak-$V'O_2$ > 15 ml/min/kg und $EqCO_2AT$ < 45.
BNP/NT-proBNP	Normalisierung.

Die unterstützende Behandlung mit Diuretika nimmt bei der Therapie von PAH und Rechtsherzinsuffizienz eine zentrale Rolle ein. Insbesondere bei Patienten mit vergrößertem rechten Herzen und eingeschränkter rechtsventrikulärer Pumpfunktion kann die Diuretika-Therapie zur Vermeidung eines Rechtsherzversagens eingesetzt werden [4].

Eine Langzeitsauerstofftherapie ist für Patienten mit PAH ab einem PaO_2 unter 60 mmHg empfohlen (**Tab. 4**) [2 – 4]. Insgesamt gibt es jedoch wenige Daten zur Langzeitsauerstofftherapie bei Patienten mit PAH. Die aktuellen Leitlinien orientieren sich daher an den Empfehlungen für Patienten mit COPD. Die Therapieentscheidung ist letztlich individuell zu treffen.

Beobachtungsstudien wiesen auf einen Überlebensvorteil durch eine orale Antikoagulation bei Patienten mit PAH hin [4, 13]. Neuere Daten aus dem internationalen COMPERA-Register (Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension) an 1283 Patienten mit PAH unterstützen diese Beobachtung eines Überlebensvorteils mit Antikoagulation jedoch nur bei Patienten mit IPAH [14]. Randomisierte Studien liegen hierzu allerdings nicht vor. Eine IIa-Empfehlung gilt für die orale Antikoagulation bei Patienten mit IPAH, HPAH und PAH durch Appetitzügler [4]. Generell wird eine Antikoagulation bei Patienten mit APAH nicht empfohlen [3, 4]. Üblicherweise werden Vitamin-K-Antagonisten eingesetzt. Die Ziel-INR beträgt 2,0 – 3,0. Zum Einsatz neuer oraler Antikoagulantien bei PAH gibt es keine Daten.

Supraventrikuläre Tachykardien bei Patienten mit PAH sind mit einer Inzidenz von 12 % relativ häufig und permanentes Vorhofflimmern ist mit einer erhöhten 3-Jahres-Sterblichkeit von 73 % assoziiert [15, 16]. Die Wiederherstellung des Sinusrhythmus hat somit oberste Priorität.

Gezielte medikamentöse Therapie

▼

Therapieziele

Mit wachsender Verfügbarkeit von Therapieoptionen in der Behandlung der PAH rückt die Notwendigkeit der Definition von Therapiezielen zunehmend in den Vordergrund. Die Therapieziele umfassen hämodynamische Parameter, Merkmale der körperlichen Belastbarkeit (6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) und spiroergometrische Parameter) sowie echokardiografische und laborchemische Parameter. Im Vergleich zum 4. Weltkongress in Dana Point 2008 wurden die Therapieziele im Rahmen des 5. Weltkongresses in Nizza angehoben. Dies gilt für die 6MWD, den Herzindex (CI) und die brain natriuretic peptide/N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (BNP/NT-proBNP)-Spiegel (**Tab. 5**). Neu ist die Ergänzung der spiroergometrischen Ziele um das Atemäquivalent für CO_2 an der anaeroben Schwelle ($EqCO_2AT$ < 45). Die Therapie der PAH sollte anhand dieser Ziele gesteuert werden [7]. Patienten, die diese Ziele unter der PAH-Therapie nicht erreichen, haben in der Regel eine schlechtere Prognose. Eine Untersuchung an Patienten mit IPAH identifizierte 4 Parameter, deren Veränderung nach Therapieeinleitung unabhängige prognostische Aussagen über das Transplantations-freie Überleben lieferten: WHO-FC, CI, SvO_2 und NT-proBNP [17]. Das therapeutische Vorgehen beim Verfehlen der Therapieziele ist in dem empfohlenen Therapiealgorithmus berücksichtigt (**Abb. 1**). Im Gegensatz zur IPAH gelten diese Ziele jedoch nur eingeschränkt für Patienten mit APAH. Bei APAH, assoziiert mit einer systemischen Sklerose, sind beispielsweise die typischen funktionellen Ziele WHO-FC und 6MWD sowie der serologische Marker NT-proBNP wegen der systemischen Komponente der Erkrankung weniger verlässlich [7, 18].

> Patienten, welche die definierten Therapieziele unter einer gezielten PAH-Therapie nicht erreichen, haben in der Regel eine schlechtere Prognose.

Gezielte medikamentöse Therapie

Eine gezielte PAH-Therapie mit dafür zugelassenen Substanzen sollte nur bei Patienten erfolgen, deren Diagnose mittels Rechtsherzkatheters gesichert und entsprechend der aktuellen Definition klassifiziert wurde [1, 19, 20].

Zertifizierte kontinuierliche medizinische Fortbildung für Ärzte und Fachärzte 3 online CME Thieme

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Eine besondere Stellung nimmt die Vasoreaktivitätstestung im Rechtsherzkatheter ein. Eine positive Vasoreaktivität liegt vor, wenn es während des Rechtsherzkatheters nach Applikation von vasodilatativen Substanzen zu einem Abfall des mittleren pulmonal arteriellen Druckes (mPAP) gegenüber dem Ausgangswert um mehr als 10 mmHg auf unter 40 mmHg bei gleichbleibendem oder verbessertem Herzzeitvolumen kommt. Die Testung erfolgt in der Regel mit inhalativem NO bzw. Iloprost oder mit intravenös appliziertem Adenosin [21]. Bei nachgewiesener Vasoreaktivität ist ein Therapieversuch mit einem Kalzium-Antagonisten indiziert. Dies gilt ausdrücklich nur für Patienten mit IPAH, HPAH oder PAH durch Appetitzügler.

Für die gezielte medikamentöse Therapie der PAH stehen aktuell vier verschiedene Substanzgruppen, die drei Stoffwechselwege beeinflussen, zur Verfügung (**Tab. 6**). Neben den Angaben zu Empfehlungsgrad und Evidenzlevel erfolgt eine Therapie-Stratifizierung anhand der funktionellen Klasse (**Abb. 1**) [1, 3, 5].

Kalzium-Antagonisten

Patienten mit IPAH, HPAH oder PAH durch Appetitzügler (z. B. Fenfluramin, Dexfenfluramin und Aminorex) und positivem Vasoreaktivitätstest sollten einen Therapieversuch mit einem Kalzium-Antagonisten („calcium channel blocker", CCB) erhalten. Für eine Therapie mit CCB kommt meist nur eine kleine Gruppe von Patienten in Frage (< 10 % der IPAH-Patienten) [21]. Sollten sich unter dieser Therapie die definierten Therapieziele nicht erreichen lassen, ist eine weitere gezielte PAH-Therapie indiziert.

> Für einen Therapieversuch mit Kalzium-Antagonisten kommt nur eine kleine Gruppe von Patienten mit IPAH (< 10 %), HPAH oder PAH durch Appetitzügler in Frage.

Endothelin-Rezeptor-Antagonisten

Endothelin (ET-1) wird von Endothelzellen freigesetzt und führt über zwei Rezeptoren (ETA und ETB) zu einer Vasokonstriktion. Die Therapie mit Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (Bosentan, Ambrisentan und Macitentan) ist für Patienten mit PAH ab einer funktionellen Einschränkung entsprechend WHO-FC II zugelassen.

Bosentan ist ein dualer Endothelin-Rezeptor-Antagonist (ETA und ETB), dessen klinische Wirksamkeit in der BREATHE-1- und der EARLY-Studie gezeigt worden ist. Die BREATHE-1-Studie umfasste 213 Patienten in den funktionellen Klassen III und IV. Bosentan führte nach 16 Wochen zu einer Verbesserung der 6WMD und der funktionellen Klasse [22]. In der EARLY-Studie konnte bei Patienten mit PAH und funktioneller Klasse II eine signifikante klinische Stabilisierung, gemessen an der TTCW, aufgezeigt werden [23]. Unter Therapie mit Bosentan sind monatliche Kontrollen der Transaminasen notwendig, da es bei ca. 10 % der behandelten Patienten pro Jahr zu einer Erhöhung der Transaminasen kommt, die nach Absetzen reversibel ist [24].

Ambrisentan ist ein selektiver ETA-Rezeptor-Antagonist. Die ARIES-1- und -2-Studie zeigten, dass die Therapie mit Ambrisentan zu einer Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, gemessen an einer verlängerten 6MWD, und zu einer Verbesserung der funktionellen Klasse führte [25]. Das Risiko eines Anstiegs der Transaminasen unter Ambrisentan-Therapie ist niedrig [26]. Die Ausbildung von peripheren Ödemen ist hingegen eine häufige Nebenwirkung.

Macitentan ist ebenfalls ein dualer ET-1-Antagonist mit im Vergleich zu Bosentan gesteigerter Gewebspenetration und Rezeptoraffinität [27]. In der SERAPHIN-Studie wurden 742 Patienten mit PAH und überwiegend funktioneller Klasse II und III (52 % WHO-FC II und 46 % WHO-FC III) über einen Zeitraum von durchschnittlich 100 Wochen mit Macitentan oder Placebo behandelt [28]. Der primäre Endpunkt, die TTCW, wurde für eine Dosierung von 3 mg/d und 10 mg/d signifikant erreicht. Der kombinierte Endpunkt umfasste die Ereignisse Tod, atriale Septostomie, Lungentransplantation, Therapiebeginn mit einem Prostanoid (i. v. oder s. c.) oder die klinische Verschlechterung (Abnahme der 6WMD ≥ 15 %, Zunahme der Rechtsherzinsuffizienz oder der funktionellen Klasse oder Neueinleitung einer gezielten PAH-Therapie). Das Erreichen des primären Endpunktes wurde hauptsächlich durch eine Senkung der Morbidität erzielt. Eine signifikante Senkung der Mortalität wurde nicht erreicht. Zusätzlich steigerte die Therapie mit Macitentan die körperliche Belastbarkeit, gemessen an der 6MWD und funktionellen Klasse, nach einer Behandlungszeit von 6 Monaten. Transaminasen-

Tab. 6 Medikamente zur gezielten Therapie der PAH mit Zulassung in Deutschland.

Wirkstoff	Indikation (WHO-FC)[1]	Applikation	Dosierung[2]	RCT
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten				
Bosentan	II–III	p. o.	2 × 125 mg/d	EARLY, BREATHE-1
Ambrisentan	II–III	p. o.	1 × 5 – 10 mg/d	ARIES-1, ARIES-2
Macitentan	II–III	p. o.	1 × 10 mg/d	SERAPHIN
Phosphodiesterase-5-Inhibitoren				
Sildenafil	II–III	p. o.	3 × 20 mg/d	SUPER-1
Tadalafil	II–III	p. o.	1 × 40 mg/d	PHIRST-1
Guanylatcyclase-Stimulatoren				
Riociguat	II–III	p. o.	3 × 1 – 2,5 mg/d	PATENT-1
Prostanoide				
Epoprostenol	III–IV	i. v.	–	[41]
Iloprost	III (IPAH)	inhal.	6 – 9 × 2,5 – 5 µg/d	AIR
Treprostinil	III (IPAH und HPAH)	s. c.	–	[43, 59]

RCT randomisierte kontrollierte Studie; WHO-FC WHO-Funktionsklasse.
[1] Indikation mit Empfehlungsgrad I und Evidenzlevel A oder B
[2] gilt für erwachsene Patienten

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

erhöhung und die Bildung von peripheren Ödemen traten in den Therapie-Gruppen (3 mg/d und 10 mg/d) nicht häufiger als in der Placebo-Gruppe auf. Die Therapie mit Macitentan führte jedoch zu einer gesteigerten Inzidenz von Anämien.

Phosphodiesterase-5-Inhibitoren und Guanylatcyclase-Stimulatoren

Dem Stickstoffmonoxid (NO) als Vasodilatator kommt in der Pathophysiologie der PAH eine zentrale Rolle zu. NO wird in Endothelzellen durch die endotheliale NO-Synthase (eNOS) freigesetzt und vermittelt eine Relaxation der glatten Muskelzellen. Bei Patienten mit PAH ist Bildung der eNOS in pulmonalen Endothelzellen vermindert. [29]. Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (Sildenafil, Tadalafil) vermindern die Degradierung des sekundären Botenstoffs zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP), dessen Bildung in glatten Muskelzellen durch NO stimuliert wird. cGMP vermittelt die Relaxation der Gefäßmuskelzellen und führt somit zu einer Vasodilatation. In den glatten Muskelzellen bildet das Enzym lösliche Guanylatcyclase (sGC) das cGMP. Guanylatcyclase-Stimulatoren (Riociguat) führen unabhängig vom endothelialen NO zu einer gesteigerten Bildung von cGMP.

Sildenafil ist ein reversibler Inhibitor der Phosphodiesterase-5. In der SUPER-1-Studie wurden 278 Patienten mit PAH in den funktionellen Klassen II und III mit Sildenafil (20 mg, 40 mg oder 80 mg 3×/d) oder Placebo für 12 Wochen behandelt [30]. Alle Dosierungen führten zu einer signifikanten Verlängerung der 6MWD ähnlichen Ausmaßes, sodass Sildenafil in einer Dosierung von 3×20 mg/d für die Therapie der PAH zugelassen ist. Jedoch ergaben sich im Vergleich zum Placebo hinsichtlich sekundärer Endpunkte der Hämodynamik dosisabhängige signifikante Verbesserungen. Aufgrund dieser Beobachtung sowie weiterer Daten aus klinischen Studien (Extensionsstudie SUPER-2 und PACES-Studie) besteht Konsens, dass die Dosierung für Sildenafil mit 3×20 mg/d im Laufe der Langzeittherapie von Patienten mit PAH im Einzelfall überschritten werden muss. Die Extensionsstudie SUPER-2 zeigte, dass die Mehrheit der Patienten (60 %) eine anhaltende Verbesserung bzw. Stabilisierung in der Therapie-Gruppe mit 3×80 mg/d erfuhren [31]. In der PACES-Studie konnte in der Kombinationsanwendung von intravenös appliziertem Prostacyclin und oral appliziertem Sildenafil ein Überlebensvorteil für eine Dosierung von 3×80 mg/d Sildenafil gezeigt werden [32]. Eine Steigerung der Dosis über 3×20 mg/d hinaus sollte jedoch nur nach Rücksprache mit oder in einem Expertenzentrum erfolgen. Bei Kindern ist eine Dosierung von mehr als 3×20 mg/d nicht zulässig.

Tadalafil unterscheidet sich hinsichtlich der Struktur von Sildenafil und weist eine abweichende Pharmakokinetik und Halbwertszeit auf. In der PHIRST-1-Studie wurden Patienten mit WHO-FC II und III mit Tadalafil über 16 Wochen behandelt [33]. Dosisabhängig (2,5 bis 40 mg/d) kam es zu einer Verlängerung der 6MWD. Jedoch erreichte lediglich die Dosierung von 40 mg/d statistische Signifikanz. Im Gegensatz zu Sildenafil gibt es in der verfügbaren Literatur keine Daten, die eine höhere Dosierung als 40 mg Tadalafil pro Tag unterstützen.

Riociguat hat zwei Wirkungsmechanismen. Es bewirkt in seiner aktiven Konfiguration bei niedrigem NO-Level eine Stabilisierung der sGC. Zudem ist es in der Lage, auch bei fehlendem NO, die Bildung der sGC zu stimulieren [34]. In der PATENT-1-Studie wurden 443 Patienten mit PAH überwiegend in den funktionellen Klassen II (31 %) und III (64 %) mit Riociguat über einen Zeitraum von 12 Wochen behandelt [35]. Riociguat wurde entweder bis zu einer Dosis von 3×1,5 mg/d (63 Patienten) oder bis zu 3×2,5 mg/d (254 Patienten) titriert, wobei die erste Gruppe nicht in die Berechnung der Wirksamkeit einbezogen wurde. Die Anpassung der Titration erfolgte nach dem systemischen systolischen Blutdruck und nach klinischen Zeichen oder Symptomen von Hypotension. Der primäre Endpunkt, eine Verbesserung der 6MWD, wurde signifikant sowohl in der Monotherapiegruppe als auch in der Gruppe der bereits vortherapierten Patienten erreicht. Es kam zu einer Verbesserung der 6WMD um 36 m im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Auch die sekundären Endpunkte (Herzzeitvolumen, pulmonal vaskulärer Widerstand (PVR) und NT-proBNP-Spiegel) konnten signifikant verbessert werden. Die häufigste Nebenwirkung waren Synkopen (bis 4 % in der Verum-Gruppe). Ein vergleichbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil sowie anhaltende Wirksamkeit (6WMD und WHO-FC) bis zu einem Jahr wurde in der Extensionsstudie PATENT-2 beobachtet [36].

Die Kombination aus Riociguat und Sildenafil führte in der PATENT-PLUS-Studie zu höheren Raten an Studienabbrüchen aufgrund von systemischer Hypotension. Eine zeitgleiche Therapie mit Phosphodiesterase-5-Inhibitoren und Guanylatcyclase-Stimulatoren wird daher nicht empfohlen.

Prostanoide

Endogenes Prostaglandin (PGI_2) wird überwiegend in Endothelzellen aus Arachidonsäure synthetisiert. PGI_2 vermittelt über die Bindung an den gleichnamigen Rezeptor (IP-Rezeptor) durch die Steigerung des sekundären Botenstoffes zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) eine Vasodilatation. Zudem wirkt PGI_2 in der Gefäßwand antithrombotisch, antiinflammatorisch und antiproliferativ [37]. Die Entwicklung stabiler Derivate führte zum klinischen Einsatz von Prostanoiden/Prostaglandin-Analoga (Iloprost, Treprostinil, Epoprostenol), die für die Behandlung der PAH ab einer funktionellen Klasse III zugelassen sind.

Zertifizierte kontinuierliche medizinische Fortbildung für Ärzte und Fachärzte
3
online CME
Thieme

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Iloprost kann intravenös oder inhalativ verabreicht werden. In Deutschland ist Iloprost für die Behandlung der IPAH in einer funktionellen Klasse III in der inhalativen Anwendung zugelassen. Die Zulassungsstudie aus dem Jahr 2002, in die 203 Patienten mit PAH eingeschlossen waren, zeigte nach einer Studiendauer von 12 Wochen eine signifikante Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit (6MWD und WHO-FC). Die Administration von inhalativem Iloprost erfolgte über spezielle Vernebler in einer Dosierung von 2,5 oder 5 µg 6–9×/d [38].

Epoprostenol war das erste von der FDA (US Food and Drug Administration) zugelassene gezielte PAH-Medikament. In Deutschland ist Epoprostenol für die intravenöse Anwendung zugelassen. Seine Wirksamkeit wurde durch mehrere randomisierte, doppeltblinde und teils placebokontrollierte Studien nachgewiesen [39–41]. In einer wichtigen Studie von Barst et al. aus dem Jahre 1996 konnte bei 81 Patienten mit schwerer PAH (WHO-FC III oder IV) erst- und bisher einmalig ein signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zur Placebo-Gruppe aufgezeigt werden [41].

Komplikationen bei Anwendung und Nebenwirkungen ergeben sich aus der pharmakologischen Instabilität (kurze Halbwertszeit von nur 3–5 min, Instabilität bei Raumtemperatur und Lichtempfindlichkeit) und der Darreichungsform über einen permanenten intravenösen Zugang (Hickman-Katheter oder Port-System). Aufgrund der sich hieraus ergebenden praktischen Anwendungslimitationen wird Epoprostenol i.v. in Deutschland sehr selten verabreicht. Besondere Vorsicht ist zudem geboten bei Unterbrechung der Langzeitanwendung, da es vor dem Hintergrund der nur sehr kurzen Halbwertszeit zu vital bedrohlichen „rebound"-Phänomenen kommen kann. Neuere Entwicklungen werden zukünftig möglicherweise eine stabilere Form des Epoprostenols bringen [42].

Treprostinil ist ein chemisch stabileres Epoprostenol-Analogon mit einer längeren Halbwertszeit. Die Anwendung kann oral, inhalativ, subkutan oder intravenös erfolgen. In Deutschland ist es bisher nur als parenterale (s.c. und i.v.) Darreichungsform für die Behandlung der PAH ab einer funktionellen Klasse III zugelassen. Die Wirksamkeit der subkutanen Anwendung wurde in einer großen RCT aus dem Jahr 2002 über 12 Wochen mit 470 Patienten überwiegend in der funktionellen Klasse III untersucht [43]. Abhängig von der Dosis und dem Schweregrad der PAH führte Treprostinil s.c. zu einer Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit, gemessen an der 6MWD. Unabhängig von der Dosis sind Schmerzen und Infektionen im Bereich der Einstichstelle die häufigsten Nebenwirkungen der subkutan applizierten Therapie. Für Patienten, welche die subkutane Anwendung nicht tolerieren, ist intravenöses Treprostinil in Deutschland zugelassen. In der TRUST-1-Studie konnte an 44 Patienten in der funktionellen Klasse III eine Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit anhand der 6MWD und WHO-FC nachgewiesen werden [44]. Inhalatives Treprostinil wurde in der TRIUMPH-Studie bei 235 Patienten mit PAH zusätzlich zu Bosentan oder Sildenafil eingesetzt [45]. Es zeigte sich eine geringe Verbesserung der Belastbarkeit mit einer Zunahme der 6MWD um 20 m nach 12 Wochen in der Therapiegruppe. Im Gegensatz zu den USA ist inhalatives Treprostinil in Europa nicht zugelassen. Die Wirksamkeit von oralem Treprostinil zusätzlich zu Bosentan und/oder Sildenafil wurde in 2 RCT untersucht. In beiden FREEDOM-Studien konnte eine signifikante Verbesserung der 6MWD als primärer Endpunkt nicht erreicht werden [46, 47]. Auch orales Treprostinil ist in Europa nicht für die Therapie der PAH zugelassen. Eine dritte RCT, die FREEDOM-M-Studie, zeigte allerdings einen positiven Effekt auf die 6WMD bei bisher nicht vortherapierten Patienten mit PAH, sodass die Substanz durch die FDA zugelassen worden ist [48].

Prostaglandin I (IP)-Rezeptor-Agonisten

Selexipag ist ein nicht-prostanoider, selektiver Prostaglandin I_2 (IP)-Rezeptor-Agonist. In einer ersten Phase-II-Studie an 43 Patienten mit PAH, die bereits mit Bosentan oder Sildenafil behandelt wurden, konnte nach 17 Wochen eine signifikante Senkung des PVR um mehr als 30% bei guter Verträglichkeit gezeigt werden [49]. Die folgende Phase-3-Studie (GRIPHON) ist eine Ereignis-getriebene, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie an 1156 Patienten mit PAH und somit die größte bisher durchgeführte Studie zu dieser Indikation. Entsprechend einer Bekanntgabe durch den pharmazeutischen Hersteller bewirkte Selexipag eine Senkung der Ereignis-getriebenen Morbidität/Mortalität im Vergleich zum Placebo um 39% [50]. Im Dezember 2014 wurde der Zulassungsantrag bei der FDA und der EMA eingereicht.

Kombinationstherapie

Eine Kombinationstherapie mit dem Einsatz mehrerer gezielter PAH-Medikamente kann sequenziell oder initial („up-front") erfolgen. Dabei sollten Substanzen kombiniert werden, die in verschiedene Stoffwechselwege eingreifen. Das Hinzunehmen eines weiteren gezielten PAH-Medikamentes zu einer vorbestehenden Therapie sollte sich in strukturierter Form an den definierten Therapiezielen orientieren. Dies bedeutet auch, dass bei Patienten, die unter bestehender Therapie zwar stabil sind, jedoch nicht die vorgegebenen Therapieziele erreichen, eine Erweiterung der Therapie erwogen werden sollte, da Patienten, welche die definierten Therapieziele erreichen, eine bessere Prognose haben als jene, bei denen dies nicht gelingt [17]. Die sequentielle Kombinationstherapie ist mit Empfehlungsgrad I und Evidenzgrad A bewertet [3].

Zertifizierte kontinuierliche medizinische Fortbildung für Ärzte und Fachärzte
3
online CME
Thieme

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Tab. 7 Risikofaktoren und ihr Beitrag zur Risikostratifizierung von Patienten mit PAH.

Niedriges Risiko Bessere Prognose	Parameter	Höheres Risiko Schlechtere Prognose
nein	**klinische Evidenz für RV-Insuffizienz**	ja
keine oder langsam	**Erkrankungsprogredienz**	schnell
I, II	**WHO-Funktionsklasse**	IV
> 380 – 440 m	**6-Minuten-Gehstrecke**	< 300 m
Peak-V'O_2 > 15 ml/min/kg, EqCO_2AT < 45	**Spiroergometrie**	Peak-V'O_2 ≤ 11 ml/min/kg, EqCO_2AT > 45
normal	**BNP/NT-proBNP**	stark erhöht oder steigend
kein Perikarderguss, TAPSE > 20 mm, normale bzw. annähernd normale RV-Größe und -Funktion	**Echokardiografie/kardiale Magnetresonanztomografie**	Perikarderguss, TAPSE < 15 mm
RAP < 8 mmHg, CI ≥ 2,5 – 3,0 l/min/m²	**Hämodynamik**	RAP > 15 mmHg, CI ≤ 2,0 l/min/m²

Das Hinzunehmen eines weiteren gezielten PAH-Medikamentes zu einer vorbestehenden Therapie sollte sich in strukturierter Form an den definierten Therapiezielen orientieren.

Eine im Jahr 2011 veröffentlichte Metaanalyse zeigte eine Reduktion des Risikos für eine klinische Verschlechterung durch eine Kombinationstherapie im Vergleich zu einer Monotherapie um 52 % und eine Verlängerung der 6MWD um durchschnittlich 22 m. Die Inzidenz schwerer unerwünschter Ereignisse und die Gesamtmortalität waren in beiden Gruppen nicht signifikant verschieden [51]. Letzteres lässt sich darauf zurückführen, dass insgesamt die Mortalität in PAH-Studien gering ist. Auch die kürzlich veröffentlichten SERAPHIN- und PATENT-Studien zeigten einen positiven Nutzen einer Kombinationstherapie [28, 35]. Eine initiale Kombinationstherapie bei Patienten mit PAH kommt bisher meist nur bei schweren Krankheitsverläufen mit starker funktioneller (WHO-FC III/IV) und hämodynamischer Einschränkung zum Einsatz. In Ausnahmefällen kann sogar eine Therapie mit drei Substanzklassen (Prostanoide, Phosphodiesterase-5-Inhibitoren/Stimulatoren der sGC und Endothelin-Rezeptor-Antagonisten) notwendig sein. Eine retrospektive Beobachtungsstudie an 18 Patienten mit PAH in funktioneller Klasse III/IV zeigte erste Hinweise auf eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit einer initialen Tripeltherapie; Todesfälle traten innerhalb von 3 Jahren nicht auf [52].

Um die Wirksamkeit einer initialen Kombinationstherapie zu prüfen, wurde die doppeltblinde, randomisierte, placebokontrollierte AMBITION-Studie durchgeführt. Die Ergebnisse sind während des ERS-Kongresses 2014 vorgestellt worden. Einer Pressemitteilung des Herstellers zufolge führte die Kombination von Ambrisentan 10 mg/d und Tadalafil 40 mg/d im Vergleich zu einer Monotherapie mit entweder Ambrisentan oder Tadalafil zu einer 50 %igen Reduktion des Risikos einer klinischen Verschlechterung [53].

Lungentransplantation

Bei unzureichender klinischer Wirksamkeit der maximalen supportiven und medikamentösen Therapie (z. B. Verbleib in der funktionellen Klasse III oder IV) ist die Lungentransplantation für Patienten mit PAH weiterhin eine wichtige Option [3, 4]. Das Gesamtüberleben nach Lungentransplantation liegt bei Patienten mit PAH entsprechend kürzlich erhobener Daten nach 5 Jahren bei 52 – 75 % und nach 10 Jahren bei 45 – 60 % [54, 55]. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit PAH erhalten eine bilaterale Lungentransplantation [56]. Kürzlich veröffentlichte Ergebnisse unterstützen zudem den Einsatz von extrakorporalen Unterstützungssystemen zur Überbrückung der Zeit bis zur Lungentransplantation bei Patienten mit PAH im Endstadium der Erkrankung [57].

Bei unzureichender klinischer Wirksamkeit der maximalen medikamentösen und supportiven Therapie ist die Lungentransplantation für Patienten mit PAH eine wichtige Therapieoption.

Therapiealgorithmus

Der in **Abb. 1** dargestellte Therapiealgorithmus stellt die aktuelle Evidenz-basierte Empfehlung zur Behandlung der PAH dar [3, 5]. Die verschiedenen Therapien wurden in RCTs evaluiert, in denen überwiegend Patienten mit IPAH, HPAH, PAH durch Appetitzügler, APAH bei Kollagenosen oder PAH bei angeborenen Herzfehlern eingeschlossen waren. Nicht angewendet werden kann der Algorithmus auf Patienten mit anderen Formen der PH wie z. B. bei Lungenerkrankungen oder Linksherzerkrankungen.

Ein „head-to-head"-Vergleich der einzelnen zugelassenen Substanzen steht bislang nicht zur Verfügung, und somit kann keine Evidenz-basierte Empfehlung zur Substanzwahl bei der Erstlinientherapie in der funktionellen Klasse II oder III vorgeschlagen werden. Die Auswahl der Substanz hängt von vielen Faktoren wie Verfügbarkeit,

Zertifizierte kontinuierliche medizinische Fortbildung für Ärzte und Fachärzte
3
online CME
Thieme

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Nebenwirkungsprofil, Darreichungsform, Präferenz des Patienten, Erfahrung des Behandelnden und Arzneimittelkosten ab. Die formale Therapie der Wahl (Klasse I Empfehlung) bei Patienten in der funktionellen Klasse IV besteht aufgrund des nachgewiesenen Überlebensvorteils in der i.v.-Therapie mit Epoprostenol. Auch alle anderen gezielten PAH-Medikamente können bei Patienten in der WHO-FC IV angewendet werden, haben jedoch einen geringeren Evidenzgrad. In dieser Patientengruppe erscheint eine initiale Kombinationstherapie sinnvoll und erforderlich.

Risikoevaluierung und Verlaufsbeurteilung

Vor Beginn einer gezielten PAH-Therapie ist es empfehlenswert, das individuelle Risiko jedes Patienten zu bewerten [7]. Diese Risiko-Stratifizierung beruht auf funktionellen und hämodynamischen Parametern (**Tab. 7**). Die Parameterausprägungen, die eine gute Prognose anzeigen, sind gleichzeitig die Therapieziele für Patienten mit schlechter Prognose (**Tab. 5** und **Tab. 7**). Je mehr Zielkriterien ein Patient im Therapieverlauf nicht erfüllt, desto dringender ist die Notwendigkeit einer Therapiemodifikation. Nach Einleitung einer Therapie ist also eine regelmäßige Überwachung des Therapieerfolgs sowie der Verträglichkeit obligat. Da das individuelle langfristige Ansprechen auf eine Therapie nicht vorhersagbar ist, sollte nach spätestens 3 Monaten die Therapie erstmalig kontrolliert werden. Auch im weiteren längerfristigen Therapieverlauf sollten Patienten mit PAH engmaschig kontrolliert werden. Zur Verlaufsbeurteilung werden klinische Symptome, die körperliche Untersuchung, die Lebensqualität und die 6MWD zumindest alle 3 Monate erhoben. Auch die Echokardiografie und die Bestimmung des NT-proBNP sollten alle 3–6 Monate und 2–4 Monate nach Beginn oder Änderung der Therapie oder bei klinischer Verschlechterung erfolgen [5, 7]. Eine Kontrolle mittels Spiroergometrie sollte 3–4 Monate nach Therapieänderung sowie bei klinischer Verschlechterung durchgeführt werden. Bei unklarem Verlauf oder Hinweisen für einen Progress der PAH kann eine erneute Rechtsherzkatheteruntersuchung gerechtfertigt sein. Eine routinemäßige Verlaufsbeurteilung mittels Rechtsherzkatheters ist nicht notwendig [58].

Nach Einleitung einer gezielten PAH-Therapie ist eine regelmäßige Überwachung des Therapieerfolgs sowie der Verträglichkeit obligat.

Kernaussagen

Die Therapie von Patienten mit PAH ist vielschichtig und erfordert ein erfahrenes Behandlungsteam. Jeder Patient mit PAH sollte in einem auf PH spezialisierten Zentrum diagnostiziert und therapiert werden. Die Therapie umfasst neben allgemeinen und supportiven Maßnahmen aktuell vier Gruppen von gezielten Medikamenten. Die Kombinationstherapie gewinnt zunehmend an Bedeutung. Nach Einleitung einer gezielten PAH-Therapie ist eine regelmäßige Überwachung des Therapieerfolgs sowie der Verträglichkeit obligat. Die Behandlung sollte sich in strukturierter Form an den definierten Therapiezielen orientieren. Patienten, welche diese Ziele unter einer gezielten PAH-Therapie nicht erreichen, haben in der Regel eine schlechtere Prognose. Bei unzureichender klinischer Wirksamkeit der maximalen medikamentösen und supportiven Therapie stellt die Lungentransplantation für Patienten mit PAH eine wichtige Therapieoption dar.

Abkürzungsverzeichnis

6MWD	6-Minuten-Gehstrecke
APAH	Assoziierte pulmonal arterielle Hypertonie
BAS	Ballonatrioseptostomie
BNP	Brain natriuretic peptide
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CCB	Kalziumkanalblocker
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
CI	Herzindex
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
eNOS	Endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
ERA	Endothelin Rezeptor Antagonist
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
ET-1	Endothelin
HPAH	Hereditäre pulmonal arterielle Hypertonie
INR	International normalized ratio
IPAH	Idiopathische pulmonal arterielle Hypertonie
mPAP	Mittlerer pulmonal arterieller Druck
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide
PAH	Pulmonal arterielle Hypertonie
PDE-5-I	Phosphodiesterase-5-Inhibitor
PGI_2	Prostaglandin I2
PH	Pulmonale Hypertonie
PVR	Pulmonal vaskulärer Widerstand
RCT	Randomized controlled trial
sGCS	Stimulator der löslichen Guanylatzyklase
TTCW	Time to clinical worsening
WHO-FC	World Health Organization Funktionsklasse

Zertifizierte kontinuierliche medizinische Fortbildung für Ärzte und Fachärzte
3
online CME
Thieme

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1 *Galie N*, *Hoeper MM*, *Humbert M* et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J 2009; 34: 1219 – 1263

2 *Grunig E*, *Ehlken N*, *Hohenforst-Schmidt W* et al. [Supportive therapy in pulmonary arterial hypertension]. Dtsch Med Wochenschr 2014; 139 (Suppl. 04): S136 – 141

3 *Galie N*, *Corris PA*, *Frost A* et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D60 – 72

4 *Galie N*, *Hoeper MM*, *Humbert M* et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009; 30: 2493 – 2537

5 *Klose H*, *Opitz C*, *Bremer H* et al. [Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension (PAH)]. Dtsch Med Wochenschr 2014; 139 (Suppl. 04): S142 – 150

6 *Galie N*, *Manes A*, *Negro L* et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2009; 30: 394 – 403

7 *McLaughlin VV*, *Gaine SP*, *Howard LS* et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D73 – 81

8 *Lowe B*, *Grafe K*, *Ufer C* et al. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. Psychosomatic Medicine 2004; 66: 831 – 836

9 *Harzheim D*, *Klose H*, *Pinado FP* et al. Anxiety and depression disorders in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Respir Res 2013; 14: 104

10 *Halank M*, *Einsle F*, *Lehman S* et al. Exercise capacity affects quality of life in patients with pulmonary hypertension. Lung 2013; 191: 337 – 343

11 *Ladwig KH*, *Lederbogen F*, *Albus C* et al. Position paper on the importance of psychosocial factors in cardiology: Update 2013. German medical science: GMS e-journal 2014; 12: Doc09

12 *Larisch A*, *Neeb C*, *de Zwaan M* et al. [Mental distress and wish for psychosomatic treatment of patients with pulmonary hypertension]. Psychother Psych Med 2014; 64: 384 – 389

13 *Frank H*, *Mlczoch J*, *Huber K* et al. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. Chest 1997; 112: 714 – 721

14 *Olsson KM*, *Delcroix M*, *Ghofrani HA* et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). Circulation 2014; 129: 57 – 65

15 *Tongers J*, *Schwerdtfeger B*, *Klein G* et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. Am Heart J 2007; 153: 127 – 132

16 *Olsson KM*, *Nickel NP*, *Tongers J* et al. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. Int J Cardiol 2013; 167: 2300 – 2305

17 *Nickel N*, *Golpon H*, *Greer M* et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2012; 39: 589 – 596

18 *Mathai SC*, *Bueso M*, *Hummers LK* et al. Disproportionate elevation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in scleroderma-related pulmonary hypertension. Eur Respir J 2010; 35: 95 – 104

19 *Simonneau G*, *Gatzoulis MA*, *Adatia I* et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D34 – 41

20 *Hoeper MM*, *Bogaard HJ*, *Condliffe R* et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D42 – 50

21 *Sitbon O*, *Humbert M*, *Jais X* et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 2005; 111: 3105 – 3111

22 *Rubin LJ*, *Badesch DB*, *Barst RJ* et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002; 346: 896 – 903

23 *Galie N*, *Rubin L*, *Hoeper M* et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2008; 371: 2093 – 2100

24 *Humbert M*, *Segal ES*, *Kiely DG* et al. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. Eur Respir J 2007; 30: 338 – 344

25 *Galie 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

26 *Ben-Yehuda O*, *Pizzuti D*, *Brown A* et al. Long-term hepatic safety of ambrisentan in patients with pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 80 – 81

27 *Kummer O*, *Haschke M*, *Hammann F* et al. Comparison of the dissolution and pharmacokinetic profiles of two galenical formulations of the endothelin receptor antagonist macitentan. Eur J Pharm Sci 2009; 38: 384 – 388

28 *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

29 *Giaid A*, *Saleh D*. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1995; 333: 214 – 221

30 *Galie N*, *Ghofrani HA*, *Torbicki A* et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2005; 353: 2148 – 2157

31 *Rubin LJ*, *Badesch DB*, *Fleming TR* et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. Chest 2011; 140: 1274 – 1283

32 *Simonneau G*, *Rubin LJ*, *Galie 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

33 *Galie N*, *Brundage BH*, *Ghofrani HA* et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation 2009; 119: 2894 – 2903

34 *Ghofrani HA*, *Grimminger F*. Soluble guanylate cyclase stimulation: an emerging option in pulmonary hypertension therapy. Eur Respir Rev 2009; 18: 35 – 41

35 *Ghofrani HA*, *Galie N*, *Grimminger F* et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013; 369: 330 – 340

36 *Rubin LJ*, *Galie N*, *Grimminger F* et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). Eur Respir J 2015; 45: 1303 – 1313

37 *Olschewski H*, *Rose F*, *Grunig E* et al. Cellular pathophysiology and therapy of pulmonary hypertension. J Lab Clin Med 2001; 138: 367 – 377

Zertifizierte kontinuierliche medizinische Fortbildung für Ärzte und Fachärzte
3
online CME
Thieme

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

38 *Olschewski H*, *Simonneau G*, *Galie N* et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med 2002; 347: 322 – 329
39 *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
40 *Rubin LJ*, *Mendoza J*, *Hood M* et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. Ann Intern Med 1990; 112: 485 – 491
41 *Barst RJ*, *Rubin LJ*, *Long WA* et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996; 334: 296 – 301
42 *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. American heart journal 2014; 167: 210 – 217
43 *Simonneau G*, *Barst RJ*, *Galie N* et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 800 – 804
44 *Hiremath J*, *Thanikachalam S*, *Parikh K* et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. J Heart Lung Transplant 2010; 29: 137 – 149
45 *Benza RL*, *Seeger W*, *McLaughlin VV* et al. Long-term effects of inhaled treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension: the Treprostinil Sodium Inhalation Used in the Management of Pulmonary Arterial Hypertension (TRIUMPH) study open-label extension. J Heart Lung Transplant 2011; 30: 1327 – 1333
46 *Tapson VF*, *Jing ZC*, *Xu KF* et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients receiving background endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C2 study): a randomized controlled trial. Chest 2013; 144: 952 – 958
47 *Tapson VF*, *Torres F*, *Kermeen F* et al. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. Chest 2012; 142: 1383 – 1390
48 *Jing ZC*, *Parikh K*, *Pulido T* et al. Efficacy and safety of oral treprostinil monotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. Circulation 2013; 127: 624 – 633
49 *Simonneau G*, *Torbicki A*, *Hoeper MM* et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2012; 40: 874 – 880
50 GRIPHON, (Prostacyclin (PGI2) Receptor agonist In Pulmonary arterial HypertensiON) was a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the long term efficacy and safety of oral selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension. Actelion Pharmaceuticals Ltd;2014: http://www1.actelion.com/en/scientists/development-pipeline/phase-3/selexipag.page
51 *Bai Y*, *Sun L*, *Hu S* et al. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. Cardiology 2011; 120: 157 – 165
52 *Sitbon O*, *Jais X*, *Savale L* et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. Eur Respir J 2014; 43: 1691 – 1697
53 First-Line Combination of Ambrisentan and Tadalafil Reduces Risk of Clinical Failure Compared to Monotherapy in Pulmonary Arterial Hypertension Outcomes Study. Gilead Sciences Inc; 2014: http://www.gilead.com/news/press-releases/2014/9/firstline-combination-of-ambrisentan-and-tadalafil-reduces-risk-of-clinical-failure-compared-to-monotherapy-in-pulmonary-arterial-hypertension-outcomes-study Accessed 2014-10-13
54 *de Perrot M*, *Granton JT*, *McRae K* et al. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience. J Thorac Cardiovasc Surg 2012; 143: 910 – 918
55 *Fadel E*, *Mercier O*, *Mussot S* et al. Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. Eur J Cardiothorac Surg 2010; 38: 277 – 284
56 *Christie JD*, *Edwards LB*, *Kucheryavaya AY* et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. J Heart Lung Transplant 2012; 31: 1073 – 1086
57 *Fuehner T*, *Kuehn C*, *Hadem J* et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185: 763 – 768
58 *Opitz CF*, *Blindt R*, *Blumberg F* et al. [Pulmonary hypertension: hemodynamic evaluation: hemodynamic evaluation – recommendations of the Cologne Consensus Conference 2010]. Dtsch Med Wochenschr 2010; 135 (Suppl. 03): S78 – 86
59 *Tapson VF*, *Gomberg-Maitland M*, *McLaughlin VV* et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. Chest 2006; 129: 683 – 688

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Zertifizierte kontinuierliche medizinische Fortbildung für Ärzte und Fachärzte
3
online CME
Thieme

CME-Fragen Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie

1 Welche Aussage zur Antikoagulation trifft zu?

A Eine Antikoagulation ist bei der PAH immer notwendig.
B Neben Phenprocoumon können auch bedenkenlos die neuen oralen Antikoagulanzien eingesetzt werden.
C Die Antikoagulation sollte nur bei der IPAH, HPAH und APAH durch Appetitzügler durchgeführt werden.
D Der Ziel INR sollte zwischen 2,5 – 3,5 liegen.
E Eine Antikoagulation sollte aufgrund der pulmonalen Blutungsgefahr vermieden werden.

2 Die supportive Therapie der PAH beinhaltet nicht?

A Durch die Diuretikatherapie kann bei vergrößertem rechten Herzen und eingeschränkter Pumpfunktion ein Rechtsherzversagen vermieden werden.
B Eine Langzeitsauerstofftherapie ist ab einem PaO_2 < 60 mmHg (8 kPa) empfohlen.
C Eine Antikoagulation zeigt bei Patienten mit IPAH einen Überlebensvorteil im COMPERA-Register.
D Die Wiederherstellung des Sinusrhythmus ist bei Vorhofflimmern essenziell.
E Die Gabe von Betablockern gehört zur Basistherapie der PAH.

3 Welche Aussage zur Allgemeinen Therapie trifft nicht zu?

A Eine überwachte Trainingstherapie sollte bei jedem Patienten mit einer PAH erwogen werden.
B Pneumokokken- und Influenza-Impfungen sollten entsprechend der STIKO-Empfehlungen durchgeführt werden.
C Depression und Angststörungen treten bei 40 % der Patienten mit PAH auf.
D Eine Schwangerschaft stellt für Patientinnen mit PAH nur ein minimales Risiko dar.
E Eine Trainingstherapie sollte in spezialisierten Zentren erfolgen.

4 Welche Ziele der PAH-Therapie sollen erreicht werden?

A WHO-Funktionsklasse I–II
B Cardic Index CI > 2,5 – 3,0 l/min/m²
C Atemäquivalent des CO_2 an der anaeroben Schwelle < 45
D 6MWD > 380 m
E Alle genannten Ziele sind richtig.

5 Welche Aussage zu den Ansatzpunkten der spezifischen Therapie ist falsch?

A Endothelin-Rezeptor-Antagonisten blockieren das vasokonstriktiv wirkende Endothelin.
B Prostaglandine vermitteln über die Steigerung des sekundären Botenstoffes cAMP eine Vasodilatation.
C Phosphodiesterase-5-Rezeptoren vermindern die Degradierung des cGMP, welches eine Vasodilatation vermittelt.
D sGC führt unabhängig vom endothelialen NO zu einer gesteigerten Bildung von cGMP.
E Riociguat führt bei niedrigem NO-Level zu einer Inaktivierung der sGC.

6 Welche Aussage zur Kombinationstherapie trifft zu?

A Substanzen des gleichen Stoffwechselweges sollten kombiniert werden.
B Eine sequenzielle Kombinationstherapie sollte bei fehlendem Erreichen der Therapieziele erwogen werden.
C Die AMBITION-Studie zeigt in der Up-front-Kombinationstherapie keine Reduktion des Risikos einer klinischen Verschlechterung.
D Patienten mit PAH egal welcher Schwere sollten nie initial kombiniert therapiert werden.
E sGC können in Kombination mit Phosphodiesterase-5-Inhibitoren bedenkenlos eingesetzt werden.

7 Welche Angabe zur Verlaufskontrolle ist falsch?

A Ein Rechtsherzkatheter muss regelmäßig durchgeführt werden.
B Die definierten Ziele sind im Rahmen der Verlaufskontrolle zu überprüfen.
C Eine Echokardiografie sowie die Bestimmung des NT-proBNP sollten alle 3 – 6 Monate erfolgen.
D Eine Spiroergometrie ist bei klinischer Verschlechterung durchzuführen.
E Bei unklarem Verlauf kann ein Rechtsherzkatheter durchgeführt werden.

8 Welche Aussage zur Lungentransplantation ist richtig?

A Eine Lungentransplantation ist bei der PAH keine Option.
B Eine Transplantation ist immer eine kombinierte Herz-Lungentransplantation.
C Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 52 – 75 %.
D Die Lungentransplantation kann anstelle einer spezifischen PAH-Therapie erfolgen.
E Ein extrakorporales Unterstützungssystem als „bridge to transplant“ ist nicht möglich.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

9 **Welche Aussage zur spezifischen PAH-Therapie trifft zu?**

- **A** Eine Therapie mit Phosphodiesterase-5-Inhibitoren ist der Therapie mit einem Endothelin-Rezeptor-Antagonisten vorzuziehen.
- **B** Unter der Therapie mit Bosentan sind keine Leberwertkontrollen notwendig.
- **C** Unter der Therapie mit Macitentan können Anämien auftreten.
- **D** Orales Treprostinil ist in Deutschland zugelassen.
- **E** Inhalatives Iloprost muss aufgrund der langen Halbwertszeit nur einmal täglich verabreicht werden.

10 **Welche Aussage zum Rechtsherzkatheter ist richtig?**

- **A** Ein Rechtsherzkatheter ist vor Einleitung einer Therapie nicht notwendig.
- **B** Bei der Erstdiagnose einer PAH ist ein Rechtsherzkatheter inklusive Reversibilitätstestung obligat.
- **C** Eine Reversibilität ist definiert als Abfall des mPAP um 5 mmHg.
- **D** Zur Reversibilitätstestung werden vasokonstriktive Substanzen verwendet.
- **E** Die Diagnose einer PAH lässt sich durch die Echokardiografie genauso sicherstellen wie durch einen Rechtsherzkatheter.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.