



Online teilnehmen

3 Punkte sammeln auf CME.SpringerMedizin.de

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich und der Schweiz

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Die Schweizerische Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation vergibt 1 Credit für die Zertifizierte Fortbildung in *Der Anaesthesist*.

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

N. Sommer¹ · M. Hecker¹ · K. Tello² · M. Richter¹ · C. Liebetrau³ · M. A. Weigand⁴ · W. Seeger¹ · A. Ghofrani¹ · H. Gall¹

¹ Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen; Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Gießen, Deutschland

² Abteilung für Pneumologie, Universitätsklinik Marburg, Marburg, Deutschland

³ Abteilung für Kardiologie, Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK), Standort RheinMain, Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, Deutschland

⁴ Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Pulmonale Hypertonie

Was ist neu in der Therapie?

Zusammenfassung

Die pulmonale Hypertonie (PH) umfasst eine Gruppe von pulmonalvaskulären Erkrankungen, die mit zunehmender Belastungsdyspnoe und Rechtsherzinsuffizienz bis hin zur Rechtsherzdekompensation einhergehen. Die Einteilung erfolgt in 5 klinische Gruppen, die als zwingend notwendige Grundlage für die Indikationsstellung verschiedener medikamentöser und nichtmedikamentöser Therapieformen dient. Die Leitlinien wurden 2015 aktualisiert. Als wesentliche Neuerung wurde die bisherige medikamentöse Therapie mit Substanzen aus der Klasse der Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren, Endothelinrezeptorantagonisten und Prostazyklinen um den Stimulator der löslichen Guanylatzyklase Riociguat für bestimmte Formen der PH erweitert. Außerdem wurden die Empfehlungen zur Kombinationstherapie überarbeitet. Daher gibt der vorliegende Beitrag einen Überblick über die neuen Therapieempfehlungen der aktuellen Leitlinien, z. B. für PH-Patienten, die sich im Rahmen von chirurgischen Eingriffen oder bei zunehmender Rechtsherzinsuffizienz in intensivmedizinischer Behandlung befinden.

Schlüsselwörter

Endothelinrezeptorantagonist · Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitor · Prostazyklin · Lösliche Guanylatzyklase · IP-Rezeptor-Agonist

N. Sommer und M. Hecker teilen sich die Erstautorenschaft.

Die PH umfasst pulmonalvaskuläre Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie

Die progrediente Erkrankung der Lungengefäße führt zur prognostisch limitierenden Rechtsherzinsuffizienz

Die PH ist definiert durch einen Anstieg des invasiv gemessenen mPAP ≥ 25 mmHg

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags ...

- sind Sie mit der Definition und der aktuellen Einteilung der pulmonalen Hypertonie (PH) vertraut.
- kennen Sie ein zielführendes diagnostisches Vorgehen.
- sind Sie über die derzeit empfohlenen therapeutischen Möglichkeiten informiert.
- haben Sie Einblick in neuartige Therapieoptionen der PH erhalten.

Einleitung

Die PH umfasst eine Gruppe von pulmonalvaskulären Erkrankungen, die in Gasaustauschstörungen und Rechtsherzinsuffizienz resultieren, sich aber in ihrer Ätiologie und Behandlung deutlich unterscheiden. In den letzten Jahren wurden gerade für die Gruppen der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) und die chronische thromboembolische Hypertonie (CTEPH) therapeutische Fortschritte erzielt, die in die aktuellen Leitlinien von 2015 implementiert wurden. Dieser Beitrag gibt daher einen Überblick über relevante Therapierichtlinien gemäß der aktualisierten gemeinsamen Leitlinie der europäischen Fachgesellschaften für Kardiologie und Pneumologie (European Society of Cardiology und European Respiratory Society) von 2015.

Definition und Einteilung

Die PH ist eine progrediente Erkrankung der Lungengefäße, die zu vermindertem pulmonalem Gasaustausch und prognostisch limitierender Rechtsherzinsuffizienz führt. Klinisch treten im Anfangsstadium unspezifische Symptome wie Belastungsdyspnoe und Ödeme sowie im fortgeschrittenen Stadium auch Schwindel, Synkopen und pektanginöse Beschwerden auf. Die **klinische Klassifikation** wurde zuletzt auf dem 5. Weltsymposium für PH 2013 in Nizza aktualisiert (■ Tab. 1; [1]). Pathophysiologisch betrachtet können präkapilläre Formen der PH (Gruppen 1, 3 und 4), die durch ein Remodeling der pulmonalen Arterien charakterisiert sind, von postkapillären Formen, die hauptsächlich durch eine linkskardial bedingte Stauung verursacht werden (Gruppe 2), und gemischte Formen (Gruppe 5 sowie die anderen Gruppen mit jeweiliger zusätzlicher prä- oder postkapillärer Komponente) unterschieden werden. Definitionsgemäß wird nur Gruppe 1 als PAH bezeichnet.

Die PH ist definiert durch einen Anstieg des invasiv gemessenen mittleren pulmonalarteriellen Drucks (mPAP) ≥ 25 mmHg. Durch Bestimmung des **pulmonalarteriellen Verschlussdrucks** („pulmonary artery wedge pressure“, PAWP) wird die postkapilläre Form (Gruppe 2, PH bei

Pulmonary hypertension. What is new in therapy?

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) comprises a group of pulmonary vascular diseases that are characterized by progressive exertional dyspnea and right heart insufficiency ultimately resulting in right heart decompensation. The classification is into five clinical subgroups that form the absolutely essential basis for decisions on the indications for different pharmacological and non-pharmacological forms of treatment. The guidelines were updated in 2015 and in addition to the hitherto existing pharmacological treatment options of phosphodiesterase type 5 inhibitors, endothelin receptor antagonists and prostacyclins, the soluble guanylate cyclase stimulator riociguat has now been incorporated for treatment of certain forms of PH. This article provides an overview of the new treatment recommendations in the current guidelines, e. g. for PH patients who are in intensive care units due to surgical interventions or progressive right heart insufficiency.

Keywords

Endothelin receptor antagonists · Phosphodiesterase type 5 inhibitors · Prostacyclin · Soluble guanylyl cyclase · IP receptor agonist

Tab. 1 Nizza-Klassifikation mit Therapieindikation und Prävalenz. (Simonneau et al. [1])

Einteilung	Diagnose ^a	Häufigkeit ^b	Therapie
Gruppe 1 (PAH) 1.1 Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie (IPAH) 1.2 Hereditäre pulmonalarterielle Hypertonie (HPAH) 1.2.1 BMPR2 1.2.1 Andere (ALK1, Endoglin [mit oder ohne hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie]) 1.3 Arzneimittel- und toxininduziert (DPAH) 1.4 Assoziierte pulmonalarterielle Hypertonie (APAH), bei: 1.4.1 Kollagenosen 1.4.2 HIV-Infektion 1.4.3 Portaler Hypertonie 1.4.4 Kongenitaler Herzerkrankung 1.4.5 Schistosomiasis 1' Pulmonale venookklusive Erkrankung und/oder pulmonalkapilläre Hämangiomatose: idiopathisch, hereditär, medikamenten-/toxininduzierte, assoziiert mit Kollagenosen/HIV 1'' Persistierende pulmonalarterielle Hypertonie des Neugeborenen	Präkapillär: mPAP \geq 25 mmHg PAWP \leq 15 mmHg	15–60/Mio. Einwohner in Europa	Allgemeinmaßnahmen, spezifische medikamentöse Therapie (PDE-5-Inhibitoren, sGC-Stimulatoren, ERA, Prostazykline) APAH: Therapie der Grunderkrankung
Gruppe 2 (PH bei Linksherzerkrankungen) 2.1 Systolische Dysfunktion 2.2 Diastolische Dysfunktion 2.3 Herzklappenerkrankungen 2.4 Kongenitale oder erworbene Einflus- oder Ausflusstraktverengungen des linken Herzens und kongenitale Kardiomyopathien 2.5 Kongenitale oder erworbene Pulmonalvenenstenosen	Postkapillär: mPAP \geq 25 mmHg PAWP $>$ 15 mmHg Kombiniert post-/präkapillär: ^c zusätzlich DPG \geq 7 mmHg und/oder PVR $>$ 3 WU	Bis 60 % der Patienten mit schwerer linksventrikulärer systolischer Dysfunktion und bis 70 % der Patienten mit HFpEF	Therapie der Grunderkrankung
Gruppe 3 (PH bei Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie) 3.1 Chronische obstruktive Lungenerkrankung 3.2 Interstitielle Lungenerkrankung 3.3 Andere restriktive und obstruktive gemischte pulmonale Erkrankungen 3.4 Schlafapnoesyndrom 3.5 Alveoläre Hypoventilation 3.6 Chronische Höhenkrankheit 3.7 Anlagebedingte Fehlbildungen	Präkapillär: mPAP \geq 25 mmHg PAWP \leq 15 mmHg Schwere PH: mPAP $>$ 35 mmHg oder mPAP \geq 25 mmHg und CI $<$ 2,5 l/min und m ² KOF (ohne andere Erklärung)	Milde PH sehr häufig, schwere PH selten	Therapie der Grunderkrankung Sauerstoffsupplementation Schwere PH: Eine individuelle medikamentöse Therapie kann in einem Expertenzentrum für PH erwogen werden
Gruppe 4 (chronische thrombembolische PH und andere Pulmonalarterienobstruktionen) 4.1 CTEPH 4.2 Andere Pulmonalarterienobstruktionen 4.2.1 Angiosarkom 4.2.2 Andere intravasculäre Tumoren 4.2.3 Arteriitis 4.2.4 Kongenitale Pulmonalarterienstenose 4.2.5 Parasiten (Hydatidose)	Präkapillär: mPAP \geq 25 mmHg PAWP \leq 15 mmHg	Ca. 5/Mio. Einwohner, kumulative Inzidenz: 0,1–9,1 % in den ersten 2 Jahren nach akuter Lungenembolie	Antikoagulation, PEA, spezifische medikamentöse Therapie (sGC-Stimulatoren), Ballondilatation als experimentelles Verfahren
Gruppe 5 (PH mit unklaren und/oder multifaktoriellen Mechanismen) 5.1 Hämatologische Erkrankungen: chronische hämolytische Anämie, myeloproliferative Erkrankungen, Zustand nach einer Splenektomie 5.2 Systemische Erkrankungen: Sarkoidose, pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose, Lymphangiomeiomyomatose, Neurofibromatose 5.3 Metabolische Erkrankungen: Glykogenspeicherkrankheit, M. Gaucher, Schilddrüsenerkrankungen 5.4 Andere: pulmonale tumoröse thrombotische Mikroangiopathie, fibrosierende Mediastinitis, chronisches Nierenversagen mit/ohne Dialyse, segmentale PH	Präkapillär: mPAP \geq 25 mmHg PAWP \leq 15 mmHg Postkapillär: mPAP \geq 25 mmHg PAWP $>$ 15 mmHg Kombiniert post-/präkapillär: ^c DPG \geq 7 mmHg und/oder PVR $>$ 3 WU	–	Therapie der Grunderkrankung

ALK „activin receptor-like kinase“, *BMPR* „bone morphogenetic protein receptor“, *CI* „cardiac index“ (Herzindex), *CTEPH* chronische thrombembolische Hypertonie, *DPG* „diastolic pressure gradient“ (diastolischer Druckgradient), *ERA* Endothelinrezeptorantagonist, HFpEF „heart failure with preserved ejection fraction“ (Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion), *HIV* „human immunodeficiency virus“ (humanes Immundefizienz-Virus), *PAP* „pulmonary artery pressure“ (pulmonalarterieller Druck), *PAWP* „pulmonary artery wedge pressure“ (pulmonalarterieller Verschluss-Druck), *PDE-5* Phosphodiesterase Typ 5, *PEA* pulmonale Endarteriektomie, *PVR* „pulmonary vascular resistance“ (pulmonaler Gefäßwiderstand), sGC „soluble guanylyl cyclase“ (lösliche Guanylatzyklase), *WU* „Wood units“ (1 WU entspricht 80 dyn)

^aGemessen in Ruhe, Belastungs-PH ist nicht weiter definiert.

^bAus Galie et al. [2]

^cDie präkapilläre Komponente wird über eine Erhöhung des diastolischen transpulmonalen Gradienten (DPG = diastolischer PAP–PAWP) und/oder PVR in WU definiert.

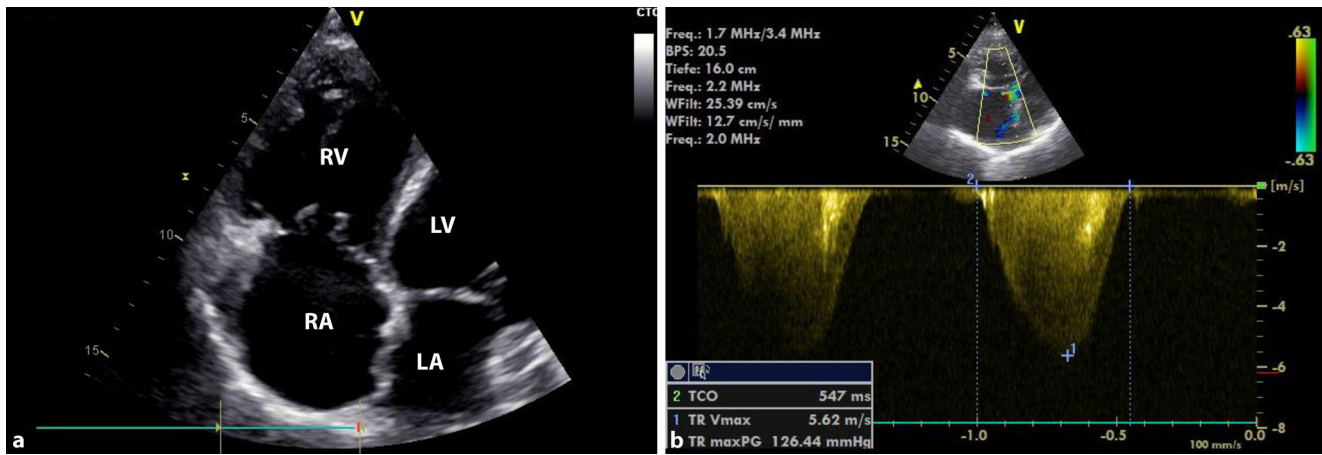


Abb. 1 ▲ Echokardiographische Hinweise auf eine pulmonale Hypertonie. **a** Im Vergleich zum linken Atrium (LA) und linken Ventrikel (LV) deutlich erweitertes rechtes Atrium (RA) sowie erweiterter und hypertrophierter rechter Ventrikel (RV). **b** Der über der Trikuspidalinsuffizienz geschätzte systolische RV-Druck, bestimmt als maximale Flussgeschwindigkeit des Reflux-Jet, ist bei PH deutlich erhöht

Linksherzerkrankungen) mit einem PAWP > 15 mmHg von den präkapillären Formen der PH unterschieden. Die kombinierte prä- und postkapilläre Form der PH kann anhand eines diastolischen pulmonalen Druckgradienten (DPG = diastolischer PAP–mean PAWP) ≥ 7 mmHg und eines pulmonalvaskulären Widerstands (PVR) >3 WU (entspricht 240 dyn) von reinen postkapillären Formen differenziert werden [2].

Diagnostisches Vorgehen

Die Diagnose der PH wird per Rechtsherzkatheteruntersuchung gestellt. In dieser können prä- und postkapilläre Formen unterschieden werden. Der Schweregrad wird mithilfe der Bestimmung der Herzleistung, z. B. als Herzminutenvolumen, festgestellt. Die **Echokardiographie** ist das wichtigste Screening-Tool der PH, eignet sich aber nicht zur Diagnosestellung. Ein geschätzter rechtsventrikulärer systolischer Druck von 46 mmHg ohne bzw. >31 mmHg in Verbindung mit zusätzlichen Zeichen der Rechtsherzbelastung zeigt eine hohe Wahrscheinlichkeit einer PH an, sodass die weitere Abklärung erfolgen sollte (■ **Abb. 1**). Da die Therapie der PH von ihrer Zuordnung von der klinischen Klassifikation (■ **Tab. 1**) abhängt, ist nach erfolgter invasiver Diagnosestellung die genaue diagnostische Abklärung der Ätiologie für die Einleitung einer Therapie unabdingbar.

Diese kann durch nichtinvasive Untersuchungen, wie Echokardiographie, Lungenfunktion, Elektrokardiographie und Thoraxröntgen, erfolgen, in denen auch Differenzialdiagnosen der PH abgeklärt werden können. Zu den wichtigsten bildgebenden Verfahren in der Abklärung der Ätiologie der PH gehört die (Ventilations-)Perfusionsszintigraphie zur Diagnose einer CTEPH (PH-Gruppe 4 nach Nizza-Klassifikation). Im weiteren Verlauf erfolgen ggf. eine **Computertomographie-Angiographie** (CTA) und eine Pulmonalisangiographie zur Abklärung der Operabilität des Patienten bei CTEPH. Während die CTA der Goldstandard in der Diagnose der akuten Lungenembolie ist, weist die Ventilationsperfusionsszintigraphie für die Diagnose der CTEPH die höhere Sensitivität (96–97 %) bei ähnlicher Spezifität (90–95 %), verglichen mit der CTA, auf [3].

Weitere Unterformen der PH können durch laborchemische, immunologische und virologische Untersuchungen diagnostiziert werden und von der idiopathischen pulmonalarterieller Hypertonie (IPAH) als Ausschlussdiagnose abgegrenzt werden. Die offen-chirurgische oder thorakoskopische Lungenbiopsie im Rahmen der Diagnostik wird nicht mehr empfohlen. Eine Zusammenfassung des diagnostischen Algorithmus findet sich in den aktuellen Leitlinien [2].

Die Vorstellung in einem **Expertenzentrum** für PH zur Diagnosestellung sowie einer Therapieeinleitung ist zwingend erforderlich.

Die Diagnose der PH wird per Rechtsherzkatheteruntersuchung gestellt

Zu den wichtigsten bildgebenden Verfahren gehört die (Ventilations-)Perfusionsszintigraphie zur Diagnose der CTEPH

Therapie

Aktuell ist nur für die Gruppe 1 (PAH) sowie Gruppe 4 (CTEPH) eine spezifische medikamentöse Therapie zugelassen. Bei allen anderen Krankheitsentitäten steht die Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund. Allerdings kann im Rahmen von klinischen Studien oder dem „off label use“, initiiert durch Expertenzentren für PH, auch bei den anderen Gruppen in Einzelfällen eine spezifische PH-Medikation erfolgen.

Pulmonalarterielle Hypertonie (Gruppe 1 der Nizza-Klassifikation)

Aufbauend auf den pathogenetischen Mechanismen der PAH existieren verschiedene therapeutische Ansätze, die eingeteilt werden können in:

- Therapie der Grunderkrankung,
- Allgemeinmaßnahmen und supportive Therapie,
- spezifische vasodilatierende medikamentöse Therapie sowie
- spezifische nichtmedikamentöse Therapieformen.

Therapie der Grunderkrankung

Basierend auf der Ätiologie der PAH muss die Therapie der Grunderkrankung in optimaler Weise erfolgen. Dazu gehört z. B. die optimale **immunsuppressive Therapie** bei immunologischen Grunderkrankungen.

Allgemeinmaßnahmen und supportive Therapie

Allgemeinmaßnahmen. Zu den Allgemeinmaßnahmen zählen die Anpassung der körperlichen Belastung sowie Rehabilitation, Schwangerschaftsverhütung, Infektionsprävention und psychosoziale Unterstützung. Aktuell wird ein gezieltes körperliches Training als förderlich für den Verlauf der Erkrankung angesehen. Dabei sollte das Trainingsprogramm individuell von dem zuständigen Behandler in einem erfahrenen Zentrum festgelegt und nur für **stabile Patienten** unter optimaler medikamentöser Begleittherapie eingeleitet werden [2]. Allerdings sind weitere Langzeitstudien notwendig, um die Auswirkungen von Art und Intensität des Trainings auf die Belastbarkeit und Letalität festlegen zu können [4].

Sauerstoffsupplementation. Obwohl es keine kontrollierten Studien zum Einfluss der Sauerstofftherapie auf den Verlauf der Erkrankung gibt, sollten PAH-Patienten nach den allgemeinen Kriterien zur Sauerstofftherapie mit Sauerstoff supplementiert werden (d. h. ab einem Sauerstoffpartialdruck $[pO_2] \leq 60$ mmHg), um einer hypoxieinduzierten pulmonalen Vasokonstriktion und somit einer weiteren **Rechtsherzbelastung** entgegenzuwirken.

Antikoagulation. Basierend darauf, dass bei IPAH histologisch und radiologisch vermehrt Hinweise auf **In-situ-Thrombosen** als aggravierende Faktoren gefunden wurden, ist für diese Gruppe (sowie bei hereditärer pulmonalarterieller Hypertonie [HPAH] und PH, die durch Appetitzügler induziert ist) die orale Antikoagulation empfohlen. Der Zielwert in der International Normalized Ratio (INR) wird individuell bestimmt, ist innerhalb Europas allerdings meistens auf Werte zwischen 2 und 3 festgelegt [5]. Zu beachten ist, dass die Indikation nur für diese spezielle Patientengruppe innerhalb der PAH-Gruppe gilt.

Volumenmanagement. Zur Therapie der Rechtsherzinsuffizienz kommt bereits im frühen PH-Stadium die Entlastung des rechten Herzens durch **Diuretika** zum Einsatz, insbesondere bei Zeichen der Rechtsherzbelastung und Flüssigkeitseinlagerung [2]. Eine Volumenüberladung, z. B. bei progredienter Niereninsuffizienz, ist eine häufige Ursache der Rechtsherzdekompensation bei PAH. Daher ist eine intensivierete diuretische Therapie oft als Basistherapie bei Progress der PAH zu betrachten.

Eine spezifische medikamentöse Therapie ist für PAH und CTEPH zugelassen

Gezieltes körperliches Training wird als förderlich für den Verlauf der Erkrankung angesehen

Ab einem $pO_2 \leq 60$ mmHg erhalten die Patienten Sauerstoff

Eine Antikoagulation erfolgt nur bei bestimmten Formen der PAH (IPAH, APAH, Appetitzügler-induzierte PAH)

Diuretika gehören zur Basistherapie der PAH

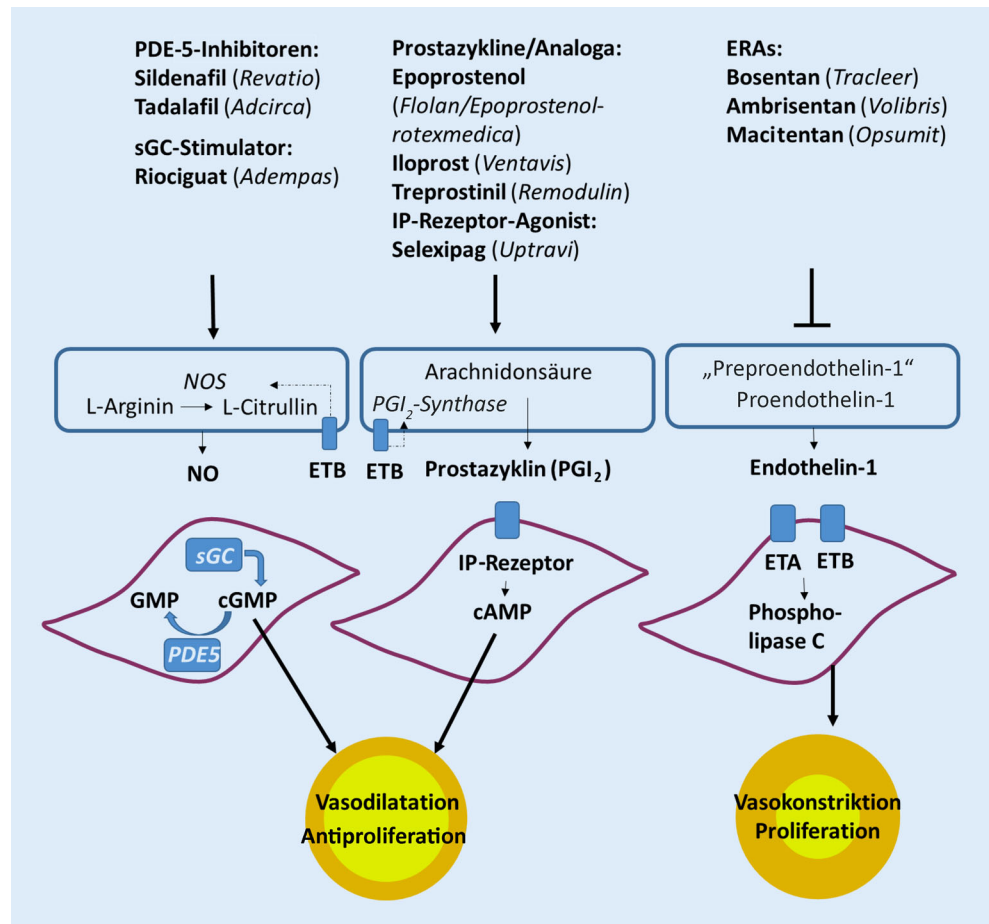


Abb. 2 ▲ Signaltransduktionswege, die als Angriffspunkte der medikamentösen Therapie der pulmonalen Hypertonie dienen (PAH bzw. CTEPH); NO Stickstoffmonoxid, NOS NO-Synthase, ETA Endothelinrezeptor Typ A, ETB Endothelinrezeptor Typ B, PGI₂ Prostazyklin, IP Prostazyklin-Rezeptor, sGC lösliche Guanylatzyklase, cGMP zyklisches Guanosinmonophosphat, GMP Guanosinmonophosphat, PDE5 Phosphodiesterase Typ 5

Spezifische vasodilatierende medikamentöse Therapie

Die aktuelle Therapie adressiert v. a. die endotheliale Dysfunktion und damit verbundene Signalwege, die die Vasodilatation und Gefäßmuskelproliferation beeinflussen (■ **Abb. 2**). Dazu gehören:

- Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (PDE-5-Inhibitoren: Sildenafil, Tadalafil),
- Endothelinrezeptorantagonisten (ERA: Bosentan, Ambrisentan, seit 2013 Macitentan),
- Prostazykline bzw. Prostazyklinanaloga (Iloprost, Epoprostenol, Treprostinil) und
- die seit 2014 zugelassenen Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase („soluble guanylate cyclase“, sGC).

Die Zulassung der Substanzen erfolgt gemäß dem **funktionellen Status** der Patienten, der analog zur NYHA-Klassifikation einer der funktionellen WHO-Klassen (WHO-FC) I–IV [2] zugeordnet wird (■ **Tab. 2**; ■ **Abb. 3**).

PDE-5-Inhibitoren. PDE-5-Inhibitoren (Sildenafil und Tadalafil) wirken über eine Verstärkung des Stickstoffmonoxid(NO)-zyklischen-Guanylatmonophosphat(cGMP)-Signaltransduktionswegs vasodilatierend und antiproliferativ. Sie sind in Europa für Patienten der WHO-FC II und III zugelassen. Sildenafil wird 3-mal tägl. 20 mg und Tadalafil 1-mal tägl. 40 mg als Tablette eingenommen. Die meisten Nebenwirkungen von Sildenafil sind eher mild und umfassen die arterielle Hypotonie, Kopfschmerzen, Flushs und Nasenbluten. Relevante Nebenwirkungen können allerdings auftreten, wenn PDE-5-Inhibitoren zusammen mit anderen Substanzen eingenommen

Die aktuelle Therapie adressiert v. a. die endotheliale Dysfunktion

Die gleichzeitige Einnahme von PDE-5-Inhibitoren mit Nitraten oder Riociguat ist kontraindiziert

Tab. 2 Spezifische medikamentöse Therapie bei pulmonalerterieller Hypertonie

Therapie	Empfehlung (WHO-FC ^a)	Kombination	Besonderheit
Kalziumkanalblocker			
–	Nur bei positivem Vasoreagibilitätstest bei IPAH, HPAH, DPAH, FCII/III Nicht bei FCIV	–	–
Endothelinrezeptorantagonisten			
Ambrisentan	FCII/III Bei FCIV erwägen	–	–
Bosentan	FCII/III Bei FCIV erwägen	Riociguat Iloprost Tadalafil ^b Sildenafil ^b	Leberwertkontrollen alle 4 Wochen
Macitentan	FCII/III Bei FCIV erwägen	–	Verbesserung des klinischen Endpunktes der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung ^c
Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren			
Sildenafil	FCII/III Bei FCIV erwägen	Macitentan Ambrisentan Bosentan ^b KI: Riociguat	KI: Nitrate, NO-Donatoren
Tadalafil	FCII/III Bei FCIV erwägen	KI: Riociguat	KI: Nitrate, NO-Donatoren
Stimulator der löslichen Guanylatzyklase			
Riociguat	FCII/III Bei FCIV erwägen	KI: Sildenafil	Auch bei CTEPH zugelassen KI: Nitrate, NO-Donatoren
Prostazykline/Prostazyklinanaloga			
Epoprostenol i. v.	FCIII/IV Nicht bei FCII	Sildenafil Bosentan ^b	Reduktion der Mortalität ^c
Iloprost inhalativ	FCIII Bei FCIV erwägen Nicht bei FCII	–	–
Treprostinil s. c., i. v., wenn s. c. nicht toleriert	FCIII Bei FCIV erwägen Nicht bei FCII	–	–
Prostazyklin(IP)-Rezeptor-Agonist			
Selexipag, oral	FCII/III Nicht bei FCIV	–	Zugelassen seit Juni 2016

DPAH arzneimittel- und toxininduzierte pulmonalerterielle Hypertonie, *HPAH* hereditäre pulmonalerterielle Hypertonie, *IPAH* idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie

^aDie Empfehlung besteht für bestimmte funktionelle Klassen (FC) nach WHO, die in Analogie zur NYHA-Klassifikation für Herzinsuffizienz für die PH etabliert wurden [2]:

FCI keine Belastungseinschränkung

FCII leichte Belastungseinschränkung. Normale Belastung verursacht Luftnot oder Müdigkeit, Brustschmerz oder Präsynkopen

FCIII deutliche Belastungseinschränkung. Leichte Belastung verursacht Beschwerden

FCIV jede Belastung verursacht Beschwerden. Zeichen der Rechtsherzdekompensation, evtl. Ruheluftnot

^bKombination: keine Verbesserung der Endpunkte in randomisierten placebokontrollierten Studien

^cDiese Medikamente zeigten in randomisierten placebokontrollierten Studien eine Reduktion der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung oder der Mortalität. Das Erreichen dieser Endpunkte wird als besonders hochwertig bei klinischen Studien angesehen.

werden, die ebenfalls den NO-cGMP-Signalweg adressieren. Die gleichzeitige Einnahme von Nitraten oder Riociguat ist daher kontraindiziert.

Endothelinrezeptorantagonisten. Endothelinrezeptorantagonisten inhibieren den Effekt von Endothelin-1, das über die Rezeptoren A (ET_A) und B (ET_B) auf die Gefäßmuskelzellen vasokonstriktiv und mitogen wirkt. Eine weitere Subklasse der ET_B befindet sich auf den Endothelzellen und wirkt vasodilatierend. Das als Erstes in Europa zugelassene Präparat aus der Gruppe der ERA, Bosentan (2-mal tägl. 125 mg), wirkt auf beide Rezeptoren, und ist in Europa für Patienten

Bosentan hat kaum Auswirkungen auf den systemischen Kreislauf, kann allerdings hepatotoxisch wirken

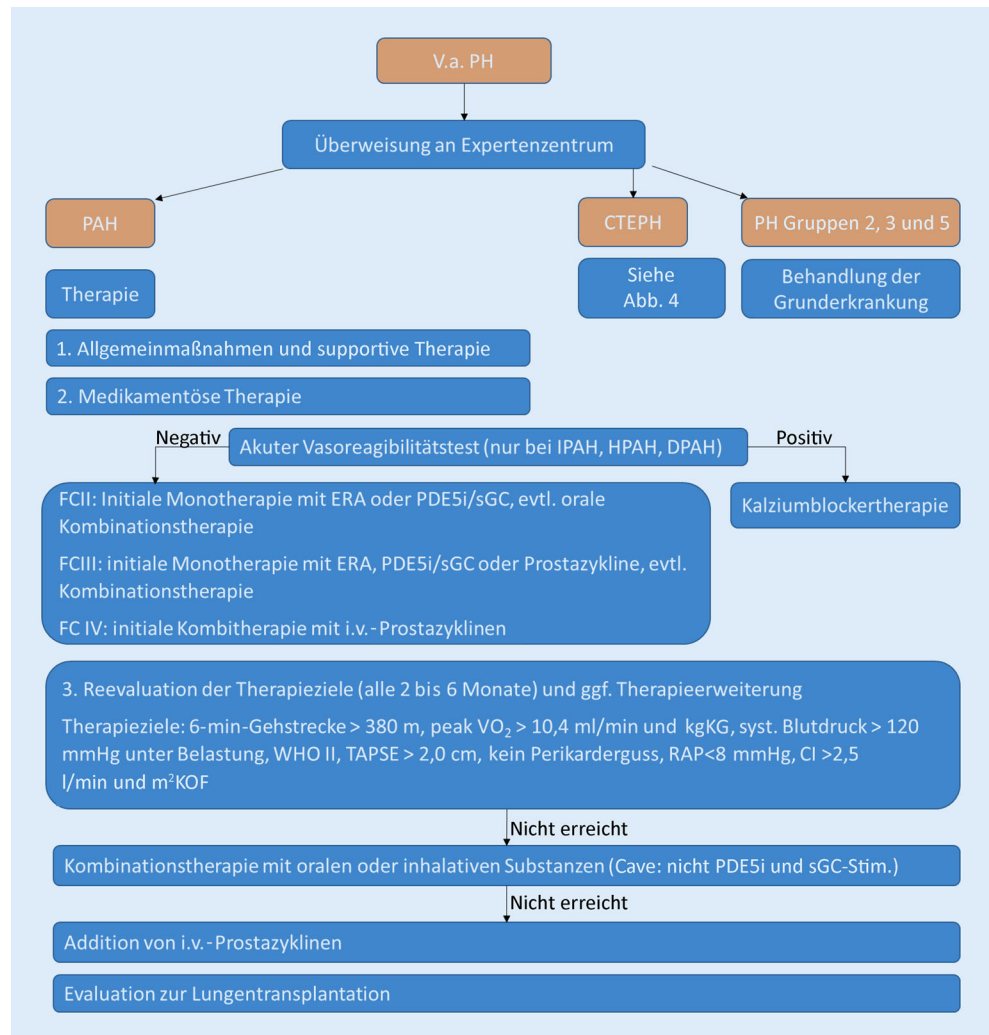


Abb. 3 ▲ Therapiealgorithmus der pulmonalen Hypertonie. (Nach ESC/ERS Leitlinien von 2015 [2]). *PH* pulmonale Hypertonie, *PAH* pulmonalarterielle Hypertonie, *CTEPH* chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, *IPAH* idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie, *HPAH* hereditäre pulmonalarterielle Hypertonie, *DPAH* arzneimittel- und toxininduzierte pulmonalarterielle Hypertonie, *FC* funktionelle Klasse, *ERA* Endothelinrezeptorantagonist, *PDE5i* Phosphodiesterase-5-Inhibitor, *sGC* Stimulator der löslichen Guanylatzyklase

der WHO-FC II und III zugelassen. Im Gegensatz zu anderer PH-Medikation hat diese Substanzklasse kaum Auswirkungen auf den systemischen Kreislauf. Bosentan allerdings kann auch nach längerer Zeit der nebenwirkungsfreien Anwendung schwerwiegende Leberschädigungen hervorrufen (ca. 10 % aller behandelten Patienten weisen Konzentrationsanstiege der Transaminasen auf), die dosisabhängig und reversibel sind. Ein günstigeres Nebenwirkungsprofil wird dem ähnlich potenten neueren selektiven ETA-Rezeptor-Antagonisten, **Ambrisentan** (2-mal tägl. 5 mg), zugesprochen, von dem weniger negative Auswirkungen auf die Leberwerterhöhung, allerdings vermehrte Ödembildung beschrieben wurden [6, 7].

Prostazykline. Prostazyklin wird von Endothelzellen produziert und ist ein potenter Vasodilatator in allen Gefäßen und der stärkste endogene Inhibitor der Plättchenaggregation. Verschiedene Prostazyklinanaloga sind in unterschiedlichen Darreichungsformen für die Therapie der PAH verfügbar. In Europa sind Treprostinil (s. c. und, wenn s. c. nicht vertragen wird, auch i. v.) sowie Iloprost (inhalativ) für die Therapie von Patienten der WHO-FC III, des Weiteren Epoprostenol (i. v.) auch für Patienten der WHO-FC IV zugelassen. Exogene Prostazykline sind sehr potente Therapeutika der PH, allerdings aufgrund ihrer **kurzen Halbwertszeit** (Epoprostenol 3–5 min,

Prostazyklin ist ein potenter Vasodilatator in allen Gefäßen

Treprostinil ca. 4 h, Iloprost 20–30 min) und der Beeinflussung des systemischen Kreislaufs mitunter schwierig in der Anwendung.

Gerade für den kritisch kranken PH-Patienten, der beispielsweise im Rahmen einer akuten Rechtsherzdekompensation auf einer Intensivstation behandelt werden muss, kann die Gabe von **Epoprostenol**, für das als einziges PAH-Therapeutikum eine Reduktion der Mortalität gezeigt werden konnte [8], aber vorteilhaft sein. Die Therapie mit Epoprostenol wird in einer Dosierung von 2–4 ng/kgKG und min begonnen und bei guter Verträglichkeit schrittweise gesteigert, bis Nebenwirkungen in Form von systemischer Hypotonie, Kiefer-, Kopfschmerzen, Flushs oder Diarrhö auftreten. Durch die optimale Behandlung der Nebenwirkungen kann häufig die Prostazyklintherapie bis zur Entfaltung ihrer optimalen Wirkung erweitert werden. Obergrenzen sind individuell und schwanken typischerweise zwischen 20 und 40 ng/kgKG und min. Die **i.v.-Treprostinil-Gabe** ist nur zugelassen für Patienten, die eine s. c.-Anwendung nicht tolerieren, und daher weniger geeignet für den intensivmedizinischen Akuteinsatz. Die s. c.-Dosierung von Treprostinil beginnt mit 1–2 ng/kgKG und min und wird üblicherweise bis 20–80 ng/kgKG und min gesteigert. Die Höchstdosis kann auch darüber liegen und muss zwischen dem optimalen Therapie-Benefit und den tolerierbaren Nebenwirkungen individuell eingestellt werden [2]. Als Nebenwirkung treten zusätzlich Irritationen und Schmerzen an der s. c.-Injektionsstelle auf. Bei langfristiger Anwendung von **i. v.-Prostazyklinen** erfolgte bisher die Applikation über implantierbare Katheter, die mit dem Risiko einer Infektion und Dislokation einhergehen. Dies wurde aber weitgehend abgelöst durch die vor Kurzem erfolgte Zulassung einer implantierbaren Pumpe zur Applikation von Treprostinil i. v. (s. Abschn. „Treprostinil: implantierbare Pumpe“).

Mit einem etwas günstigeren Nebenwirkungsprofil und einfacherer Anwendung sind **inhalative Prostanoid**e verbunden. In Europa war eines der ersten spezifisch zur Behandlung der PH zugelassenen Medikamente inhalatives Iloprost [9]. Die inhalative Therapie hat des Weiteren den Vorteil der intrapulmonalen Selektivität, d. h., es erfolgt eine vasodilatierende Wirkung nur in ventilerten Alveolen, sodass das Ventilation-Perfusion-Verhältnis optimiert wird. Aufgrund der ebenfalls relativen kurzen Halbwertszeit muss Iloprost allerdings 6- bis 9-mal tägl. (Dosierung 2,5 oder 5 µg) inhaliert werden. Verschiedene spezielle Inhalatoren, die die Applikationszeit verkürzen, stehen zur Verfügung. Beim beatmeten Patienten muss aufgrund der Aerosolgröße ein **Ultraschallvernebler** bevorzugt verwendet werden. Als mögliche Nebenwirkungen treten Husten, Brustschmerz und Mundtrockenheit auf, neben den typischen Nebenwirkungen dieser Substanzklasse.

Medikamentöser Therapiealgorithmus. Bei Patienten der WHO-FC II–III wird die medikamentöse Therapie als Monotherapie begonnen und bei fehlendem Erreichen vordefinierter Therapieziele um ein weiteres Medikament aus einer anderen Substanzklasse erweitert („sequenzielle Kombinationstherapie“). Zu den Therapiezielen gehören u. a.:

- Erreichen einer bestimmten Belastbarkeit (WHO-FC I/II),
- echokardiographisch fehlende Zeichen der Rechtsherzdekompensation und
- Normalisierung des Herzminutenvolumens („cardiac index“ [CI] > 2,5 ml/min und kgKG).

Es konnte gezeigt werden, dass die Prognose der Patienten durch diese sog. **zielorientierte Therapie** verbessert wird [10].

Aktuell besteht keine Präferenz für den Beginn mit einem bestimmten Medikament bei Patienten der WHO-FC II oder III. Die Entscheidung richtet sich meist nach praktischen Gesichtspunkten, wie Nebenwirkungen, Applikationsart und Arzneimittelinteraktionen. Bei Patienten der WHO-FC IV wird der Therapiebeginn mit i. v.-Prostanoiden empfohlen. Gegebenenfalls kann eine **initiale Kombinationstherapie** begonnen werden [2]. Eine initiale Kombinationstherapie bei Patienten der WHO-FC II/III wird nach aktuellen Leitlinien nicht ausdrücklich empfohlen. Da die Vorteile der initialen Kombinationstherapie mit Ambrisentan und Tadalafil gegenüber einer Monotherapie allerdings kürzlich aufgezeigt werden konnten, kommt ihr möglicherweise in Zukunft eine größere Bedeutung zu [11].

Eine Sonderstellung kommt der Therapie mit **Kalziumantagonisten** (vorzugsweise Nifedipin und Amlodipin) zu. Diese wird nur bei einem kleinen Teil der Patienten mit IPAH, HPAH sowie arzneimittel- und toxininduzierter pulmonaler arterieller Hypertonie (DPAH; ca. 5–10 % aus diesen

Durch die optimale Therapie der Nebenwirkungen kann die Prostazyklintherapie bis zur optimalen Wirkung erweitert werden

Die inhalative Gabe hat den Vorteil der intrapulmonalen Selektivität

Bei Patienten der WHO-FC IV wird der Therapiebeginn mit i. v.-Prostanoiden empfohlen

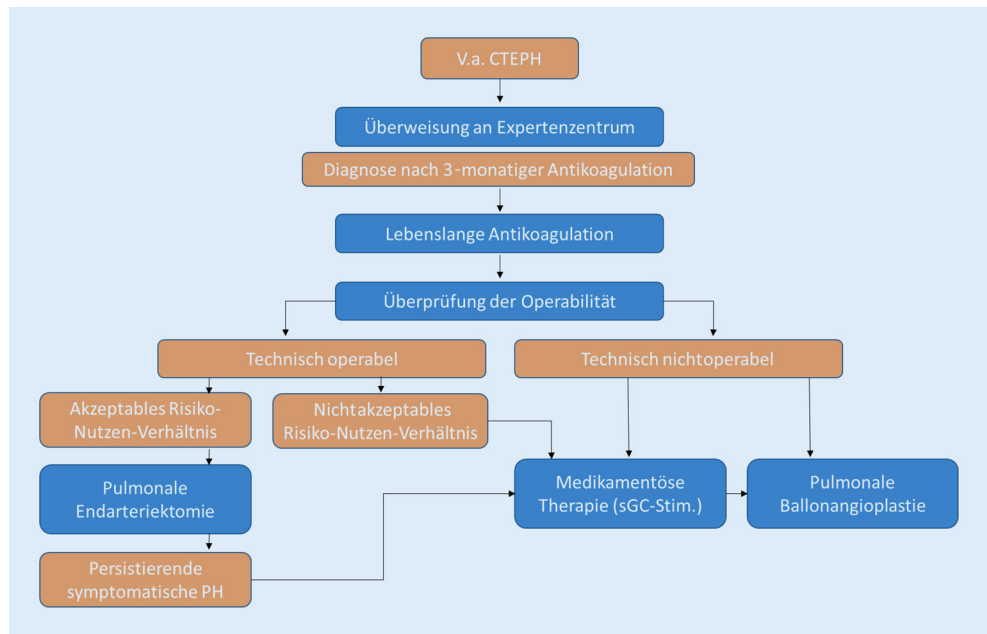


Abb. 4 ▲ Therapiealgorithmus der chronischen thromboembolischen Hypertonie (CTEPH). *sGC-Stim.* Stimulator der löslichen Guanylatzyklase

Gruppen) obligat eingesetzt, die in der Rechtsherzkatheteruntersuchung eine positive Ansprache auf akute Vasodilatoren (v. a. inhalatives NO) zeigten.

Im Rahmen der sequenziellen Kombinationstherapie besteht aktuell Evidenz dafür, dass die aus historischen Gründen häufig angewandte Kombination aus Sildenafil und Bosentan möglicherweise anderen Kombinationen unterlegen ist. Durch die Erweiterung von Sildenafil um Bosentan [12] konnte in einer großen placebokontrollierten Studie kein Vorteil in der Letalität oder in verschiedenen Morbiditätsendpunkten nachgewiesen werden. Dagegen zeigte eine **Therapieerweiterung** mit Macitentan zu inhalativen Prostazyklinen/PDE-5-Inhibitoren oder Riociguat zu inhalativen Prostazyklinen/ERA eine Verbesserung der jeweiligen primären Endpunkte [13, 14].

Aufgrund der komplexen Studienlage sollten die Initiierung der Therapie und die Therapieerweiterung vorrangig in PH-Zentren durchgeführt werden [2].

Nichtmedikamentöse Therapieformen

Lungentransplantation. Trotz deutlicher Fortschritte der medikamentösen Therapie der PAH in den letzten Jahren kann der Krankheitsprozess bisher bestenfalls verlangsamt werden. Daher sollte rechtzeitig die Option der Lungentransplantation (LTX) evaluiert und ggf. geplant werden. Die Fünfjahresüberlebensrate nach LTX ist abhängig vom Beobachtungszeitraum und den untersuchten PH-Gruppen. Sie betrug zwischen 52 % (Gesamt-PH) und 75 % (IPAH; [2]).

Therapie der Rechtsherzdekompensation

Allgemeinmaßnahmen bei dekompensierter PH/Rechtsherzinsuffizienz beinhalten die Therapie von Faktoren, die die Erkrankung verschlechtern (z. B. Arrhythmien und Infektionen), optimiertes Volumenmanagement, Eskalation der vasodilatativen Therapie und die Stabilisierung des systemischen Kreislaufs mit Vasopressoren. Beim Volumenmanagement sollte beachtet werden, dass eine arterielle Hypotonie Ausdruck einer Rechtsherzdekompensation sein kann, die sich unter Volumengabe möglicherweise verschlechtert. Die Intubation der Patienten sollte vermieden werden, da die Gefahr der hämodynamischen Dekompensation bei Rechtsherzinsuffizienz groß ist. Zur extrakorporalen Membranoxygenierung wird ein **venoarterielles Verfahren** empfohlen, da ein venovenöser Ansatz zwar die Oxygenierung verbessert, aber nicht das rechte Herz entlastet. Bezüglich der Therapie des Rechtsherzversagens wird auf aktuelle Literatur verwiesen (z. B. [15]).

Rechtzeitig ist die Option der Lungentransplantation zu evaluieren

Eine arterielle Hypotonie kann Ausdruck einer Rechtsherzdekompensation sein

Chronische thrombembolische Hypertonie (Gruppe 4 der Nizza-Klassifikation)

Eine Sonderstellung in der PH-Behandlung nimmt die Therapie der CTEPH ein, da hier die **pulmonale Endarteriektomie (PEA)** einen potenziell kurativen Ansatz darstellt (■ **Abb. 4**). Im Rahmen der PEA wird unter Kreislaufstillstand in Hypothermie eine Endarteriektomie durchgeführt und der fibrotisch umgebaute Embolus mit der Intima aus dem Gefäß geschält [16]. Der Diagnose einer CTEPH geht eine mindestens 3-monatige suffiziente Antikoagulation voraus, um diese von der akuten Lungenembolie abgrenzen zu können bzw. residuelle Thromben aufzulösen. Die **fortbestehende Antikoagulation** ist Basismaßnahme der CTEPH-Therapie und wird unabhängig von einer PEA lebenslang durchgeführt.

Obwohl aufgrund einer mehr oder weniger ausgeprägten mikrovaskulären Komponente der CTEPH bereits PAH-spezifische vasodilatative Medikamente im „Off-label“-Verfahren eingesetzt wurden, existiert erst seit 2014 mit Riociguat eine zugelassene medikamentöse Therapie für die CTEPH (s. Abschn. „Riociguat“).

Gruppen 2, 3 und 5

Keine der spezifischen medikamentösen Therapien, die für PAH oder CTEPH zugelassen sind, sind für die Gruppen 2, 3 oder 5 zugelassen. Im Vordergrund der Therapie der Gruppe 2 steht die linkskardiale Erkrankung. Der Einsatz von Riociguat in einer klinischen Studie zeigte eine Verbesserung des Herzminutenvolumens [17]. Andere klinische Studien mit Sildenafil (Sildenafil Versus Placebo in Chronic Heart Failure [SiHF], NCT01616381) und Macitentan (Safety and Tolerability of Macitentan in Subjects With Combined Pre- and Post-capillary Pulmonary Hypertension Due to Left Ventricular Dysfunction [Melody-1], NCT02070991) werden gerade durchgeführt bzw. wurden gerade abgeschlossen. Bei der Therapie der PH-Gruppe 3 steht die Therapie der Lungenerkrankung sowie Sauerstoffsupplementation im Vordergrund. Ebenso sollte bei der PH der Gruppe 5 die optimale Therapie der Grunderkrankung erfolgen.

Neue Therapieformen

Medikamentöse Ansätze

Sildenafil i. v.

Sildenafil i. v. kann sich bei eingeschränkter enteraler Resorption, z. B. im Rahmen der Rechts-herzinsuffizienz, als günstigere Alternative zu oralem Sildenafil erweisen. Dabei entspricht ein 10 mg i. v.-Bolus einer oralen Gabe von 20 mg [18]. Die **kontinuierliche i. v.-Applikation** ist erfahrungsgemäß der Bolusgabe vorzuziehen.

Macitentan

Macitentan (10 mg, einmal tägl.) ist ein seit 2013 in Deutschland zugelassener oraler, dualer ERA, für den in der Zulassungsstudie im Gegensatz zu anderen ERA eine Lebertoxizität auf Placeboniveau nachgewiesen wurde. In einer großen placebokontrollierten Studie konnte das relative Risiko für den kombinierten primären Endpunkt in der 10-mg-Macitentan-Gruppe um 45 % im Vergleich zur Placebogruppe gesenkt werden; dies wurde v. a. durch die Senkung von PAH-bedingten Krankenhausaufenthalten und Verschlechterungen erreicht. Außerdem konnte für Macitentan als erstem ERA ein positiver Effekt in der Kombination mit PDE-5-Hemmern gezeigt werden. Als wesentliche Nebenwirkung trat in der Dosierung von 10 mg ein **erniedrigter Hämoglobinwert** auf [13]. Im Gegensatz zu Bosentan interagiert Macitentan weder mit Warfarin [19] noch mit oralen Kontrazeptiva [20].

Riociguat

Der sGC-Stimulator ist seit 2014 zur Therapie der PAH und der nichtoperablen CTEPH bei Patienten in WHO-FC II/III zugelassen. Somit ist Riociguat neben Sildenafil ein weiterer Wirkstoff, der den **Stickstoffmonoxid-Signalweg** zur Gefäßerweiterung nutzt. Im Gegensatz zu Sildenafil, das die Konzentration des gefäßerweiternden Mediators cGMP durch einen verminderten Abbau erhöht, steigert Riociguat die Empfindlichkeit der sGC gegenüber NO und stimuliert die

Der Diagnose einer CTEPH geht eine mindestens 3-monatige suffiziente Antikoagulation voraus

Im Vordergrund der Therapie der Gruppe 2, 3 und 5 steht die Therapie der Grunderkrankung

Für Macitentan wurde eine Lebertoxizität auf Placeboniveau nachgewiesen

Riociguat stimuliert die Bildung von cGMP NO-unabhängig

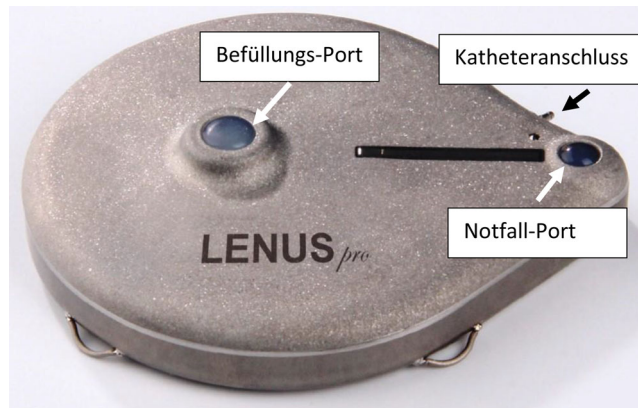


Abb. 5 ◀ Implantierbare Treprostinilpumpe. (Lenus Pro Pumpe®; mit freundl. Genehmigung von OMT GmbH & Co. KG, Frittlingen)

Bildung von cGMP auch NO-unabhängig [21]. In der zulassungsrelevanten Studie für die PAH verbesserte Riociguat die Belastbarkeit sowie den PVR und verlängerte die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung. Als Nebenwirkung wurden insbesondere arterielle Hypotonien beschrieben [14]. Riociguat wird daher nach einem **Titrationsschema** unter Kontrolle des morgendlichen Blutdrucks über ca. 6 Wochen auftitriert (Beginn mit 3-mal tägl. 1 mg, dann je nach Blutdruckwert bis 3-mal tägl. 2,5 mg steigern). Die Kombination von Riociguat und Sildenafil ist aufgrund arterieller Hypotonien kontraindiziert [22].

Seit April 2014 steht mit Riociguat erstmalig eine zugelassene spezifische medikamentöse Therapie für die CTEPH zur Verfügung. Riociguat ist allerdings nur bei technisch inoperabler CTEPH oder bei nichtvertretbarem Operationsrisiko sowie bei persistierender oder rezidivierender PH nach PEA zugelassen. Die medikamentöse Therapie bei schwerer PH zur Überbrückung bis zur PEA ist in klinischen Studien bisher nicht untersucht. In der zulassungsrelevanten Studie für CTEPH führte Riociguat zur Verbesserung der Belastbarkeit, gemessen im 6-min-Gehtest und zur einer Abnahme des PVR [23]. Die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung (definiert als kombinierter Endpunkt aus z. B. Letalität und Transplantation) blieb allerdings unverändert. Eine vorhergehende Studie mit Bosentan bei CTEPH hatte eine Verbesserung der Hämodynamik, aber nicht der Belastbarkeit gezeigt, sodass diese Medikation nur als Off-label-Verfahren benutzt wurde [24].

Selexipag

Selexipag ist ein oraler, **selektiver Prostazyklinrezeptoragonist** (IP-Rezeptor-Agonist) mit langer Halbwertszeit (6,2–13,5 h), der im Juni 2016 in Deutschland zugelassen wurde. In einer Phase-III-Studie konnte Selexipag als Mono- oder Kombinationstherapie mit ERA und/oder PDE-5-Hemmern die Krankheitsprogression und Hospitalisationsrate deutlich senken [25].

Nichtmedikamentöse Therapieformen

Treprostinil: implantierbare Pumpe

Die i.v.-Applikation von Prostazyklinen außerhalb des Krankenhauses ist aufgrund der Invasivität komplikationsreich und führt häufig zu Infektionen und Dislokationen. Einen Fortschritt stellt daher die Etablierung einer s.c. im abdominellen Fettgewebe voll implantierbaren Pumpe dar, die über eine Membran von extrakorporal alle 2 bis 4 Wochen zu befüllen ist und über einen getunnelten zentralvenös positionierten Katheter das Treprostinil appliziert (▣ **Abb. 5**). Da die Infusionsflüssigkeit über einen rein **mechanischen Antrieb** gepumpt wird, entfallen Komplikationen durch Batterieerschöpfung. Die Pumpe kann unter ausschließlicher Verwendung lokaler Anästhesieverfahren implantiert werden und ist daher auch für PAH-Patienten im fortgeschrittenen Krankheitszustand eine Option [26].

Pulmonale Ballonangioplastie

Die pulmonale Ballonangioplastie („balloon pulmonary angioplasty“, BPA) ist ein **experimentelles Verfahren** zur interventionellen Behandlung der CTEPH, wenn die Betroffenen aufgrund peripherer Stenosen oder Komorbiditäten als inoperabel eingestuft werden [27]. Diese

Die voll implantierbare Pumpe ist über eine Membran von extrakorporal alle 2 bis 4 Wochen zu befüllen

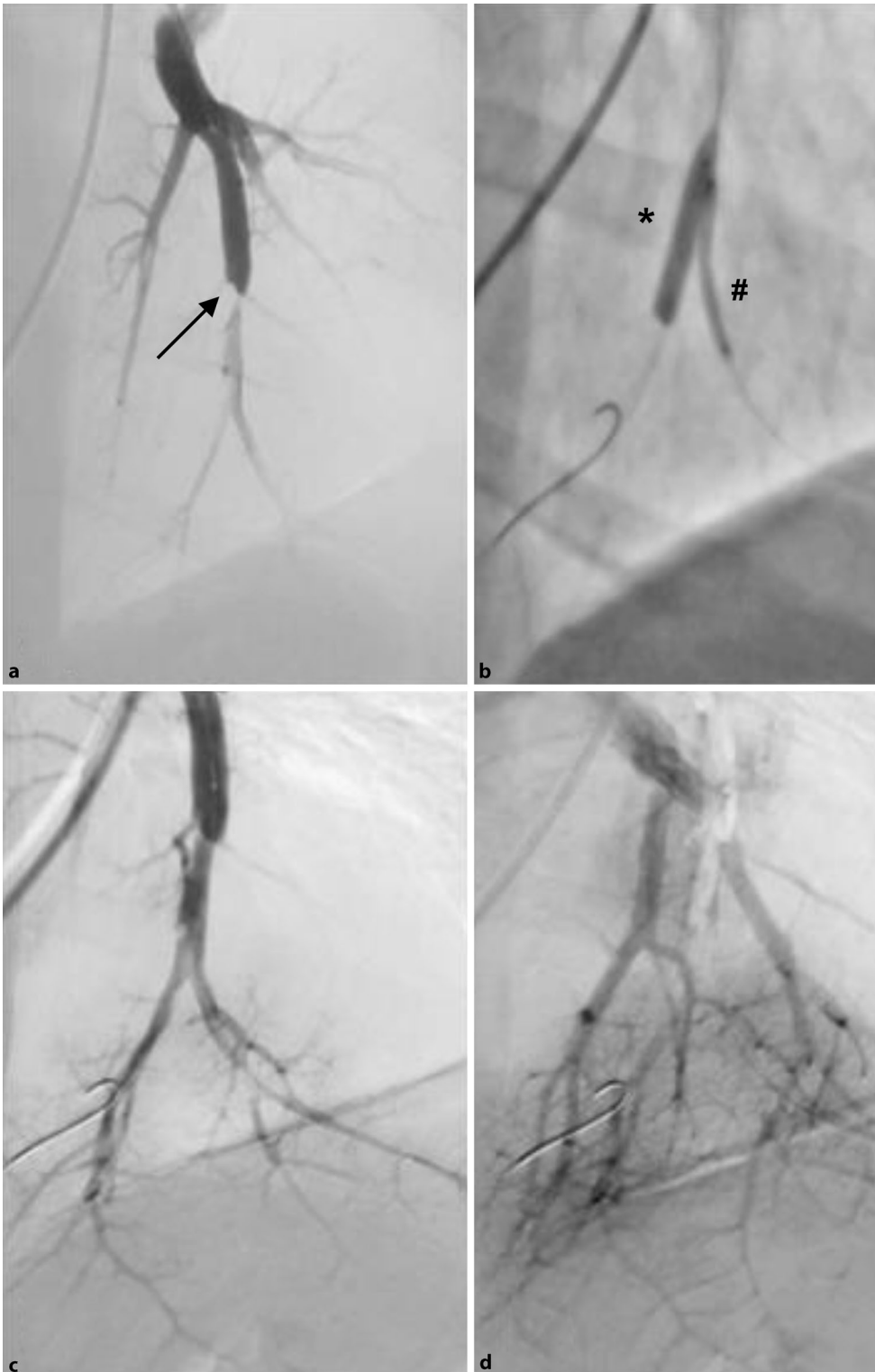


Abb. 6 ▲ Stufenweise pulmonale Ballonangioplastie. **a** Selektive Angiographie einer Subsegmentalarterie mit Dokumentation der Läsion (Pfeil); **b** pulmonale Ballonangioplastie in „Kissing-balloon“-Technik (2 Ballons mit 4,0 mm Durchmesser/20 mm Länge [Asteriskus] und 2,0 mm Durchmesser/20 mm Länge [Doppelkreuz]); **c** selektive Angiographie nach mehrfacher Angioplastie. **d** Der Interventionserfolg, angiographiert in Digitaler-Subtraktionsangiographie-Technik, zeigt sich im guten venösen Abfluss aus dem Zielgebiet

Die BPA wird bisher nur von ausgesuchten CTEPH-Zentren angeboten

Mithilfe des dilatierten Ballonkatheters kann die Flussbehinderung beseitigt werden

Eine Studie zu Tacrolimus bei PAH wurde kürzlich beendet; die endgültigen Ergebnisse müssen abgewartet werden

Patienten haben eine schlechte Prognose und eingeschränkte Therapieoptionen. Die BPA wird bisher nur von ausgesuchten CTEPH-Zentren angeboten und kann sogar im Hybridverfahren mit der PEA durchgeführt werden [28]. Bereits 1988 wurde die BPA bei einzelnen CTEPH-Patienten angewandt, und die erste Publikation 2001 beschrieb Langzeiterfolge bei einer kleinen Kohorte von CTEPH-Patienten.

Im Rahmen der BPA wird nach Drahteinlage in die stenosierte Segment- bzw. Subsegmentarterien ein Ballonkatheter über die Pulmonalarterien vorgebracht sowie das teilweise netz- und bandförmige, postthrombotisch und fibrotisch umgewandelte Narbengewebe dilatiert. Hiermit wird versucht, die Flussbehinderung zu beseitigen und den Widerstand und damit den Druck zu senken (Abb. 6; [29]). Die anfänglich häufigen Komplikationen wie Reperfusionsoedeme und Dissektionen/Perforationen konnten durch die Verwendung von verbessertem Material und die Durchführung der BPA in mehreren Sitzungen als „staged-procedure“ deutlich vermindert werden. Kontrollierte Studien zur Evaluierung von Langzeiteffekten, um den Stellenwert der Therapie endgültig beurteilen zu können, stehen allerdings für dieses Behandlungsverfahren noch aus [30].

Ausblick

Innovationen in der Therapie der PH beziehen sich hauptsächlich auf eine Indikationsausweitung bestehender PAH-Therapien auf Nicht-PAH-Formen, verbesserte Medikamente bereits existierender Substanzklassen und den Einsatz neuer Substanzen, die auf andere Stoffwechselwege, insbesondere solche, die den **Gefäßumbau** verhindern, zielen. Dabei haben einzelne Substanzgruppen in klinischen Studien die an sie gestellten Erwartungen nicht erfüllen können, und der Zugang zur Zulassung für die Therapie der PH wurde ihnen verwehrt (z. B. Serotoninantagonist, inhaliertes vasoaktives Peptid). Insbesondere der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib zeigte zwar eine signifikante Verbesserung des primären Endpunkts in einer großen Phase-III-Studie, die weitere Entwicklung wurde aber u. a. aufgrund z. T. schwerwiegender Nebenwirkungen nicht verfolgt [31].

In einer aktuellen Studie werden die Effektivität und die Sicherheit von **inhalativem NO** bei der PAH untersucht (NCT01457781). Ein völlig neuer Ansatz wird mit dem Wirkstoff Dichloracetat verfolgt, der über eine Steigerung der mitochondrialen Atmung die Proliferation der glatten Gefäßmuskulzellen inhibieren soll. Aktuell werden damit Studien bei schwerer PAH durchgeführt (NCT01083524). Eine Studie zu **Tacrolimus** bei PAH wurde kürzlich beendet. Fallberichte beschreiben die deutliche Verbesserung durch die Therapie; die endgültigen Ergebnisse müssen abgewartet werden [32].

Fazit für die Praxis

- Die Bezeichnung PH ist ein Oberbegriff für verschiedene pulmonalvaskuläre Erkrankungen, von denen aktuell nur für PAH (Gruppe 1) und CTEPH (Gruppe 4) eine spezifische medikamentöse Therapie zugelassen ist.
- Medikamentöse Therapien für die PAH umfassen PDE-5-Inhibitoren, Endothelinrezeptorantagonisten (ERA), Prostazykline und seit 2014 einen Stimulator der löslichen Guanylatzyklase (sGC). Diese Wirkstoffe können in Kombination eingesetzt werden; allerdings ist die Kombination aus PDE-5-Inhibitoren und dem sGC-Stimulator kontraindiziert. Ebenso dürfen PDE-5-Inhibitoren und der sGC-Stimulator nicht gemeinsam mit Nitraten verabreicht werden.
- Die Standardtherapie der CTEPH ist die Antikoagulation und PEA. Nur, wenn eine PEA nicht infrage kommt, kann eine medikamentöse Therapie mit dem sGC-Stimulator oder ggf. eine Ballondilatation durchgeführt werden.
- Im intensivmedizinischen Bereich ist das optimale Volumenmanagement essenziell, i. v.-verabreichtes Sildenafil und i. v.-verabreichtes Epoprostenol sind geeignete Therapeutika bei Rechtsherzdekompensation. Bei chirurgischen Eingriffen ist zu beachten, dass Prostazykline potente Plättchenhemmer sind.

Korrespondenzadresse

Dr. N. Sommer, Ph.D.

Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen; Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)
Klinikstr. 33, 35392 Gießen, Deutschland
Natascha.Sommer@innere.med.uni-giessen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. N. Sommer erhielt Vortragshonorare und Reisesponsoring von Bayer und Actelion. M.J. Richter erhielt Vortragshonorare von OMT, Bayer, Mundipharma, Roche, Actelion sowie Fortbildungsunterstützung von Bayer und Unterstützung bei Forschungsvorhaben von United Therapeutics. K. Tello erhielt Vortragshonorare von Actelion. A. Ghofrani erhielt Honorare von Actelion, Bayer, Ergonex, GSK, Novartis, Pfizer, Bellerophon Pulse Technologies, Ergonex, Gilead, Medscape, MSD Sharpe & Dohme, Novartis, OMT, Pfizer, Web MD Global, PVRI. H. Gall erhielt Honorare für Vorträge und/oder Beratungstätigkeit sowie finanzielle Unterstützung für die Teilnahme an Fortbildungen/Kongressen und/oder klinische Forschung von Actelion, Astra Zeneca, Bayer, BMS, GSK, Janssen Cilag, Lilly, MSD, Novartis, OMT, Pfizer, United Therapeutics. C. Liebetrau, M. Hecker, M. Weigand und W. Seeger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al (2013) Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62:D34–D41
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al (2015) 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* 46:903–975
- Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z et al (2007) Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 48:680–684
- Babu AS, Padmakumar R, Maiya AG et al (2015) Effects of exercise training on exercise capacity in pulmonary arterial hypertension: A systematic review of clinical trials. *Heart Lung Circ* 25(4):333–341
- Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA et al (2014) Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation* 129:57–65
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al (2002) Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 346:896–903
- Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ et al (2008) 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* 117:3010–3019
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al (1996) A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prosta-cyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 334:296–301
- Olschewski H, Ghofrani HA, Walm-rath D et al (1998) Recovery from circulatory shock in severe primary pulmonary hypertension (PPH) with aerosolization of iloprost. *Intensive Care Med* 24:631–634
- Nickel N, Golpon H, Greer M et al (2012) The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 39:589–596
- Galie N, Barbera JA, Frost AE et al (2015) Initial use of Ambrisentan plus Tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 373:834–844
- McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA et al (2015) Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 46:405–413
- Pulido T, Adzerikho I, Channick RN et al (2013) Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 369:809–818
- Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F et al (2013) Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 369:330–340
- Voswinckel R, Hoepfer MM, Kramm T et al (2012) Right heart failure in chronic pulmonary hypertension and acute pulmonary embolism. *Internist (Berl)* 53:545–556
- Jenkins D, Mayer E, Screaton N et al (2012) State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev* 21:32–39
- Bonderman D, Ghio S, Felix SB et al (2013) Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: A phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation* 128:502–511
- Vachiery JL, Huez S, Gillies H et al (2011) Safety, tolerability and pharmacokinetics of an intravenous bolus of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 71:289–292
- Sidharta PN, Dietrich H, Dingemans J (2014) Investigation of the effect of macitentan on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy male subjects. *Clin Drug Investig* 34:545–552
- Hurst N, Pellek M, Dingemans J et al (2015) Lack of pharmacokinetic interactions between macitentan and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *J Clin Pharmacol* 56(6):669–674
- Stasch JP, Evgenov OV (2013) Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol* 218:279–313
- Galie N, Muller K, Scalise AV et al (2015) PATENT PLUS: A blinded,

- randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 45:1314–1322
23. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al (2013) Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 369:319–329
 24. Jais X, D'Armini AM, Jansa P et al (2008) Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 52:2127–2134
 25. Sitbon O, Channick R, Chin KM et al (2015) Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 373:2522–2533
 26. Ewert R, Halank M, Bruch L et al (2012) A case series of patients with severe pulmonary hypertension receiving an implantable pump for intravenous prostanoid therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 186:1196–1198
 27. Muller D, Liebetrau C (2016) Percutaneous treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). *EuroIntervention*. doi:10.4244/eijv12sxa8
 28. Wiedenroth CB, Liebetrau C, Breihecker A et al (2015) Combined pulmonary endarterectomy and balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 35(5):591–596
 29. Olsson KM, Meyer B, Hinrichs J et al (2014) Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 111:856–862
 30. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E et al (2013) Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 99:1415–1420
 31. Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC et al (2013) Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 127:1128–1138
 32. Spiekeroetter E, Sung YK, Sudheendra D et al (2015) Low-dose FK506 (Tacrolimus) in end-stage pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 192:254–257

CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.

? Für welche Gruppen der PH ist aktuell eine spezifische medikamentöse Therapie zugelassen?

- Gruppe 1 und Gruppe 2
- Gruppe 3 und Gruppe 5
- Gruppe 2 und Gruppe 4
- Gruppe 1 und Gruppe 4
- Alle Gruppen der PH

? Was ist *kein* Bestandteil des therapeutischen Vorgehens bei der PAH?

- Diuretische Therapie
- Sauerstoffsupplementation ab einem $pO_2 \leq 60$ mmHg
- Orale Antikoagulation obligat bei allen Formen der PAH
- Gezieltes individuelles, körperliches Training bei stabiler PAH
- Immunsuppressive Therapie bei immunologischen Grunderkrankungen

? Sie führen bei einem Patienten mit stattgehabter Synkope eine Echokardiographie durch, in der ein sPAP von 70 mmHg auffällt. Wie sieht Ihr weiteres Vorgehen aus?

- Weitere Abklärung mithilfe des Rechtsherzkatheters im Expertenzentrum.
- Beginn einer Therapie mit PDE-5-Inhibitor (Sildenafil/Tadalafil).
- Beginn einer Therapie mit Endothelinrezeptorantagonisten (z. B. Bosentan).
- Beginn einer oralen Antikoagulation mit Ziel-INR von 2–3.
- Verlaufsbeobachtung mit echokardiographischer Kontrolle in 3 Monaten.

? Eine 65-jährige Patientin präsentiert sich mit seit 1,5 Jahren zunehmenden Beinödemen und Halsvenenstauung, sodass Sie bei V. a. Rechtsherzinsuffizienz eine Echokardiographie durchführen, in der ein erhöhter sPAP auffällt. In der Vorgeschichte sind Lungenembolien nach einer Hüfttotalendoprothese vor 2 Jahren beschrieben. Eine Antikoagulation besteht aktuell nicht. Wie sieht Ihr weiteres Vorgehen initial aus?

- Beginn einer oralen Antikoagulation mit Ziel-INR im therapeutischen Bereich
- Durchführung einer Computertomographie-Angiographie bei V. a. CTEPH
- Ventilations- und Perfusionszintigraphie bei V. a. CTEPH
- Abklärung mithilfe der Rechtsherzkatheteruntersuchung bei V. a. PAH
- Ergänzende Durchführung einer Lungenfunktionsprüfung

? Ein 45-jähriger Patient mit PAH kommt in die Notaufnahme wegen linksthorakaler Schmerzen. Was müssen Sie in diesem Fall beachten?

- Der Patient könnte Prostazykline in der Therapie haben, weshalb die Gabe von Antikoagulanzen kontraindiziert ist.
- Der Patient könnte PDE-5-Inhibitoren oder einen sGC-Stimulator in der Therapie haben, weshalb die Gabe von Nitraten kontraindiziert ist.
- Der Patient könnte ETA-Rezeptor-Antagonisten in der Therapie haben, weshalb die Gabe von Morphin kontraindiziert ist.
- Der Patient könnte einen sGC-Stimulator in der Therapie haben und hat daher ein erhöhtes Risiko für eine arterielle Hypertonie.

Der Patient könnte ETA-Rezeptor-Antagonisten in der Therapie haben, worunter ausgeprägte Auswirkungen auf den systemischen Kreislauf typisch sind.

? Ein Patient mit implantierter Treprostinil-Pumpe stellt sich zur Appendektomie vor. Was müssen Sie während der perioperativen Betreuung des Patienten beachten?

- Treprostinil als Vertreter der Prostazykline ist ein potenter Plättchenhemmer und erhöht die Blutungsneigung.
- Die Batterieladung der Pumpe sollte vor der Operation überprüft werden.
- Die implantierte Pumpe muss täglich neu befüllt werden.
- Die Gabe von Diuretika parallel zur Treprostiniltherapie ist kontraindiziert.
- Das Treprostinil wird über die implantierte Pumpe s.c. appliziert; Dislokationen treten gehäuft auf.

? Mit welchen Nebenwirkungen müssen Sie bei den jeweiligen Medikamenten vermehrt rechnen?

- Arterielle Hypertonie bei Riociguat
- Leberwerterhöhung bei Bosentan
- Interaktion mit Antikoagulanzen bei Macitentan
- Obstipation bei Epoprostenol
- Nierenversagen bei Sildenafil

? Welche Kombination von PAH Medikamenten ist kontraindiziert?

- ERA und PDE-5-Inhibitoren
- ERA und sGC-Stimulator
- Prostazykline und PDE-5-Inhibitoren
- Prostazykline und ERA
- PDE-5-Inhibitoren und sGC-Stimulator

? Was ist die Besonderheit der PEA bei der Therapie der CTEPH?

- Die PEA stellt eine potenziell kurative Behandlung der CTEPH dar.
- Da es keine medikamentöse Therapie der CTEPH gibt, sollte die PEA bei jedem Patienten angewendet werden.
- Eine initiale PEA ist Voraussetzung für die Durchführung einer Ballonangioplastie.
- Eine Antikoagulation kann nach Durchführung einer PEA abgesetzt werden.
- Die PEA stellt einen risikoarmen, wenig aufwendigen Eingriff dar.

? Was müssen Sie bei der Therapie von PAH-Patienten auf der Intensivstation beachten?

- Eine Volumengabe kann bei Rechts-herzdekompensation zur Therapie einer arteriellen Hypotonie eingesetzt werden.
- Eine intensiverte diuretische Therapie ist bei Rechtsherzinsuffizienz kontraindiziert.
- Die parenterale Gabe von Sildenafil ist bei eingeschränkter enteraler Resorption der oralen Gabe vorzuziehen.
- Zur akuten Eskalation einer vasodilatierenden Therapie eignen sich Endothelinrezeptorantagonisten besser als i.v.-Prostazykline.
- Zur parenteralen Therapie mit Prostazyklinen sind Epoprostenol und Treprostinil gleichwertig.