Internist 2017 · 58:937–957
DOI 10.1007/s00108-017-0301-5
Online publiziert: 17. August 2017
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

Redaktion
G. Hasenfuß, Göttingen
H. Lehnert, Lübeck
E. Märker-Hermann, Wiesbaden
J. Mössner, Leipzig (Schriftleitung)
A. Neubauer, Marburg

springermedizin.de
CME

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 Innere Medizin vergibt 0,5 Credits für die Zertifizierte Fortbildung in *Der Internist*.

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

CME Zertifizierte Fortbildung

N. Sommer[1] · M. J. Richter[1] · K. Tello[1] · F. Grimminger[1] · W. Seeger[1,2] · H. A. Ghofrani[1,3,4] · H. Gall[1]
[1] Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen, Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Excellence Cluster Cardiopulmonary System (ECCPS), Gießen, Deutschland
[2] Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung, Bad Nauheim, Deutschland
[3] Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, Deutschland
[4] Department of Medicine, Imperial College London, London, Großbritannien

Update pulmonalarterielle Hypertonie

Definitionen, Diagnose, Therapie

Zusammenfassung
Die pulmonalarterielle Hypertonie umfasst eine Gruppe von pulmonalvaskulären Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie, die durch ähnliche hauptsächlich präkapilläre Gefäßumbauprozesse charakterisiert sind und zu Belastungsdyspnoe und Rechtsherzinsuffizienz führen. Die spezifische medikamentöse Therapie wird gemäß dem Mortalitätsrisiko und nach phänotypischen Überlegungen mit Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren, Endothelinrezeptorantagonisten und Prostanoiden sowie mit neueren Substanzen – einem Stimulator der löslichen Guanylatzyklase und einem oralen Prostazyklinrezeptoragonisten – durchgeführt. Die Prognose wird hauptsächlich durch die Rechtsherzinsuffizienz bestimmt, für die es aktuell keine spezifische Therapie gibt. Als Ultima Ratio steht die Lungentransplantation zur Verfügung. Dieser Beitrag gibt einen Überblick über die aktuellen Empfehlungen der europäischen Leitlinie von 2015 und der Kölner Konsensus Konferenz zur pulmonalen Hypertonie von 2016.

Schlüsselwörter
Endothelinrezeptorantagonisten · Phosphodiesterase-5-Inhibitoren · Prostanoide · Lösliche Guanylatzyklase · Prostazyklinrezeptor

U. Janssens

Fortbildung Innere Medizin

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Update pulmonalarterielle Hypertonie

Definitionen, Diagnose, Therapie

Zusammenfassung

Die pulmonalarterielle Hypertonie umfasst eine Gruppe von pulmonalvaskulären Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie, die durch ähnliche hauptsächlich präkapilläre Gefäßumbauprozesse charakterisiert sind und zu Belastungsdyspnoe und Rechtsherzinsuffizienz führen. Die spezifische medikamentöse Therapie wird gemäß dem Mortalitätsrisiko und nach phänotypischen Überlegungen mit Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren, Endothelinrezeptorantagonisten und Prostanoiden sowie mit neueren Substanzen – einem Stimulator der löslichen Guanylatzyklase und einem oralen Prostazyklinrezeptoragonisten – durchgeführt. Die Prognose wird hauptsächlich durch die Rechtsherzinsuffizienz bestimmt, für die es aktuell keine spezifische Therapie gibt. Als Ultima Ratio steht die Lungentransplantation zur Verfügung. Dieser Beitrag gibt einen Überblick über die aktuellen Empfehlungen der europäischen Leitlinie von 2015 und der Kölner Konsensus Konferenz zur pulmonalen Hypertonie von 2016.

Schlüsselwörter

Endothelinrezeptorantagonisten · Phosphodiesterase-5-Inhibitoren · Prostanoide · Lösliche Guanylatzyklase · Prostazyklinrezeptor

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Lernziele

- Nach Lektüre dieses Beitrags …
- sind Sie mit der Definition und aktuellen Einteilung der pulmonalen Hypertonie und pulmonalarteriellen Hypertonie vertraut.
- kennen Sie ein zielführendes diagnostisches Vorgehen.
- sind Sie über die derzeit empfohlenen therapeutischen Möglichkeiten, insbesondere die Kombinationstherapie, und über die prognostischen Parameter informiert.
- haben Sie Einblick in neuartige Therapieoptionen der pulmonalen Hypertonie erhalten

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Einleitung

- Die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) gehört zu einer Gruppe von pulmonalvaskulären Erkrankungen, die unter dem Oberbegriff der pulmonalen Hypertonie (PH) zusammengefasst werden (Abb. 1).
- Die PAH umfasst eine Gruppe von Krankheiten mit charakteristischen, hauptsächlich präkapillären, Gefäßumbauprozessen, die als Manifestation anderer Erkrankungen, wie etwa bei Kollagenosen und angeborenen Herzfehlern, oder idiopathisch auftreten könne

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Einleitung

- Pathophysiologisch kann die PH in präkapilläre, postkapilläre und gemischte Formen eingeteilt werden.
- Alle Formen der PH werden über eine Erhöhung des mPAP definiert, eine postkapilläre Komponente besteht bei einem PAWP ≥15 mm Hg.
- Die Erhöhung des PVR ist charakteristisch für präkapilläre bzw. gemischte Formen.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Einleitung

- Verursacht wird sie durch pulmonale Vasokonstriktion, In-situ-Thrombosierung und pulmonalvaskuläres Remodeling.
- Letzteres ist durch eine Hypertrophie aller Gefäßschichten (Endothel, Media, Adventitia), aber auch durch den Verlust kleiner Gefäße („vascular pruning“) charakterisiert.
- Ein Ungleichgewicht von endothelialen proliferativen und vasokonstriktiven Faktoren, die auch therapeutisch adressiert werden können, spielt dabei eine zentrale Rolle.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Einleitung

- Zusätzlich kommt es zur Migration von Gefäßmuskelzellen, Einwanderung knochenmarksstämmiger Zellen und Aktivierung von Immunzellen.
- Charakteristische histologische Zeichen einer PAH sind endotheliale Wucherungen, sogenannte plexiforme Läsionen.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

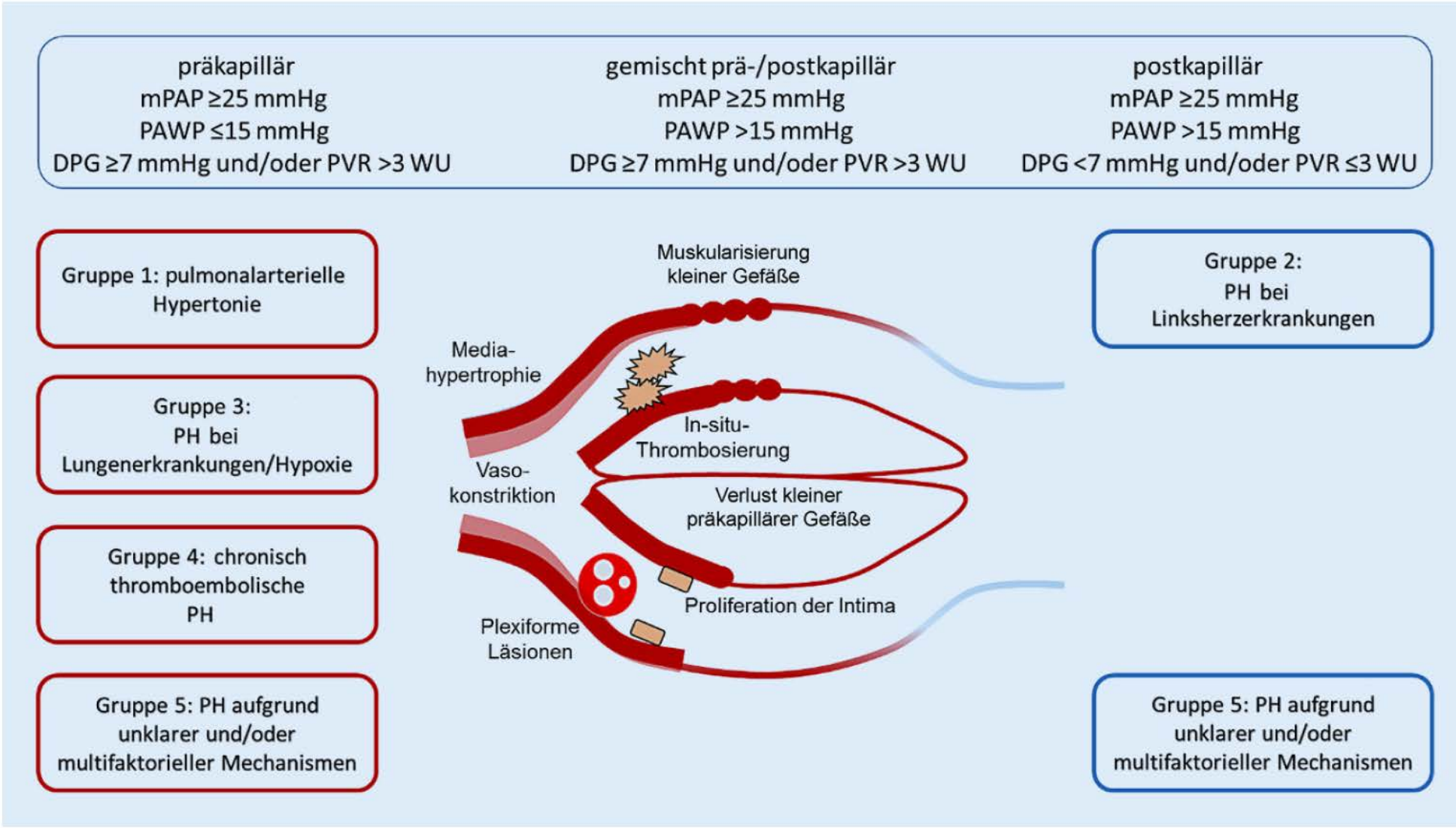


Abb. 1 ▲ Pathophysiologisch kann die PH in präkapilläre, postkapilläre und gemischte Formen eingeteilt werden.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Tab. 1 Einteilung der pulmonalarteriellen Hypertonie in Untergruppen

Einteilung	Diagnose[a]	Prävalenz[b]	Therapie
Pulmonalarterielle Hypertonie	Präkapillär: mPAP ≥25 mm Hg PAWP ≤15 mm Hg PVR >3 WU[c] Ausschluss anderer relevanter Grunderkrankungen der PH Gruppen 3–5	15–60 pro 1 Mio. Einwohner in Europa	Therapie der Grunderkrankung (bei APAH) Allgemeinmaßnahmen Spezifische medikamentöse Therapie (PDE-5-Inhibitoren, sGC-Stimulatoren, ERA, Prostanoide)
1.1 Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie (IPAH)			
1.2 Hereditäre pulmonalarterielle Hypertonie (HPAH) 1.2.1 BMPR2-Mutationen 1.2.1 Andere (ALK1-, Endoglin-Mutation – 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 Portale Hypertonie 1.4.4 Kongenitale Herzerkrankung 1.4.5 Schistosomiasis			
1′ Pulmonale venookklusive Erkrankung und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose: idiopathisch, hereditär, medikamenten-/toxininduziert, assoziiert mit Kollagenosen/HIV 1″ Persistierende pulmonalarterielle Hypertonie des Neugeborenen			

[a]Gemessen in Ruhe, Belastungs-PH ist nicht weiter definiert
[b]Aus [1]
[c]Wood-Einheit, 1 WU entspricht 80 dyn
ALK1 „activin receptor-like kinase 1", *BMPR2* „bone morphogenetic protein receptor 2", *ERA* Endothelinrezeptorantagonist, *HIV* „human immunodeficiency virus", *mPAP* mittlerer pulmonalarterieller Druck, *PAWP* pulmonalarterieller Verschlussdruck, *PDE-5* Phosphodiesterase Typ 5, *PH* pulmonale Hypertonie, *PVR* pulmonalvaskulärer Widerstand, *sGC* lösliche Guanylatzyklase

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Einleitung

- Die PAH umfasst eine Gruppe von Krankheiten mit charakteristischen und hauptsächlich präkapillären Gefäßumbauprozessen
- Wie alle Formen der PH führt die PAH zu **Gasaustauschstörungen** und **Rechtsherzinsuffizienz**, unterscheidet sich aber in ihrer Ätiologie und Behandlung deutlich von anderen Formen der PH.
- Daher konzentriert sich der Diagnosealgorithmus neben der Diagnosestellung einer PAH auch darauf, die PAH von anderen Formen der PH zu differenzieren und die Ätiologie der PAH zu identifizieren.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Einleitung

- Die PAH unterscheidet sich in ihrer Ätiologie und Behandlung deutlich von anderen Formen der PH
- Auch wenn die PAH weiterhin eine progrediente, nicht heilbare Erkrankung darstellt, wurden in den letzten Jahren erfolgreich neue medikamentöse Therapiekonzepte etabliert, deren Anwendung sich an prognostischen Parametern orientiert und die in der aktuellen europäischen Leitlinie von 2015 zusammengefasst sind.
- Neu sind Änderungen der hämodynamischen Definitionen, die Empfehlung zum diagnostischen Vorgehen, die Risikostratifizierung und die Bewertung verschiedener Kombinationstherapien.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Einleitung

- Der vorliegende Beitrag soll einen Überblick über relevante Therapierichtlinien gemäß der aktualisierten gemeinsamen Leitlinie der europäischen Fachgesellschaften für Kardiologie und Pneumologie von 2015 geben.
- Außerdem wird im Speziellen auf die Ergebnisse der Kölner Konsensus Konferenz (KK) von 2016 eingegangen, bei der länderspezifische Aspekte unter Berücksichtigung aktueller Daten von einem interdisziplinären Ausschuss der deutschen Fachgesellschaften für Kardiologie (DGK), Pneumologie (DGP) und pädiatrische Kardiologie (DGPK) bewertet wurden.
- Die Ergebnisse sind als Kommentare zur europäischen Leitlinie veröffentlicht und stellen aktuelle Empfehlungen zur praktischen Umsetzung der europäischen Leitlinie im deutschsprachigen Raum dar.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Charakteristika der pulmonalarteriellen Hypertonie

- Die PAH ist eine progrediente Erkrankung der Lungengefäße, die zu einem verminderten pulmonalen Gasaustausch und Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstands (PVR) mit prognostisch limitierender Rechtsherzinsuffizienz führt.
- Gefäßumbauprozesse betreffen vor allem die präkapillären Gefäße (Abb. 1), während andere Formen der PH – vor allem Gruppe 2 (PH bei Linksherzerkrankungen) – durch eine pulmonalvenöse Stauung charakterisiert sind.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Charakteristika der pulmonalarteriellen Hypertonie

- Als Ursache für das Gefäßremodeling wird ein multifaktorielles Geschehen mit immunologischen, umweltbedingten und hereditären Auslösern angenommen.
- So führen beispielsweise Mutationen eines bestimmten zellmembranständigen Rezeptors („bone morphogenetic protein receptor 2“) zu einer Aktivierung intrazellulärer proliferativer Signalwege, wodurch die Entstehung einer PAH begünstigt wird.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Charakteristika der pulmonalarteriellen Hypertonie

- **Autoimmunologische Prozesse**, wie sie etwa bei Kollagenosen auftreten, aber auch bei der idiopathischen PAH (IPAH) in Form von Antikörpern gegen pulmonalvaskuläre Zellen nachgewiesen wurden, und **infektiöse Auslöser**, beispielsweise bei Infektion mit dem „human immunodeficiency virus“ (HIV), fördern Umbauprozesse der Gefäßwand; die Mechanismen sind allerdings teilweise noch unbekannt (Tab. 1).
- Auch hormonelle Stimuli, wie etwa in der Schwangerschaft, können unter bestimmten Bedingungen eine PAH auslösen.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Charakteristika der pulmonalarteriellen Hypertonie

- Die Ursachen des Gefäßremodeling sind multifaktoriell
- Beim Gefäßumbau werden alle Zelltypen der Gefäßwand zur Hyperproliferation angeregt, beteiligt sind Wachstumsfaktoren wie der „platelet-derived growth factor“ (PDGF), der „fibroblast growth factor“ (FGF) und der „transforming growth factor β“ (TGF-β).
- Außerdem unterstützen Zytokine und Chemokine, die unter anderem aus inflammatorischen Zellen freigesetzt werden, sowie die Thrombozytenaktivierung die Gefäßumbauprozesse.
- Einer Endothelzellschädigung, die zu einem Ungleichgewicht in der Freisetzung von vasodilatierenden und vasokonstriktiven Faktoren führt, wird eine bedeutende Rolle in der Initiierung und Unterhaltung der PAH zugesprochen (s. Abschnitt „Spezifische medikamentöse Therapie“).

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Charakteristika der pulmonalarteriellen Hypertonie

- Beim Gefäßumbau werden alle Zelltypen der Gefäßwand zur Hyperproliferation angeregt
- Klinisch führen die pulmonalvaskulären Veränderungen im Anfangsstadium zu unspezifischen Symptomen wie Belastungsdyspnoe und Ödemen, wozu im fortgeschrittenen Stadium häufig Schwindel, Synkopen und pektanginöse Beschwerden kommen.
- Die Prognose der PAH ist trotz Fortschritten in der Behandlung sehr schlecht, neueste Daten aus einem deutschen Register zeigen eine 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 60 %.
- Die Prognose der PAH ist trotz Fortschritten in der Behandlung sehr schlecht

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Definition

- Die PAH ist definiert durch eine Druckerhöhung des pulmonalen Kreislaufs auf einen invasiv gemessenen mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) von ≥25 mm Hg in Ruhe.
- Zusätzlich wird die PAH, wie auch die anderen präkapillären Formen der PH, durch Bestimmung des pulmonalarteriellen Verschlussdrucks („pulmonary artery wedge pressure“ [PAWP], auch „pulmonary artery occlusion pressure“ [PAOP]) von postkapillären Formen der PH mit einem PAWP >15 mm Hg unterschieden.
- Zu Letzteren gehören Gruppe 2 (PH bei Linksherzerkrankungen) und Gruppe 5 (PH mit unklaren/multifaktoriellen Mechanismen).

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Definition

- Kombinierte prä- und postkapilläre Formen der PH können durch einen diastolischen pulmonalen Gradienten (DPG = diastolischer PAP – PAWP) von ≥7 mm Hg und einen PVR von >3 Wood-Einheiten (WU, entspricht 240 dyn) von reinen postkapillären Formen differenziert werden.
- War bislang eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks (PAP) entscheidend für die Definition einer PAH, so wurde in der neuen Leitlinie der Einfluss des Herzzeitvolumens (HZV) auf den PAP berücksichtigt.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Definition

- Die Diagnose einer PAH erfordert jetzt zusätzlich eine Erhöhung des PVR auf >3 WU (Abb. 1);
- der PVR berechnet sich wie folgt: PVR = (mPAP – PAWP)/HZV.
- In der Diagnose werden also neben postkapillären Erkrankungen auch hyperzirkulatorische Kreislaufsituationen, wie etwa bei Fieber oder Hyperthyreose, berücksichtigt.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Definition

- Die PAH wird anhand des PAWP von postkapillären Formen der PH unterschieden
- Die Diagnose einer PAH erfordert in der neuen Leitlinie eine Erhöhung des PVR auf >3 WU

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Diagnostisches Vorgehen

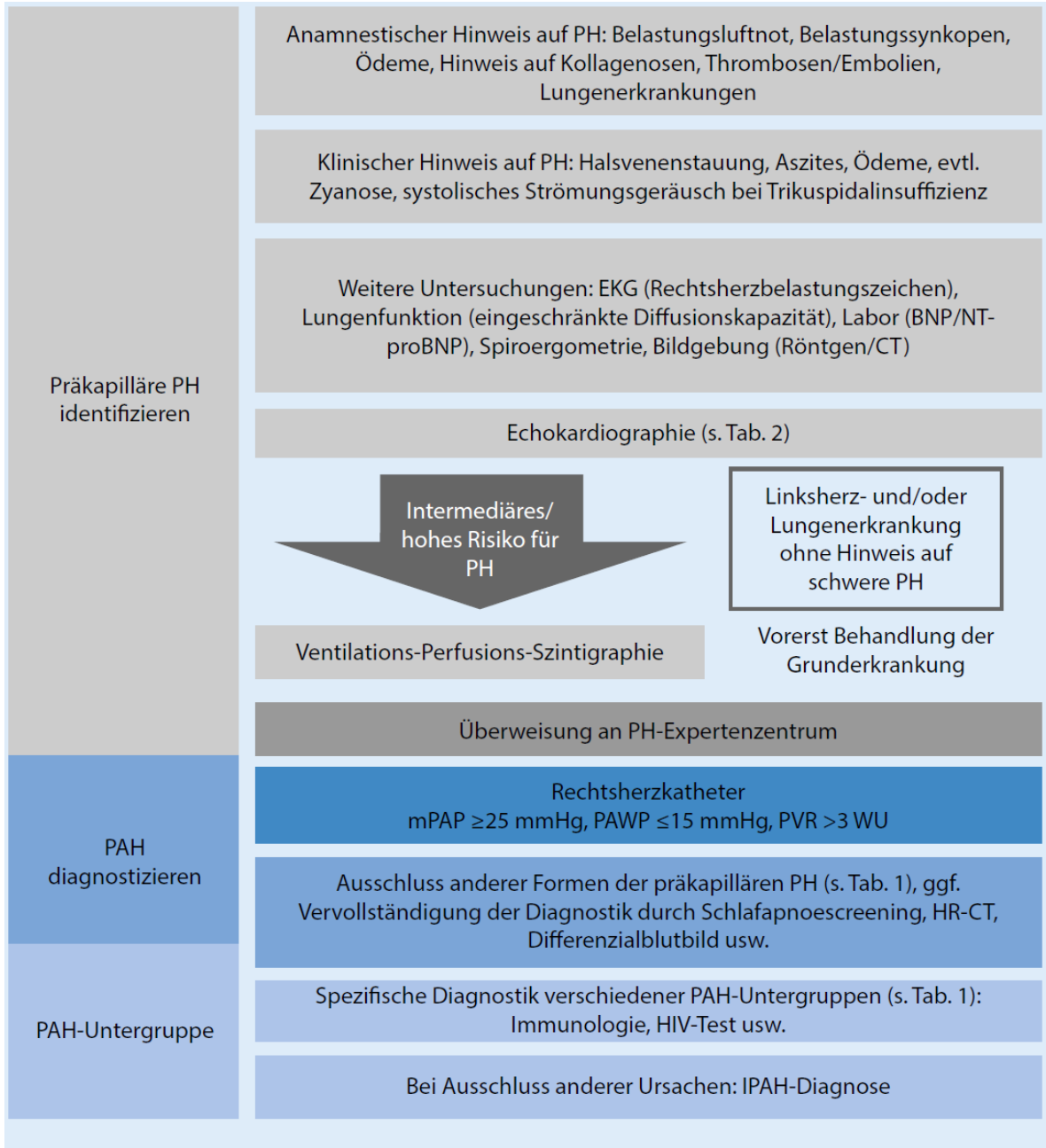
- Zur Diagnosestellung einer PAH ist die invasive Identifikation einer präkapillären PH notwendig, zudem der Ausschluss anderer PH-Formen.
- Der diagnostische Algorithmus ist in der aktuellen Leitlinie zusammengefasst .
- In Abb. 2 findet sich eine vereinfachte Darstellung.
- Die Vorstellung in einem Expertenzentrum für PH zur Diagnosestellung und Therapieeinleitung wird gemäß der europäischen Leitlinie und KK dringend empfohlen.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Diagnostisches Vorgehen

- Expertenzentren werden über die Anzahl der behandelten PAH-Patienten, aber auch über infrastrukturelle Faktoren und die wissenschaftliche Expertise definiert.
- Die Zentren sollten unter anderem eine Zusammenarbeit mit anderen Fachgebieten und -zentren bieten, beispielsweise mit Radiologie, Kardiologie und Lungentransplantationszentren und klinische Studien durchführen.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937



N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Diagnostisches Vorgehen

- Die Vorstellung in einem Expertenzentrum für PH zur Diagnosestellung und Therapieeinleitung wird dringend empfohlen

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Schritt 1: Identifikation einer präkapillären PH

- Die Diagnose der präkapillären PH wird definitionsgemäß per Rechtsherzkatheteruntersuchung gestellt.
- Dabei können postkapilläre Formen abgegrenzt und der Schweregrad anhand der Herzleistung festgestellt werden, z. B. mit dem HZV.
- Die Identifikation einer postkapillären Komponente ist für die weitere Therapie äußerst wichtig.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Schritt 1: Identifikation einer präkapillären PH

- Sie sollte sich auf eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durch erfahrene Untersucher, aber auch auf die Zusammenschau weiterer Befunde stützen, so etwa auf eine Koronarangiographie mit Messung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks oder auf bildgebende Zeichen der pulmonalvenösen Stauung.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Schritt 1: Identifikation einer präkapillären PH

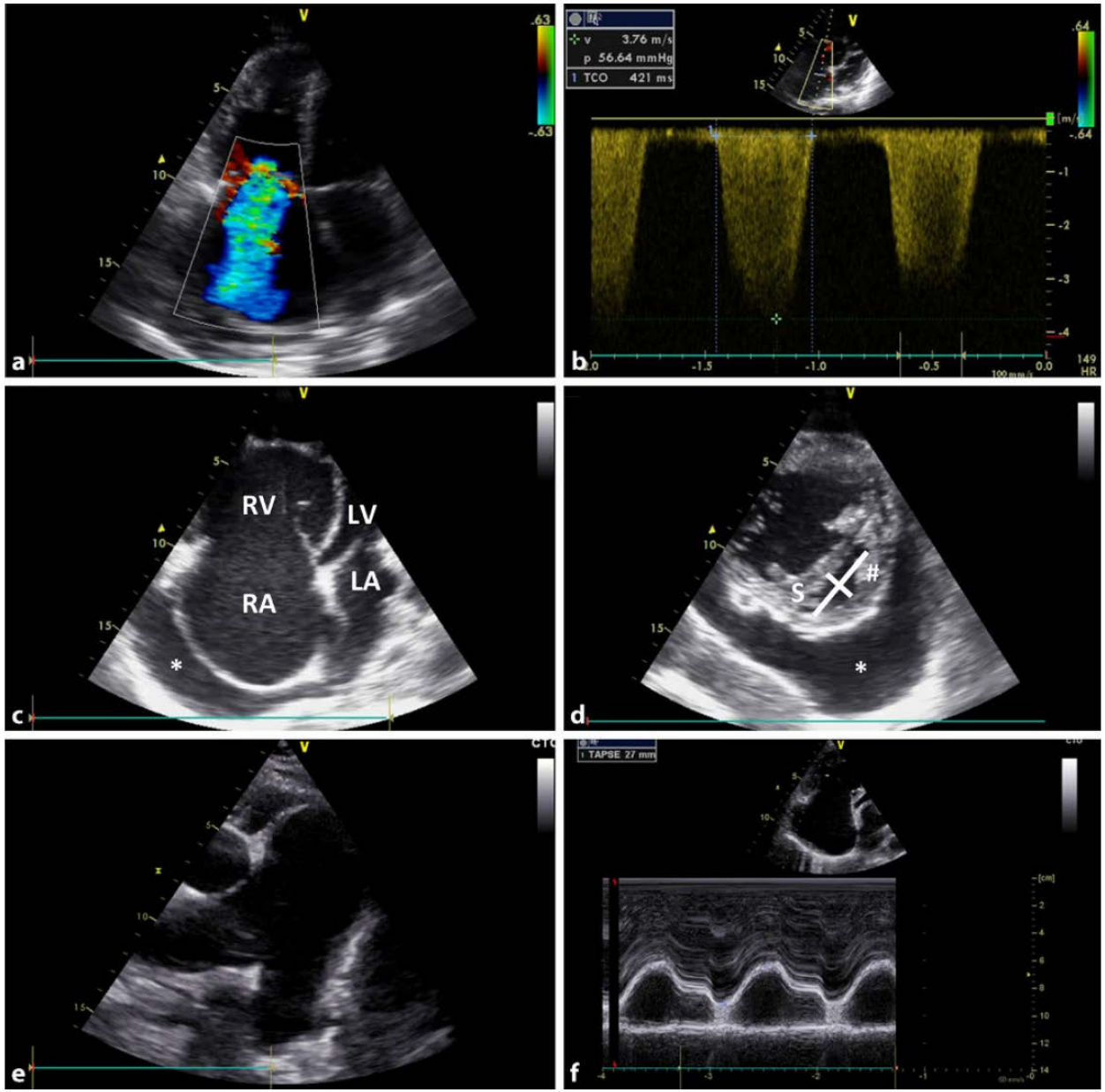
- Als vorgeschaltete nichtinvasive Untersuchungsmethode zur Abklärung bei klinischem Verdacht auf PH ist die Echokardiographie weiterhin das wichtigste Screeninginstrument (Abb. 3).
- Mit verschiedenen Kriterien zur Identifikation einer Rechtsherzbelastung und durch Bestimmung des systolischen PAP (sPAP) bzw. rechtsventrikulären systolischen Druckes (RVSP entspricht sPAP ohne ZVD) kann die Wahrscheinlichkeit einer PH eingeschätzt und daraus das weitere Vorgehen abgeleitet werden (Tab. 2).

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Schritt 1: Identifikation einer präkapillären PH

- Dabei sollte die echokardiographische Risikoeinschätzung durch weitere Untersuchungen ergänzt werden, beispielsweise durch ein Elektrokardiogramm (EKG), die Bestimmung des „brain natriuretic peptide“ (BNP) bzw. des N-terminalen Teilstücks von proBNP (NT-proBNP), eine Lungenfunktionsprüfung und bildgebende Verfahren wie Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie und eine Röntgenuntersuchung des Thorax (je nach Verdachtsdiagnose).
- Lungenfunktionell können unter anderem ein verminderter Kohlenmonoxidtransferfaktor bei im Übrigen normalem Lungenfunktionsbefund [sowie typischerweise eine Hypoxämie und Hypokapnie auf eine PH hinweisen

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937



Echokardiographische Hinweise auf eine PH. **a** Schwere Trikuspidalinsuffizienz. **b** Der über der Trikuspidalinsuffizienz geschätzte rechtsventrikuläre systolische Druck (gemessen als maximale Flussgeschwindigkeit des Refluxjets) ist bei PH deutlich erhöht. **c** Im Vergleich zum LA und LV deutliche Erweiterung von RA und RV mit Perikarderguss (*Sternchen*) bei dekompensierter pulmonalarterieller Hypertonie im Vierkammerblick. **d** Abflachung des Septums (S) und pathologischer linksventrikulärer Exzentrizitätsindex (Verhältnis der LV-Durchmesser, *Raute*) sowie Perikarderguss (*Sternchen*) in parasternaler kurzer Achse. **e** Darstellung der massiv erweiterten Pulmonalarterie in der parasternalen kurzen Achse. **f** „Tricuspid annular plane systolic excursion“ (*TAPSE*) gemessen im M-Modus mit Vierkammerblick. *LA* Linkes Atrium, *LV* linker Ventrikel, *RA* rechtes Atrium, *RV* rechter Ventrikel, *PH* pulmonale Hypertonie, *S* Septum

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Tab. 2 Echokardiographische Diagnostik einer pulmonalen Hypertonie und weiteres Vorgehen

Rechtsventrikulärer systolischer Druck[a]	Echokardiographische Zeichen für Rechtsherzbelastung[b]	Echokardiographische Wahrscheinlichkeit einer PH	Weiteres Vorgehen ohne Risikofaktoren für PAH/CTEPH[c]	Weiteres Vorgehen mit Risikofaktoren für PAH/CTEPH[c]
≤31 mm Hg oder nicht messbar	Nein	Niedrig	Alternative Diagnose erwägen	Ggf. Echokardiographie im Verlauf
≤31 mm Hg oder nicht messbar	Ja	Intermediär	Ggf. Echokardiographie im Verlauf, ggf. weitere Abklärung[d]	Ggf. weitere Abklärung inkl. Rechtsherzkatheter[d]
31–46 mm Hg	Nein			
31–46 mm Hg	Ja	Hoch	Weitere Abklärung	Weitere Abklärung
>46 mm Hg	Ja/nein			

[a]Ein geschätzter RVSP von 31 mm Hg entspricht einer TRV von 2,8 m/s; 46 mm Hg entsprechen 3,4 m/s (gemäß der Formel $RVSP = 4 \times TRV^2$). Dabei wird der rechtsatriale Druck, der dem ZVD entspricht und der in die Bestimmung des sPAP eingeht (sPAP = RVSP + ZVD), nicht berücksichtigt

[b]Dazu gehören: vergrößerter rechter Ventrikel, Abflachung des interventrikulären Septums, pathologisches Flussprofil des rechten Ausflusstrakts, Erweiterung der V. cava, vergrößerter rechter Vorhof

[c]Die Abwägung alternativer Diagnosen und die Bestimmung eines Risikoprofils bzw. weiterer Hinweise auf eine PAH, CTEPH oder andere Form der PH ergeben sich aus der Anamnese, klinischen Untersuchung und Durchführung von EKG, Lungenfunktion, Bildgebung sowie Blutgasanalyse

[d]In Abhängigkeit von Risikofaktoren für andere Formen der PH

CTEPH chronisch thromboembolische PH, *PAH* pulmonalarterielle Hypertonie, *PH* pulmonale Hypertonie, *RVSP* rechtsventrikulärer systolischer Druck, *sPAP* systolischer pulmonalarterieller Druck, *TRV* Regurgitationsgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe, *ZVD* zentralvenöser Druck

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Schritt 1: Identifikation einer präkapillären PH

- Bei klinischem Verdacht auf PH ist die Echokardiographie weiterhin das wichtigste Screeninginstrument
- Für die Praxis empfiehlt sich, auch auszunutzen, dass bei unauffälligem EKG (also fehlenden Rechtsherzbelastungszeichen) und bei negativem BNP bzw. NT-proBNP das Vorliegen einer präkapillären PH unwahrscheinlich ist.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Schritt 1: Identifikation einer präkapillären PH

- Eine weitere Abklärung sollte dann vor allem bei dringendem klinischem Verdacht oder bei durch andere Krankheitsbilder nicht oder nur unzureichend erklärbarer Symptomatik erfolgen.
- Aufgrund der niedrigen Spezifität eignet sich der BNP- bzw. NT-proBNP-Wert allerdings nicht für die Diagnose einer PH.
- Er wird hauptsächlich als prognostischer Parameter zur Verlaufsbeurteilung verwendet.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Schritt 2: Diagnose einer PAH

- Die PAH kann von anderen Unterformen der PH durch spezifische laborchemische (z. B. metabolische Erkrankungen, Gruppe 5 PH) oder funktionelle Untersuchungen (z. B. Schlafapnoescreening, Gruppe 3 PH) abgegrenzt werden, wobei Überschneidungen der verschiedenen Formen möglich sind und jeweils die führende Diagnose, beispielsweise eine PAH mit zusätzlicher Lungenerkrankung, definiert werden sollte.
- Da sich die chronisch thromboembolische PH (CTEPH) in ihrer Behandlung deutlich von einer PAH und anderen Formen der PH unterscheidet, muss darauf geachtet werden, dass jeder PH-Patient im Laufe der Diagnostik eine (Ventilations-)Perfusions-Szintigraphie erhält.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Schritt 2: Diagnose einer PAH

- Dabei ist hervorzuheben, dass die Ventilations-Perfusions-Szintigraphie bei der Diagnose der CTEPH der CT-Angiographie (CTA) überlegen ist;
- die Sensitivität ist mit 96–97 % höher, die Spezifität mit 90–95 % ähnlich.
- Somit ist das Verfahren obligat zur Diagnose bzw. zum Ausschluss einer CTEPH durchzuführen, während die CTA der Goldstandard in der Diagnose der akuten Lungenembolie ist.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Schritt 3: Abklärung der PAH-Ätiologie

- Zur Abklärung der PAH-Ätiologie werden die Untersuchungen um immunologische (z. B. bei Verdacht auf Kollagenosen), virologische (z. B. bei Verdacht auf HIV, Hepatitiden) und spezielle bildgebende Verfahren (z. B. bei Verdacht auf kongenitale Herzfehler, Lebererkrankungen) ergänzt.
- Die IPAH ist dabei eine Ausschlussdiagnose.
- Genetische Untersuchungen zur Abgrenzung einer erblichen PAH werden nur in Ausnahmefällen durchgeführt.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Schritt 3: Abklärung der PAH-Ätiologie

- Die Sonderform der pulmonalen venookklusiven Erkrankung und pulmonalen kapillären Hämangiomatose tritt sehr selten auf.
- Die Diagnose ergibt sich aus dem klinischen Verlauf der Erkrankung und aus speziellen radiologischen Zeichen.
- Eine offen-chirurgische oder thorakoskopische Lungenbiopsie im Rahmen der Diagnostik ist kontraindiziert.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Therapie

- Aufbauend auf den pathogenetischen Mechanismen der PAH existieren verschiedene therapeutische Ansätze, die folgendermaßen eingeteilt werden können:
- Therapie der Grunderkrankung
- Allgemeinmaßnahmen und supportive Therapie
- Spezifische medikamentöse Therapie
- Spezifische nichtmedikamentöse Therapieformen

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Therapie der Grunderkrankung

- Basierend auf der Ätiologie der PAH muss die Therapie der Grunderkrankung in optimaler Weise erfolgen. Dazu gehören beispielsweise eine immunsuppressive Therapie bei immunologischen Grunderkrankungen oder die Therapie einer HIV-Erkrankung.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

ALLGEMEINMAßNAHMEN UND SUPPORTIVE THERAPIE

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Allgemeinmaßnahmen

- Zu den Allgemeinmaßnahmen zählen die Anpassung der körperlichen Belastung sowie Rehabilitation, Schwangerschaftsverhütung (bevorzugt durch reine Progesteronpräparate), Infektionsprävention (Impfung gegen Influenza und Pneumokokken) und psychosoziale Unterstützung.
- Anpassung der körperlichen Belastung sowie Rehabilitation, Schwangerschaftsverhütung (bevorzugt durch reine Progesteronpräparate), Infektionsprävention (Impfung gegen Influenza und Pneumokokken) und psychosoziale Unterstützung.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Allgemeinmaßnahmen

- Körperliche Überlastung sollte vermieden werden, allerdings wird ein gezieltes körperliches Training bei stabilen Patienten unter optimaler medikamentöser Therapie empfohlen.
- Die prognostische Relevanz und die Intensität des Trainings sind aber noch nicht genau definiert.
- Zunehmend in den Vordergrund tritt die Rhythmuskontrolle bei supraventrikulären Rhythmusstörungen, da die frühe Detektion einer Rhythmusstörung und deren Therapie mit einer günstigeren Prognose assoziiert sind.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Allgemeinmaßnahmen

- In Zukunft wird möglicherweise auch noch mehr Augenmerk auf das Vorliegen einer Anämie bzw. eines Eisenmangels gelenkt werden, sollte sich die Therapie dieser Faktoren als prognostisch relevant erweisen.
- Zur Klärung der funktionellen und prognostischen Relevanz einer Eisensubstitutionstherapie bei PAH wird derzeit eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie an verschiedenen europäischen Zentren durchgeführt (ClinicalTrials.gov: NCT01447628).
- Eine Polyglobulie, wie sie häufig beim Eisenmenger-Syndrom vorliegt, wird toleriert, soweit keine Symptome der Hyperviskosität bestehen.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Sauerstoffsupplementation

- Patienten mit PAH sollten nach den allgemeinen Kriterien mit einer Sauerstofftherapie versorgt werden, das heißt ab einem pO2 von 60 mm Hg, um systemische Hypoxieeffekte zu vermeiden, aber auch um einer hypoxieinduzierten pulmonalen Vasokonstriktion und somit einer weiteren Rechtsherzbelastung entgegenzuwirken.
- Dabei sollte insbesondere auf nächtliche und belastungsinduzierte Hypoxämien geachtet werden.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Sauerstoffsupplementation

- Flugreisen bzw. Höhenaufenthalte sollten ebenfalls nur mit Sauerstoffsupplementation durchgeführt werden, wenn bei entsprechendem Umgebungsluftdruck ein arterieller pO2 < 60 mm Hg zu erwarten ist.
- Der Level der wissenschaftlichen Evidenz für die Empfehlung ist gering, auch deshalb werden diese Empfehlungen aktuell in einer multizentrischen Studie zu den Auswirkungen von Flugreisen bei PH überprüft (ClinicalTrials.gov: NCT03051763).

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Antikoagulation

- Aktuell sollte eine orale Antikoagulation nur noch bei IPAH, HPAH und einer durch Anorexigene induzierten PH erwogen werden.
- Der Zielwert der International Normalized Ratio wird individuell bestimmt; in Europa liegt er meist zwischen 2 und 3.
- Für den Einsatz neuer oraler Antikoagulanzien gibt es in dieser Indikationsstellung keine ausreichenden Daten.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Volumenmanagement

- Zur Therapie der Rechtsherzinsuffizienz werden bereits im frühen Stadium der PH Diuretika eingesetzt, um das rechte Herz zu entlasten, insbesondere bei Zeichen der Rechtsherzbelastung und Flüssigkeitseinlagerung.
- Häufig werden Schleifendiuretika in Kombination mit Mineralokortikoidrezeptorantagonisten eingesetzt.
- Bei rechtskardialer Dekompensation muss die Therapie eskaliert werden, gegebenenfalls können auch Nierenersatzverfahren zum Einsatz kommen.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Spezifische medikamentöse Therapie

- Die aktuelle Therapie adressiert vor allem die endotheliale Dysfunktion und damit verbundene Signalwege, die die Vasodilatation und Gefäßmuskelproliferation beeinflussen (Abb. 4). Dazu gehören
- Phosphodiesterase-5-Inhibitoren:
  - Sildenafil,
  - Tadalafil;

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Spezifische medikamentöse Therapie

- Riociguat, ein seit 2014 in Deutschland zugelassener Stimulator der löslichen Guanylatzyklase („soluble guanylate cyclase“ [sGC])
- Endothelinrezeptorantagonisten (ERA):
  - Bosentan,
  - Ambrisentan,
  - seit 2013 Macitentan

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Spezifische medikamentöse Therapie

- Prostazykline bzw. Prostazyklinanaloga:
  - Iloprost,
  - Epoprostenol,
  - Treprostinil sowie
- der seit 2016 zugelassene orale Prostazyklin(IP)-Rezeptor-Agonist Selexipag

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Spezifische medikamentöse Therapie

- Die Zulassung der Substanzen erfolgt gemäß dem funktionellen Status der Patienten, der analog zur New-York-Heart-Association(NYHA)-Klassifikation in die funktionellen WHO-Klassen (FC) I–IV eingeteilt wird

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Tab. 3 Übersicht spezifischer medikamentöser Therapien bei pulmonalarterieller Hypertonie

Therapie	Empfehlung (WHO-FC[a])	Kombination	Besonderheit
Kalziumkanalblocker			
z.B. Amlodipin, Diltiazem	Nur bei positivem Vasoreagibilitätstest bei IPAH, HPAH, DPAH, FC II/III, nicht bei FC IV	Alle	–
Endothelinrezeptorantagonisten			
Ambrisentan	FC II/III, bei FC IV erwägen	Sildenafil[b], Tadalafil[c] Riociguat[d] Epoprostenol[b], Iloprost[b], Treprostinil[b] Selexipag[e,f]	–
Bosentan	FC II/III, bei FC IV erwägen	Sildenafil[g], Tadalafil[g] Riociguat[d,f] Epoprostenol[b], Iloprost[b], Treprostinil[b] Selexipag[e,f]	Leberwertkontrolle alle 4 Wochen
Macitentan	FC II/III, bei FC IV erwägen	Sildenafil[b], Tadalafil[b] Riociguat[b] Epoprostenol[b], Iloprost[b], Treprostinil[b] Selexipag[f]	–
Inhibitoren der Phosphodiesterase Typ 5			
Sildenafil	FC II/III, bei FC IV erwägen	Bosentan[g], Ambrisentan[b], Macitentan[e,f] Epoprostenol[b], Iloprost[b], Treprostinil[b] Selexipag[e,f] KI: Riociguat	KI: Nitrate, NO-Donatoren
Tadalafil	FC II/III, bei FC IV erwägen	Bosentan[g], Ambrisentan[c], Macitentan[e] Epoprostenol[b], Iloprost[b], Treprostinil[b] Selexipag[e,f] KI: Riociguat	KI: Nitrate, NO-Donatoren
Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase			
Riociguat	FC II/III, bei FC IV erwägen	Bosentan[b], Ambrisentan[b], Macitentan[b] Epoprostenol[b], Iloprost[b], Treprostinil[b] Selexipag[b] KI: Sildenafil, Tadalafil	Auch bei CTEPH zugelassen KI: Nitrate, NO-Donatoren
Prostazykline/Analoga			
Epoprostenol i. v.	FC III/IV, nicht bei FC II	Sildenafil[e,f], Tadalafil[b] Bosentan[g], Ambrisentan[b], Macitentan[b] Riociguat[b]	–
Iloprost inhalativ	FC III, bei FC IV erwägen, nicht bei FC II	Sildenafil[b], Tadalafil[b] Bosentan[b], Ambrisentan[b], Macitentan[e] Riociguat[d]	–
Treprostinil s. c., i. v., wenn s. c. nicht toleriert	FC III, bei FC IV erwägen, nicht bei FC II	Sildenafil[b], Tadalafil[b] Bosentan[b], Ambrisentan[b], Macitentan[b] Riociguat[b]	–
IP-Rezeptor-Agonist			
Selexipag oral	FC II/III, nicht bei FC IV	Bosentan[b], Ambrisentan[b], Macitentan[b] Sildenafil[b], Tadalafil[b] Riociguat[b]	–

[a]Die Empfehlung besteht für bestimmte funktionelle Klassen nach WHO, die in Analogie zur NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz für die pulmonale Hypertonie etabliert wurden. ***FC I:*** keine Belastungseinschränkung. ***FC II:*** leichte Belastungseinschränkung. Normale Belastung verursacht Luftnot oder Müdigkeit, Brustschmerz oder Präsynkopen. ***FC III:*** deutliche Belastungseinschränkung. Leichte Belastung verursacht Beschwerden. ***FC IV:*** jede Belastung verursacht Beschwerden. Zeichen der Rechtsherzdekompensation, eventuell Ruheluftnot

[b]Therapieerweiterung mit der jeweiligen Substanz prinzipiell möglich, jedoch nicht durch Studienevidenz gesichert

[c]Die primäre Kombinationstherapie mit Tadalafil und Ambrisentan zeigte einen positiven Effekt auf den Langzeitverlauf (AMBITION-Studie [15])

[d]Die Therapieerweiterung mit der jeweiligen Substanz zeigte eine signifikante Verbesserung der 6-min-Gehstrecke

[e]Die Therapieerweiterung mit der jeweiligen Substanz zeigte in randomisierten, placebokontrollierten Studien eine Reduktion der Zeit bis zur klinischen Verschlechterung oder der Mortalität. Diese Endpunkte werden in klinischen Studien als besonders hochwertig angesehen

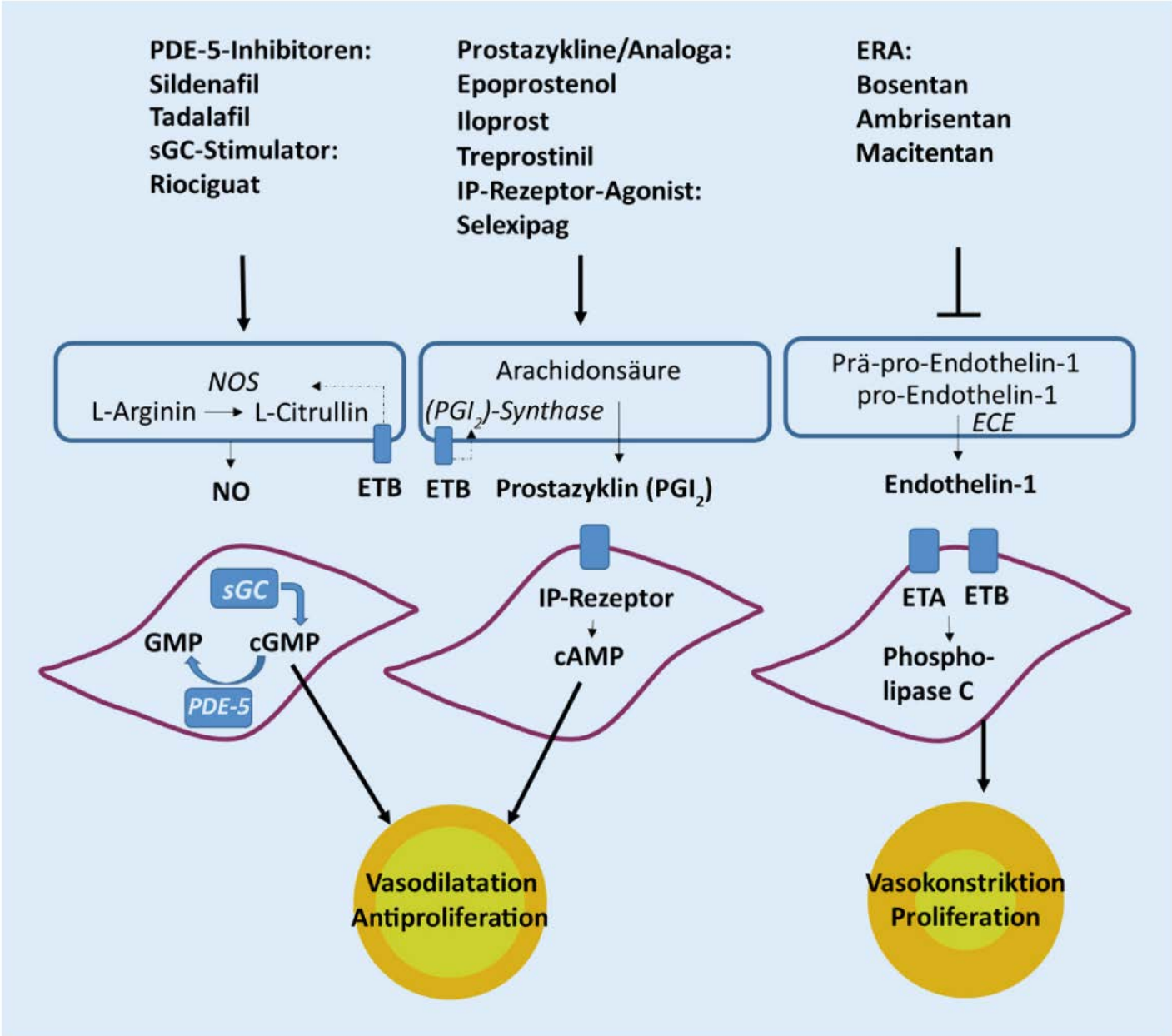
[f]Erweiterung der Therapie: Klasse-I-Empfehlung in der Leitlinie der European Society of Cardiology und der European Respiratory Society von 2015 [1]

[g]Kombination: keine Verbesserung der Endpunkte in randomisierten, placebokontrollierten Studien

[h]Widersprüchliche Daten zur Effektivität in der Kombinationstherapie in randomisierten, placebokontrollierten Studien

CTEPH chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, ***DPAH*** arzneimittel- und toxininduzierte PAH, ***FC*** funktionelle Klasse nach WHO, ***HPAH*** hereditäre PAH, ***IP-Rezeptor*** Prostazyklinrezeptor, ***IPAH*** idiopathische PAH, ***KI*** Kontraindikation, ***NYHA*** New York Heart Association, ***PAH*** pulmonalarterielle Hypertonie, ***WHO*** Weltgesundheitsorganisation

et al. Internist 2017;58:937



Signaltransduktionswege, die als Angriffspunkte einer medikamentösen Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie dienen. cAMP zyklisches Adenosinmonophosphat, cGMP zyklisches Guanosinmonophosphat, ECE „endothelin-converting enzyme“, ERA Endothelinrezeptorantagonist, ETA Endothelinrezeptor A, ETB Endothelinrezeptor B, GMP Guanosinmonophosphat, IP-Rezeptor Prostazyklinrezeptor, NOS Stickstoffmonoxidsynthase, PDE-5 Phosphodiesterase Typ 5, PGI2 Prostaglandin I2 (Prostazyklin), sGC lösliche Guanylatzyklase. (Modifiziert nach [2], mit freundl. Genehmigung)

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

VERSTÄRKUNG DES NO-CGMP-SIGNALWEGS

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Inhibitoren der Phosphodiesterase Typ 5 (PDE-5): Sildenafil und Tadalafil.

- PDE-5-Inhibitoren wirken über eine Verstärkung des Stickstoffmonoxid(NO)-zyklisches-Guanylatmonophosphat(cGMP)-Signaltransduktionswegs vasodilatierend und antiproliferativ.
- Sildenafil wird in einer Dosierung von 3-mal täglich 20 mg oral eingenommen, Tadalafil in einer Dosierung von 1-mal täglich 40 mg oral.
- Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) von Sildenafil sind eher mild;

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Inhibitoren der Phosphodiesterase Typ 5 (PDE-5): Sildenafil und Tadalafil.

- es kommt zu Kopfschmerzen, Gliederschmerzen, Durchfall, Dyspepsie und Flush.
- Häufig treten auch eine vorübergehende Störung des Farbsehens und Nasenbluten auf.
- Die maximalen Effekte werden 60 min nach Einnahme von Sildenafil bzw. 75–90 min nach Einnahme von Tadalafil beobachtet .
- Relevante UAW können bei kombinierter Anwendung mit Substanzen auftreten, die ebenfalls den NO-cGMP-Signalweg verstärken.
- Die gleichzeitige Einnahme von Nitraten oder dem sGC-Stimulator Riociguat ist daher kontraindiziert.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Inhibitoren der Phosphodiesterase Typ 5 (PDE-5): Sildenafil und Tadalafil.

- Die gleichzeitige Einnahme von Sildenafil oder Tadalafil mit Nitraten oder Riociguat ist kontraindiziert
- Obwohl höhere Dosierungen von Sildenafil in der Praxis angewendet werden und die Zulassungsstudie einen stärkeren positiven Effekt auf die pulmonale Hämodynamik für höhere Dosierungen gezeigt hat, empfiehlt die KK, Sildenafil nur in individuellen Ausnahmefällen höher zu dosieren

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Inhibitoren der Phosphodiesterase Typ 5 (PDE-5): Sildenafil und Tadalafil.

- Die ebenfalls verfügbare parenterale Formulierung von Sildenafil kann bei eingeschränkter intestinaler Resorption angewendet werden, beispielsweise im Rahmen einer portalvenösen Stauung bei Rechtsherzinsuffizienz.
- Dabei entspricht ein Bolus von 10 mg i. v. einer oralen Gabe von 20 mg, wobei eine kontinuierliche i. v.-Applikation einer Bolusgabe erfahrungsgemäß vorzuziehen ist.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Stimulator der löslichen Guanylatzyklase: Riociguat.

- Der Stimulator der sGC ist seit 2014 in Deutschland zur Therapie der PAH zugelassen – und als einziges Medikament auch zur Therapie der nichtoperablen CTEPH (Gruppe 4).
- Riociguat verstärkt den NO-cGMP-Signalweg, indem es die Empfindlichkeit der sGC gegenüber NO steigert, unabhängig von NO die sGC stimuliert und somit im Gegensatz zu Sildenafil die cGMP-Konzentration auch NO-unabhängig erhöht.
- In der zulassungsrelevanten Studie verbesserte Riociguat die Belastbarkeit, senkte den PVR und verlängerte die Zeit bis zur klinischen Verschlechterung, sowohl bei Patienten ohne vorbestehende PAH-spezifische Therapie als auch bei Patienten, die mit ERA oder Prostanoidanaloga vortherapiert waren.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Stimulator der löslichen Guanylatzyklase: Riociguat.

- Zu den sehr häufigen UAW gehören Schwindel, Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden (z. B. Dyspepsie, Diarrhö) und periphere Ödeme, allerdings tritt auch häufig eine arterielle Hypotonie auf.
- Riociguat wird unter Kontrolle des morgendlichen Blutdrucks über etwa 6 Wochen auftitriert. Begonnen wird mit 3-mal täglich 1 mg, dann wird nach Blutdruck bis auf 3-mal täglich 2,5 mg gesteigert.
- Eine Kombination von Riociguat und Sildenafil ist aufgrund arterieller Hypotonien kontraindiziert

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Endothelinrezeptorantagonisten: Bosentan, Ambrisentan, Macitentan

- ERA inhibieren die Wirkung von Endothelin-1, das über die Endothelinrezeptoren A (ETA) und B (ETB) vasokonstriktive und mitogene Effekte auf die Gefäßmuskelzellen ausübt.
- Zusätzlich vermitteln die auf den Endothelzellen befindlichen ETB-Rezeptoren vasodilatierende Eigenschaften.
- Im Gegensatz zu anderen Medikamenten für die Behandlung der PAH hat diese Substanzklasse kaum drucksenkende Eigenschaften im systemischen Kreislauf.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Endothelinrezeptorantagonisten: Bosentan, Ambrisentan, Macitentan

- Der als erster Vertreter dieser Substanzklasse zugelassene nichtselektive ERA Bosentan (2-mal täglich 125 mg) und der selektive ETA-Antagonist Ambrisentan (1-mal täglich 5 oder 10 mg) unterscheiden sich nur unwesentlich in ihrer Wirksamkeit, zeigen aber Unterschiede in ihrem Nebenwirkungsprofil.
- Während Bosentan auch nach längerer nebenwirkungsfreier Anwendung Leberschädigungen hervorrufen kann, die dosisabhängig und meist reversibel sind, hat Ambrisentan kaum hepatische Nebenwirkungen.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Endothelinrezeptorantagonisten: Bosentan, Ambrisentan, Macitentan

- Unter Bosentan kommt es bei etwa 10 % aller behandelten Patienten zu Transaminasenerhöhungen.
- Für Bosentan sind daher monatliche Leberwertkontrollen vorgeschrieben, für Ambrisentan werden diese allerdings auch empfohlen.
- Bosentan interagiert im Gegensatz zu Ambrisentan unter anderem mit Kontrazeptiva und oralen Antikoagulanzien und senkt die Plasmaspiegel von Sildenafil, wodurch eventuell die eingeschränkte Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit Sildenafil erklärt werden kann

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Endothelinrezeptorantagonisten: Bosentan, Ambrisentan, Macitentan

- Aufgrund der UAW und Interaktionen ist Bosentan gemäß Empfehlungen der KK nicht mehr Mittel der ersten Wahl bei Patienten mit neu diagnostizierter PAH. Die Kombination von Ambrisentan und Tadalafil zeigte dagegen einen günstigen Langzeitverlauf.
- Wesentliche UAW von Ambrisentan sind Kopfschmerzen und die vermehrte Ödembildung, des Weiteren wurden sehr häufig eine Anämie, Schwindel, Palpitationen, Atemnot, eine Nasopharyngitis bzw. nasale Verstopfung, gastrointestinale Nebenwirkungen und Müdigkeit beschrieben.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Endothelinrezeptorantagonisten: Bosentan, Ambrisentan, Macitentan

- Unter dem 2013 zugelassenen nichtselektiven ERA Macitentan zeigte sich in der Zulassungsstudie keine Lebertoxizität.
- Die Verabreichung von 10 mg Macitentan konnte das relative Risiko für den kombinierten primären Endpunkt aus Morbidität und Mortalität senken (im Wesentlichen für PAH-bedingte Krankenhausaufenthalte und Verschlechterungen).
- Eine wesentliche UAW unter der Dosierung von 10 mg war ein erniedrigter Hämoglobinwert, des Weiteren können Kopfschmerzen und periphere Ödeme sowie eine Neigung zu respiratorischen Infekten auftreten.
- Macitentan interagiert pharmakokinetisch nicht mit Sildenafil oder Warfarin und auch nicht mit oralen Kontrazeptiva

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

PROSTANOIDE

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Parenterale Prostanoide: Epoprostenol und Treprostinil

- Das von Endothelzellen freigesetzte Prostazyklin ist ein potenter Vasodilatator sowie der stärkste endogene Inhibitor der Plättchenaggregation. Verschiedene Prostanoide sind für die Therapie der PAH zugelassen.
- In Europa ist Treprostinil s. c. für die Therapie von Patienten der WHO-FC III zugelassen – wenn die s. c.-Anwendung nicht vertragen wird, ist auch die i. v.-Applikation möglich. Epoprostenol i. v. ist für Patienten der WHO-FC III und IV zugelassen

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Parenterale Prostanoide: Epoprostenol und Treprostinil

- Parenterale Prostanoide werden bei stabilen Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko und typischer PAH (s. unten) nach Ausschöpfung der oralen bzw. inhalativen Therapie empfohlen.
- Aufgrund ihrer hohen Effektivität bei Hochrisikopatienten bzw. im Rahmen einer akuten Rechtsherzdekompensation werden sie in diesen Situationen obligat auch als Initialtherapie in Kombination mit oralen Therapeutika eingesetzt.
- Aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit (Epoprostenol 3–5 min, Treprostinil etwa 4 h) sollte eine Therapieunterbrechung vermieden werden.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Parenterale Prostanoide: Epoprostenol und Treprostinil

- Als wesentliche UAW treten sehr häufig Kieferschmerzen, Kopfschmerzen, Flush, Übelkeit und Diarrhö auf, häufig kommt es zu einer systemischen Hypotonie und zu Blutungen.
- Die Therapie mit parenteralen Prostanoiden wird daher niedrig dosiert begonnen (Startdosis von Epoprostenol laut Leitlinie 2–4 ng/kg/min, erfahrungsgemäß 0,5 ng/kg/min) und unter optimaler Behandlung der UAW bis zu einer individuell tolerierbaren Dosis gesteigert (erfahrungsgemäß bis auf etwa 10–40 ng/kg/min Epoprostenol), um den maximalen Therapienutzen zu erreichen.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Parenterale Prostanoide: Epoprostenol und Treprostinil

- Aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit wird Epoprostenol in Deutschland meist bei akuter Dekompensation überbrückend eingesetzt, während Treprostinil für die Dauertherapie günstigere Eigenschaften besitzt.
- Die i. v.-Anwendung von Treprostinil ist allerdings nur für Patienten zugelassen, die eine s. c.-Applikation nicht tolerieren.
- Die Dosierung von Treprostinil s. c. beginnt mit 1–2 ng/kg/min und kann bis zu einer Dosis von 40 bis 150 ng/kg/min gesteigert werden (bis zum Erreichen noch tolerierbarer UAW; [1]).
- Als wesentliche zusätzliche – und oft limitierende – UAW treten Schmerzen an der s. c.-Injektionsstelle auf, die optimal schmerztherapeutisch behandelt werden sollten, beispielsweise mit Morphinpflastern und lokaler Kühlung.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Parenterale Prostanoide: Epoprostenol und Treprostinil

- Die kontinuierliche i. v.-Anwendung von Treprostinil kann über externe getunnelte zentralvenöse Katheter erfolgen, oder über eine voll implantierbare Pumpe (Abb. 5), die das Risiko einer Infektion und Dislokation von externen Kathetern umgeht.
- Die Pumpe wird subkutan im abdominalen Fettgewebe implantiert.
- Die Infusion wird über einen getunnelten zentralvenös endenden Katheter appliziert.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Parenterale Prostanoide: Epoprostenol und Treprostinil

- Treprostinil wird alle 2–4 Wochen über die Punktion einer Membran des Befüllungsports mit einem speziellen Applikationsset nachgefüllt.
- Der rein mechanische Antrieb der Pumpe erlaubt einen batterielosen Betrieb.
- Die Implantation der Pumpe in einem Hochrisikokollektiv mit schwerster PAH beinhaltet periprozedurale Risiken und sollte daher nur in Expertenzentren durchgeführt werden

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

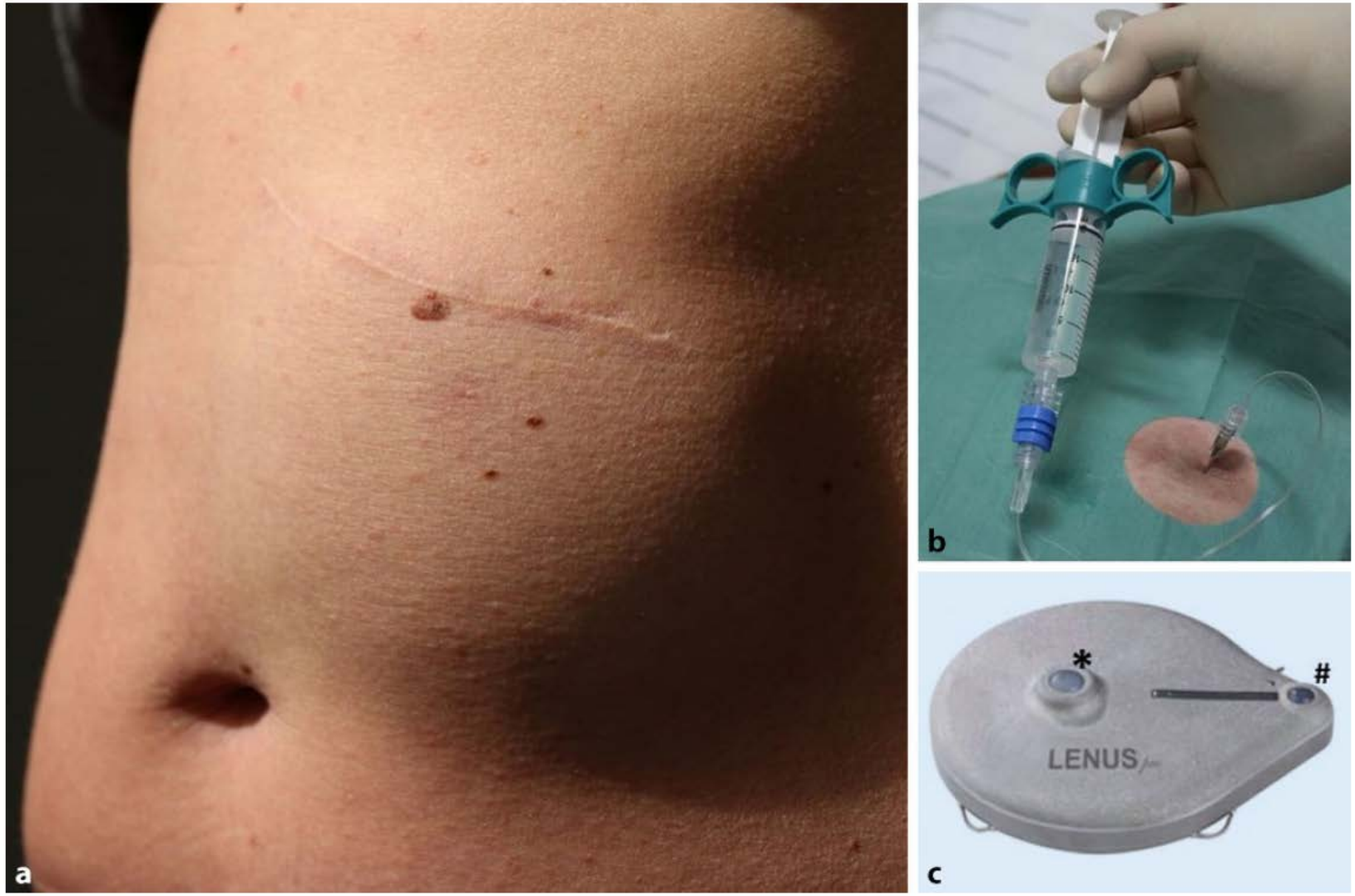


Abb. 5 ▲ **a** Voll implantierbare Pumpe (OMT, Minden) zur Applikation von intravenösem Treprostinil im Bereich des linken Oberbauchs, 2 Jahre nach Implantation. **b** Transkutane Befüllung der Pumpe unter sterilen Bedingungen (je nach Flussrate alle 20–40 Tage) nach Ertasten des Septums. **c** Pumpe mit Septum zur Befüllung (*Sternchen*) und mit Notfallport (*Raute*). (**c**, mit freundl. Genehmigung von OMT GmbH & Co. KG)

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Inhalative Prostanoide: Iloprost

- Neben den parenteralen Prostanoiden ist seit 2001 inhalatives Iloprost zugelassen, das in der Zulassungsstudie als Monotherapie die körperliche Belastbarkeit verbesserte.
- Aufgrund der weniger ausgeprägten systemischen UAW, der intrapulmonalen Selektivität (das heißt, es erweitert die Blutgefäße nur in Arealen der Lunge, die auch gut belüftet sind) und der einfacheren Applikation ist es für die Kombinationstherapie bei Nichthochrisikopatienten oft besser geeignet als die parenteralen Prostanoide.
- Allerdings liegen zur Wirksamkeit in Kombinationstherapie widersprüchliche Daten vor.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Inhalative Prostanoide: Iloprost

- Aufgrund der ebenfalls relativ kurzen Halbwertszeit von 20 bis 30 min muss Iloprost 6- bis 9-mal täglich in einer Dosierung von 2,5 oder 5 µg inhaliert werden.
- Als zusätzliche UAW können Husten, Brustschmerz und ein trockener Mund auftreten.
- Ein kürzlich neu erprobter Vernebler ist geeignet, die Dauer der einzelnen Inhalation von bisher bis zu 20 min auf wenige Minuten zu reduzieren, ohne dabei zu einer merklichen Zunahme von UAW zu führen .
- Diese Eigenschaft könnte zur Verbesserung der Anwendungsfreundlichkeit und somit auch zur höheren Therapietreue der Patienten beitragen.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Orales Prostanoid: Selexipag

- Mit Selexipag steht seit Juni 2016 erstmalig ein in Deutschland zugelassener oraler IP-Rezeptor-Agonist mit langer Halbwertszeit (6,2–13,5 h) für Patienten in der WHO-FC II/III zur Verfügung, die bereits mit einem ERA und/oder PDE-5-Inhibitor bzw. sGC-Stimulator behandelt werden.
- Selexipag konnte in Mono- oder Kombinationstherapie mit einem ERA und/oder PDE-5-Inhibitor einen kombinierten Endpunkt aus Morbidität und Mortalität um 40 % senken.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Orales Prostanoid: Selexipag

- Selexipag hat ähnliche UAW wie andere systemisch verabreichte Prostanoide, vor allem Kopfschmerzen, Hypotonien, Übelkeit und Diarrhöen.
- Es wird einschleichend bis zur individuell erreichbaren Höchstdosis gesteigert (maximal 2-mal 1600 µg/Tag).
- Im manifesten Rechtsherzversagen oder bei rasch progredienter sowie schwerer PAH sollten parenterale Prostanoide bevorzugt eingesetzt werden.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Kalziumantagonisten

- Kalziumantagonisten sind bei Patienten mit PAH aufgrund ihrer möglichen kardiodepressiven Wirkung im Allgemeinen kontraindiziert.
- Eine Ausnahme besteht bei etwa 5–10 % der Patienten mit IPAH, HPAH oder medikamenteninduzierter PAH (DPAH), die in der Rechtsherzkatheteruntersuchung eine positive Ansprache auf Vasodilatatoren zeigen.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Kalziumantagonisten

- Zur Testung wird bevorzugt inhalatives NO genutzt, möglich ist auch inhalatives Iloprost oder i.v. appliziertes Epoprostenol.
- Aktuell wird der „Vasoreaktivitätstest“ nur bei Patienten mit IPAH, HPAH oder DPAH empfohlen.
- Aufgrund der guten Prognose der sogenannten Kalziumantagonisten-Responder ist der Einsatz von hoch dosierten Kalziumantagonisten bei dieser speziellen Gruppe von PAH-Patienten die Therapie der Wahl.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Kalziumantagonisten

- Die Auswahl des Kalziumantagonisten richtet sich unter anderem nach der Herzfrequenz des Patienten.
- Bei einer relativen Bradykardie werden vorzugsweise Nifedipin und Amlodipin eingesetzt, bei einer relativen Tachykardie Diltiazem, jeweils in relativ hohen Tagesdosen (Nifedipin 120–240 mg, Amlodipin bis 20 mg und Diltiazem 240–720 mg).

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Nicht zugelassene Therapieoptionen

- Obwohl sich mehrere Substanzen in einem fortgeschrittenen klinischen Entwicklungsstadium befinden, konnten viele neue Substanzgruppen in klinischen Studien die Erwartungen nicht erfüllen und die Zulassung zur Therapie der PAH nicht erreichen. Beispiele sind Serotoninantagonisten und inhaliertes vasoaktives Peptid.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Nicht zugelassene Therapieoptionen

- Insbesondere der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib zeigte zwar eine signifikante Verbesserung des primären Endpunkts in einer großen Phase-III-Studie, wurde aber wegen des Auftretens vermehrter subduraler Hämatome bei Patienten unter Antikoagulation und wegen einer fehlenden Prognoseverbesserung innerhalb des 6-monatigen Studienzeitraums nicht zur Therapie der PAH zugelassen.
- Trotzdem besagen die Empfehlungen der KK, dass in einem Expertenzentrum nach Ausschöpfung der zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen ein Therapieversuch über 6 Monate bei Patienten ohne Antikoagulation erwogen werden kann, da einzelne Patienten deutlich von der Therapie profitieren, insbesondere Patienten mit hohem PVR

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Nicht zugelassene Therapieoptionen

- Weitere Substanzen sind in der Entwicklung.
- So wurden kürzlich klinische Studien zur Therapie mit dem mitochondrialen Aktivator Dichloracetat bei schwerer PAH (ClinicalTrials.gov: NCT01083524) und mit Tacrolimus (ClinicalTrials.gov: NCT01647945) durchgeführt. Deren endgültige Bewertung steht allerdings noch aus.
- Über die Möglichkeit der Teilnahme an klinischen Studien mit neuen Substanzen zur Therapie der PAH informieren die Expertenzentren.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Nichtmedikamentöse Therapieformen

- Bei Patienten mit PAH, die trotz optimierter Therapie ein intermediäres oder hohes Mortalitätsrisiko aufweisen, sollte rechtzeitig die Option der Lungentransplantation evaluiert werden.
- Insbesondere sollten PAH-Unterformen, die die Prognose stark negativ beeinflussen, beachtet werden.
- Da Patienten mit pulmonaler venookklusiver Erkrankung und pulmonaler kapillärer Hämangiomatose die schlechteste Prognose haben, sollte die Listung bereits bei Diagnosestellung erfolgen.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Nichtmedikamentöse Therapieformen

- Die 1-Jahres-Überlebensrate nach Lungentransplantation liegt in erfahrenen Zentren bei >90 %.
- Die meisten Patienten mit PH sind Empfänger von bilateralen Lungentransplantaten.
- Die atriale Septostomie als palliatives Verfahren spielt in Europa keine Rolle.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Therapie der Rechtsherzdekompensation

- Die Therapie der Rechtsherzdekompensation sollte ausschließlich in einem erfahrenen PAH-Zentrum durchgeführt werden.
- Als Basismaßnahme sollte die Kontrolle von exazerbierenden Faktoren wie Arrhythmien und Infektionen erfolgen.
- Eine Überwässerung und rechtskardiale Stauung führt häufig zur weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion im Sinne eines Circulus vitiosus, sodass eine forcierte diuretische Therapie und gegebenenfalls auch der (temporäre) Einsatz von Nierenersatzverfahren notwendig ist.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Therapie der Rechtsherzdekompensation

- Die Stabilisierung des systemischen Kreislaufs kann mit Vasopressoren erfolgen, eine Volumengabe sollte aus oben genannten Gründen sehr vorsichtig erfolgen.
- Meist ist eine Eskalation der rechtskardialen nachlastsenkenden Therapie mit parenteralen Prostanoiden (zumindest temporär) erforderlich.
- Auf die Möglichkeit der parenteralen Gabe von Sildenafil wurde bereits oben hingewiesen.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Prognoseabschätzung und medikamentöser Therapiealgorithmus

- In den neuen Leitlinien und Empfehlungen der KK wurde besonders auf die Therapieinitiierung und -erweiterung anhand von Kriterien der Prognoseabschätzung, phänotypischen Überlegungen und neuen Studien zur Effizienz von Substanzkombinationen eingegangen.
- Zu Therapiebeginn und dann in regelmäßigen Abständen – bei stabilen Patienten meist alle 3–6 Monate – sollte eine Risikostratifizierung des Patienten vorgenommen werden (Tab. 4) und dementsprechend die medikamentöse Therapie initiiert oder erweitert werden (Abb. 6).

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Prognoseabschätzung und medikamentöser Therapiealgorithmus

- Primäres Therapieziel ist das Erreichen eines geringen Risikos bezüglich der 1-Jahres-Mortalität („geringes Risiko“ <5 %).
- Die Patienten sollten möglichst viele Ziele dieser Kategorie erreichen, wobei die Empfehlungen der KK ein besonderes Gewicht auf die hämodynamischen Parameter legen.

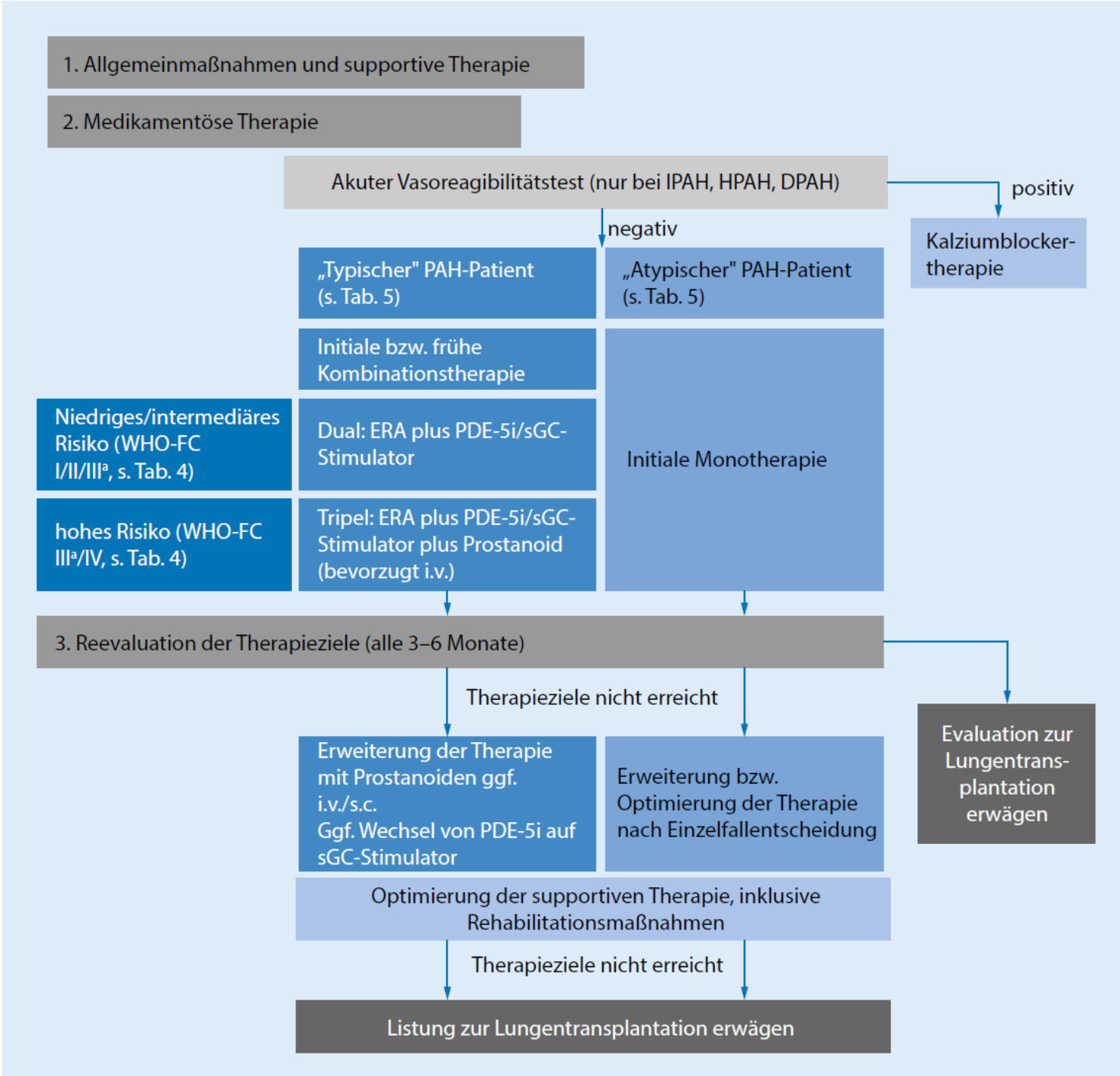
N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Tab. 4 Risikostratifizierung gemäß der Kölner Konsensus Konferenz. (Nach [37])

	Risiko (geschätzte 1-Jahres-Mortalität)		
Prognoseparameter	**Geringes Risiko (<5 %)**	**Intermediäres Risiko (5–10 %)**	**Hohes Risiko (>10 %)**
Hämodynamik	RA < 8 mm Hg, CI > 2,5 l/min/m^2, S_vO_2 > 65 %	Werte dazwischen	RA > 14 mm Hg, CI < 2,0 l/min/m^2, S_vO_2 < 60 %
RV-Funktion	RA-Fläche < 18 cm^2, kein Perikarderguss	Werte dazwischen	RA-Fläche > 26 cm^2, Perikarderguss
	BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l	Werte dazwischen	BNP > 300 ng/l NT-proBNP > 1400 ng/l
Funktionelle Parameter			
– NYHA-Klasse	I–II	III	IV
– 6-min-Gehstrecke	–	–	Reduktion ≥15 % bezüglich Vorwert
– Spiroergometrie	Peak-VO_2 > 15 ml/min/kg, VE/VCO_2-Slope < 36	Werte dazwischen	Peak-VO_2 < 11 ml/min/kg, VE/VCO_2-Slope > 44
Klinik	Keine Progression, keine Synkopen, keine Ödeme	Progression langsam, Ödeme beherrschbar, Synkopen selten	Progression rasch, Ödeme progredient, Synkopen häufig, Vorhofflimmern/-flattern

BNP „brain natriuretic peptide", *CI* Cardiac Index, *NT-proBNP* N-terminales Teilstück von proBNP, *NYHA* New York Heart Association, *RA* rechtes Atrium, *RV* rechter Ventrikel, *S_vO_2* zentralvenöse Sättigung, *VE/VCO_2* Ventilation zu Kohlendioxidabgabe, *VO_2* Sauerstoffaufnahme

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937



nist 2017;58:937

Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko

- Bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko wird die medikamentöse Therapie entweder als initiale Kombinationstherapie oder als Monotherapie begonnen und bei fehlendem Erreichen der Therapieziele um ein weiteres Medikament aus einer anderen Substanzklasse erweitert.
- Man spricht von einer sequenziellen Kombinationstherapie.
- Dabei unterscheidet die KK zwischen „typischen“ und „atypischen“ PAH-Patienten, die durch verschiedene Komorbiditäten charakterisiert sind (Tab. 5).
- Sie empfiehlt eine initiale Kombinationstherapie oder eine früh-sequenzielle Kombinationstherapie, das heißt innerhalb der ersten 3 Monate nach Diagnose, für die typischen PAH-Patienten und eine initiale Monotherapie für die atypischen PAH-Patienten.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko

- Grundlage dieser Strategie ist die AMBITION-Studie, in der eine initiale Kombinationstherapie mit Ambrisentan und Tadalafil gegenüber einer Monotherapie mit einer der beiden Substanzen zu einer deutlichen Risikoreduktion für das Erreichen des primären Endpunkts führte.
- Das hierbei untersuchte Patientenkollektiv entsprach den Charakteristika der typischen PAH, bestehend aus jüngeren Patienten ohne relevante Begleiterkrankungen, wie arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus und Adipositas.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Patienten mit niedrigem oder mittlerem Risiko

- PAH-Patienten, die eher dem Phänotyp der atypischen PAH entsprachen, wurden dagegen im Laufe der Studie von der primären Analyse ausgeschlossen.
- Wie sich später zeigte, profitierten sie auch weniger von einer initialen Kombinationstherapie.
- Die Durchführung einer sequenziellen Kombinationstherapie bei diesen Patienten erlaubt eine bessere Einschätzung der individuellen Verträglichkeit einzelner Substanzen und bietet somit die Möglichkeit einer individuell angepassten Therapie.
- Üblicherweise wird mit einem ERA und/oder PDE-5-Inhibitor bzw. sGC-Stimulator begonnen, wobei sich die Auswahl meist an praktischen Gesichtspunkten orientiert, etwa an UAW, Komorbiditäten und Arzneimittelinteraktionen.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Tab. 5 „Typische" und „atypische" Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie

	Phänotypische Unterscheidung		Beispieldaten von Patienten aus dem COMPERA Register (*n* = 786; [38])	
	„Typischer" PAH-Patient	„Atypischer" PAH-Patient	„Typischer" PAH-Patient	„Atypischer" PAH-Patient
Hämodynamik	mPAP ≥25 mm Hg, PAWP ≤15 mm Hg, PVR >3 WU		–	–
Alter	Meist relativ jung	Meist >65 Jahre	62 ± 17 Jahre	71 ± 9 Jahre
Kardiale Vorerkrankungen/ Risikofaktoren	Keine relevanten	Arterielle Hypertonie	43 %	99 %
		Koronare Herzerkrankung	16 %	60 %
		Diabetes mellitus	11 %	74 %
		Adipositas (BMI >30 kg/m^2)	BMI: 26 kg/m^2	BMI: 32 kg/m^2
		Vorhofflimmern	11 %	42 %
		Weitere Merkmale, z. B. vergrößerter linker Vorhof	–	–
Gehstrecke	–	–	319 m ± 124 m	250 m ± 104 m
Gehstreckenzunahme unter Therapie (12 Monate)	–	–	35 m	37 m
Abnahme des BNP-Werts (%)	–	–	43	36

Prozentwerte: prozentualer Anteil der Patienten in der jeweiligen Gruppe
BMI Body-Mass-Index, *BNP* „brain natriuretic peptide", *mPAP* mittlerer pulmonalarterieller Druck, *PAH* pulmonalarterielle Hypertonie, *PAWP* pulmonalarterieller Verschlussdruck, *PVR* pulmonalvaskulärer Widerstand, *WU* Wood-Einheit (1 WU entspricht 80 dyn)

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Patienten mit hohem Risiko

- Bei Patienten mit hohem Risiko wird gemäß der europäischen Leitlinie der Therapiebeginn mit einer Dreifachkombinationstherapie aus Prostanoiden i. v./s. c., einem ERA und einem PDE-5-Inhibitor oder sGC-Stimulator empfohlen.
- Eine retrospektive Registeranalyse mit Dreifachkombinationstherapie (Epoprostenol, Bosentan, Sildenafil) konnte einen positiven Langzeiteffekt bei Patienten mit schwerer PAH (WHO-FC III/IV) nachweisen.
- Die KK empfiehlt eine initiale oder frühe Dreifachkombinationstherapie nur bei „typischer PAH

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Kombinationstherapie

- Verschiedene Kombinationsstrategien wurden bereits in randomisierten, kontrollierten Kurz- und Langzeitstudien überprüft.
- Eine Übersicht bietet unter anderem Lajoie et al..
- Zu beachten ist, dass die Kombination aus Sildenafil und Bosentan möglicherweise anderen Kombinationen unterlegen ist und dass die Kombination aus einem PDE-5-Inhibitor und dem sGC-Stimulator Riociguat kontraindiziert ist.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Kombinationstherapie

- Aufgrund der komplexen Studienlage sollte die Initiierung der Therapie und Therapieerweiterung vorrangig in PH-Zentren durchgeführt werden

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Resümee

- Die PAH ist weiterhin eine nicht heilbare Erkrankung, deren Fortschreiten im optimalen Fall verlangsamt werden kann.
- Eine frühzeitige Kombinationstherapie bei typischer PAH und Therapieerweiterung unter Einbeziehung der Risikostratifizierung des einzelnen Patienten dient dem Ziel, den Patienten zu stabilisieren sowie eine symptomatische Verbesserung und eine möglichst normale Herzfunktion zu erreichen.
- Die Diagnosestellung, Therapieinitiierung und Einleitung einer Kombinationstherapie sollten in einem Expertenzentrum durchgeführt werden.
- Dort besteht auch der Zugang zu noch nicht zugelassenen Therapieoptionen, meist im Rahmen klinischer Studien

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Fazit für die Praxis

- Die PAH wird durch invasiv gemessene hämodynamische Parameter gesichert (mPAP ≥25 mm Hg, PAWP ≤15 mm Hg, PVR >3 WU).
- Die Diagnose wird nach Ausschluss anderer PH-Formen gestellt.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Fazit für die Praxis

- Medikamentöse Therapien für die PAH umfassen ERA, PDE-5-Inhibitoren, einen sGC-Stimulator und Prostanoide bzw. einen IP-Rezeptor-Agonisten.
- Die Wirkstoffe können auch in Kombination eingesetzt werden.
- Die Kombination aus einem PDE-5-Inhibitor und dem sGC-Stimulator Riociguat ist ebenso kontraindiziert wie eine Kombination mit Nitraten.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937

Fazit für die Praxis

- Die Therapie richtet sich nach der Risikostratifizierung und nach phänotypischen Überlegungen.
- Diagnosestellung, Therapieinitiierung und -erweiterung sowie die Therapie bei Rechtsherzdekompensation sollten in PH-Expertenzentren durchgeführt werden, in denen auch die Überprüfung von nicht zugelassenen Therapieoptionen im Rahmen klinischer Studien erfolgen kann.

N. Sommer et al. Internist 2017;58:937