

## Pulmonale arterielle Hypertonie

# An diese Differenzialdiagnose sollten Sie denken

**Die pulmonale arterielle Hypertonie ist eine seltene Erkrankung. Dennoch sollte man bei unklarer Symptomatik an diese Differenzialdiagnose denken, vor allem bei Hochrisikopatienten. Denn unbehandelt ist die Prognose schlecht. Wer für ein Screening infrage kommt, wie die Behandlung aussieht und welche Neuigkeiten es dazu gibt, wurde an zwei Veranstaltungen erörtert.**



Prof. Otmar Pfister

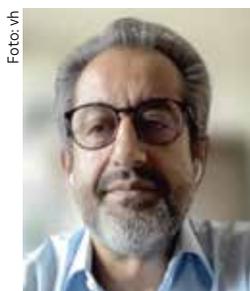
Die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) ist eine Form der pulmonalen Hypertonie (PH), zu der auch die PH bei Erkrankungen des Herzens, der Lunge, aufgrund von Hypoxie, chronischen Thromboembolien oder unklaren, multifaktoriellen Mechanismen gehören.

Weil die PAH so selten sei, vergingen in der Regel mehrere Jahre bis zur definitiven Diagnose, erklärte Prof. Otmar Pfister, Herzzentrum, Universitätsspital Basel, am FOMF-WebUp. Bei Erstdiagnose befinden sich die meisten Patienten bereits in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, was eine Prognoseverbesserung durch eine Therapie einschränkt. Die Mortalität der PAH ist hoch, das 3-Jahres-Überleben liegt bei 60 bis 70 Prozent (1).

Die PAH kann nicht mit einer Blickdiagnose festgestellt werden, die Symptome sind unspezifisch. Eine erhöhte Vortestwahrscheinlichkeit liegt bei Belastungsdyspnoe, Abgeschlagenheit, Schwindel bei Belastung und Synkopen vor. Das Lungenparenchym kann im Röntgenthorax jedoch unauffällig sein, ebenso die Spirometrie. Ein auffälliges EKG mit Zeichen einer Rechtsherzbelastung und ein erhöhtes NT-proBNP sollten aber Anlass zu einer Echokardiografie geben, so Pfister. Ziel dabei ist es, die Wahrscheinlichkeit für eine PH einzuschätzen, die anhand der Geschwindigkeit der Trikuspidalinsuffizienz festgelegt wird. Die Druckwerte an sich sind sekundär, weil sie mit dieser Messmethode zu ungenau sind.

Patienten mit bestimmten Erkrankungen haben eine höhere Prävalenz für eine PAH (3–15%).

Deshalb sollte bei ihnen ein PAH-Screening (NT-proBNP, EKG, Echokardiografie) grosszügig durchgeführt werden. Zu diesen Hochrisikopopulationen gehören Patienten mit Bindegewebserkrankungen (z. B. Sklerodermie, Sjögren-Syndrom), angeborenen Herzerkrankungen, HIV-Patienten sowie Patienten mit portaler Hypertonie wie beispielsweise bei Leberzirrhose. Wird eine PAH diagnostiziert, sollten die Patienten an ein PH-Zentrum überwiesen werden.



Dr. Hossein Ghofrani

Die Therapie der PAH bestehe je nach funktioneller Klasse beziehungsweise Risiko aus einer initialen Mono- oder Kombinationstherapie zur Drucksenkung des Gefässwiderstands, wie Prof. Hossein-Ardeschir Ghofrani, Oberarzt Pneumologie und Intensivmedizin am Universitätsklinikum Giessen und Marburg (D), ausführte. Die weitere Eskalation besteht aus einer Dreifachtherapie. Mögliche Wirkstoffklassen sind dabei Kalziumkanalantagonisten, Prostazyklinderivate (z. B. Iloprost, Treprostinil), Endothelinrezeptorantagonisten (z. B. Ambrisentan, Bosentan), PDE-5-Hemmer (z. B. Tadalafil, Sildenafil) sowie sGC-Stimulatoren (z. B. Riociguat). Die Therapie mit PDE-5-Hemmern ist laut Ghofrani bei PAH etabliert, doch nicht allen Patienten verhilft diese Therapie zu einer Senkung des Risikos. Die REPLACE-Studie mit 224 Patienten konnte zeigen, dass ein Wechsel von einem PDE-5-Hemmer zu Riociguat (2,5 mg 3-mal täglich) nach 24 Wochen doppelt so vielen Patienten (41%) eine klinische Verbesserung bringt, verglichen mit der Weiterführung der PDE-5-Hemmer-Therapie (20%) ( $p = 0,0007$ ). Zudem verschlechterte sich der Zustand unter Riociguat bei weniger Patienten (1%) als unter dem PDE-5-Hemmer (9%) (2). Damit steht laut Ghofrani eine weitere Behandlungsstrategie für Patienten mit PAH zur Verfügung.

### Updates vom amerikanischen Lungenkongress

Gegen das vaskuläre Remodeling bei PAH wurde das Fusionsprotein Sotatercept entwickelt, das sich in klinischer Prüfung befindet und vielversprechende Resultate zeigt. Am Jahreskongress der American Thoracic Society (ATS) wurde eine Extensionsstudie der PULSAR-Studie vorgestellt. Die Wirksubstanz Sotatercept sei ein Activinantagonist und habe in der ursprünglich doppelblind randomisierten Phase-II-Studie nach 24 Wochen unter den Dosierungen von 0,3 und 0,7 mg eine signifikante Abnahme des pulmonalen Gefässwiderstands versus Placebo bewirkt (3), wie Prof. Horst Olschewski, Leiter der Klinischen Abteilung für Pulmologie, Medizinische Universität Graz (A), am PneumoLive ausführte. In der Open-Label-Extension-Studie über 2 Jahre, an der fast alle Patienten teilnehmen (92 von 106), zeigten die Patienten aus dem Verumarm anhaltend stabile Werte beim anfänglich erreichten pulmonalen Gefässwiderstand und im 6-Minuten-Gehtest. Die Patienten der ehemaligen



Prof. Horst Olschewski

Plazebogruppe, die ab der Verlängerung Sotatercept erhielten, konnten sich hinsichtlich des pulmonalen Gefässwiderstands und im 6-Minuten-Gehtest steigern (4). In der Verlängerungsphase wurden keine neuen schweren Ereignisse gemeldet, doch kam es zu einem signifikanten Anstieg des Hämoglobinspiegels, was aber gemäss Olschewski nicht weiter stört, da die PAH-Patienten meist etwas anämisch sind. Bei 11 Prozent der Patienten traten jedoch Teleangiectasien auf, einige beendeten deshalb die Studie vorzeitig. Auf die Resultate der Phase-III-Studie, die sich momentan in der Rekrutierungsphase befindet, darf man gespannt sein.

### Bei interstitieller Lungenerkrankung

Für Patienten mit PH und einer chronischen Lungenerkrankung wie der interstitiellen Lungenerkrankung gab es ebenfalls Neuigkeiten am ATS-Kongress. Im letzten Jahr konnte mit der INCREASE-Studie gezeigt werden, dass eine PH bei Patienten mit einer interstitiellen Lungenerkrankung mit inhaliertem Treprostinil gut behandelt werden kann. Die doppelblind randomisierte Studie wurde mit 326 Patienten durchgeführt und dauerte 16 Wochen, die Patienten erhielten entweder Plazebo oder 12 Atemzüge mit Treprostinil (total 72 µg) 4-mal täglich. Beim primären Endpunkt, der Veränderung im 6-Minuten-Gehtest vom Zeitpunkt 0 bis zur 16. Woche, kamen die Patienten in der Treprostinilgruppe um 31 Meter weiter als unter Plazebo, was signifikant war (5). Ob die verbesserte Leistungsfähigkeit auch länger als 16 Wochen anhält, wurde in einer Open-Label-Extension-Studie (INCREASE OLE) weiterverfolgt, an der 242 Patienten mit der Treprostiniltherapie während eines Jahres teilnahmen. Die Ergebnisse wurden am ATS-Kongress präsentiert. Die ehemalige Verumgruppe konnte die im ersten Studienteil erreichte Distanz während dieser Zeit mehr oder weniger halten, während sich die ehemalige Plazebogruppe unter dem Verum distanzmässig nicht verbessern konnte. Die Vitalkapazität blieb im ehemaligen Verumarm ungefähr stabil, in der

ehemaligen Plazebogruppe nahm sie unter Treprostinil kontinuierlich zu (6). Diese Ergebnisse seien vielversprechend, aber auch widersprüchlich, so der Kommentar von Horst Olschewski am PneumoLive. Es brauche wohl noch mehr Studien dazu.

Scheitern alle medikamentösen Eskalationsstrategien, sollten laut Olschewski immer Alternativen wie die Intensivierung der psychosozialen Unterstützung oder ein Therapierückzug zusammen mit dem Patienten erwogen werden. Das zum Beispiel bei hohem Alter, Komorbiditäten, Demenz, Schmerzen und Luftnot. ▲

### Valérie Herzog

Quellen: «Pulmonale Hypertonie erkennen und behandeln», FOMF-WebUp 13.6.22, virtuell; «PneumoLive post DGP/ATS 2022», 8.6.22, virtuell.

#### Referenzen:

1. Humbert M et al.: Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation*. 2010;122(2):156-163.
2. Hoeper MM et al.: Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(6):573-584.
3. Humbert M et al.: Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1204-1215.
4. Humbert M et al.: PULSAR Open-Label Extension: Long-Term Efficacy and Safety of Sotatercept for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH). *ATS 2022*. [https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2022.205.1\\_MeetingAbstracts.A2150](https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2022.205.1_MeetingAbstracts.A2150)
5. Waxman A et al.: Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2021;384(4):325-334.
6. Waxman A et al.: Long-term effects of inhaled treprostinil in patients with pulmonary hypertension due to interstitial lung disease: The INCREASE study open-label extension. *ATS 2022*. [https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2022.205.1\\_MeetingAbstracts.A5671](https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2022.205.1_MeetingAbstracts.A5671)