



# SGPH Newsletter

Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie

## Pulmonale Hypertonie bei interstitieller Lungenerkrankung - ein Review über Diagnose und neueste Behandlungsstrategien

Léon Genecand, Julie Wacker, Ivan Guerreiro, Maurice Beghetti, Beno t Lechartier, Mona Lichtblau, Sabina Guler, Frédéric Lador, im Namen der SGPH.

**Die pulmonale Hypertonie (PH) als Komplikation interstitieller Lungenerkrankungen (ILD) spielt eine entscheidende Rolle für die Symptomlast und die Prognose der betroffenen Patienten. Die Prävalenz der PH variiert je nach ILD-Untergruppe und -Schweregrad. Die Diagnosestellung von PH bei ILD (PH-ILD) ist aufgrund von sich überschneidenden Symptomen und späten klinischen Manifestationen komplex.**

Die Behandlungsmöglichkeiten für PH-ILD sind begrenzt und sollten hauptsächlich auf die zugrunde liegende Lungenerkrankung abzielen. Während die meisten PH-spezifischen Therapien bei PH-ILD kontraindiziert sind, gibt es Evidenz für den potenziellen Nutzen von inhalativem Treprostinil. In einer Phase-3-Studie und ihrer Post-hoc-Analyse verbesserte inhalatives Treprostinil die körperliche Leistungsfähigkeit, verringerte das Risiko einer klinischen Verschlechterung, reduzierte die NT-proBNP-Werte und stabilisierte die forcierte Vitalkapazität (FVC). Zu den unerwünschten Wirkungen gehörten Husten, Kopfschmerzen und Reizungen im Rachenraum. Die Verwendung von inhalativem Treprostinil erfordert eine strenge Auswahl der Patienten, einschliesslich einer vollständigen hämodynamischen Beurteilung und spezifischer Anweisungen für die Patienten zu Inhalationstechniken, Titration und dem Management von Nebenwirkungen. Obwohl inhalatives Treprostinil von der FDA 2021 zugelassen wurde, steht seine Zulassung in Europa und der Schweiz noch aus. Nichtsdestotrotz ist Treprostinil ein vielversprechender Wirkstoff für die Behandlung von PH-ILD.

Alternative Verabreichungsmethoden, einschliesslich Trockenpulverinhalatoren und Retard-Formulierungen, werden derzeit untersucht und im Folgenden ebenfalls kurz besprochen.

### Einleitung

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) sind eine heterogene Gruppe von Krankheiten, zu der mehr als 200 verschiedene Pathologien gehören, die durch unterschiedliche Entzündungs- und/oder Fibrosegrade des Lungenparenchyms gekennzeichnet sind<sup>[1,2]</sup>. ILD haben verschiedene Ursachen, u. a. Autoimmunkrankheiten, Exposition gegenüber Noxen (z. B. Arzneimittel, Pneumokoniose, Hypersensitivit tspneumonie, Bestrahlung) und granulomatöse Erkrankungen<sup>[3,4]</sup>. Die häufigste

und schnell fortschreitende idiopathische ILD ist die idiopathische Lungenfibrose (IPF)<sup>[5-7]</sup>, die trotz Behandlung eine schlechte Prognose hat<sup>[8]</sup>. Die IPF ist zwar der Prototyp der progressiven fibrosierenden ILD, doch auch andere ILD-Subtypen können eine rasche Verschlechterung der Lungen- und Körperfunktion und eine ungünstige Prognose aufweisen<sup>[9,10]</sup>. Weitere Faktoren, die systematisch mit einer schlechteren Prognose einhergehen, sind akute Exazerbationen und pulmonale Hypertonie (PH)<sup>[11,12]</sup>. PH bei ILD (PH-ILD)

gehört zur Gruppe 3 der PH-Klassifikation, die alle PH im Zusammenhang mit Lungenerkrankungen und/oder Hypoxie umfasst<sup>[12,13]</sup>. Die genaue Prävalenz der PH-ILD bleibt unbekannt. Bei IPF bewegt sich die PH-Prävalenz zwischen 8 und 14% zum Zeitpunkt der Diagnose, zwischen 29 und 77% bei der Beurteilung für eine Lungentransplantation und bei 86% zum Zeitpunkt der Lungentransplantation<sup>[14]</sup>. Es wurde gezeigt, dass PH bei IPF mit einer 2- bis 5-fach erhöhten Sterblichkeit verbunden ist<sup>[15,16]</sup>. Daher zählt die PH zu den Aufnahmekriterien für eine Lungentransplantation bei ILD<sup>[17]</sup>. Bis vor kurzem gab es keine zugelassene Behandlung für PH-ILD<sup>[18-25]</sup>. Nach jahrelangen enttäuschenden Resultaten auf diesem Gebiet hat die INCREASE-Studie gezeigt, dass inhalatives Treprostinil bei Patienten mit PH-ILD die 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD) verbessert, den Spiegel des N-terminalen-pro-B-Typ natriuretischen Peptids (NT-proBNP) reduziert, das Fortschreiten der Krankheit verringert und die Lungenfunktion verbessert<sup>[26-28]</sup>.

### Diagnose der PH-ILD

Eine PH wird typischerweise aufgrund eines passenden klinischen Bildes und der Ergebnisse einer transthorakalen Echokardiographie (TTE) vermutet<sup>[29]</sup>. Zur Bestätigung der PH ist eine Rechtsherzkatheteruntersuchung (RHK) erforderlich, die nur dann durchgeführt werden sollte, wenn die Bestätigung der PH voraussichtlich zu einer Änderung der Patientenversorgung f hrt. Das Aufkommen einer Behandlungsmöglichkeit (inhalatives Treprostinil) hat das Interesse am Screening und an der Diagnose von PH bei Patienten mit ILD neu belebt.

Die Diagnosestellung einer PH-ILD ist besonders herausfordernd. Die Symptome von ILD und PH überschneiden sich häufig; so tritt beispielsweise Dyspnoe bei beiden Erkrankungen häufig auf und lässt keine Unterscheidung zu. Klinische Anzeichen einer Rechtsherzinsuffizienz aufgrund von PH sind erst spät im Krankheitsverlauf zu beobachten. Im Vergleich zu ILD-Patienten ohne PH weisen Patienten mit PH-ILD jedoch in der Regel eine ausgeprägtere Hypoxämie, eine Entsättigung beim 6-Minuten-Gehtest, eine geringere Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) und höhere NT-proBNP-Werte auf. Es gibt allerdings keine spezifischen und validierten Grenzwerte für die PH-ILD-Diagnose [30-32].

Selbst bei einem klinischen Verdacht auf eine PH bei einem Patienten mit ILD sind die Screening-Methoden für die Bestimmung, welche Patienten sich einer RHK unterziehen sollten, in dieser Bevölkerungsgruppe suboptimal.

Die TTE ist die nicht-invasive Methode der Wahl für die PH-Diagnose [12,33]. Es hat sich jedoch gezeigt, dass bei bis zu 46% der Patienten mit ILD keine adäquate Doppler-Aufzeichnung zur Beurteilung der trikuspidalen Regurgitationsgeschwindigkeit möglich ist [35]. Ausserdem ist die diagnostische Genauigkeit der TTE bei ILD schlechter als bei anderen PH-Gruppen [34,35].

Die Computertomographie (CT) des Thorax scheint eine attraktive Strategie für das PH-Screening bei Patienten mit ILD zu sein, da sie systematisch für alle Patienten verfügbar ist und eine hohe Sensitivität und Spezifität für PH bei Patienten ohne ILD gezeigt hat [36,37]. Leider scheint bei Patienten mit fibrotischer ILD das Verhältnis zwischen dem Durchmesser des Truncus pulmonalis und der Aorta (PT/Ao) weder empfindlich noch spezifisch für das Vorhandensein einer PH zu sein, was möglicherweise auf die Fibrose zurückzuführen ist, die eine Verzerrung des pulmonalen Gefässbettes verursacht [38]. Insgesamt ist die CT-Untersuchung des Thorax

nicht zuverlässig, um eine PH-ILD zu diagnostizieren oder auszuschliessen.

Die Magnetresonanztomographie könnte ein potenziell hilfreiches Diagnoseinstrument für PH sein, allerdings ist ihr Einsatz derzeit durch ihre Verfügbarkeit, den Bedarf an spezialisierten Radiologen, die Kosten und den Mangel an Studien in dieser Bevölkerungsgruppe begrenzt. Diese strahlungsfreie Bildgebungstechnik könnte sich jedoch als nützliches Instrument erweisen, insbesondere bei Patienten mit schlechten TTE-Fenstern und Fibrose im Thorax-CT.

Zusammenfassend ist es nach wie vor schwierig, die ILD-Patienten zu identifizieren, die sich einer RHK unterziehen sollten; die Auswahl basiert auf einer Kombination aus klinischen Befunden, NT-proBNP-Spiegeln, Elektrokardiogramm (EKG), TTE, pulmonalen und funktionellen Tests sowie CT-Befunden. Tabelle 1 fasst potenzielle Merkmale zusammen, die auf eine PH bei ILD hindeuten. Die TTE ist weiterhin

**Tabelle 1**  
**Potenzielle Merkmale, die auf eine PH bei ILD hindeuten ohne Anspruch auf Vollständigkeit** [33,39]

<b>Krankheitsmerkmale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptome und/oder Zeichen, die nicht passend zum Schweregrad der ILD stehen</li> <li>• Veränderungen der Symptome/Zeichen, die nicht durch das Fortschreiten der ILD erklärt werden können</li> <li>• ILD, die zusätzlichen Sauerstoff erfordert</li> <li>• Aktive, schnell fortschreitende Krankheit</li> </ul>
<b>Zeichen/Symptome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Synkope</li> <li>• Halsvenenstauung</li> <li>• Knöchelschwellung/periphere Ödeme</li> <li>• Aszites</li> <li>• Veränderte Herztöne, insbesondere lautes P2 oder S2</li> <li>• Hepatomegalie</li> <li>• Schwindel</li> <li>• Herzklopfen</li> </ul>
<b>Entsättigung/Hypoxämie/zusätzliches O2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entsättigung, die nicht zum Schweregrad der ILD passt</li> <li>• Zunehmende Entsättigung/Anstieg der zusätzlichen O2-Zufuhr</li> </ul>
<b>Thorax-CT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergrößerung des rechten Ventrikels</li> <li>• Vergrößerung der Pulmonalarterie</li> <li>• Erhöhtes Verhältnis zwischen Pulmonalarterie und Aorta (&gt;1)</li> <li>• Abflachung des Septums</li> <li>• Vergrösserte Pulmonalarterien in der Lungenperipherie</li> </ul>
<b>BNP- und/oder NT-proBNP-Spiegel</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhte BNP- und/oder NT-proBNP-Werte</li> <li>• Anstieg der BNP- und/oder NT-proBNP-Werte (Trends)</li> </ul>
<b>LFT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschlechterung der DLCO, insb. bei stabiler FVC, oder rascher Abfall, oder &lt;40%</li> <li>• Hohes FVC/DLCO-Verhältnis</li> </ul>
<b>6MWD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verschlechterung der 6MWD, insbesondere trotz stabiler FVC</li> </ul>

BNP: B-Typ natriuretisches Peptid; CT: Computertomographie; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; 6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; NT-proBNP: N-terminales B-Typ natriuretisches Peptid; LFT: Lungenfunktionstests.

das Mittel der Wahl zur Stratifizierung der Wahrscheinlichkeit einer PH, wenn ein klinischer Verdacht besteht. Ein spezifischer Diagnosealgorithmus für PH der Gruppe 3 bereits vorgeschlagen [33].

### Behandlungsmöglichkeiten für PH-ILD

Die Hauptstrategie bei der Behandlung von PH-ILD sollte auf eine bestmögliche Behandlung der zugrunde liegendenILD sowie auf das Symptomanagement und die Behandlung von Komorbiditäten abzielen. Dazu gehören die pulmonale Rehabilitation, eine langfristige Sauerstoffbehandlung und die geeigneten immunsuppressiven und/oder antifibrotischen Medikamente [40].

Der Einsatz von PH-spezifischen Therapien bei PH der Gruppe 3 ist umstritten und therapeutische Entscheidungen sollten nur in erfahrenen PH-Zentren getroffen werden. Die klinischen Studien zur Therapie mit pulmonalen Vasodilatoren bei PH-IPF waren weitgehend enttäuschend [18-25], obwohl aktuelle Studien die Debatte neu eröffnet haben [41,42]. In diesem Zusammenhang ist der Einsatz spezifischer systemischer vasoaktiver Behandlungen bei Patienten mitILD und nicht-schwerer PH kontraindiziert [12]. Die Verwendung von Ambrisentan und Riociguat ist aufgrund von Schäden in randomisierten kontrollierten Studien ausdrücklich kontraindiziert [23,24]. Auf der Grundlage von Beobachtungsdaten aus Registern können nur Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5i) fürILD mit schwerer PH, definiert durch einen pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) >5 Wood Units (WU), in Betracht gezogen werden [12,33]. Aufgrund widersprüchlicher Evidenz und eines unklaren Nutzen-Risiko-Verhältnisses sollte die PDE5i-Behandlung auf ausgewählte Patienten nach einem sorgfältigen und individualisierten Entscheidungsprozess in Expertenzentren beschränkt werden [12].

Die INCREASE-Studie untersuchte inhalatives Treprostinil bei PH-ILD und zeigte positive Ergebnisse [26]. Daher wurde diese Therapie zu einer neuen Behandlungsoption für ausgewählte Patienten mitILD und nicht-schwerer PH [12,33].

### Inhalatives Treprostinil und PH-ILD

Bei der INCREASE-Studie handelte es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte 16-wöchige Phase-3-Studie, an der erwachsene Patienten mit PH-ILD, definiert durch CT-Bildgebung und RHK (mittlerer pulmonalarterieller Druck [mPAP] ≥25 mmHg, Lungenkapillaren-Verschlussdruck [PAWP] ≤15 mmHg und PVR >3 WU) teilnahmen [26]. Patienten mit Kollagenose-assoziierteILD mussten eine FVC <70% haben, um für diese Studie in Frage zu kommen (zur Vermeidung des Einschlusses von Patienten mit wahrscheinlicher/möglicher PH der Gruppe 1). Die untersuchte Intervention war inhalatives Treprostinil (Tyvaso®, United Therapeutics) in einer Konzentration von 0,6 mg/ml, das über einen gepulsten Vernebler verabreicht wurde, mit einer Anfangsdosis von 3 Atemzügen (6 µg pro Atemzug, insgesamt 18 µg) viermal täglich. Die Dosis wurde schrittweise erhöht (bis zu alle 3 Tage), wobei ein Ziel von 9 Atemzügen viermal täglich und ein Maximum von 12 Atemzügen viermal täglich angestrebt wurde. Der primäre Endpunkt der Studie war der Unterschied in der 6MWD zwischen dem Ausgangswert und Woche 16. Zu den sekundären Endpunkten gehörte eine klinische Verschlechterung, die als eines der folgenden Ereignisse definiert wurde: Hospitalisierung aus kardiopulmonalem Grund; Abnahme der 6MWD um mehr als 15% gegenüber dem Ausgangswert, die in direktem Zusammenhang mit

der untersuchten Krankheit stand, bei zwei aufeinanderfolgenden Kontrollen im Abstand von mindestens 24 Stunden; Tod jeglicher Ursache; Lungentransplantation.

### Ergebnisse

An der INCREASE-Studie nahmen 326 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 66,5 Jahren (Altersspanne: 26–90) teil; 46,9% waren weiblich und 73% waren Kaukasier. Die meisten Patienten waren auf eine zusätzliche Sauerstofftherapie angewiesen (71,5%) und erhielten keine antifibrotische Basistherapie (77,3%). Bei Studienbeginn betrug die mittlere 6MWD 259,6 Meter und der mittlere PVR 6,2 WU. Die wichtigsten Ätiologien derILD sind in Tabelle 2 aufgeführt. Es wurden sowohl fibrotische als auch nicht-fibrotischeILD-Fälle in die Studie aufgenommen.

Die Studie zeigte, dass inhalatives Treprostinil im Vergleich zu Placebo die 6MWD nach 16 Wochen verbesserte, die NT-proBNP-Werte senkte und das Auftreten einer klinischen Verschlechterung (definiert als das erste Ereignis aus einer Liste möglicher Ereignisse) verringerte. Die geringere klinische Verschlechterung war in erster Linie auf eine Abnahme der Hospitalisierungen aus kardiopulmonalem Grund und einen geringeren Abfall der 6MWD zurückzuführen. Es gab keine signifikante Veränderung bei der Sterblichkeit jeglicher Ursache. Die Hauptergebnisse der INCREASE-Studie sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 2**  
**Ätiologien der in die INCREASE-Studie eingeschlossenenILD-Fälle**

Ursachen derILD	
• Idiopathische interstitielle Pneumonie	146 (44,8%)
• Chronische Hypersensitivitätspneumonie	19 (5,8%)
• Berufsbedingte Lungenerkrankung	6 (1,8%)
• Kombinierte Lungenfibrose und Emphysem	82 (25,2%)
• Kollagenosen	72 (22,1%)
• Andere	1 (0,3%)
Idiopathische interstitielle Pneumonie	
• Idiopathische Lungenfibrose	92 (28,2%)
• Idiopathische unspezifische interstitielle Pneumonie	37 (11,3%)
• Respiratorische Bronchiolitis mitILD	2 (0,6%)
• Desquamative interstitielle Pneumonie	1 (0,3%)
• Akute interstitielle Pneumonie	1 (0,3%)
• Nicht klassifizierte idiopathische interstitielle Pneumonie	13 (4%)

ILD: interstitielle Lungenerkrankung

Tabelle 3

## Hauptergebnisse der INCREASE-Studie

Endpunkt	Inhalatives Treprostinil	Placebo	Behandlungseffekt (95% KI)	P-Wert
Veränderung der 6MWD zwischen dem Ausgangswert und Woche 16	21,08 +/- 5,12	-10,04 +/- 5,12	31,12 +/- 7,25 (16,85–45,39) <sup>1</sup>	<0,001
Veränderung des Plasma-NT-proBNP zwischen dem Ausgangswert und Woche 16 (Verhältnis zum Ausgangswert)	0,85 +/- 0,06	1,46 +/- 0,11	0,58 +/- 0,06 (0,47–0,72) <sup>2</sup>	<0,001
Auftreten einer klinischen Verschlechterung – Anzahl (%)	37 (22,7%)	54 (33,1%)	0,61 (0,4–0,92) <sup>3</sup>	0,04

Tabelle 3 Ergebnisse für den primären Endpunkt und die wichtigsten sekundären Endpunkte der INCREASE-Studie.

<sup>1</sup> Unterschied des Kleinste-Quadrate-Mittelwerts zwischen den Gruppen.

<sup>2</sup> Treatment Ratio, d. h. das Verhältnis zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

<sup>3</sup> Hazard Ratio, d. h. das Verhältnis der Hazard Raten zweier Behandlungsgruppen. 6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; NT-proBNP: N-terminales B-Typ natriuretisches Peptid.

Interessanterweise gab es nach 16 Wochen keinen Unterschied im Produkt aus Gehstrecke und Sättigung. Darüber hinaus wurden keine Unterschiede bei den Pulsoxymetrie-Messwerten oder dem Einsatz von zusätzlichem Sauerstoff festgestellt, was die Hypothese stützt, dass inhalatives Treprostinil das Missverhältnis zwischen Ventilation und Perfusion nicht zu verschlimmern scheint. Dieser Befund ist insofern interessant, als Bedenken hinsichtlich eines erhöhten Missverhältnisses zwischen Ventilation und Perfusion im Zusammenhang mit pulmonalen Vasodilatoren bei PH-ILD verbreitet und verständlich sind.

### Unerwünschte Wirkungen von inhalativem Treprostinil

Zu den signifikanten unerwünschten Wirkungen von inhalativem Treprostinil im Vergleich zu Placebo gehörten in der INCREASE-Studie Husten (43,6% vs. 33,1%), Kopfschmerzen (27,6% vs. 19,6%), Halsreizungen (12,3% vs. 3,7%) und oropharyngeale Schmerzen (11,0% vs. 2,5%). Ein Absetzen von Treprostinil aufgrund von unerwünschten Wirkungen war in dieser Studie häufig, aber nicht wesentlich häufiger als unter Placebo, und zwar in 47 von 163 Fällen für Treprostinil und in 38 von 163 Fällen für Placebo.

### Post-hoc-Analysen und Verlängerungsstudie der INCREASE-Studie

In einer Post-hoc-Analyse wurde festgestellt, dass die Ereignisse, die eine Krankheitsprogression definieren, in der Treprostinil-Gruppe nach 16 Wochen signifikant niedriger waren als in der Placebo-Gruppe

(55% vs. 67%,  $p=0,018$ )<sup>[28]</sup>. Im Gegensatz zur INCREASE-Studie, bei der jeder Patient nur für ein einziges Progressionsereignis erfasst werden konnte, erlaubte diese Post-hoc-Analyse die Analyse mehrerer Progressionsereignisse bei den Patienten. Ereignisse, die eine Krankheitsprogression definierten, waren ein Abfall der 6MWD um >15%, eine Exazerbation der zugrundeliegenden Lungenerkrankung, eine Hospitalisierung aus kardiopulmonalem Grund, ein Abfall der FVC um  $\geq 10\%$  oder der Tod während des 16-wöchigen Studienzeitraums. Insgesamt wurden 147 solcher Ereignisse registriert. Bei Patienten, die inhalatives Treprostinil erhielten, kam es im Vergleich zur Placebogruppe seltener zu einer Verschlechterung der 6MWD (45 vs. 64), zu einer Exazerbation der Lungenerkrankung (48 vs. 72), zu einem Abfall der FVC (19 vs. 33), zu einer Hospitalisierung aus kardiopulmonalem Grund (23 vs. 33) und zu ähnlich vielen Todesfällen (10 vs. 12). Die Zahl der Patienten, die mehrere Progressionsereignisse erlebten, war bei denjenigen, die inhalatives Treprostinil erhielten, niedriger als bei denjenigen, die Placebo erhielten (35 vs. 58; 22% vs. 36%,  $p=0,005$ ). Somit war bei Patienten, die Treprostinil erhielten, die Wahrscheinlichkeit eines weiteren Fortschreitens der Erkrankung nach einem ersten Ereignis geringer, was die Fortführung der Behandlung mit Treprostinil trotz des Auftretens einer Krankheitsprogression in der klinischen Praxis bestärkt.

Eine weitere Post-hoc-Analyse ergab, dass die Patienten, die inhalatives Treprostinil erhielten, in Woche 16 einen

Gesamtanstieg der FVC im Vergleich zur Placebogruppe (+44,4 ml) aufwiesen<sup>[27]</sup>. Eine Untergruppenanalyse zeigte, dass dieser Effekt bei idiopathischer interstitieller Pneumonie (+108,2 ml [95% KI 15,3–201 ml,  $p=0,23$ ] in Woche 16) und IPF (+168,5 ml [95% KI 40,1–297 ml]) am deutlichsten war. Dieser Unterschied war hauptsächlich auf eine Abnahme der FVC in der Placebogruppe zurückzuführen, während die FVC in der Untergruppe mit inhalativem Treprostinil relativ stabil blieb. Hieraus ergab sich die Hypothese, dass inhalatives Treprostinil gewisse antifibrotische Eigenschaften haben könnte. Diese Hypothese wird derzeit in randomisierten, placebokontrollierten Studien der Phase 3 (Teton 1- und 2-Studien) getestet, in denen Patienten mit IPF rekrutiert werden sollen, um inhalatives Treprostinil mit Placebo zu vergleichen und die FVC nach 52 Wochen zu bewerten<sup>[43]</sup>.

In der offenen Verlängerungsstudie der INCREASE-Studie (INCREASE OLE) wurden 243 Patienten, die alle mit inhalativem Treprostinil behandelt wurden, über 108 Wochen nach dem Ende des ursprünglichen 16-wöchigen Zeitraums der INCREASE-Studie oder bis zur Zulassung der Behandlung durch die FDA beobachtet<sup>[44]</sup>. INCREASE OLE zeigte, dass die 6MWD bei Patienten, die Treprostinil erhielten, bis zu 52 Wochen stabil blieb. Diese Beobachtung könnte als ermutigend interpretiert werden, wenn man bedenkt, dass Patienten mit PH-ILD in der Regel eine rasche Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit erleben. Im Gegensatz zu den Beobachtungen in der

INCREASE-Studie gab es jedoch keine eindeutige Verbesserung der 6MWD in der Gruppe der Patienten, die von Placebo auf Treprostinil umgestellt wurden. Zur Erklärung dieses Phänomens wurden mehrere Hypothesen vorgeschlagen, darunter der spätere Beginn der Behandlung im Krankheitsverlauf der PH-ILD, die potenziell mildere Wirkung von Treprostinil angesichts der fortgeschrittenen Erkrankung und die Auswirkungen der Mobilitätseinschränkungen und der begrenzte Zugang zu Rehabilitationszentren während der COVID-19-Pandemie. Trotz dieser Hypothesen ist die ausbleibende Verbesserung nach der Umstellung von Placebo auf Treprostinil weiterhin unklar und stellt die Wirksamkeit von Treprostinil bei einigen Patienten in Frage. Darüber hinaus ergab die INCREASE OLE-Studie, dass bei Patienten, die von Placebo auf inhalatives Treprostinil umgestellt wurden, die NT-proBNP-Werte sanken und die FVC stieg. Dieser Anstieg der FVC stand im Gegensatz zu dem, was in der INCREASE-Studie beobachtet wurde (eine Stabilisierung

der FVC in der Behandlungsgruppe). Es gibt verschiedene Hypothesen, die dieses Phänomen erklären könnten, darunter potenzielle antifibrotische Wirkungen, erhöhte Lungen-Compliance, gesteigerter Blutfluss und verbesserte Atemmuskulatur. Des Weiteren untermauern die Oxygenierungsdaten die Evidenz, dass inhalatives Treprostinil das Missverhältnis zwischen Ventilation und Perfusion nicht verschlechtert.

### Praktische Überlegungen zur Inhalation von Treprostinil mit Tyvaso®:

Ein Review-Artikel, der sich speziell mit der konkreten Anwendung des Verneblers und der Minderung der Nebenwirkungen befasste, wurde veröffentlicht <sup>[45]</sup>. Die wichtigsten Schritte sind im Folgenden zusammengefasst.

**Inhalationstechnik:** Die Technik unterscheidet sich von der eines klassischen Verneblers. Mit dem Tyvaso®-Gerät sollten die Patienten einen langsamen, vollen Atemzug von etwa 3 Sekunden Dauer

nehmen und dann sofort ausatmen (keine Apnoe), während der Mund vom Mundstück entfernt ist. Jeder Atemzug entspricht einer Dosis von 6 µg Treprostinil.

**Titritationszeitraum:** Inhalatives Treprostinil wird mit 3 Atemzügen 4-mal täglich begonnen und schrittweise auf 9 bis 12 Atemzüge 4-mal täglich erhöht. Die Höchstdosis beträgt 12 Atemzüge 4-mal täglich. Die Erhöhung der Dosis kann alle 3-4 Tage durch einen zusätzlichen Atemzug erfolgen (angemessen und häufig praktiziert ist jedoch 1 Atemzug pro Woche).

### Vorbereitung des Verneblers:

1. Die Wasserkammer mit destilliertem Wasser befüllen.
2. Den Medikamentenbecher einsetzen und den gesamten Medikamenteninhalt in den Medikamentenbecher eingeben.
3. Das Inhalationsgerät beginnend mit der Kuppel und den Filtergehäusen zusammenbauen.
4. Die Filtergehäuse und das Mundstück befestigen.
5. Die angestrebte Anzahl von Atemzügen einatmen.
6. Das Gerät reinigen und verstauen.

### Minderung von Nebenwirkungen:

- Wie bei anderen Prostazyklinen lassen die meisten systemischen Nebenwirkungen (z. B. Kopfschmerzen, Schwindel) mit der Zeit nach; daher ist eine langsame Titration für Patienten, die unter diesen Nebenwirkungen leiden, entscheidend.
- Bei Patienten mit gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit und Durchfall sollte die Inhalationstechnik überprüft werden. Manche Patienten bringen das Medikament versehentlich auf die Zunge, so dass es anschließend verschluckt wird. Durch eine Korrektur der Inhalationstechnik lässt sich dieses Problem in den meisten Fällen beheben. Bei anhaltenden Kopfschmerzen und Durchfall können Paracetamol und Loperamid zur symptomatischen Linderung eingesetzt werden. Bei anhaltender Übelkeit sollten die Patienten nach der Inhalation den Mund mit Wasser ausspülen.

Every single life motivates us, day after day, to give our best.



MSD is one of the world's leading research-based biopharmaceutical Companies with a history of over 125 years. Our mission is saving and improving lives.

**Pulmonary hypertension** is a rare chronic disease that is life-threatening if left untreated.

MSD is committed to people with **pulmonary hypertension**.



Please scan to learn more

- Husten, eine häufige Nebenwirkung von Tyvaso, bessert sich oft mit korrigierter Inhalationstechnik. Bei anhaltendem Husten hängen die Strategien von den vermuteten zugrunde liegenden Mechanismen ab. Bei den Patienten kann es zu einer Bronchokonstriktion/einem Bronchospasmus kommen, die/der auf kurzwirksame Bronchodilatoren anspricht. Halsreizungen können mit Mitteln wie kaltem Joghurt oder Honig gelindert werden, und lokale Analgetika wie Mebucaine können in einigen Fällen ebenfalls helfen.
- Eine leichte und vorübergehende Dyspnoe während der Inhalation ist möglich, insbesondere wenn die Anzahl der Atemzüge zunimmt. Dies ist in erster Linie darauf zurückzuführen, dass die Atemzüge für manche Patienten ermüdend sind. In solchen Fällen sollte die Dyspnoe schnell abklingen, sobald die Inhalation unterbrochen wird. Bei anhaltender und zunehmender Dyspnoe sollte in der Regel eine Abklärung erfolgen, um Veränderungen des Volumenstatus und der Oxygenierung zu beurteilen.

### Weitere zukünftige Entwicklungen und laufende Studien

Derzeit wird ein Trockenpulverinhalator (DPI) bei PH-ILD getestet (NCT05176951, NCT05649722). Ein DPI könnte für einige Patienten eine bequemere Option sein, die im Vergleich zur Verneblung

weniger wartungsintensiv ist, was die Therapietreue verbessern könnte <sup>[46]</sup>. Eine Phase-1-Studie mit Treprostinil als Retard-Präparat (Treprostinil Palmitil Inhalationspulver), das nur eine Inhalation pro Tag erfordert, wurde veröffentlicht und zeigte eine gute Verträglichkeit <sup>[47]</sup>. Die Wirksamkeit und Sicherheit höherer Dosen in grösseren Populationen muss noch bestätigt werden, bevor eine breite Anwendung empfohlen werden kann. Eine weitere vielversprechende Option könnte die Inhalation von liposomalem Treprostinil sein, das zweimal täglich statt viermal täglich verabreicht wird. Diese Option wird derzeit bei PH-ILD und PAH getestet (NCT04691154).

Ein Leitfaden für inhalatives Treprostinil mit einer Checkliste zur Auswahl des richtigen Patienten, Verschreibung, Titration und Nachbetreuung von Patienten wurde erarbeitet <sup>[48]</sup>. Dieser könnte als Ergänzung zur klinischen Bewertung betrachtet werden, insbesondere bei der Einführung der in Europa noch nicht zugelassenen Behandlung.

Nach der INCREASE-Studie wurde inhalatives Treprostinil im April 2021 von der FDA zugelassen und ist im Handel erhältlich. Die europäische Arzneimittelbehörde wies inhalatives Treprostinil am 16. März 2022 als Arzneimittel für seltene Krankheiten zur Behandlung von IPF aus, was zur Genehmigung der Verwendung von

inhalativem Treprostinil in der Teton-Studie 2 führte. Allerdings ist es in Europa noch nicht für PH-ILD zugelassen, verfügbar oder auf dem Markt. In den neuen PH-Empfehlungen von 2022 wird seine Verwendung mit der Klasse IIb und dem Evidenzgrad B empfohlen. Vor dem Hintergrund der oben erwähnten Evidenz ist es wahrscheinlich, dass inhalatives Treprostinil in Europa und der Schweiz in Zukunft erhältlich sein wird und als Zusatzbehandlung für PH-ILD in Betracht gezogen werden kann.

### Schlussfolgerungen und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass PH-ILD eine grosse diagnostische und therapeutische Herausforderung darstellt. PH und ILD haben sich überschneidende Symptome und Merkmale, und die diagnostische Genauigkeit von TTE und CT ist nicht zufriedenstellend. Daher beruht die Diagnose auf einem klinischen Verdacht (zusätzlich zu unspezifischen Merkmalen), auf Funktionstests und auf nicht-invasiven bildgebenden Verfahren, bevor eine Bestätigung durch RHK erfolgt. Die meisten PH-spezifischen Therapien sind bei PH-ILD kontraindiziert. Allerdings könnte inhalatives Treprostinil eine vielversprechende therapeutische Option darstellen. Die Verschreibung dieses Medikaments und die Nachbetreuung sollten ausschliesslich durch ein PH-Expertenzentrum erfolgen, nachdem eine vollständige Beurteilung stattgefunden hat.

Referenzen verfügbar unter [www.sgph.ch/newsletter.html](http://www.sgph.ch/newsletter.html)

### Sponsoren

Mit freundlicher Unterstützung durch die Gebro Pharma AG, die MSD Merck Sharp & Dohme AG und die Orpha Swiss GmbH. Die Sponsoren haben keinen Einfluss auf den Inhalt der Publikation.

