



SGPH Newsletter

Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie

Überarbeitete Richtlinien der ERS/ ESC zur Diagnose und Therapie der pulmonalen Hypertonie

Silvia Ulrich und Markus Schwerzmann



Im Sommer dieses Jahres wurde die Überarbeitung der pulmonalen Hypertonie (PH)-Richtlinien aus dem Jahre 2015 vorgestellt. Nebst der kritischen Durchsicht der aktuellen Literatur beinhalten die Richtlinien neu auch sogenannte PICO-Fragen (Population, Intervention, Control, Outcome), in denen klinisch relevante Fragen nach einer strikten Methodologie beantwortet werden. Diese Fragen umfassen die folgenden Punkte: initiale Behandlungsstrategien bei Gruppe 1 PH; Nutzen von oralen Phosphodiesterase-5-Inhibitoren bei Gruppe 2 PH (mit Linksherzpathologie) und Gruppe 3 PH (mit Pneumopathie); und der Nutzen von pulmonalen Vasoaktiva bei chronisch-thromboembolischer PH vor einer Ballon-Angioplastie.

Die wichtigsten Punkte der neuen Richtlinien insbesondere in Bezug auf die pulmonal-arterielle und die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie sind:

1. Neue Grenzwerte zur Diagnose der pulmonalen Hypertonie

Die PH ist nun definiert durch einen mittleren PA-Druck von > 20 mmHg in Ruhe. Die Definition der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) verlangt zusätzlich einen Lungenwiderstand (PVR) > 2 WU und einen pulmonalen Wedgedruck ≤ 15 mmHg. Hintergrund dieser Änderung ist, dass in Bevölkerungsstudien die obere Grenze des mittleren Lungenarteriendruckes (mPAP) bei 20 mmHg zu liegen kommt - und nicht bei 25 mmHg, wie in der alten Definition verwendet wurde. Die Grenze von 25 mmHg war bereits vor >50 Jahren gewählt worden mit der Absicht, Patientinnen und Patienten mit sicherer PAH zu erfassen. Mittlerweile wissen wir, dass ab einem mPAP > 20 mmHg die Mortalität ansteigt. Aus ähnlichen Gründen wurde auch die Grenze des pulmonalen Widerstandes von 3 WU auf 2 WU gesenkt.

Neu wurde auch die Belastungs-PH wieder in die Diagnose-Kriterien aufgenommen. Hauptgründe für einen Rechtsherzkatheter unter Belastung sind die Abklärung von

Patientinnen und Patienten mit unerklärter Belastungsdyspnoe und normaler Hämodynamik in Ruhe, insbesondere beim Vorhandensein von Risikofaktoren wie Sklerodermie oder familiäre Belastung, und um Abgrenzen zu können, ob eine latente Linksherz-Dysfunktion mit Anstieg der Füllungsdrücke unter Belastung vorliegt. Wichtig ist hier insbesondere, auf die Zunahme des Druckes pro Liter Anstieg des Cardiac Outputs, also die Steilheit des Anstiegs dieser Widerstands-Kurve («Slope»), zu achten. Ein Anstieg des mittleren PA-Druckes > 3 mmHg/l/min wird hierbei als PH-Definition verwendet,

Tabella 1.
Hämodynamische Definitionen der pulmonalen Hypertonie

Definition	Haemodynamic characteristics
PH	mPAP > 20 mmHg
Pre-capillary PH	mPAP > 20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR > 2 WU
Isolated post-capillary PH	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR ≤ 2 WU
Combined pre- and post-capillary PH	mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR > 2 WU
Exercise PH	mPAP/CO slope between rest and exercise > 3 mmHg/L/min

Adapted and reproduced with permission of the © 2022 European Society of Cardiology & European Respiratory Society. European Respiratory Journal Jan 2022, 2200879In Press; DOI: 10.1183/13993003.00879-2022 © ESC/ERS 2022

steigt dabei die Wedge-Druckes-Slope > 2 mmHg/l/min spricht dies eher für eine Linksherz-Dysfunktion.

2. Vereinfachter diagnostischer Abklärungsweg

Der Algorithmus zur Diagnose wurde vereinfacht zu einem Drei-Stufen-Schema: Verdacht (durch niedergelassene Ärztinnen und Ärzte) – Erkennung (vorwiegend mittels Echokardiographie) – Bestätigung durch Rechtsherzkatheter.

3. Chronic thromboembolic pulmonary disease (CTEPD)

Bei Patientinnen und Patienten nach Lungenembolien finden sich häufig nach 3 Monaten suffizienter Antikoagulation weiterhin Perfusions-Defekte in der Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie. Der Begriff CTEPD umfasst symptomatische Patientinnen und Patienten mit solchen Befunden und fibrosierten, randständigen Thromben (z.B. als Ring-ähnliche Stenosen, Webs, chronische totale Verschlüsse) – unabhängig, ob nun der pulmonale Druck in Ruhe erhöht ist oder nicht. Falls zusätzlich eine PH vorliegt, wird der Begriff der CTEPH verwendet. Die Einführung dieses Begriffes soll helfen den natürlichen Verlauf nach Lungenembolien besser zu untersuchen, wie auch Behandlungsstrategien für Patientinnen und Patienten mit Symptomen nach Lungenembolie ohne zusätzlich PH zu definieren.

4. Risikostratifizierung bei Diagnose-Stellung und im Verlauf der PAH

Bei der Neudiagnose einer PAH kommt zur Risikostratifizierung des Outcomes weiterhin das bewährte Grün-Gelb-Rot 3-Strata-Schema zum Einsatz. Anhand verschiedener Parameter wird neu die

1-Jahres-Mortalität als tiefes Risiko (<5%), intermediäres Risiko (5-20%) und hohes Risiko (>20%) eingestuft und dementsprechend die Behandlungsstrategie angepasst. Rund 60-70% aller Patientinnen und Patienten mit der Neu-Diagnose einer PAH fallen in die intermediäre Risikogruppe.

Neu wird bei Patientinnen und Patienten unter Therapie im Verlauf ein vereinfachtes Risiko-Modell verwendet. Anhand von 3 klinisch einfach zu messenden Parametern (Funktionsklasse, 6-Minuten-Gehstrecke, BNP/NT-proBNP) werden Patientinnen und Patienten nun in 4 Risikoklassen eingeteilt mit einer beobachteten 1-Jahres Mortalität von 0-3% (tiefes Risiko), 3-7% (intermediär-tiefes Risiko), 9-19% (intermediär-hohes Risiko) und >19% (hohes Risiko), siehe Tabelle 2. Es ist jedoch zu erwähnen, dass auch weiterhin im Verlauf zusätzliche Untersuchungen, wie Echokardiografie, Spiroergometrie, Blutgase und Herzkatheter empfohlen werden. Dies ist für eine individualisierte Therapie wichtig.

sehr wichtig bewertet, stehen die Vasoreaktivitätstestung im Rechtsherzkatheter und die Zuweisung zum Expertenzentrum an erster Stelle (vergl. Abbildung). Während bei Patientinnen und Patienten mit kardiopulmonalen Komorbiditäten noch eine initiale Monotherapie erfolgen kann, ist nun klar empfohlen, dass Patientinnen und Patienten ohne Komorbiditäten - die typischen PAH-Patientinnen und -Patienten - bereits initial eine Kombinationstherapie erhalten sollen. Dies ist im Falle eines niedrigen-intermediären initialen Risikos eine orale Therapieform, im Falle eines hohen initialen Risikoprofils mit einem parenteralen Prostanoid kombiniert. Patientinnen und Patienten sollten nach Therapiebeginn engmaschig, d.h. mindestens nach 3-6 Monaten, nachkontrolliert werden unter Anwendung der oben erwähnten vereinfachten Risikostratifizierung. Patienten, welche nun im niedrigen Risikoprofil sind, können auf oraler Kombinationstherapie bleiben, bereits bei intermediär-niedrigen 4-Strata-Risiko soll die Therapie entweder mit einem oralen Prostaglandin-Analogen ergänzt werden, oder es soll von einem PDE-5 Hemmer auf einen löslichen Guanylatzyklase-Stimulator gewechselt werden. Alle Patientinnen und Patienten mit intermediär hohem oder hohem Risikoprofil sollen ein parenterales Prostaglandin erhalten, also entweder subkutane oder intravenöse

Behandlungs-Ziel während des Follow-up ist es, die Patientinnen und Patienten in einer möglichst tiefen Risiko-Kategorie zu behalten, wobei festgehalten wird, dass je nach Ätiologie der PAH und Ko-Morbiditäten dies nicht für alle Patientinnen und Patienten umsetzbar ist.

5. Therapie

Die wichtigste Änderung gegenüber den 2015 Guidelines in Bezug auf die allgemeine Therapie der PAH ist, dass eine gezielte Trainingstherapie nun empfohlen ist. Der Algorithmus für die spezifische Therapie wurde vereinfacht. Nach wie vor, und als

Opsumit[®] macitentan

WHAT YOU START WITH MAKES A DIFFERENCE^{1,2}

FOR SCIENTIFIC INFORMATION AND QUESTIONS - CLICK HERE!

References: 1. Pulido T, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369(9):809–818. 2. Humbert M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618–3731.

References can be requested at Janssen-Cilag AG.

Janssen-Cilag AG
Gubelstrasse 34
CH-6300 Zug
www.janssen-cilag.ch
CP-367676 – 01/2023 sto.ch

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANY OF
Johnson & Johnson

Tabelle 2. Variablen, die in das vereinfachte 4-Strata-Risikobewertungsinstrument einbezogen wurden

Determinants of prognosis	Low risk	Intermediate-low risk	Intermediate-high risk	High risk
Points	1	2	3	4
WHO-FC	I or II ^a	-	III	IV
6MWD, m	>440	320-440	165-319	<165
BNP or NT-proBNP, ^a ng/L	<50 <300	50-199 300-649	200-800 650-1100	>800 >1100

Adapted and reproduced with permission of the © 2022 European Society of Cardiology & European Respiratory Society. *European Respiratory Journal* Jan 2022, 2200879In Press; DOI: 10.1183/13993003.00879-2022

© ESC/ERS 2022

Succinct statement Opsumit[®] (Macitentan): Opsumit[®] galenic form: Film-coated tablets with 10 mg macitentan. **I:** Long-term treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) in patients of WHO Functional Class II to III to reduce morbidity and the risk of mortality. **D:** Treatment should only be initiated and monitored by a physician experienced in the treatment of PAH. Opsumit[®] is effective when used as monotherapy or in combination with phosphodiesterase-5 inhibitors or inhaled/oral prostanoids. Opsumit[®] 10 mg film-coated tablets are to be taken once daily with or without food. Tablets are not breakable and are to be swallowed whole. **CI:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients; pregnancy; women of childbearing potential who are not using reliable contraception; baseline values of hepatic aminotransferases (aspartate aminotransferases (AST) and/or alanine aminotransferases (ALT)) >3x ULN. **AE:** Very frequent: nasopharyngitis, bronchitis, anaemia, headache. Frequent: pharyngitis, influenza, urinary tract infections, gastroenteritis, leukopenia, thrombocytopenia, elevated aminotransferase (ALT/AST >3x ULN), hypotension, menstrual disorders (primarily bleeding), ovarian cysts. Further information see product information. **IA:** Caution should be exercised when macitentan is administered concomitantly with strong CYP3A4 inhibitors (e.g. itraconazole, ketoconazole, voriconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone, ritonavir and saquinavir); it is recommended to avoid concomitant use with moderate dual inhibitors of CYP3A4 and CYP2C9 (e.g. fluconazole and amiodarone), and concomitant use with a moderate CYP3A4 inhibitor (e.g. ciprofloxacin, cyclosporine, diltiazem, erythromycin, verapamil) and a moderate CYP2C9 inhibitor (e.g. miconazole, piperine); the efficacy of macitentan may be reduced when administered concomitantly with rifampicin; Medicinal products which are substrates of the Breast Cancer Resistance Protein (BCRP): Macitentan 10 mg once daily had no effect on the pharmacokinetics of orally administered riociguat or rosuvastatin (riociguat 1 mg; rosuvastatin 10 mg). **Package:** 10 mg: 30 film-coated tablets. **Reimbursement:** with limitation. **Dispensing category:** B. **Complete information:** www.swissmedinfo.ch. **Marketing authorization holder:** Actelion Pharmaceuticals Ltd., Gewerbestrasse 16, 4123 Allschwil.

Prostaglandine, und sollten gleichzeitig bezüglich einer Lungentransplantation evaluiert werden. Somit zeigen die Leitlinien, dass eine Therapieeskalation früh im Krankheitsverlauf erfolgen soll und dies natürlich nur möglich ist, wenn man die Patientinnen und Patienten auch entsprechend überwacht.

Auch der Therapie-Algorithmus für die CTEPH wurde vereinfacht. Eine lebenslange Antikoagulation ist hier unabdingbar und auch diese Patientinnen und

Patienten sollen im multidisziplinären Expertenteam im Zentrum beurteilt werden. Falls morphologisch und klinisch möglich, soll eine chirurgische Endarterektomie durchgeführt werden. Bei nicht-operablen Formen oder persistierender PH nach Endarterektomie stehen medikamentöse Therapien und die pulmonale Ballon-Angioplastie im Expertenzentrum zur Verfügung, eine regelmässige Langzeitnachversorgung ist empfohlen. Die Leitlinien beinhalten weitere interessante

Aspekte bezüglich Diagnose, Klassifikation und Therapie von verschiedenen PH-Klassen, insbesondere PH assoziiert mit Lungen- und Herzkrankheiten und PH in speziellen Situationen, insbesondere bei Kindern. Leider kann hier aus Platzmangel nicht auf alle Aspekte eingegangen werden und daher empfehlen wir Ihnen wärmstens, die Leitlinie zu lesen.

Referenzen verfügbar unter www.sgph.ch/newsletter.html

Dieser Artikel ist eine Zusammenfassung der 2022 veröffentlichten ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

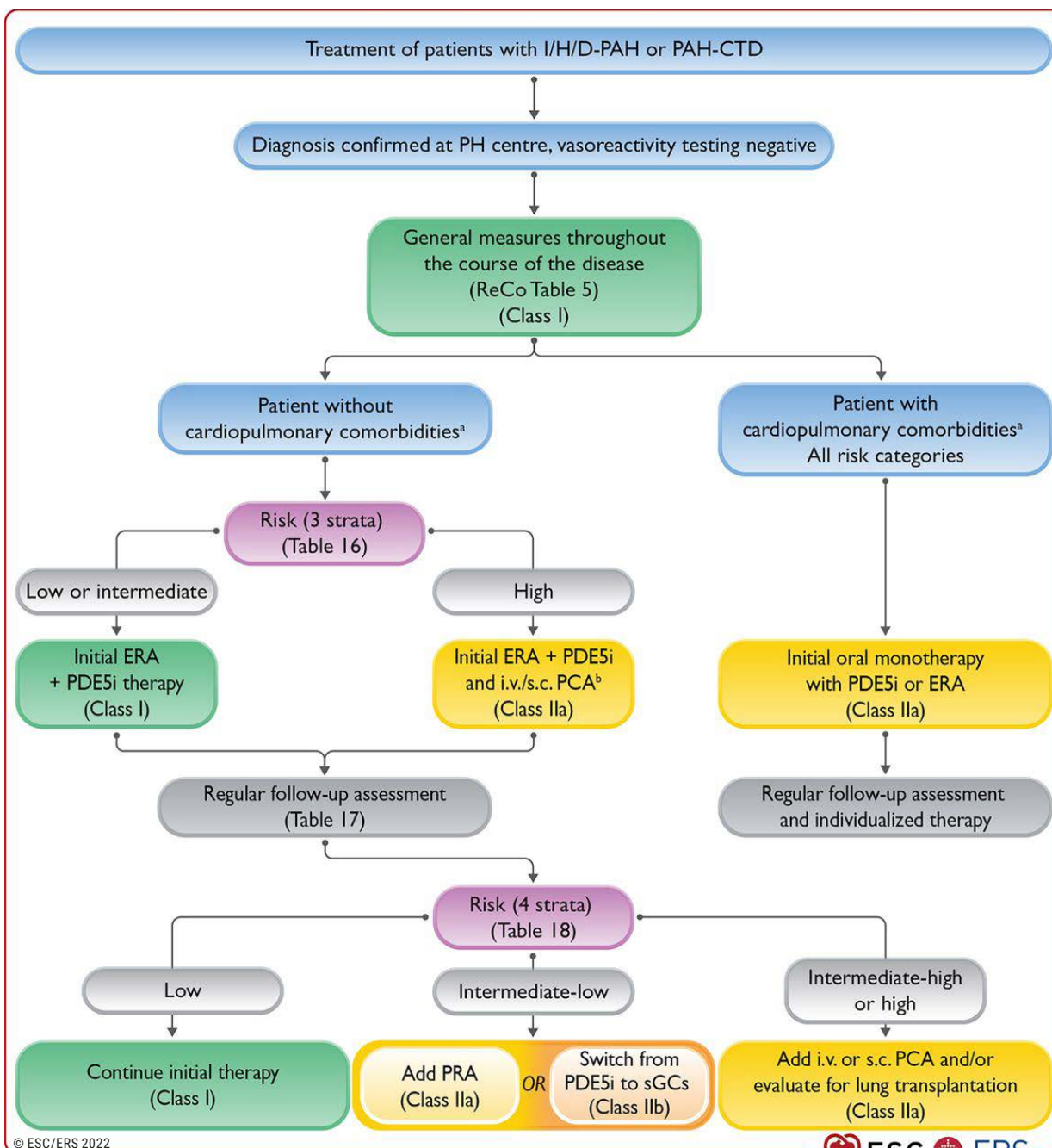


Abbildung 1. Evidenzbasierter Algorithmus zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie für Patienten mit idiopathischer, vererbbarer, medikamentenassoziierter und durch Bindegewebserkrankungen bedingter pulmonaler arterieller Hypertonie.



© ESC/ERS 2022



Adapted and reproduced with permission of the © 2022 European Society of Cardiology & European Respiratory Society. European Respiratory Journal Jan 2022, 2200879In Press; DOI: 10.1183/13993003.00879-2022

Exkurs | Selbstmanagement-Support: Unterstützung für Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie

Schweizerische Gesellschaft für Pulmonary Hypertension SSPH

Die PH-Nurse-Arbeitsgruppe der SGPH hat zur Unterstützung für Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie ein Gesundheitstagebuch und zwei Broschüren erarbeitet mit Informationen und Möglichkeiten zur aktiven Auseinandersetzung mit der Erkrankung. Ziel der drei Publikationen ist es, im Sinne des Selbstmanagement-Supports die Gesundheitskapazität der Patientinnen und Patienten zu fördern. Als Selbstmanagement-Support wird die systematische Bereitstellung von Schulungen und unterstützenden Massnahmen durch das Gesundheitspersonal zur Stärkung der eigenen Fähigkeiten sowie des Selbstvertrauens der Betroffenen bei der Bewältigung der eige-



nen Gesundheitsprobleme definiert. Dazu gehören unter anderem die regelmässige Bewertung von Fortschritten und Problemen, die Festlegung von Zielen und die

Unterstützung bei der Lösungsfindung. [1] Bisherige Studien haben gezeigt, dass die Förderung der aktiven Auseinandersetzung der Betroffenen mit ihrer Erkrankung bei zahlreichen chronischen Erkrankungen, wie z.B. Diabetes, Adipositas, COPD und Herzinsuffizienz zu einer Verbesserung der klinischen Ergebnisse geführt haben (Vgl. dazu Park LG, et al. 2017). [2, 3].

Das «Gesundheitstagebuch» und die beiden Broschüren «PH und Reisen» und «PH und Diuretika» sind Ende 2022 in drei Sprachen (de, fr und it) erschienen. Bestellungen sind möglich via E-Mail an ssph@imk.ch. In Kürze werden sie auch als digitale Version zum Download auf der SGPH-Webseite zur Verfügung stehen.

[1] Collins C and Rochfort A, Promoting Self-Management and Patient Empowerment in Primary Care Chapter 2: Primary Care in Practice - Integration is Needed, IntechOpen, 2016.

[2] Ballester M, et al. Comparing the effectiveness and costeffectiveness of self-management interventions in four high-priority chronic conditions in Europe (COMPAR-EU): a research protocol, *BMJ Open* 2020;10:e034680. doi:10.1136/bmjopen-2019-034680

[3] Park LG, et al. Symptom Diary Use and Improved Survival for Patients With Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2017;10:e003874

Adapted and reproduced with permission of the © 2022 European Society of Cardiology & European Respiratory Society. *European Respiratory Journal* 2023 61: 2200879; DOI: 10.1183/13993003.00879-2022

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

© 2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates. All rights reserved. MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftstrasse 4, 6005 Luzern. CH-NON-02060 01/2023

Redaktion: Prof. Dr. M. Schwerzmann, Prof. Dr. L. Nicod, Dr. S. Pohle **verantwortliche Redaktorin:** A. Locher
Verlag: **IMK** Institut für Medizin und Kommunikation AG • Münsterberg 1, 4001 Basel • Tel. +41 61 561 53 53 • ssph@imk.ch
 Markennamen können warenzeichenrechtlich geschützt sein, auch wenn ein entsprechender Hinweis fehlen sollte.
 Für die Angaben zu Dosierung und Verabreichung von Medikamenten wird keine Gewähr übernommen.

Mit freundlicher Unterstützung durch die Janssen-Cilag AG und die MSD Merck Sharp & Dohme AG.
 Die Sponsoren haben keinen Einfluss auf den Inhalt der Publikation.

