



Pulmonale
Hypertonie im
Fokus:
Neue
Erkenntnisse,
Forschung
& Vernetzung



Pulmonale Hypertonie im Fokus: Neue Erkenntnisse, Forschung und Vernetzung

– Ihre digitale Ausgabe 2024

Sponsoren

Johnson&Johnson



Unter diesem Thema vereint der erstmals als E-Version neu aufgelegte Newsletter der Schweizerischen Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie (SGPH) aktuelle Informationen, Entwicklungen und Forschungsergebnisse rund um das Thema pulmonale Hypertonie. Unser Ziel ist es, Sie über neue Erkenntnisse, bevorstehende Veranstaltungen und wichtige Neuigkeiten aus der PH-Community auf dem Laufenden zu halten und somit das Bewusstsein für die Erkrankung weiter zu fördern.

Unser besonderer Dank gilt unseren Sponsoren, Johnson & Johnson Innovative Medicine und MSD, deren Unterstützung diese Publikation ermöglicht. Ebenso möchten wir allen Mitgliedern der Newsletter-Group für ihr Engagement und ihre wertvolle Arbeit bei der Erstellung dieses Newsletters danken.

Wir wünschen Ihnen viel Freude bei der Lektüre!

Schweizerische Gesellschaft für Pulmonale Hypertonie

Newsletter 02/24:

Inhalt

4	PH im Bereich hämatologischer und onkologischer Erkrankungen: Ein Review für 2024 Multifaktorielle Ursachen, heterogene Symptome und die Bedeutung eines multidisziplinären Ansatzes für Diagnostik und Therapie. zum Artikel
13	Highlights des 7th 'World Symposium on Pulmonary Hypertension' Schwerpunktt Themen und Entwicklungen, die auf dem Weltsymposium über Lungenhochdruck vorgestellt wurden. zum Artikel
17	Veröffentlichungen: Wichtigste Abstracts und Referenzen im Überblick Eine Liste der wichtigsten Abstracts und Referenzen für alle, die sich mit der Forschung und Praxis der pulmonalen Hypertonie beschäftigen. zum Artikel
20	SGPH-Broschüren und -Gesundheitstagebuch Wichtige Informationen und praktische Hilfsmittel von der SGPH für Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie und für Fachpersonen. zum Artikel
22	Veranstaltungen 2024/2025 Ein Kalender mit den nächsten Veranstaltungen, Akademien und Kongressen, die Gelegenheit zur Weiterbildung und zum Networking bieten. zum Artikel
24	Impressum zum Artikel

Pulmonale Hypertonie im Bereich hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Mona Lichtblau^{1,2}, Frédéric Lador³,
Benoit Lechartier⁴, Jana Maria
Ellegast^{2,5}, Susanne Pohle⁶,
Helga Preiss^{1,2}, Leon Genecand³,
Carmen Wick^{1,2}, Silvia Ulrich^{1,2},
Lena Reimann^{1,2}

Institutional affiliation(s):

¹ Klinik für Pneumologie,
Universitätsspital Zürich, Zürich,
Schweiz

² Universität Zürich, Zürich, Schweiz

³ Programme Hypertension
Pulmonaire, Hôpitaux Universitaires
de Genève, Genève, Schweiz

⁴ Service de pneumologie, Centre
hospitalier universitaire vaudois,
Lausanne, Schweiz

⁵ Klinik für medizinische Onkologie
und Hämatologie, Universitäts-
spital Zürich, Zürich, Schweiz

⁶ Lungenzentrum, Kantonsspital
St. Gallen, St. Gallen, Schweiz

Korrespondenz:

PD Dr. med. Mona Lichtblau
Klinik für Pneumologie
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100
8091 Zürich
Schweiz
mona.lichtblau@usz.ch

Hämatologische und onkologische Erkrankungen betreffen eine Vielzahl von Patient*innen. Eine pulmonale Hypertonie (PH) kann als potenzielle Komplikation im Zusammenhang mit zugrundeliegenden hämatologischen und onkologischen Erkrankungen auftreten und sich in unterschiedlichen Formen sowie in einer Vielzahl von Symptomen manifestieren. Die Komplexität einer PH in diesem Kontext ergibt sich aus ihrer multifaktoriellen Ätiologie, die sowohl direkte Auswirkungen der malignen Erkrankung als auch therapieassoziierte Nebenwirkungen umfasst, begleitet von einem variablen Krankheitsverlauf.

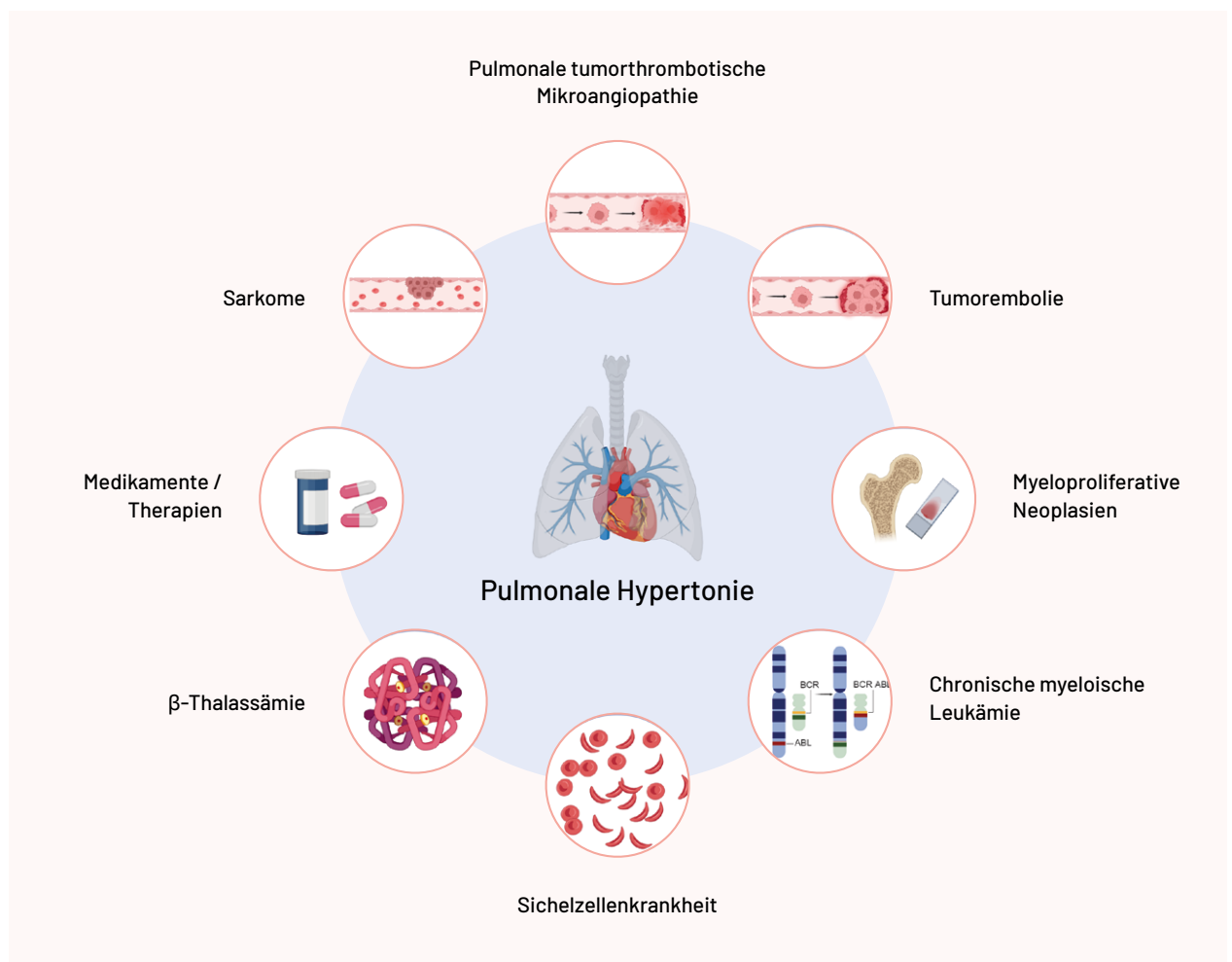
Die Heterogenität, mit der sich eine PH bei Patientinnen und Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen präsentieren kann, sowie die variable Dynamik der Krankheitsprogression, erschweren sowohl die Diagnosefindung als auch das Krankheitsmanagement. Die präzise Identifikation des zugrundeliegenden PH-Subtyps ist essenziell, um eine optimale Therapie zu gewährleisten und die Gesamtüberlebensrate zu verbessern. Ein multidisziplinärer Ansatz, der Pneumolog*innen, Hämatolog*innen und Onkolog*innen einbezieht, ist unerlässlich, um die Herausforderung eines komplexen Krankheitsmanagements effektiv zu gewährleisten. Diese Übersichtsarbeit fasst aktuelle Forschungsergebnisse zusammen und soll das Verständnis der komplexen Wechselwirkungen zwischen PH und hämato-onkologischen Erkrankungen vertiefen.

1. Einleitung

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist eine chronisch progrediente Erkrankung, definiert durch einen mittleren pulmonal-arteriellen Druck (mPAP) von >20 mmHg, gemessen mittels Rechtsherzkatheter (RHK) [1]. Betroffene leiden häufig unter Symptomen wie Müdigkeit, Dyspnoe, Thoraxschmerzen oder belastungsabhängigen Synkopen, die die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. Unbehandelt führt die PH typischerweise zu Rechtsherzinsuffizienz und Tod [2]. Die PH wird entsprechend ihrer zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen in fünf Hauptgruppen unterteilt: Gruppe 1: Pulmonal-arterielle Hypertonie (PAH), Gruppe 2: PH infolge Linksherzkrankheiten, Gruppe 3: PH infolge Lungenerkrankungen, Gruppe 4: PH infolge pulmonal-arterieller Obstruktionen und Gruppe 5: PH mit unklarer oder multifaktorieller Genese [3]. Es gibt Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen PH und hämatologischen bzw. onkologischen Erkrankungen, sowohl im aktiven Krankheitsstadium als auch in der Vergangenheit [4]. Eine PH kann dabei durch direkte Auswirkungen der Grunderkrankung, therapiebedingte Nebenwirkungen oder indirekte Einflüsse ausgelöst werden, sodass sie unterschiedlichen PH-Gruppen zugeordnet werden muss. Der genaue Zusammenhang zwischen hämatologischen und onkologischen Erkrankungen und der Entstehung einer PH ist noch unklar. Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, das aktuelle Wissen zu diesen Zusammenhängen darzustellen und einen umfassenden Überblick zu bieten.

2. PH assoziiert mit soliden Tumoren

Solide Tumore können durch verschiedene Mechanismen zu einer Obstruktion der Pulmonalarterien und damit zu PH führen. Diese Obstruktionen resultieren aus direkter Tumordinvasion, vaskulärer Kompression durch Tumorgewebe oder durch Tumorzell-Embolien, die durch Gewebsreaktionen verstärkt werden.



Ursachen für pulmonale Gefässerkrankungen im Bereich der Hämatologie und Onkologie.
(Created in BioRender. <https://BioRender.com/f72f797>)

In diesem Abschnitt werden die Ursachen einer PH im Zusammenhang mit soliden Tumoren, pulmonalen Tumor-Makroembolien und Mikroembolien (PH-Gruppe 4), sowie der pulmonalen tumorthrombotischen Mikroangiopathie (PTTM, PH-Gruppe 5) beleuchtet.

2.1. Primäre Sarkome der Pulmonalarterien

Sarkome sind eine heterogene Gruppe maligner Tumore mesenchymalen Ursprungs. Primäre Sarkome der Pulmonalarterien sind selten, aber besonders aggressiv [5]. Sie führen häufig zu Verengungen oder vollständigen Obstruktionen der Pulmonalarterien, was schwerwiegende hämodynamische Folgen wie PH zur Folge hat. Die Diagnosestellung einer PH im Zusammenhang mit einem Pulmonalarteriensarkom ist schwierig, da Symptome und Befunde denen der chronisch thromboembolischen PH (CTEPH) ähneln [6, 7]. Pulmonalarteriensarkome verursachen oft

unspezifische, subakute Symptome wie Dyspnoe, Husten, Hämoptysen, Müdigkeit oder Thoraxschmerzen. In fortgeschrittenen Stadien treten Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz auf [7]. Zur Differenzierung des Tumors im Vergleich zu thrombotischen Massen sind eine Gadolinium-verstärkte Magnetresonanztomographie oder 18F-2-Fluor-2-Desoxy-D-Glukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) besonders geeignet [8], während gängige Verfahren, wie die Ventilations-Perfusions-Szintigrafie (V/Q) oder Computertomographie der Pulmonalarterien (CTPA) oft unzureichend sind [7]. Eine frühzeitige Diagnosestellung und radikale chirurgische Resektion in Kombination mit adjuvanter Therapie sind entscheidend für eine verbesserte Überlebensrate [9, 10].

2.2. Pulmonale Tumorembolien

Pulmonale Tumor-Makroembolien und -Mikroembolien sind Formen der pulmonalen Gefäßbeteiligung

bei Krebserkrankungen, verursacht durch Metastasen in den Lungengefäßen. Tumor-Makroembolien blockieren die Pulmonalarterien durch Tumorzapfen und imitieren klinisch eine proximale Lungenembolie [11]. Sie gelangen über die Vena Cava, den arteriellen Blutkreislauf, direkte Ausbreitung oder retrograd durch das lymphatische System in die Lunge [12]. Tumor-Makroembolien wurden in Fallberichten bei Chorion- [14, 13], Mamma- [15], Zervix- [12, 13] und Lungenkarzinomen [16] beschrieben. Klinisch äussern sie sich durch rasch zunehmende Dyspnoe und subakutes Cor pulmonale [17]. Die Ähnlichkeit zu Thromboembolien erschwert die Diagnosestellung, selbst wenn die CT-Angiographie eine Verengung der Pulmonalarterien zeigt [8, 16]. FDG-PET-Bildgebung und Biomarker-Analysen können die Diagnostik unterstützen [13].

Die pulmonale Tumor-Mikroembolie, erstmals 1937 beschrieben [18], entsteht durch den Verschluss kleiner Pulmonalarterien durch Tumorzellenembolie [18]. Eine PH resultiert aus der unvollständigen Beseitigung dieser Embolien und der Aktivierung des lokalen Gerinnungssystems, was zu persistierender vaskulärer Obstruktion führt [19]. Eine Gefäßmodellierung bleibt jedoch aus [19]. Anders als bei Metastasen erfolgt keine interstitielle Invasion [20]. Aufgrund anfangs oft asymptomatischer Verläufe wird die Erkrankung häufig unterdiagnostiziert. Postmortale Studien zeigen Tumor-Mikroembolien bei bis zu 26% der Patient*innen mit soliden Tumoren [11]. Die Symptomatik ist unspezifisch und umfasst progressive Dyspnoe, Husten, Hypoxie und Thoraxschmerzen mit letztendlich rechtsventrikulärer Dysfunktion [21, 11]. Tumor-Mikroembolien treten oft bei Adenokarzinomen der Leber [22] und des Magens [23] sowie bei Chorionkarzinomen [24] auf. Eine Diagnosestellung ist schwierig, da die zugrundeliegende Krebserkrankung oft unbekannt ist. Bei neu diagnostizierter, rasch progredienter PH sollte eine Tumorembolie in Betracht gezo-

gen und nach undiagnostizierten Malignomen gesucht werden [20]. Eine zytologische Untersuchung von Aspiraten aus der RHK kann hilfreich sein. Eine aggressive Behandlung der zugrunde liegenden Krebserkrankung zeigt laut Fallberichten vielversprechendste Ergebnisse, doch klare Richtlinien fehlen [11].

2.3. Pulmonale tumorthrombotische Mikroangiopathie

Die PTTM wurde erstmals 1990 beschrieben [25] und zeichnet sich durch nicht-okklusive Tumorzellansammlungen aus, die nach einer Tumorembolie auftreten können. Dies führt zu fibrointimalem Remodeling der prä- und postkapillären Gefäße sowie des lymphatischen Systems der Lunge [19]. Tumorzellen sezernieren Wachstumsfaktoren, die die Proliferation von endothelialen und nicht-endothelialen Zellen induzieren. Dies, zusammen mit der Aktivierung der Gerinnungskaskade, begünstigt Thrombusbildung, Stenosen und vaskulärer Entzündung [11]. Die PH in PTTM entwickelt sich ähnlich wie bei Tumor-Mikroembolien, weist jedoch zusätzlich ein PAH-ähnliches Gefäßremodeling auf und tritt vermehrt dann auf, wenn die Zahl stenotischer Gefäße zunimmt [25, 19]. Patient*innen mit PTTM zeigen typischerweise einen raschen Krankheitsverlauf, beginnend mit Belastungsdyspnoe, Husten und Hypoxämie, gefolgt von Rechtsherzinsuffizienz und Tod [26]. Die Diagnose wird oft erst postmortal gestellt, was die diagnostischen Herausforderungen und die unzureichende Diagnosestellung dieser Erkrankung verdeutlicht [27]. Postmortale Studien zeigen eine Assoziation zwischen PTTM und Adenokarzinomen des Magens [19, 28], der Brust [29], der Lunge [30], der Leber [31], der Ovarien sowie Gallengangskarzinomen [34]. Ein Thoraxröntgenbild ist häufig unauffällig. Jedoch zeigt sich bei diesen Patient*innen eine signifikante Desaturation im 6-Minuten-Gehtest, eine reduzierte CO-Diffusionskapazität sowie erhöhte D-Dimer-Werte und

Hypoxämie in Blutuntersuchungen [11]. Ein V/Q-Scan kann periphere Perforationsdefekte zeigen, selbst wenn eine CT-Angiographie unauffällig ist [27, 11]. Zur Bestätigung der Diagnose, bei echokardiographischem Verdacht auf PH, ist eine RHK erforderlich, um hämodynamische Parameter zu evaluieren und eine zytologische Untersuchung des gewonnenen Aspirats durchzuführen [27]. Mangels grossangelegter Studien sind die Behandlungsoptionen begrenzt und basieren häufig auf Fallberichten. Eine rasche Diagnose und frühzeitiger Therapiebeginn der zugrunde liegenden Krebserkrankung, ergänzt durch PH-spezifische Therapien und antiproliferative Wirkstoffe, sind entscheidend für eine verbesserte Prognose [35, 36]. Besonders der Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib hat sich als vielversprechend erwiesen und könnte eine Rekanalisation betroffener Gefässe ermöglichen [37, 38]. Dennoch bleibt die Überlebensrate bei Patient*innen mit PTTM schlecht [39].

3. PH assoziiert mit hämato-onkologischen Erkrankungen

Bei Patient*innen mit chronischen myeloproliferativen Neoplasien (MPN) wurden verschiedene Ursachen für die Entstehung einer präkapillären PH identifiziert. Dazu zählen JAK2-Mutation positive Erkrankungen wie die Polycythemia vera (PV), essentielle Thrombozythämie (ET) und Myelofibrose (MF) sowie die Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie (CML) [40, 1]. Die wissenschaftliche Literatur beschreibt eine Assoziation zwischen MF und PH-Gruppe 5, während eine PV und ET häufiger mit chronischer thromboembolischer PH (CTEPH, PH-Gruppe 4) in Verbindung stehen [1, 41]. Die Prävalenz von PH bei MPN variiert stark, mit Prävalenzraten von 3.8% bis 58% in der Meta-Analyse von Ferrari et al. [40]. PH bei MPN ist mit einer erhöhten Mortalität durch hämatologische Progression, kardiovaskuläre Erkrankungen und allgemeine Sterblichkeit assoziiert [42]. Leitlinien für Screeningverfahren und Therapie fehlen.

iert [42]. Leitlinien für Screeningverfahren und Therapie fehlen.

3.1. Polycythemia vera und essentielle Thrombozythämie

Die PV und die ET werden primär durch Mutationen im JAK2-Gen verursacht. Bei der ET können zusätzlich Mutationen in den CARL- oder MPL-Genen auftreten. Die PV führt zu einer Überproduktion von Erythrozyten, was Hämatokrit und Blutviskosität erhöht. Bei der ET kommt es zu einer übermässigen Thrombozytenproduktion, was eine Thrombozytose verursacht [43]. Beide Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse verbunden, da sie eine Hyperkoagulabilität hervorrufen, was das Risiko einer CTEPH erhöht [43]. Zu den Symptomen der PV und der ET zählen sowohl Thrombosen als auch Blutungen. Die häufig auftretende Splenomegalie kann zudem eine portale Hypertonie begünstigen und letztlich in eine portopulmonale Hypertonie übergehen. Die Diagnose einer PH bei PV und ET erfordert eine gründliche klinische Untersuchung, Echokardiographie zur Beurteilung des pulmonal-arteriellen Drucks und der Rechtsherzfunktion sowie eine RHK zur endgültigen Diagnosestellung. Studien deuten darauf hin, dass eine PH bei einer PV im Vergleich zu anderen MPN seltener auftritt, jedoch mit einer schlechteren Prognose verbunden ist [40]. Das Management konzentriert sich primär auf die Vermeidung thromboembolischer Komplikationen. Die Therapie basiert auf einer Risikostratifizierung, bei der das Alter, frühere thromboembolische Ereignisse und – im Falle der ET – kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie das Vorhandensein einer JAK2-V16F-Mutation berücksichtigt werden. Patient*innen ohne Kontraindikation erhalten nach Behandlungsrichtlinien Aspirin. Je nach individuellem Risiko erfolgt bei PV eine Anpassung des Hämokrits durch Phlebotomie (geringes Risiko) oder zytoreduktive Therapie (hohes Risiko). Patient*innen mit ET

werden bei geringem Risiko überwacht und erhalten bei hohem Risiko zytoreduktive Medikamente [43]. Bei Auftreten einer CTEPH wird die Behandlung gemäss den ESC/ERS-Leitlinien [1] durchgeführt, was den Einsatz von Antikoagulanzen, eine mögliche pulmonale Endarterektomie und PH-spezifischen Medikamenten umfasst [43, 44].

3.2. Myelofibrose

Die Myelofibrose ist eine myeloproliferative hämatopoetische Erkrankung, die durch fortschreitende Fibrose des Knochenmarks gekennzeichnet ist und zu extramedullärer Hämatopoese sowie Splenomegalie führt [45]. Klinisch präsentieren sich Patient*innen mit schwerer Anämie, Fieber, Müdigkeit, Nachtschweiss, Kachexie, Knochenschmerzen, Thrombosen oder Blutungen [45]. Für die Diagnosestellung sind drei Hauptkriterien und mindestens ein Nebenkriterium erforderlich. Die Hauptkriterien umfassen das pathognomonische histologische Knochenmarksbild mit atypischer megakaryozytärer Proliferation und Fibrose Grad 2 bis 3, den Ausschluss anderer myeloischer Neoplasien sowie Nachweis einer JAK2-, CALR- oder MPL-Mutation bzw. eines alternativen klonalen Markers oder der Ausschluss einer reaktiven Fibrose. Zu den Nebenkriterien zählen Anämie, Leukozytose, Splenomegalie, ein erhöhter LDH-Wert oder ein leukoerythroblastisches Blutbild. Eine MF kann auch sekundär nach PV oder ET auftreten [46, 45].

Typische Todesursachen sind die Progression zur Leukämie, kardiovaskuläre Ereignisse sowie Infektionen oder Blutungen aufgrund von Zytopenien [45]. Die extramedulläre Hämatopoese kann insbesondere im fortgeschrittenen Krankheitsstadium eine PH verursachen, was als schwerwiegende Komplikation gilt und die Prognose deutlich verschlechtert [47, 40, 45]. Die Diagnosestellung einer PH bei MF ist herausfordernd, da sich deren Symptome überschneiden und klare Screening-Programme fehlen

[40]. Die Echokardiographie ist eine geeignete, nicht-invasive Methode zur Einschätzung des pulmonal-arteriellen Drucks jedoch ist zur endgültigen Diagnosestellung eine RHK unerlässlich [40]. Derzeit ist unklar, welche Patient*innen routinemässig mittels Echokardiographie auf PH untersucht werden sollten, um eine frühzeitige Diagnose zu ermöglichen, ohne unnötige Kosten oder Überdiagnosen zu verursachen [48, 49]. Ein erhöhter NT-proBNP-Wert wurde als potenzieller Indikator für das Vorhandensein einer PH bei MF beschrieben und könnte als Richtwert für die Durchführung einer Echokardiographie dienen [49]. Die Behandlung umfasst primär die Therapie der MF sowie gegebenenfalls PH-spezifische Medikamente [1]. JAK2-Inhibitoren werden zur symptomatischen Behandlung der MF eingesetzt, während die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation als potenziell kurative Massnahme gilt [45].

3.3. Chronische myeloische Leukämie

Die CML ist eine myeloproliferative Erkrankung, die durch die BCR-ABL-Translokation und die Bildung des Philadelphia-Chromosoms zu einer konstitutiv aktiven führt [50]. Die Anwendung von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) stellt die Haupttherapie dar mit Imatinib als bekanntestes Beispiel der ersten Generation. Derzeit sind auch TKI der zweiten (Dasatinib, Bosutinib, Nilotinib) und dritten Generation (Ponatinib) sowie Asciminib, eine neue Klasse von TKI, verfügbar [51]. Der Einsatz von TKI hat die Behandlungsergebnisse bei CML-Patient*innen erheblich verbessert und ermöglicht vielen eine nahezu normale Lebenserwartung [52]. Jedoch zeigen Studien, dass bei 10.7% der mit TKI behandelten Patient*innen eine PH als Nebenwirkung auftritt, wobei die höchste Inzidenz (21.6%) bei der Anwendung von Dasatinib beobachtet wurde [53, 54]. Aktuelle Leitlinien [55] empfehlen, Patient*innen vor Beginn einer Dasatinib-Behandlung auf kardiopulmo-

nale Grunderkrankungen zu prüfen und während der Therapie regelmäßig auf Symptome zu achten. Zudem könnte eine PH bereits vor Beginn einer TKI-Behandlung vorhanden sein denn eine prospektive Studie [56] ergab, dass bei drei von 28 untersuchten CML-Patient*innen bereits vor Behandlungsbeginn Anzeichen einer PH festgestellt werden konnten. Eine multivariate Analyse [54] zeigte, dass Arzneimittelwirkungen zum erhöhten PH-Risiko beitragen, aber nicht die alleinige Ursache sind. Bislang fehlen Studien, die die Ursachen oder Prävalenz einer PH bei CML-Patient*innen unabhängig von TKI-Behandlung untersuchen.

4. PH assoziiert mit hämatologischen Erkrankungen

Hämatologische Erkrankungen, insbesondere hereditäre Hämoglobinopathien, die genetische Defekte in der Globinkettensynthese aufweisen, können zur Entwicklung einer PH beitragen. Diese wird aufgrund unklarer und multifaktorieller Mechanismen der PH-Gruppe 5 zugeordnet. Zu den bekanntesten Hämoglobinopathien, die häufig chronisch hämolytische Anämien verursachen und PH begünstigen, zählen die Sichelzellerkrankung (SCD) und die Thalassämie. Obwohl die resultierende PH der PH-Gruppe 5 zugeordnet wird, können auch andere Mechanismen wie vaskulärer Umbau (PH-Gruppe 1), arterielle Verschlüsse durch embolisches Material (PH-Gruppe 4) oder Linksherzerkrankungen (PH-Gruppe 2) auftreten [1, 57].

4.1. Sichelzellerkrankung

Die SCD ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die durch eine GLU6Val-Mutation im Beta-Globin-Gen verursacht wird, was zur Produktion von Hämoglobin S (HbS) führt [58]. Unter desoxygenierten Bedingungen entstehen sichelförmige Erythrozyten, die Aggregation und Hämolyse verursachen und vasookklusive Krisen auslösen können [58]. Etwa 6-10% aller Patient*in-

nen mit SCD entwickeln im Laufe ihres Lebens eine PH als Komplikation [59, 39].

Eine PH bei SCD resultiert aus verschiedenen Mechanismen die mit vergleichbarer Häufigkeit prä- oder postkapillär auftreten können [59]. Eine präkapilläre PH entsteht dabei durch hämolysebedingte Stickstoffmonoxid-Reduktion, erhöhte proinflammatorische Marker, mikrovaskuläre Verschlüsse sowie der Entwicklung einer thromboembolischen Erkrankung, die eine CTEPH begünstigen kann. Zudem kann eine chronische Hypoxämie eine hypoxische pulmonale Vasokonstriktion auslösen. Die postkapilläre PH entsteht vor allem durch anämiebedingte Hyperzirkulation und damit linksventrikulär diastolischer Dysfunktion [59, 60].

Studien zeigen, dass die Sterblichkeit bei SCD-Patient*innen mit PH signifikant erhöht ist, was die Bedeutung einer raschen Diagnostik und Behandlung unterstreicht [61, 62]. Der Goldstandard für die Diagnosestellung ist die Rechtsherzkatheteruntersuchung. Eine erhöhte Spitzengeschwindigkeit der Trikuspidalregurgitation (TRV), gemessen mittels Echokardiographie, dient als wichtiger prognostischer Marker zur Identifizierung von Risikopatienten [63, 60]. Bei bestätigter PH ist die bevorzugte Behandlung eine auf die SCD zugeschnittene Therapie mit Hydroxyharnstoff und Blutzelltransfusionen. Aktuell existieren keine spezifischen Leitlinien für die PH-Behandlung bei SCD, daher sollte die Therapie der zugrundeliegenden Ursache angepasst und eine zusätzliche Überweisung an spezialisierte PH-Zentren in Betracht gezogen werden. [1].

4.2. β -Thalassämie

Die Thalassämie ist eine genetische Störung der Hämoglobinsynthese, verursacht durch Defekte in den α - oder β -Globinketten [64, 65]. Sie ist vor allem in Afrika, dem Mittelmeerraum und dem Nahen Osten verbreitet [64, 65].

Thalassämien werden in α - und β -Thalassämien unterteilt, wobei letztere aufgrund häufigerer Komplikationen, insbesondere einer PH, im Vordergrund steht.

Je nach klinischem Erscheinungsbild und Schweregrad lassen sich Thalassämien in transfusionsabhängige (TDT), nicht-transfusionsabhängige (NTDT) und Thalassemia minor unterteilen [66, 64]. Patient*innen mit TDT entwickeln bereits in der Kindheit eine schwere Anämie, die lebenslange Bluttransfusionen und Chelattherapien erfordert. Die NTDT tritt später auf, zeigt ein heterogeneres klinisches Bild, wobei Bluttransfusionen nur gelegentlich notwendig sind [64]. Patient*innen mit Thalassemia minor sind in der Regel asymptomatisch. Eine der schwerwiegendsten Komplikationen bei β -Thalassämie, insbesondere bei NTDT, ist die Entwicklung einer PH [67]. Diese entsteht durch ineffektive Erythropoese und periphere Hämolyse, was zu einer chronischen Anämie, Eisenüberladung und Hyperkoagulabilität führt [65]. Thalassämie-bedingte Komplikationen, stellen insbesondere bei älteren Patient*innen ein signifikantes Gesundheitsproblem dar [66]. Bei β -Thalassämie-Patient*innen wurde eine PH-Prävalenz von etwa 2.1% mittels RHK festgestellt, was über der Rate in der Allgemeinbevölkerung liegt [68]. Bislang existieren keine spezifischen Leitlinien zur Diagnose und Behandlung von PH bei Thalassämie-Patient*innen [1]. Ein regelmässiges Echokardiographie-Screening mittels Messung der TRV, erweist sich insbesondere bei älteren Patient*innen, sowie solchen mit erfolgter Splenektomie oder Thrombosen als sinnvoll, um eine frühzeitige Diagnose zu ermöglichen [69]. Patient*innen mit einer TRV ≥ 3.0 m/s haben nach Wood et al. [69] ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PH und benötigen eine RHK zur definitiven Diagnosestellung. Ein umfassendes Management, einschliesslich regelmässigen Screenings und frühzeitiger Therapie

sowie eine interdisziplinäre Betreuung sind entscheidend [69, 1].

5. PH assoziiert mit Therapien hämatologisch-onkologischer Erkrankungen
Die Vorteile einer Krebsbehandlung müssen stets gegen potenzielle Nebenwirkungen abgewogen werden, die langfristig zu erhöhter Morbidität und Mortalität führen können. Eine signifikante Komplikation, die während oder nach Krebstherapien auftreten kann, ist die PH, deren zugrunde liegende Mechanismen je nach Behandlung variieren [4]. Einige Wirkstoffe können eine medikamenteninduzierte PAH (PH-Gruppe 1) verursachen, während andere zu einer Linksherzerkrankung (PH-Gruppe 2) oder parenchymalen Lungenerkrankung (PH-Gruppe 3) führen [4]. Auch Strahlentherapie und implantierbare zentralvenösen Kathetersysteme können zur Entwicklung einer PH beitragen [70, 4, 1]. Bei PH-Symptomen während der Krebstherapie sollte eine detaillierte Abklärung, beginnend mit einer Echokardiographie und gegebenenfalls einer RHK erfolgen [4].

5.1. Medikamenteninduzierte PH bei Krebserkrankungen

Alkylanzien

Alkylanzien wie Mitomycin C oder Cyclophosphamid sind wesentliche Bestandteile der Behandlung zahlreicher maligner Erkrankungen. In Studien des französischen PH-Registers [71, 72], wurde Cyclophosphamid als häufigster Risikofaktor für die Entwicklung einer pulmonalen veno-okklusiven Erkrankung (PVOD) bei Chemotherapiepatient*innen identifiziert. Auch Mitomycin C wurde mit dem Auftreten von PVOD in Verbindung gebracht. Diese Ergebnisse stimmen mit Beobachtungen in verschiedenen Tiermodellen überein [71, 72].

Bleomycin

Bleomycin, häufig in der Therapie von Krebserkrankungen verwendet, ist für seine Lungentoxizität bekannt,

die sich in Form von interstitiellen Lungenerkrankungen äussert und als gut dokumentiert gilt [73]. Insbesondere bei langfristiger Anwendung oder hohen kumulativen Dosen kann eine PH-Gruppe 3 auftreten [4]. Eine engmaschige Überwachung auf respiratorische Symptome und pulmonale Komplikationen ist erforderlich.

Anthrazykline

Anthrazykline (Doxorubicin, Daunorubicin, Idarubicin, Epirubicin) sind Topoisomerase-Hemmer, die gegen eine Vielzahl von Tumoren und hämatologischen Malignomen eingesetzt werden [74]. Ihre kardiotoxischen Eigenschaften können zu Linksherzerkrankungen führen, die wiederum eine postkapilläre PH der Gruppe 2 verursachen [4]. Regelmässige kardiovaskuläre Überwachung während und nach der Therapie ist daher unerlässlich.

Tyrosinkinase-Inhibitoren

TKI haben die Behandlung der CML revolutioniert [51]. Dasatinib, ein TKI der zweiten Generation, wurde als Hauptverursacher einer medikamenteninduzierten PAH identifiziert [75], während Bosutinib und Ponatinib lediglich als mögliche Induktoren kategorisiert sind [76, 1]. Nach Absetzen von Dasatinib kann sich die PAH signifikant verbessern, jedoch zeigt eine Langzeitstudie von Weatherald et al. [78], dass diese doch bei 37% der Betroffenen auch nach Sistierung bestehen bleibt [78]. In solchen Fällen wird empfohlen, auf einen alternativen Wirkstoff umzusteigen und eine gezielte PH-Therapie zu initiieren [78, 4].

Proteasom-Inhibitoren

Carfilzomib und Bortezomib, werden zur Behandlung von Plasmazellkrankheiten und Lymphomen eingesetzt [79]. Insbesondere Carfilzomib ist mit respiratorischen Nebenwirkungen, wie Lungenversagen und interstitiellen Lungenerkrankungen assoziiert und kann zu einer medikamenteninduzierten PAH führen [80]. Carfilzomib ist besonders problema-

tisch, während Bortezomib seltener mit solchen Komplikationen in Verbindung gebracht wird.

5.2. Weitere Therapien, die eine PH induzieren

Vollständig implantierte zentralvenöse Kathetersysteme

Vollständig implantierte zentralvenöse Kathetersysteme, die in der Krebstherapie weit verbreitet sind, können Jahre nach ihrer Entfernung zu einer CTEPH führen [70]. Diese wird durch Mechanismen wie Katheter-assoziierte Thrombosen und Entzündungen verursacht [70]. Betroffene zeigen bereits bei Diagnosestellung eine sehr schlechte Hämodynamik und nach pulmonaler Endarterektomie eine reduzierte Überlebensrate [70]. Eine frühzeitige Entfernung des Katheters zur Reduktion dieser Spätkomplikation sollte daher in Erwägung gezogen werden [70].

Strahlentherapien

Bestrahlungen, insbesondere im Thoraxbereich können eine PH verursachen. Strahleninduzierte Herzkrankheiten führen zu linksventrikulärer Dysfunktion und somit zu einer PH der Gruppe 2, während strahleninduzierte parenchymale Lungenschäden eine PH der Gruppe 3 auslösen können [4]. Das langfristige Risiko für die Entwicklung einer PH nach Strahlentherapie unterstreicht die Bedeutung einer regelmässigen kardiovaskulären Nachsorge bei Krebspatient*innen.

6. Schlussfolgerung

Zusammenfassend ist die Entwicklung einer PH bei Patient*innen mit hämatologischen oder onkologischen Grunderkrankungen auf verschiedene pathologische Mechanismen zurückzuführen (Abb. 1). Eine präzise Diagnosestellung und die Einteilung in die entsprechende PH-Gruppe sind entscheidend. Ein multidisziplinärer Ansatz im Krankheitsmanagement ist unerlässlich, um eine optimale Behandlung sicherzustellen und die Überlebenschancen zu verbessern.

1. Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, Badagliacca R, Berger RMF, Bida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023 Jan;61(1).

2. Cassidy SJ, Ramani GV. Right Heart Failure in Pulmonary Hypertension. *Cardiol Clin*. 2020 May;38(2):243-65.

3. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan;53(1).

4. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal*. 2022;43(4):4229-361.

5. Chong S, Kim TS, Kim BT, Cho EY, Kim J. Pulmonary artery sarcoma mimicking pulmonary thromboembolism: integrated FDG PET/CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Jun;188(6):1691-3.

6. Nakamura Y, Shimizu T, Fukumoto Y, Sugimura K, Ito S, Fujishima F, et al. A Case of Angiosarcoma Arising in Trunk of the Right Pulmonary Artery Clinically Simulating Pulmonary Thromboembolism. *World J Oncol*. 2012 Jun;3(3):119-23.

7. Narechania S, Renapurkar R, Heresi GA. Mimickers of chronic thromboembolic pulmonary hypertension on imaging tests: a review. *Pulm Circ*. 2020 Jan-Mar;10(11):2045894019882620.

8. Xi XY, Gao W, Gong JN, Guo XJ, Wu JY, Yang YH, Yang MF. Value of 18F-FDG PET/CT in differentiating malignancy of pulmonary artery from pulmonary thromboembolism: a cohort study and literature review. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019 Jul;35(7):1395-403.

9. Wong HH, Gounaris I, McCormack A, Berman M, Davidson D, Horan G, et al. Presentation and management of pulmonary artery sarcoma. *Clin Sarcoma Res*. 2015;5(1):3.

10. Bandyopadhyay D, Panchabhai TS, Bajaj NS, Patil PD, Bunte MC. Primary pulmonary artery sarcoma: a close associate of pulmonary embolism-20-year observational analysis. *J Thorac Dis*. 2016 Sep;8(9):2592-601.

11. Price LC, Seckl MJ, Dorfmueller P, Wort SJ. Tumoral pulmonary hypertension. *European Respiratory Review*. 2019;28(151):180065.

12. Byun SW, Park ST, Ki EY, Song H, Hong SH, Park JS. Intracardiac metastasis from known cervical cancer a case report and literature review. *World journal of surgical oncology*. 2013.

13. Han GH, Kwon DY, Ulak R, Ki KD, Lee JM, Lee SK. Right ventricular metastatic tumor from a primary carcinoma of uterine cervix: A cause of pulmonary embolism. *Obstet Gynecol Sci*. 2017 Jan;60(1):129-32.

14. Bozaci EA, Taskin S, Gurkan O, Atasoy C, Ersoy ZG, Ereku S, et al. Intracavitary cardiac metastasis and pulmonary tumor emboli of choriocarcinoma: the first case diagnosed and treated without surgical intervention. *Gynecol Oncol*. 2005 Dec;99(3):753-6.

15. Geschwind JFH, Dagli MS, Vogel-Clausen J, Seifert E, Huncharek MS. Metastatic breast carcinoma presenting as a large pulmonary embolus: case report and review of the literature. 2003.

16. Chong T, Park J, Aslam HM, Ansari S, Wallach SL. Pulmonary Tumor Embolism: A Rare Cause of Acute Pulmonary Hypertension. *Cureus*. 2020 Dec 3;12(12):e11877.

17. Sahiti S, Rotman S, Benmachiche M. Embolies pulmonaires tumorales. *Rev Med Suisse*. 2021 Nov 24;17(760):2034-37.

18. Roberts KE, Hamele-Bena D, Saqi A, Stein CA, Cole RP. Pulmonary tumor embolism: a review of the literature. *Am J Med*. 2003 Aug 15;115(3):228-32.

19. Kumar N, Price LC, Montero MA, Dimopoulos K, Wells AU, Wort SJ. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: unclassifiable pulmonary hypertension? *European Respiratory Journal*. 2015;46(4):1214-17.

20. Rajdev K, Madan U, McMillan S, Wilson K, Fisher K, Hein A, et al. Pulmonary Tumor Embolism and Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy Causing Rapidly Progressive Respiratory Failure: A Case Series. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2022 Jan-Dec;10:23247096221086453.

21. Kuhnert C, Zeca E, Fischer J, Canuet M, Noel E, Rondeau-Lutz M, Weber JC. [Pulmonary hypertension due to tumor embolism]. *Rev Med Interne*. 2010 Oct;31(10):e6-8.

22. Wilson K, Guardino J, Shapira OM. Pulmonary Tumor Embolism as a Presenting Feature of Cavoatrial Hepatocellular Carcinoma. *Chest*. 2001;119(2):657-58.

23. Winterbauer RH, Elfenbein IB, Ball WC, Jr. Incidence and clinical significance of tumor embolization to the lungs. *Am J Med*. 1968 Aug;45(2):271-90.

24. Seckl MJ, Rustin GJ, Newlands ES, Gwyther SJ, Bomanji J. Pulmonary embolism, pulmonary hypertension, and choriocarcinoma. *Lancet*. 1991 Nov 23;338(8778):1313-5.

25. Von Herbay A, Illes A, Waldherr R, Otto HF. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer*. 1990;68(3):587-92.

26. Uruga H, Fujii T, Kurosaki A, Hanada S, Takaya H, Miyamoto A, et al. Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy: A Clinical Analysis of 30 Autopsy Cases. *Internal Medicine*. 2013;52(12):1317-23.

27. Patrignani A, Purcaro A, Calcagnoli F, Mandolesi A, Bearzi I, Ciampini N. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: the challenge of the antemortem diagnosis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014 Nov;15(11):828-33.

28. Kawakami N, Moriya T, Kato R, Nakamura K, Saito H, Wakai Y, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in occult early gastric cancer that was undetectable on upper endoscopy: a case report and review of similar cases. *BMC Gastroenterol*. 2021 Nov 10;21(1):423.

29. Uga S, Ikeda S, Matsukage S-I, Hamada M. An autopsy case of acute cor pulmonale and paradoxical systemic embolism due to tumour cell microemboli in a patient with breast cancer. *BMJ Case Reports*. 2012;2012(s26p 1):bcr2012006682.

30. Hutchinson JC, Fulcher JW, Hanna J, Ward ME. Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy: Case Report and Review of Literature. *Am J Forensic Med Pathol*. 2018 Mar;39(1):56-60.

31. Morita S, Kamimura K, Abe H, Watanabe-Mori Y, Oda C, Kobayashi T, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy of hepatocellular carcinoma: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2019 Dec 28;25(48):6949-58.

32. Gru AA, Pai RK, Roma AA. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in patients with low-grade ovarian serous neoplasm: a clinicopathologic review of 2 cases of a previously unknown association. *Int J Gynecol Pathol*. 2012 Sep;31(5):438-42.

33. Neverauskaite-Piliponiene G, Cesas K, Prany D, Miliauskas S, Padervinskiene L, Laukaitiene J, et al. Fatal pulmonary tumour thrombotic microangiopathy in patient with ovarian adenocarcinoma: review and a case report. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022 Jan 5;22(1):1.

34. Malani AK, Gupta C, Kutty AV, Betlej T. Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy from Metastatic Gallbladder Carcinoma: An Unusual Cause of Severe Pulmonary Hypertension. *Digestive Diseases and Sciences*. 2007;52(2):555-57.

35. Fukada I, Araki K, Minatsuki S, Fujino T, Hatano M, Numakura S, et al. Imatinib alleviated pulmonary hypertension caused by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in a patient with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2015 Apr;15(2):e167-70.

36. Minatsuki S, Miura I, Yao A, Abe H, Muraoka H, Tanaka M, et al. Platelet-Derived Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor, Imatinib, Is Effective for Treating Pulmonary Hypertension Induced by Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy. *International Heart Journal*. 2015;56(2):245-48.

37. Ogawa A, Yamadori I, Matsubara O, Matsubara H. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with circulatory failure treated with imatinib. *Intern Med*. 2013;52(17):1927-30.

38. Fukada I, Araki K, Kobayashi K, Shibayama T, Hatano M, Takahashi S, et al. Imatinib could be a new strategy for pulmonary hypertension caused by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in metastatic breast cancer. *Springerplus*. 2016;5(1):1582.

39. Lichtblau M, Mayer L, Gopalan D, Dorfmueller P, Ulrich S. Clinical-radiological-pathological correlation in pulmonary hypertension with unclear and/or multifactorial mechanisms. *Eur Respir Rev*. 2023 Dec 31;32(170).

40. Ferrari A, Scandura J, Masciulli A, Krichevsky S, Gavazzi A, Barbui T. Prevalence and risk factors for Pulmonary Hypertension associated with chronic Myeloproliferative Neoplasms. *European Journal of Haematology*. 2021;106(2):250-59.

41. Montani D, Thore P, Mignard X, Jais X, Boucly A, Jevnikar M, et al. Clinical Phenotype and Outcomes of Pulmonary Hypertension Associated with Myeloproliferative Neoplasms: A Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Sep 1;208(5):600-12.

42. Leiva O, Ren S, Neuberger D, Bhatt A, Jenkins A, Rosovsky R, et al. Pulmonary hypertension is associated with poor cardiovascular and hematologic outcomes in patients with myeloproliferative neoplasms and cardiovascular disease. *Int J Hematol*. 2023 Jan;117(1):90-99.

43. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020 Dec;95(12):1599-613.

44. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details, and therapeutic views. *Leukemia*. 2021 Dec;35(12):3339-51.

45. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023 May;98(5):801-21.

46. Leiva O, Garcia BD, Hobbs G. Pulmonary Hypertension in Myeloproliferative Neoplasms: New Insights and Unexplored Horizons. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Sep 1;208(5):518-21.

47. Cortelezzi A, Gritti G, Del Papa N, Pasquini MC, Calori R, Gianelli U, et al. Pulmonary arterial hypertension in primary myelofibrosis is common and associated with an altered angiogenic status. *Leukemia*. 2008 Mar;22(3):646-9.

48. Brabrand M, Hansen KN, Laursen CB, Larsen TS, Vestergaard H, Abildgaard N. Frequency and etiology of pulmonary hypertension in patients with myeloproliferative neoplasms. *European Journal of Haematology*. 2019;102(3):227-34.

49. Lopez-Mattei J, Verstovsek S, Fellman B, Iliescu C, Bhatti K, Hassan SA, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in myelofibrosis. *Ann Hematol*. 2020 Apr;99(4):781-89.

50. Weatherald J, Bondeelle L, Chaumais M-C, Guignabert C, Savale L, Jais X, et al. Pulmonary complications of Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors. *European Respiratory Journal*. 2020;56(4):2000279.

51. Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, Baccarani M. Tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: which, when, for whom? *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Mar;14(3):141-54.

52. Cortes J, Pavlovsky C, Saussele S. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2021 Nov 20;398(10314):1914-26.

53. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boque C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 10;34(20):2333-40.

54. Song IC, Yeon SH, Lee MW, Ryu H, Lee HJ, Yun HJ, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic myeloid leukemia. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Aug 20;100(33):e26975.

55. Shah NP, Bhatia R, Altman JK, Amaya M, Begna KH, Berman E, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*.

2024 Feb;22(1):43-69.

56. Venton G, Turcanu M, Colle J, Thuny F, Chebrek S, Farnault L, et al. Pulmonary hypertension in patients with myeloproliferative neoplasms: A large cohort of 183 patients. *Eur J Intern Med*. 2019 Oct;68:71-75.

57. Karyofyllis P, Demerouti E, Tsetika EG, Apostolopoulou S, Tsiapras P, Iakovou I, Tsiapras D. Haemolytic Anaemia-Related Pulmonary Hypertension. *Life (Basel)*. 2024 Jul 14;14(7).

58. Al Kahf S, Roche A, Baron A, Chantalat-Auger C, Savale L. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Presse Med*. 2023 Dec;52(4):104209.

59. Gordeuk VR, Castro OL, Machado RF. Pathophysiology and treatment of pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Blood*. 2016 Feb 18;127(7):820-8.

60. Sheikh AB, Nasrullah A, Lopez ED, Tanveer UD Din M, Sagheer S, Shah I, et al. Sickle Cell Disease-Induced Pulmonary Hypertension: A Review of Pathophysiology, Management, and Current Literature. *Pulse (Basel)*. 2021 Dec;9(3-4):57-63.

61. Fonseca GH, Souza R, Salemi VM, Jardim CV, Gualandro SF. Pulmonary hypertension diagnosed by right heart catheterisation in sickle cell disease. *Eur Respir J*. 2012 Jan;39(1):112-8.

62. Mehari A, Gladwin MT, Tian X, Machado RF, Kato GJ. Mortality in adults with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *JAMA*. 2012 Mar 28;307(12):1254-6.

63. Wood KC, Gladwin MT, Straub AC. Sickle cell disease: at the crossroads of pulmonary hypertension and diastolic heart failure. *Heart*. 2020 Apr;106(8):562-68.

64. Viprakasit V, Ekwattanakit S. Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018 Apr;32(2):193-211.

65. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. beta-Thalassemias. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):727-43.

66. Teawtrakul N, Jetsrisuparb A, Pongudom S, Sirirerachai C, Chansung K, Wanitponggun C, Fucharoen S. Epidemiologic study of major complications in adolescent and adult patients with thalassemia in Northeastern Thailand: the E-SAAN study phase I. *Hematology*. 2018 Jan;23(1):55-60.

67. Pinto VM, Musallam KM, Derchi G, Graziadei G, Guiditta M, Origa R, et al. Mortality in B-thalassemia patients with confirmed pulmonary arterial hypertension or right heart catheterization. *Blood*. 2022.

68. Derchi G, Galanello R, Bina P, Cappellini MD, Piga A, Lai ME, et al. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in a large group of beta-thalassemia patients using right heart catheterization: a Webthl study. *Circulation*. 2014 Jan 21;129(3):338-45.

69. Wood JC. Pulmonary hypertension in thalassemia: a call to action. *Blood*. 2022 Mar 31;139(13):1937-38.

70. Jevnikar M, Montani D, Savale L, Seferian A, Jutant EM, Boucly A, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and totally implantable central venous access systems. *Eur Respir J*. 2021 Jan;57(1).

71. Perros F, Gunther S, Rancoux B, Godinas L, Antigny F, Chaumais MC, et al. Mitomycin-Induced Pulmonary Veno-Occlusive Disease: Evidence From Human Disease and Animal Models. *Circulation*. 2015 Sep 1;132(9):834-47.

72. Rancoux B, Gunther S, Quarck R, Chaumais MC, Dorfmueller P, Antigny F, et al. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am J Pathol*. 2015 Feb;185(2):356-71.

73. Hay J, Shahzeidi S, Laurent G. Mechanisms of bleomycin-induced lung damage. *Archives of toxicology*. 1991.

74. Avila MS, Siqueira SRR, Ferreira SMA, Bocchi EA. Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2019.

75. Montani D, Bergot E, Gunther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation*. 2012 May 1;125(17):2128-37.

76. Fox LC, Cummins KD, Costello B, Yeung D, Cleary R, Forsyth C, et al. The incidence and natural history of dasatinib complications in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2017 May 23;1(3):802-11.

77. Shah NP, Wallis N, Farber HW, Mauro MJ, Wolf RA, Mattei D, et al. Clinical features of pulmonary arterial hypertension in patients receiving dasatinib. *Am J Hematol*. 2015 Nov;90(11):1060-4.

78. Weatherald J, Chaumais M-C, Savale L, Jais X, Seferian A, Canuet M, et al. Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: a population-based study. *European Respiratory Journal*. 2017;50(1):1700217.

79. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(dagger). *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):309-22.

80. Grynblat J, Khouri C, Hlavaty A, Jais X, Savale L, Chaumais MC, et al. Characteristics and outcomes of patients developing pulmonary hypertension associated with proteasome inhibitors. *Eur Respir J*. 2024 Jun;63(6).



Highlights: 7th World Symposium on Pulmonary Hypertension

Die wichtigsten Erkenntnisse und Entwicklungen, präsentiert auf dem 7th World Symposium on Pulmonary Hypertension (WSPH) 2024.

Bericht von Aline Locher

Das 'World Symposium on Pulmonary Hypertension (WSPH) 2024' fand vom 20. Juni bis 1. Juli 2024 in Barcelona, Spanien, statt und gilt als eine der bedeutendsten internationalen Veranstaltungen im Bereich der pulmonalen Hypertonie. In diesem Jahr wurde das Symposium bereits zum siebten Mal ausgerichtet und bot eine Plattform für weltweit führende Expertinnen und Experten, um die neuesten Forschungsergebnisse, klinischen Entwicklungen und therapeutischen Fortschritte vorzustellen. Es lieferte damit einmal mehr wertvolle Einblicke in den aktuellen Stand der Wissenschaft und der klinischen Praxis.

Die präsentierten Erkenntnisse bieten Fachpersonen wichtige Impulse für die tägliche Arbeit und die Weiterentwicklung der Behandlung von pulmonaler Hypertonie. Die Umsetzung dieser neuen Ansätze in die Praxis wird schrittweise erfolgen, mit dem Ziel, Betroffene zielgerichtet, evidenzbasiert und patientenzentriert zu betreuen.

In einer der nächsten Ausgaben werden wir über die relevanten klinischen Änderungen in der Diagnose und Behandlung von pulmonaler Hypertonie berichten.

Für weitere Informationen stehen weiterführende Lektüre sowie alle Details zu den Postern zur Verfügung.

Weitere Informationen:

Weiterführende Lektüre

Alle Informationen zu den Postern finden Sie im Programm



WINREVAIR®
(sotatercept) zur Injektion
45 mg, 60 mg

JETZT ZUGELASSEN³

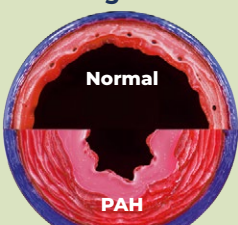
Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) ist eine fortschreitende, lebensbedrohliche Krankheit^{1,2}

JA ZU MEHR

**PAH innovativ behandeln:
Der erste Aktivin-Signalweg-Inhibitor (ASI)^{3,4}**

mit **WINREVAIR®**³

Diese Zulassung basiert auf den positiven klinischen Ergebnissen der STELLAR-Studie, die Folgendes zeigte:

Neuer PAH-Therapieweg ^{1,2,3}	Primärer Endpunkt ^{1,4}	Sekundärer Endpunkt ^{1,4}
WINREVAIR® ist ein First-in-Class Aktivin-Signalweg-Inhibitor, der einen innovativen Behandlungsansatz für PAH ermöglicht³⁻⁵ 	Signifikante Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke: +40.8 Meter¹  DAS IST ETWAS MEHR ALS EIN GANZES HANDBALLFELD (95 %-KI: 28; 54; $P < 0,001$)¹	Zeit bis zum Tod oder zum ersten Ereignis einer PAH-Verschlechterung: 84% Relative Risiko-reduktion¹ (HR 0,16; 95 %-KI: 0,08; 0,35; $P < 0,001$)¹

Die ECS/ERS-Leitlinien zur pulmonalen Hypertonie empfehlen die Behandlung von PAH-Patienten in spezialisierten PH-Zentren²

Mehr erfahren

ASI: Aktivin-Signalweg-Inhibitor; **PAH:** pulmonale arterielle Hypertonie.

Referenzen: **1.** Hooper MM, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2023 Apr 20;388(16):1478-1490. **2.** Humbert M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022 Oct 11;43(38):3618-3731. **3.** WINREVAIR® Arzneimittelfachinformation verfügbar auf www.swissmedinfo.ch. Letzter Zugriff: 10.2024. **4.** Uddin N, et al. Treating Pulmonary Arterial Hypertension With Sotatercept (Initialdosis 0,3 mg pro Kilogramm Körpergewicht; Zioldosis 0,7 mg pro Kilogramm, N = 163) oder Placebo (N = 160) erhielten. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke gegenüber Baseline in Woche 24. Es wurden neun sekundäre Endpunkte hierarchisch in der folgenden Reihenfolge getestet: Verbesserung mehrerer Komponenten, Veränderung des pulmonalen Gefäßwiderstands, Veränderung der Konzentration von NTproBNP (N-terminales natriuretisches Peptid vom Typ pro-B), Verbesserung der WHO-Funktionsklasse, Zeit bis zum Tod oder bis zur klinischen Verschlechterung, French-Risiko-score und Veränderungen des Werts in den Domänen «Physical Impacts», «Cardiopulmonary Symptoms» und «Cognitive/Emotional Impacts» des Instruments «Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impacts» (PAH-SYMPACT). Alle Beurteilungen erfolgten in Woche 24, mit Ausnahme der Zeit bis zum Tod oder bis zur klinischen Verschlechterung, die beurteilt wurde, als der letzte Patient den Besuch in Woche 24 abschloss.

Nachdrucke der zitierten Literatur können angefordert werden bei dpoc.switzerland@msd.com. Bitte konsultieren Sie vor der Verordnung die vollständige Arzneimittelfachinformation auf www.swissmedinfo.ch. Es ist zu beachten, dass die Genehmigung zur Übernahme der Behandlungskosten für WINREVAIR® noch aussteht. Die Aufnahme dieser Indikation in die Spezialitätenliste (SL) des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) ist unsere Priorität.

Kurzfachinformation WINREVAIR® (Sotatercept)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen, siehe Fachinformation (WINREVAIR®) auf www.swissmedinfo.ch.

WINREVAIR®: W: Sotatercept. **I:** In Kombination mit einer Standardtherapie für die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH), zur Behandlung von PAH bei erwachsenen Patienten mit WHO-Funktionsklasse II bis III, zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und zur Verzögerung der Krankheitsprogression. **D:** Erwachsene: einmal alle 3 Wochen als subkutane Injektion in Abhängigkeit vom Körpergewicht; vor der ersten Dosis Hämoglobin-(Hb-)Wert und Thrombozytenzahl bestimmen; Anfangsdosis: 0,3 mg/kg; vor Erhöhung auf Zioldosis Dosis Hb-Wert und Thrombozytenzahl überprüfen; Zioldosis: 0,7 mg/kg alle 3 Wochen; Dosierungsanpassungen aufgrund eines Hämoglobin-Anstiegs oder einer Verminderung der Thrombozytenzahl: Hb-Wert und Thrombozytenzahl mind. vor jeder Dosis für die ersten 5 Dosen kontrollieren; Anwendung: Nach Rekonstitution als subkutane Injektion im Bereich Bauch (mind. 5 cm vom Nabel entfernt), Oberarm oder Oberschenkel verabreichen. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Wirk-/Hilfsstoffen. **WH:** Erythrozytose; schwere Thrombozytopenie; schwerwiegende Blutungen; Embryofetale Toxizität; beeinträchtigte Fertilität. **DDI:** Keine Interaktionsstudien durchgeführt. **S/S:** Schwangerschaft: Nicht empfohlen, Empfängnisverhütung; Stillen: Nicht empfohlen. **UAW (sehr häufig):** Thrombozytopenie, Schwindel, Kopfschmerzen, Epistaxis, Diarrhoe, Teleangiectasie, Ausschlag. **P:** Set mit 45mg bzw. 60mg Pulver/Durchstechflasche und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in jeweils zwei Packungen erhältlich: Packung mit 1 (bzw. 2) Durchstechflasche mit Pulver, 1 (bzw. 2) vorgefüllte Spritze mit Lösungsmittel, 1 Dosierspritze, 1 (bzw. 2) Durchstechflaschen Adapter, 1 Injektionsnadel und 4 (bzw. 8) Alkoholtupfer. **AK:** B. Z: MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftstrasse 4, 6005 Luzern, Schweiz. (V1.0); CH-SOT-00052.



MSD Merck Sharp & Dohme AG

Werftstrasse 4, 6005 Luzern

Copyright © 2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA und ihrer Tochtergesellschaften. Alle Rechte vorbehalten. CH-SOT-00068, 10/2024

Sotatercept breakthrough treatment for Pulmonary Arterial Hypertension

Results from the STELLAR study.

Hoeper MM, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2023 Apr 20;388(16):1478-1490



Sotatercept is a first-in-class fusion protein targeting a new pathway in PAH



Phase 3 results confirmed a significant improvement of exercise capacity



Sotatercept significantly improved eight out of nine secondary end points



The adverse events were generally consistent with previous studies of sotatercept

PAH is characterized by proliferative remodeling of the small pulmonary arteries and progressive luminal narrowing. **Morbidity and mortality are high, and new therapeutic approaches are needed.** Sotatercept — a first-in-class fusion protein that inhibits activins and growth differentiation factors improved pulmonary hemodynamics and exercise capacity in a phase 3 trial.

Study Design

STELLAR was a phase 3, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the **efficacy and safety of sotatercept in adults with symptomatic PAH** receiving stable background therapy for ≥ 90 days.

323 patients with PAH (WHO functional class II or III) were assigned to receive sotatercept or placebo, administered by subcutaneous injection every 21 days.

Study endpoints

The **primary endpoint** was the change in the **6-minute walk distance (6MWD) at week 24**.

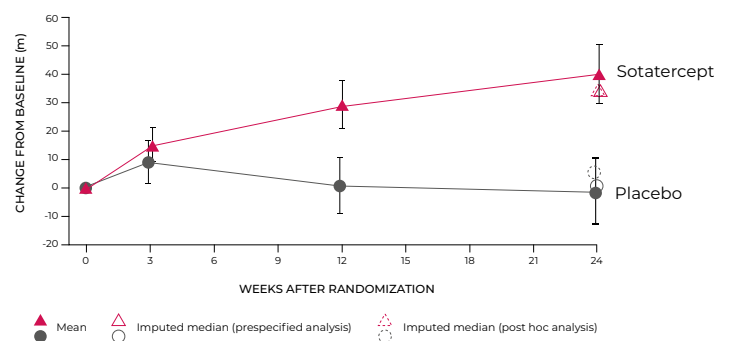
Selected secondary endpoints included*:

- ▶ Change from baseline PVR at week 24
- ▶ Change from baseline NT-proBNP levels at week 24
- ▶ Time to death or the first occurrence of a clinical worsening event (TTDCW)

Primary endpoint:

Sotatercept improved the 6MWD by more than 40 metres compared to placebo:

Change in 6-minute walk distance through week 24



	Sotatercept	Placebo
Median change in 6-minute walk distance	34.4 m (95% CI, 33.0 to 35.5)	1 m (95% CI, -0.3 to 3.5)
Hodges-Lehmann estimate of the difference in change from baseline	40.8 m (95%, 27.5 to 54.1); P<0.001	

Adapted from Hoeper MM, et al. 2023

Selected secondary endpoints

- **84% relative risk reduction** of the **time to death** or the **first occurrence of PAH worsening event** (HR 0.16; 95% CI: 0.08, 0.35; $P < 0.001$).
- **PVR reduction of -234.6 dyn.sec.cm⁻⁵** vs placebo (95% CI: -288.4, -180.8; $p < 0.001$) at week 24.
- **NT proBNP reduction of -441.6 pg/mL** vs placebo (95% CI: -573.5, -309.6; $p < 0.001$) at week 24.

Safety results

Epistaxis, telangiectasia, and dizziness were more frequent in the sotatercept group than in the placebo group.

Serious adverse events that were considered by the investigator to be related to sotatercept or placebo were infrequent (1.2% in each group).

Conclusion

In adults with pulmonary arterial hypertension receiving stable background therapy, the addition of subcutaneous sotatercept every 21 days resulted in a greater improvement in exercise capacity over a period of 24 weeks than placebo.

6MWD: 6-minute walk distance; **CI:** Confidence interval; **NT proBMP:** B-type natriuretic peptide; **PAH:** pulmonary arterial hypertension; **PVR:** pulmonary vascular resistance.

*Other secondary endpoints were: Proportion of patients achieving multicomponent improvement (MCI) from baseline at week 24; Proportion of patients who improve WHO FC from baseline at week 24; Proportion of patients who maintained or achieved a low risk score using the French risk score calculator at week 24 vs baseline; Change from baseline in the Physical Impacts Domain Score of Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact (PAH-SYMPACT) at week 24; Change from baseline in the Cardiopulmonary Symptoms Domain Score of PAH-SYMPACT at week 24; Change from baseline in the Cognitive/Emotional Impacts Domain Score of PAH-SYMPACT at week 24.

Reference

Hoeper MM, et al. Phase 3 Trial of Sotatercept for Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2023 Apr 20;388(16):1478-1490.

Reprints of cited literature can be requested at dpoc.switzerland@msd.com or the below address.



Scan the QRC to access the short prescribing information of WINREVAIR®

Before prescribing please consult the full prescribing information published on www.swissmedicinfo.ch.

Please note that WINREVAIR® is still pending reimbursement approval. The inclusion of this indication in the specialty list (SL) of the Federal Office of Public Health (BAG) is our priority.

Veröffentlichungen: Wichtigste Abstracts und Referenzen

Überblick: Eine Liste der wichtigsten Abstracts und Referenzen für alle, die sich mit der Forschung und Praxis der pulmonalen Hypertonie beschäftigen.

Bericht von Aline Locher

Die European Respiratory Society (ERS) stellt eine umfassende Sammlung offizieller Leitlinien, Stellungnahmen und technischer Standards zu verschiedenen Themen der pulmonalen Hypertonie zur Verfügung. Diese Dokumente bieten evidenzbasierte Empfehlungen, die Fachleuten im Gesundheitswesen helfen, die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie zu verbessern.

Derzeit sind mehrere ERS-Task Forces aktiv, die an der Entwicklung neuer Leitlinien und Standards arbeiten. Zudem unterstützt die ERS Mitglieder, die sich an der Erstellung dieser Dokumente beteiligen möchten, finanziell.

Für detaillierte Informationen zu den aktuellen ERS-Leitlinien und den laufenden Projekten besuchen Sie die offizielle ERS-Webseite:

Weitere Informationen

PAH von der Diagnose an mit Kombinationstherapie managen

Text: Reno Barth, Redaktion: Dr. med. Christine Mücke
Quelle: «Changing PAH patients' lives: Making the difference with shared decision-making from diagnosis», Industry Lunchtime Symposium, veranstaltet von Johnson & Johnson im Rahmen des European Respiratory Society (ERS) Congress 2024, am 8. September in Wien.

Dieser Text wurde erstellt von Rosenfluh Publikationen AG und erscheint im CongressSelection Pneumologie/Allergologie/Rheumatologie 2024. Der Bericht konnte realisiert werden mit finanzieller Unterstützung von Janssen-Cilag AG, a Johnson & Johnson company, Gubelstrasse 34, CH-6300 Zug.

Alle Rechte liegen bei Rosenfluh Publikationen AG. Jegliche weitere Verwendung bedarf der schriftlichen Zustimmung.

OPSUMIT® Fachinformation (Februar 2023) unter www.swissmedinfo.ch, hier scannen:



Für das Management der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) stehen mittlerweile zahlreiche Medikamente zur Verfügung, die über drei unterschiedliche Pathways in die Pathophysiologie der Erkrankung eingreifen. Bereits unmittelbar nach Diagnosestellung sollte eine Kombinationstherapie mit zwei dieser Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen begonnen werden, da duale Therapien im Vergleich zu Monotherapie die Chancen auf Stabilisierung oder Besserung der Erkrankung deutlich erhöhen. Neben den klinischen Parametern ist im weiteren Verlauf auch auf gute Adhärenz zu achten.

Das leitliniengerechte Management der PAH orientiert sich heute an der Stratifizierung der Patienten in Risikogruppen. Zum Zeitpunkt der Diagnose sind das die drei Strata niedriges Risiko mit einer zu erwartenden Ein-Jahres-Mortalität von weniger als 5 Prozent, mittleres (intermediate) Risiko mit 5 bis 20 Prozent Mortalität und hohes Risiko mit mehr als 20 Prozent Sterblichkeit im Jahr. Die Zuordnung zu den Risikogruppen erfolgt anhand von klinischen Parametern (Zeichen von Rechtsherzinsuffizienz, Sechs-Minuten-Gehstrecke, WHO [World Health Organization]-Funktionsklasse) sowie Biomarkern (NT-proBNP [N-terminal pro B-type natriuretic peptide], Hämodynamik etc.) (1).

Das Behandlungsziel bestehe darin, die Patienten in das Niedrigrisiko-Stratum zu bringen, so Prof. Dr. Michele D'Alto, Universität L. Vanvitelli, Neapel. Angesichts des hohen Mortalitätsrisikos einer ungünstig verlaufenden PAH muss der Erfolg der gewählten Therapie engmaschig kontrolliert werden – also nach drei bis sechs Monaten, bei Verdacht auf ungünstigen Verlauf auch bereits nach einem Monat (1). Die Schritte nach der Diagnose einer PAH heissen also: «Evaluieren Sie die Prognose Ihres Patienten. Definieren Sie gemeinsam mit dem Patienten den Therapieerfolg. Planen Sie gemeinsam die Therapie, die zu diesem Erfolg führen soll.»

«Low risk» bedeutet noch lange nicht «no risk»

Zeit ist dabei ein wichtiger Faktor. Ideal wäre eine frühe Diagnose, so D'Alto, doch diese Forderung sei oft nicht realistisch, da die meisten PAH-Patienten entweder zufällig oder wegen des Auftretens von Symptomen diagnostiziert würden. Umso wichtiger sei es, unverzüglich nach der Diagnose Massnahmen zu setzen, mit dem Ziel, ein progressives Remodelling und Rechtsherzinsuffizienz zu verhindern. Dazu betont D'Alto, dass «low risk» noch lange nicht «no risk» bedeute. Auch in der Niedrigrisiko-Gruppe versterben innerhalb von drei Jahren 10 Prozent der Patienten. Das sollte man nicht als gegeben hinnehmen und mit einem proaktiven Therapieansatz reagieren. Insbesondere Verschlechterungen in Strata mit höherem Risiko sollten vermieden werden. Im Hinblick auf die Therapieempfehlungen sei das Drei-Strata-Modell allerdings eher ein Zwei-Strata-Modell, führt D'Alto aus. Denn die aktuelle Empfehlung für die

Therapie lautet sowohl für niedriges als auch für mittleres Risiko: Zum Einsatz kommen soll grundsätzlich bereits initial eine Kombinationstherapie mit zwei Substanzen mit unterschiedlichem Wirkprinzip, also in der Regel ein Phosphodiesterase-5-Inhibitor (PDE5i) und ein Endothelin-Rezeptorantagonist (ERA). Bei hohem Risiko wird zusätzlich ein parenterales Prostacyclin-Analogon empfohlen. Die initiale Kombinationstherapie hat sich in Studien im Vergleich zur Monotherapie als deutlich überlegen erwiesen (2–5).

Der Vorteil der initialen Kombinationstherapie zeigte sich unter anderem in der OPTIMA-Studie (2), die mit dem ERA Macitentan (Opsumit®) und dem PDE5i Tadalafil durchgeführt wurde. OPTIMA war eine Phase-IV-Studie und zeigte für die initiale Kombinationstherapie ein gutes Ansprechen. Der pulmonale Gefässwiderstand (primärer Endpunkt) ging innerhalb von 16 Wochen um signifikante 47 Prozent zurück, die Sechs-Minuten-Gehstrecke verbesserte sich um 35,8 m, das NT-proBNP sank um 68 Prozent. Nach zwei Jahren waren 94 Prozent der Patienten, die initial mit Macitentan und Tadalafil behandelt worden waren, am Leben. TRITON (3) verglich in einem randomisierten Design in einer Population neudiagnostizierter PAH-Patienten eine primäre Kombinationstherapie mit Macitentan und Tadalafil mit einer primären oralen Dreifachtherapie mit Macitentan, Tadalafil sowie dem Prostacyclin-Rezeptorantagonisten Selexipag. In dieser Studie betrug das Zwei-Jahres-Überleben in der mit Macitentan und Tadalafil behandelten Gruppe 91 Prozent. Der pulmonale Gefässwiderstand (primärer Endpunkt) sank unter Macitentan und Tadalafil innerhalb von 26 Wochen um 52 Prozent, die Sechs-Minuten-Gehstrecke verbesserte sich um 56 m, das NT-proBNP ging um 75 Prozent zurück.

In der REPAIR-Studie wurden die Wirkungen einer Kombinationstherapie mit Macitentan und Tadalafil auf hämodynamische Parameter und das Remodelling des rechten Ventrikels untersucht. Dabei zeigte sich eine Zunahme des rechtsventrikulären Schlagvolumens um 12 ml. Subgruppenanalysen zeigten Vorteile für den initialen Einsatz dieser Kombination. So nahm das rechtsventrikuläre Schlagvolumen bei initialer Verwendung von Macitentan/Tadalafil um 20 ml zu, bei Monotherapie oder sequenzieller Therapie lediglich um 8 ml. Auch hinsichtlich der Reduktion des pulmonalen Gefässwiderstands war die initiale Kombinationstherapie im Vergleich zur sequenziellen Therapie die bessere Option (4). Auch für die Kombination des ERA Ambrisentan mit Tadalafil wurde im Vergleich zur gepoolten Monotherapie mit Ambrisentan oder Tadalafil eine Reduktion des Progressionsrisikos um 50 Prozent gezeigt (5). D'Alto: «Seien Sie nicht zu zurückhaltend. Behandeln Sie Ihre Patienten von Beginn an mit einer Kombinationstherapie.»

Bei Nichterreichen des Therapieziels rasch reagieren

Für das Follow-up werden gemäss Leitlinie der «European Respiratory Society» (ERS) vier Risiko-Strata definiert. Das bedeutet, dass zwischen «low risk» und «high risk» noch «intermediate low risk» und «intermediate high risk» liegen. Im Verlauf ist das Therapieziel das gleiche wie bei der initialen Behandlung, nämlich der «low risk»-Status, definiert durch die WHO-Funktionsklasse 1 oder 2, ein normales NT-proBNP sowie eine Sechs-Minuten-Gehstrecke von mindestens 440 m. Kontrollen sollten drei bis vier Monate nach Therapiebeginn sowie regelmässig im weiteren Verlauf erfolgen.

Bildgebung und Hämodynamik können wichtige Zusatzinformationen liefern. Diese zusätzlichen Untersuchungen sind insbesondere dann von Bedeutung, wenn der Therapieerfolg nicht den Erwartungen entspricht, beispielsweise, wenn es bei Patienten mit niedrigem Risiko trotz initialer Kombinationstherapie zur Progression kommt, oder wenn, ausgehend von mittlerem Risiko, kein Niedrigrisiko-Status erreicht werden kann. Studiendaten zeigen, dass hämodynamische Parameter wie eine Reduktion des pulmonalen Gefäßwiderstands um mindestens 50 Prozent gute Prädiktoren für klinisches Ansprechen sind (6). Mittels Rechts-herzkatheterisierung im Rahmen des Follow-ups sowie der Berücksichtigung der Hämodynamik wird aus dem Vier-Strata-Modell ein Sechs-Strata-Modell mit besserer Prädiktionskraft (7). Auch die Bildgebung kann zur Verbesserung der Risikostratifizierung beitragen.

Ein unverändertes Weiterführen der Therapie wird nur bei Niedrigrisiko-Status empfohlen. In allen anderen Konstellationen soll die Therapie eskaliert werden.

Medikamente wirken nur, wenn sie auch eingenommen werden

Die Voraussetzung für die Wirksamkeit aller genannten Therapien ist die Adhärenz der Patienten, wie PD Dr. Hans Klose, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, ausführt. Die Kommunikation mit den Patienten und deren Beratung seien daher essenziell. Klose: «Nach Algorithmen Medikamente verschreiben, könnte künstliche Intelligenz auch.» Werde mit einer sorgfältigen Therapie nicht das gewünschte Ziel erreicht, sei immer die Frage zu stellen, ob diese Medikamente überhaupt eingenommen würden. Adhärenzprobleme waren schon Hippokrates bekannt, der auch festhielt, dass Patienten bei Fragen nach der Medikamenteneinnahme keineswegs immer ehrlich sind. Generell sei Adhärenz bei chronischen Krankheiten weniger ausgeprägt als bei akuten. Schlechte Adhärenz führt zu Verschlechterung der Erkrankung, höherer Mortalität und höheren Kosten (8). Fehlende Adhärenz (Non-Adherence) kann beabsichtigt oder – besonders bei abnehmenden kognitiven Fähigkeiten – unbeabsichtigt sein. Bei primärer Nichtadhärenz werden die Medikamente überhaupt nicht abgeholt, sekundäre Nichtadhärenz bedeutet, dass die Medikation eigenmächtig abgesetzt wird, bei tertiärer Nichtadhärenz werden Medikamente nicht so eingenommen, wie sie verschrieben wurden. Im Fall der PAH nehmen laut verfügbaren Daten nur rund 60 Prozent der Patienten ihre Medikamente korrekt ein (9). Bei schlechter Adhärenz (< 20%) liegt die Hospitalisierungsrate von PAH-Patienten dreimal höher als bei guter (> 80%) Adhärenz (10). Weiter gibt es Hinweise auf eine dreifach erhöhte Mortalität, wenn Medikamente nicht genommen werden.

Als wichtiger Faktor für die Adhärenz hat sich die «pill burden», also die Zahl der täglich einzunehmenden Tabletten erwiesen. Ein systematischer Review zeigt, dass bei einem Regime mit einmal täglicher Einnahme die Adhärenz in fünf von sechs Studien um 21 bis 42 Prozent besser wurde als bei dreimal täglicher Einnahme (11). Im Rahmen des «7th World Symposium on Pulmonary Hypertension» in Barcelona seien auch das Problem der Adhärenz und der Einfluss von Vereinfachungen der Therapie diskutiert worden, so Klose. Fixkombinationen bewährter Medikamente könnten dabei hilfreich sein, wenn sie einmal verfügbar werden.

Alles in allem unterstreicht Klose im Einklang mit der aktuellen ERS-Guideline die Bedeutung gemeinsamer Entscheidungsfindungen zwischen Patienten und Behandler. Dies betont auch Eva Otter, Präsidentin der Patientenorganisation PHA (Pulmonary Hypertension Association) Europe, die seit mehr als 20 Jahren mit PAH lebt und sich «dank der Medikation in gutem Gesundheitszustand» befindet. Otter weist auch darauf hin, dass sich sowohl Symptome der Erkrankung als auch Nebenwirkungen der Medikamente individuell unterscheiden. Auch Lebensqualität bedeute nicht für alle Betroffenen das Gleiche. Insofern sei es vielen Patienten wichtig, in Therapieentscheidungen einbezogen zu werden. Dies erfordert allerdings einen hohen Informationsgrad auf Patientenseite. Otter: «Was wir benötigen, sind gute Gespräche mit unseren Ärzten und gutes Informationsmaterial.»

Referenzen

(Referenzen können angefordert werden):

- Humbert M et al.: 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2023 Jan 6;61(1):2200879.
- Sitbon O et al.: Initial combination therapy of macitentan and tadalafil in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2020 Sep 3;56(3):2000673.
- Chin KM et al.: Three- Versus Two-Drug Therapy for Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol. 2021 Oct 5;78(14):1393-1403.
- Vonk Noordegraaf A et al.: The REPAIR Study: Effects of Macitentan on RV Structure and Function in Pulmonary Arterial Hypertension. JACC Cardiovasc Imaging. 2022 Feb;15(2):240-253.
- Galiè N et al.: Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2015 Aug 27;373(9):834-44.
- Badagliacca R et al.: Risk Reduction and Hemodynamics with Initial Combination Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Feb 15;203(4):484-492.
- Boucly A et al.: Risk stratification refinements with inclusion of haemodynamic variables at follow-up in patients with pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2024 Sep 5;64(3):2400197.
- Osterberg L, Blaschke T: Adherence to medication. N Engl J Med. 2005 Aug 4;353(5):487-97.
- Qadus S et al.: Adherence and Discontinuation of Disease-Specific Therapies for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Cardiovasc Drugs. 2023 Jan;23(1):19-33.
- Frantz RP et al.: Medication adherence, hospitalization, and health-care resource utilization and costs in patients with pulmonary arterial hypertension treated with endothelin receptor antagonists or phosphodiesterase type-5 inhibitors. Pulm Circ. 2020 Mar 18;10(1):2045894019880086.
- Saini SD et al.: Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. Am J Manag Care. 2009 Jun 1;15(6):e22-33. CP-486454 – 11/2024

SGPH Broschüren und Gesundheitstagebuch: Unterstützung für Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie



Gesundheitstagebuch der SGPH

Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie stehen vor der Herausforderung, die Auswirkungen ihrer chronischen Erkrankung zu bewältigen. Ein effektives Selbstmanagement kann es ihnen ermöglichen, ihren Gesundheitszustand aktiv zu überwachen und notwendige Anpassungen vorzunehmen, um ihre Lebensqualität trotz Erkrankung zu erhalten.

Die Arbeitsgruppe der SGPH 'PH Nurses' hat sich zum Ziel gesetzt, das Wissen und das Selbstmanagement von Patientinnen und Patienten mit

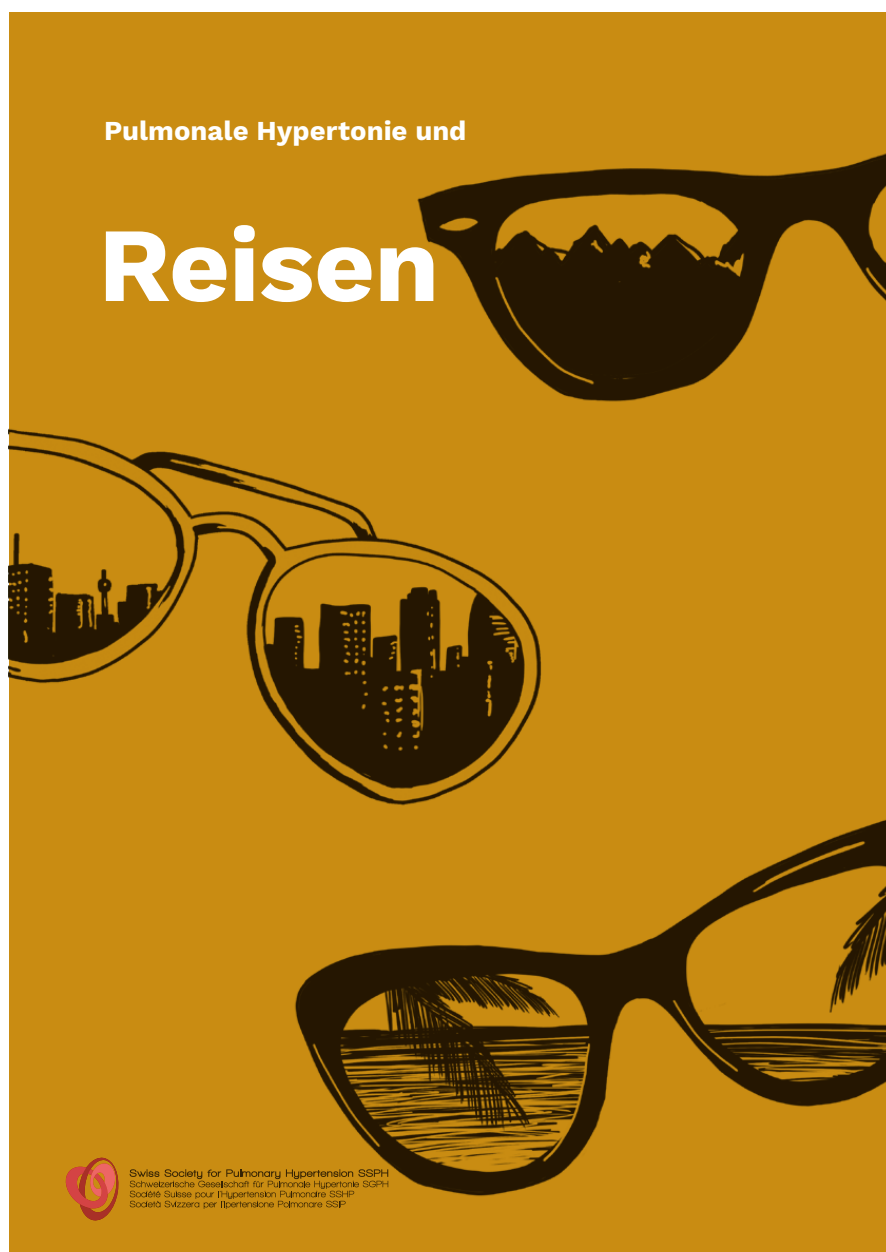
pulmonarer Hypertonie zu fördern. In diesem Zusammenhang wurden 2022 im Namen der SGPH Informationsmaterialien erstellt, darunter ein «Gesundheitstagebuch» (1) sowie zwei Broschüren zu den Themen «PH und Reisen» (2) und «PH und Diuretika» (3). Diese Materialien sind in drei Sprachen (Deutsch, Französisch und Italienisch) verfügbar.

Gesundheitstagebuch

Das SGPH Gesundheitstagebuch ermöglicht es Betroffenen, Symptome und Vitalparameter regelmässig festzuhalten und zu überwachen. Es fördert somit eine aktive Gesundheitskontrolle und kann als wertvolle Gesprächsgrundlage bei Arztbesuchen dienen. Durch das Festhalten von Mustern können Patientinnen und Patienten auch gezielt Anpassungen in ihrem Selbstmanagement vornehmen. Dies kann zu einer erhöhten Selbstwirksamkeit führen (vgl. z.B. Studie von Park LG et al. (2017)). Mit dem Gesundheitstagebuch der SGPH können Fachpersonen und Betroffene gemeinsame Entscheidungen treffen und eine patientenzentrierte Pflege sowie eine aktive und verantwortungsvolle Haltung der Betroffenen stärken.

Broschüre «PH und Diuretika»

Die Vermeidung einer Rechtsherzinsuffizienz zählt zu den zentralen Zielen der Behandlung von PH-Betroffenen. Die SGPH Broschüre «PH und Diuretika» erläutert die Anzeichen einer Rechtsherzinsuffizienz und stellt die entsprechenden präventiven Massnahmen vor. Zudem



Broschüre «PH und Reisen»



Broschüre «PH und Diuretika»

werden die Wirkungen und Nutzen von Diuretika mit praktischen Tipps sowie Informationen zu einer salzarmen Ernährung dargestellt.

Broschüre «PH und Reisen»

Da das Reisen für PH-Betroffene eine erhebliche Herausforderung darstellen kann, sammelt die SGPH Broschüre «PH und Reisen» wertvolle Ratschläge zur Reisevorbereitung und zur Vermeidung von Komplikationen während des Urlaubs. Ziel der Broschüre ist es, die Betroffenen dabei zu unterstützen, die Herausforderungen einer Reise zu bewältigen, in dem Sie wichtige Informationen finden, auf die sie zurückgreifen können, um vor und während einer Reise ein sicheres Gefühl zu erhalten.

Die Broschüren sowie das Gesundheitstagebuch können von Fachpersonen im Rahmen individueller Beratungen überreicht werden. Um einen positiven Einfluss auf die klinischen Ergebnisse zu erzielen, ist es wichtig, dass die PH-Fachkräfte sicherstellen, dass die Patientinnen und Patienten die Informationen verstanden haben und in der Lage sind, das Wissen kontinuierlich anzuwenden.

Die Broschüren können über folgende E-Mail-Adresse bestellt werden:

sgph@imk.ch

Anstehende Veranstaltungen im Bereich der pulmonalen Hypertonie

Die Veranstaltungen, die sich mit Themen der pulmonalen Hypertonie befassen, bieten Fachleuten die Möglichkeit, sich über aktuelle Entwicklungen und Forschungsergebnisse zu informieren sowie ihr Netzwerk zu erweitern.

SSP / SSTS - SSSSC
Joint Annual Meeting 2025
14.-16. Mai 2025
Palexpo Genf, Schweiz

Weitere Informationen

Weitere Informationen finden Sie auf der Webseite der SGPH / Events.

SGAIM Frühjahrskongress 2025
21.-23. Mai 2025
Congress Center Basel, Schweiz
Die Registrierung wird ab Ende Januar 2025 offen sein.

Weitere Informationen

SSC / SSCS Annual Meeting 2025
04.-06. Juni 2025
Zurich Convention Center, Schweiz
Die Registrierung wird ab Ende Januar 2025 offen sein.

Weitere Informationen

SGAIM Herbstkongress 2025
25.-26. September 2025
St. Gallen, Schweiz
Die Registrierung wird ab Mai 2025 möglich sein.

Weitere Informationen

PVRI 2025 Annual Congress 'PVRI 2025
Rio: Embracing Heterogeneity'
29. Januar - 1. Februar 2025
Windsor Convention & Expo Centre,
Rio de Janeiro

Weitere Informationen

51. Jahrestagung der Deutschen
Gesellschaft für Prävention und
Rehabilitation von Herz-Kreislauf-
erkrankungen e.V. (DGPR)
14.-15. Mai 2025
Kongresshotel Potsdam, Deutschland

Weitere Informationen

The Union World Conference
on Lung Health
12.-16. November 2024
Bali, Indonesien

Weitere Informationen

29e édition du Congrès de Pneumologie
de Langue Française
24.-25. Januar 2025
Marseille Parc Chanot | Marseille,
Frankreich

Weitere Informationen

ERS Lung Science Conference 2025
20.-23. März 2025
Estoril, Portugal | Online

Weitere Informationen

International Conference on Pulmonology and Respiratory Medicine
14.-16. Juli 2025
Rom, Italien

Weitere Informationen

Für eine umfassendere Übersicht über
bevorstehende Veranstaltungen:

Webseite der ERS / ERS Events

DAS DUETT FÜR IHRE PAH-PATIENT:INNEN¹

Yuvanci®
macitentan/tadalafil

**Macitentan + Tadalafil –
zwei bewährte Wirkstoffe in einer Tablette¹**

**NEU
ZUGELASSEN¹**

Einfach und praktisch: 1 Tablette 1× täglich^{1, 2}

Abkürzungen:

PAH: Pulmonale arterielle Hypertonie

Referenzen (Referenzen können angefordert werden):

1. Fachinformation YUVANCI®, swissmedinfo.ch, Stand Oktober 2024
2. Grünig E, et al. Randomized Trial of Macitentan/Tadalafil Single-Tablet Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension J Am Coll Cardiol. 2024

YUVANCI® Fachinformation
(Oktober 2024) unter
www.swissmedinfo.ch,
hier scannen:



Impressum

Redaktion
SGPH Newslettergroup & Administrative
Geschäftsstelle
c/o **IMK** AG, Münsterberg 1,
CH-4001 Basel
Tel. +41 61 561 53 53
ssph@imk.ch